

Tipo de artículo: Artículo de revisión

Alteraciones eritrocitarias en Pacientes con Diabetes Mellitus: Revisión sistemática

Erythrocyte Alterations in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review

Jessica Vanessa Torres Palate^{1*} , <https://orcid.org/0000-0002-9669-833X>

Lisbeth Josefina Reales Chacón² , <https://orcid.org/0000-0002-4242-3429>

Martha Cecilia Ramos Ramírez³ , <https://orcid.org/0000-0002-9931-4637>

¹ Universidad Técnica de Ambato, Ecuador. Correo electrónico: torresvanesa1997@gmail.com

² Universidad Técnica de Ambato, Ecuador. Correo electrónico: lj.reales@uta.edu.ec

³ Universidad Técnica de Ambato, Ecuador. Correo electrónico: marthacramos@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: torresvanesa1997@gmail.com

Resumen

La Diabetes Mellitus (DM) presenta una hiperglicemia que ocasiona trastornos hematológicos, por consiguiente, se presentan cambios en los eritrocitos a nivel estructural, funcional y reológicos, una de las alteraciones es la disminución de los eritrocitos, aumento en agregación y velocidad de sedimentación globular entre otros. Estos múltiples cambios de los eritrocitos pueden generar mayor viscosidad y producir una microcirculación trastornada. Una de las dificultades en pacientes con DM que presentan alteraciones eritrocitarias es la anemia por la disminución de los eritrocitos, la anemia es 2 a 3 veces más frecuentes en pacientes que presentan la patología que en aquellos que no padecen Diabetes Mellitus, además los pacientes con DM pueden presentar anemia con ausencia o presencia de nefropatías. Se encuentran dos tipos de anemia, entre ellas tenemos la anemia por enfermedades crónicas y por deficiencia de hierro. Es necesario realizar pruebas de hemoglobina glicosilada, prueba de glucosa en ayunas, para prevenir las posibles patologías que se asocian con la DM, una vez diagnosticada la DM se pueden observar las diferentes alteraciones de los eritrocitos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) mediante el microscopio electrónico de barrido y el microscopio de fuerza anatómica, también se realizan hemogramas completos y pruebas complementaria para identificar las alteraciones eritrocitaria, la anemia y los tipos de anemia que presenta la patología, esto es fundamental para minimizar las altas tasa de mortalidad. El objetivo de esta revisión es realizar una revisión bibliográfica de las Alteraciones eritrocitarias en pacientes con Diabetes Mellitus. Se realiza una revisión sistemática mediante diferentes buscadores uno de ellos es Pub Med de los últimos 15 años mediante el método PRISMA. Los resultados de las alteraciones eritrocitarias muestran cambios en la morfología de los eritrocitos presentando esferocitos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presenta esferocitos y equinocitos, la deformabilidad disminuye y aumento de la agregación. Además, pacientes con DM sin nefropatía presentan anemia por deficiencia de hierro. En conclusión, los pacientes con hiperglucemia presentan alteraciones en los eritrocitos, en la morfología, función y en la reología, para observar los cambios en los pacientes con DM2 se implementaron el microscopio de fuerza anatómica y microscopio electrónico de barrido. En un largo plazo los pacientes con DM presentan una hiperglucemia crónica que origina complicaciones en los ojos, riñón, corazón y vasos sanguíneos. Cabe recalcar que una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con DM es la anemia. Para identificarlo cambios eritrocitarios y anemia es necesario realizar pruebas de laboratorio y así evitar complicaciones.

Palabras clave: Diabetes Mellitus; Revisión sistemática; alteraciones eritrocitarias.

Abstract



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)

Diabetes Mellitus (DM) presents a hyperglycemia that causes hematological disorders, consequently, changes in erythrocytes at structural, functional and rheological level are presented, one of the alterations is the decrease of erythrocytes, increase in aggregation and erythrocyte sedimentation rate among others. These multiple changes in erythrocytes can generate greater viscosity and produce a disturbed microcirculation. One of the difficulties in patients with DM who present erythrocyte alterations is anemia due to the decrease of erythrocytes, anemia is 2 to 3 times more frequent in patients who present the pathology than in those who do not suffer from Diabetes Mellitus, in addition patients with DM can present anemia with absence or presence of nephropathies. There are two types of anemia, among them we have anemia due to chronic diseases and iron deficiency. It is necessary to perform tests of glycosylated hemoglobin, fasting glucose test, to prevent possible pathologies associated with DM, once diagnosed DM can be observed the different alterations of erythrocytes in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) by scanning electron microscopy and anatomical force microscopy, complete blood counts and complementary tests are also performed to identify erythrocyte alterations, anemia and the types of anemia presented by the pathology, this is essential to minimize the high mortality rate. The objective of this review is to carry out a bibliographic review of erythrocyte alterations in patients with Diabetes Mellitus. A systematic review was carried out using different search engines, one of them being Pub Med of the last 15 years using the PRISMA method. The results of erythrocyte alterations show changes in the morphology of erythrocytes presenting spherocytes in patients with type 1 diabetes mellitus and in patients with type 2 diabetes mellitus presenting spherocytes and echinocytes, decreased deformability and increased aggregation. In addition, patients with DM without nephropathy present iron deficiency anemia. In conclusion, patients with hyperglycemia present alterations in erythrocytes, morphology, function and rheology, to observe the changes in patients with DM2 the anatomical force microscope and scanning electron microscope were implemented. In the long term, patients with DM present chronic hyperglycemia that causes complications in the eyes, kidney, heart and blood vessels. It should be noted that one of the most frequent complications in patients with DM is anemia. To identify erythrocyte changes and anemia it is necessary to perform laboratory tests to avoid complications.

Keywords: Mellitus diabetes; Systematic review; erythrocyte abnormalities.

Recibido: 24/02/2022
Aceptado: 22/06/2022
En línea: 01/07/2022

Introducción

Los glóbulos rojos o también conocidos como eritrocitos son las células sanguíneas de mayor porcentaje en la sangre, son importantes para el transporte de oxígeno hacia los tejidos (Wang et al., 2021), las alteraciones de los eritrocitos son indispensables para establecer la gravedad de la patología, es considerado un indicador para el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1,2 gestacional y por otras procedencias como pancreatitis y el consumo de fármacos (Loyola-Leyva et al., 2019). Esta enfermedad se caracteriza por presentar niveles elevados de glucosa (hiperglucemia) causada por la ausencia de la insulina o la falta de su funcionamiento metabólico, esta hiperglucemia ocasiona alteraciones en los eritrocitos (Lee et al., 2017), (Ortega Pérez, 2021). Existe múltiples factores que pueden ocasionar la Diabetes Mellitus (DM) entre los cuales se encuentran factores genéticos, inactividad física, alimentación incorrecta, obesidad, estrés, edad y la hipertensión arterial sistémica (Leiva et al., 2018). Siendo la Diabetes Mellitus el principal problema de salud pública a nivel mundial estimándose según la Federación Internacional de Diabetes para el 2045,700 millón de pacientes con DM (Saeedi et al., 2019), en el 2021 existen 537 millones de personas que padecen la enfermedad y



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo **Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**

6.7 millones de personas fallecieron. En Latinoamérica 62 millones de individuos con DM2. En el Ecuador 1 de cada 10 personas padecen DM.

Estudios demuestran una relación entre diabetes mellitus y alteraciones eritrocitaria generando cambios en la hemoglobina glicosilada, el recuento de eritrocitos, la velocidad de sedimentación globular, la morfología, el volumen corpuscular medio, el ancho de distribución eritrocitaria, la deformabilidad, la agregación, la fluidez de la membrana de los glóbulos rojos y el estrés oxidativo (Adane et al., 2020), (Wang et al., 2021). Del mismo modo puede causar anemia en paciente con DM con nefropatía y sin nefropatía (Angelousi & Larger, 2015), (Cardozo et al., 2022), por consiguientes se generan complicaciones en el número de muertos por diabetes mellitus, los tratamientos se complican y el costo de los tratamientos se eleva (Cardozo et al., 2022), (Hernández, 2022).

Por este motivo es transcendental realizar el diagnóstico de DM, mediante la prueba de hemoglobina glicosilada, esta prueba es muy utilizada por su confiabilidad, también se puede utilizar la prueba de glucosa en ayunas, pero puede originar resultados erróneos (Cardozo et al., 2022). Asimismo, para conocer las diferentes variaciones de los eritrocitos se implementó el microscopio de fuerza atómica y microscopio electrónico de barrido para identificar cambios de los eritrocitos tanto en la forma, la función y hemorreológicos (Loyola-Leyva et al., 2018). Cabe destacar que existen técnicas de laboratorio como hemograma completo, reticulocitosis, perfil férrico, biopsia y aspiración de la médula ósea para identificar las alteraciones de los eritrocitos y los tipos de anemia (Savage & Dufour, 2017).

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática de publicaciones indexadas, para efectuar la investigación es recomendable utilizar artículos originales de estudios clínicos, investigaciones metódicas, la investigación se encuentra fundamentada por buscadores de páginas electrónicas de Google Scholar, Pub Med, Scopus, Science Direct, LILACS (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), sitios Web de la Organización Panamericana de la Salud. Las palabras claves implementadas para la investigación según Descriptores de Ciencia de las Salud (DeCS) son eritrocitos, diabetes mellitus y anemia. La indagación se realizó con una palabra o la combinación de dos palabras con y/and o o/or. Además, se incluyeron artículos publicados, artículos inéditos y comparación de estudios. Mientras que fueron excluidos de la investigación artículos incompletos, artículos realizados en animales, estudios que no tienen las variables de investigación y artículos que no están disponibles. Para llevar a cabo la selección de los artículos se establece la búsqueda en cualquier idioma, en un periodo entre finales del 2007 hasta inicios del 2022, igualmente se utilizó Preferred Reporting Items for Systematic (PRISMA) para la elección de los artículos, se hallaron 142 artículos por medio de los diferentes buscadores y sitios web, fueron



elegidos 28 para la investigación, el resto se excluyó por presentar artículos repetidos, incompletos y artículos que no tiene la variable de investigación.

Resultados y discusión

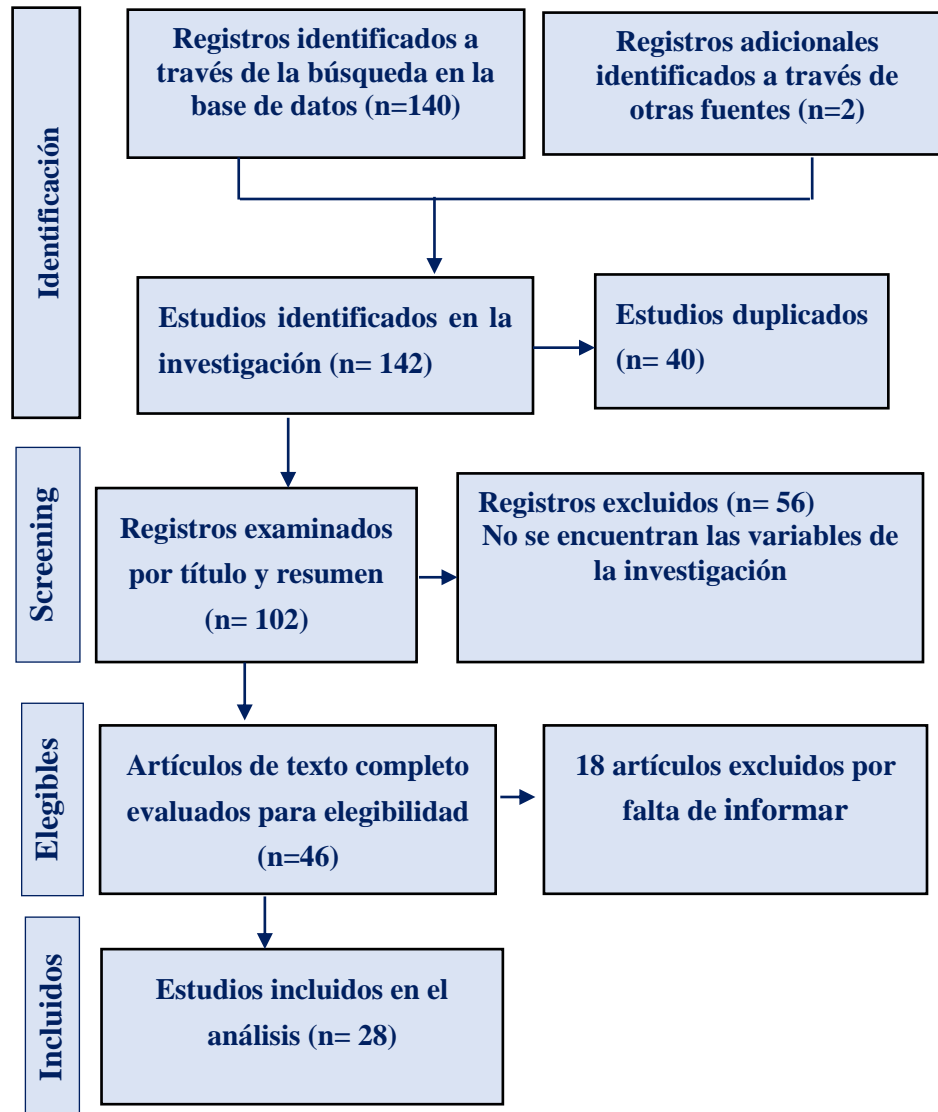


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la revisión sistemática.



En la investigación se logró obtener 140 artículos y 2 sitios web, se obtuvieron 142, de los cuales 40 fueron eliminados por estar duplicados, posteriormente se examinó el título y el tema de 102 artículos, se excluyeron 56 artículos por no poseer las variables, existen 46 artículos, pero se excluyen 18 por no tener la información suficiente y finalmente 28 artículos fueron incluidos en la investigación.

Tras realizar una revisión sistemática se encontró que los pacientes con Diabetes Mellitus(DM) presentan un incremento de carácter crónico de la glucosa, generando hiperglucemia (Ortega Pérez, 2021), al existir picos glucémicos en un corto tiempo se han encontrado complicaciones eritrocitarias (Singh et al., 2021), tales como las alteraciones morfológica, para conocer las alteraciones morfológicas se utilizó un microscopio óptico en pacientes con DM mediante un frotis de sangre periférica se visualizó esferocitos en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) y en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se encontró esferocitos y equinocitos. Además, se encuentran elevados dos parámetros del índice hematimétrico, el volumen corpuscular medio (VCM) y el ancho de distribución eritrocitaria (RDW) (Knychala et al., 2021), (Chavez, 2021).

Del mismo modo la hemorreología, permite conocer particularidades reológicas que se pueden ver a simple vista o mediante un microscopio en los vasos sanguíneos y en la sangre, las siguientes alteraciones hemorreológicas son la disminución de la deformabilidad, ocasionando una mayor agregación por variaciones del fibrinógeno, se disminuye la provisión de oxígeno y los capilares no poseen suficiente oxígeno (Arita et al., 2020), (Deng et al., 2020), (Loyola-Leyva et al., 2019), además según estudios realizados por Laurdan existe la disminución de la fluidez de la membrana de los eritrocitos (Bianchetti et al., 2021), las alteraciones de la deformabilidad, agregación y fluidez de la membrana conllevan a una mayor viscosidad de la sangre y a la formación de coágulos de la sangre semisólida por esta razón se produce problemas en la microcirculación, este problema produce un envejecimiento de las células y origina una variedad de enfermedad (Wang et al., 2021).

De igual manera otra de las alteraciones de los eritrocitos son los niveles elevados de la hemoglobina glicosilada, debido a que forman parte de la hemoglobina procedente de la glicosilación (Kuang et al., 2021). Asimismo otro de los dificultades que puede presentar es una disminución de los eritrocitos, varía a causa de la hiperglicemia puesto que la interleucina 6 se incrementa induciendo variaciones de la célula madre hematopoyética hacia la eritropoyetina además ocasiona la muerte de los eritrocitos inmaduros produciendo una descenso en el número de eritrocitos .por este motivo se origina la anemia (Adane et al., 2020). Igualmente, la velocidad de sedimentación globular se encuentra elevada en pacientes con DM (Loyola-Leyva et al., 2019). Para finalizar la elevación de la capacidad de oxígeno de los eritrocitos va a incrementar el estrés oxidativo, por esta razón se produce dificultades o anomalías en el riñón, en el sistema nervioso y en los ojos (Arita et al., 2020).



Una de las dificultades que se correlacionan con la diabetes es la anemia, se caracteriza por presentar una disminución de los eritrocitos, existe un 23% que presentan esta relación (Yamine et al., 2021). Existen dos tipos de anemia que pueden presentar los pacientes con DM, la anemia de enfermedades crónicas (ACD) o llamada anemia por inflamación presenta en el hemograma una anemia normocítica normocrómica, la anemia por deficiencia de hierro presenta una anemia microcítica (Wang et al., 2021). En el caso de DM2 existe un 20% de pacientes que padecen anemia sin variaciones en la función renal, según estudios realizados por Praveen la anemia sin nefropatía con mayor incidencia es la anemia por deficiencia de hierro (Praveen et al., 2020). Además, la anemia es considerado perjudicial afecta la ulcera de pie diabético generando múltiples complicaciones, que conlleva a la amputación de los miembros inferiores (Gezawa et al., 2019), (Polo, 2021), (Hernández, 2021).

Para minimizar las complicaciones es importante realizar un diagnóstico temprano, en pacientes con Diabetes Mellitus debido a que son considerados asintomáticos, por esta razón no se realiza pruebas de laboratorio, al pasar los años pueden existir síntomas uno de ellos es pérdida de peso, prórroga en la sanación de las heridas lo que conlleva a un diagnóstico tardío (Leiva et al., 2018). Es indispensable realizar la prueba de hemoglobina glucosilada (HbA1c), son considerada la prueba de oro para la detección de la patología, en pacientes que poseen cifras entre 5.6-6.5% son considerado prediabéticos y diabéticos con cifras $\geq 6.5\%$, otra de las pruebas de laboratorio que se implementa es la pruebas de glucosa en ayunas, es una de las más utilizadas pero puede mostrar diferencias e inconvenientes proporcionando falsos negativos (Cardozo et al., 2022). Conjuntamente para conocer los cambios eritrocitarios en pacientes con DM2, se utilizó el microscopio de fuerza atómica según Loyola para identificar cambios morfología, mecanismo y reológicos, existiendo una disminución en la altitud, dimensión y deformabilidad, asimismo el incremento de agregación, dureza y fuerza de adhesión. Además, se utiliza el microscopio electrónico de barrido para relacionar las alteraciones de los eritrocitos. Al combinar la información de los dos microscopios se puede diagnosticar y efectuar un tratamiento de forma individual (Loyola-Leyva et al., 2018).

Para tener un diagnóstico más preciso de las alteraciones eritrocitaria en pacientes con DM es necesario realizar un hemograma completo, contiene los siguientes parámetros como conteo de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, hematocrito, hemoglobina. Índices hematimétricos que se calculan mediante cálculos matemáticos para obtener la velocidad de sedimentación globular (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW), igualmente otra de las pruebas implementadas para el diagnóstico es la de reticulocitos, permite conocer el número de eritrocitos que no cumplieron con el proceso de la madurez.



Por último las pruebas especiales nos ayudan a distinguir las anemias, por ejemplo, la biopsia y la aspiración de la médula ósea se encarga de identificar el número, la dimensión, la deformación y madurez de las células, además la prueba de ferritina se encuentra disminuida lo que da como resultado una anemia por deficiencia de hierro mientras que en pacientes con anemia por enfermedad crónica el hierro sérico y la transferrina se encuentran bajos.

Conclusiones

Las alteraciones eritrocitarias son ocasionadas por la hiperglicemia que presentan los pacientes con Diabetes Mellitus por ejemplo en pacientes con DM1 se encuentran esferocitos, en pacientes con DM2 existen esferocitos y equinocitos, el volumen corpuscular medio (VCM) y el ancho de distribución eritrocitaria (RDW) se encuentran elevados, disminución en la deformabilidad y en la fluidez de la membrana de los eritrocitos, mayor agregación, incremento de la hemoglobina glicosilada, disminución de los eritrocitos, eleva la velocidad de sedimentación globular en pacientes con DM y un incremento del estrés oxidativo. Para identificar las alteraciones en pacientes con DM2 se utiliza el Microscopio de fuerza atómica, se visualizan las imágenes en nanómetros y un Microscopio electrónico de barrido nos permite visualizar de forma tridimensional las imágenes para evitar posibles complicaciones como insuficiencia renal y anemia, es recomendable realizar pruebas de hemoglobina glicosilada. Se identifican las alteraciones eritrocitarias y la anemia mediante el hemograma completo el cual incluye recuentos de las células sanguíneas, índices hematimétricos, reticulocitos, frotis de sangre periférica además se realiza biopsias y aspiración de médula ósea. Finalmente, para conocer el tipo de anemia se lleva a cabo el examen de ferritina, hierro sérico y transferrina, si se realiza un diagnóstico temprano la calidad de vida de paciente mejora, el número de personas hospitalizadas se reduce y los problemas de microcirculación se identifican con antelación.

Es importante evaluar a los eritrocitos de manera estructural, funcional y la reología en pacientes Diabetes mellitus para prevenir enfermedades y tratar las micro y macro complicaciones de esta patología.

Conflictos de intereses

Los autores no poseen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

1. Conceptualización: Jessica Vanessa Torres Palate, Lisbeth Josefina Reales Chacón, Martha Cecilia Ramos Ramírez.
2. Curación de datos: Jessica Vanessa Torres Palate.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo **Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**

3. Análisis formal: Jessica Vanessa Torres Palate, Lisbeth Josefina Reales Chacón.
4. Investigación: Jessica Vanessa Torres Palate, Lisbeth Josefina Reales Chacón.
5. Metodología: Jessica Vanessa Torres Palate, Lisbeth Josefina Reales Chacón.
6. Software: Lisbeth Josefina Reales Chacón.
7. Supervisión: Jessica Vanessa Torres Palate.
8. Validación: Jessica Vanessa Torres Palate.
9. Visualización: Jessica Vanessa Torres Palate.
10. Redacción – borrador original: Jessica Vanessa Torres Palate, Lisbeth Josefina Reales Chacón, Martha Cecilia Ramos Ramírez.
11. Redacción – revisión y edición: Jessica Vanessa Torres Palate, Lisbeth Josefina Reales Chacón, Martha Cecilia Ramos Ramírez.

Financiamiento

La investigación no requirió fuente de financiamiento externo.

Referencias

- Adane, T., Getaneh, Z., & Asrie, F. (2020). Red blood cell parameters and their correlation with renal function tests among diabetes mellitus patients: a comparative cross-sectional study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 3937. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7591059/>
- Angelousi, A., & Larger, E. (2015). Anaemia, a common but often unrecognized risk in diabetic patients: a review. *Diabetes & metabolism*, 41(1), 18-27. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1262363614001098>
- Arita, T., Maruyama, T., Yokoyama, T., Hieda, M., Fukata, M., Fujino, T., . . . Akashi, K. (2020). Impaired deformability and association with density distribution of erythrocytes in patients with type 2 diabetes mellitus under treatment. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 76(1), 73-83. <https://content.iospress.com/articles/clinical-hemorheology-and-microcirculation/ch200873>
- Bianchetti, G., Viti, L., Scupola, A., Di Leo, M., Tartaglione, L., Flex, A., . . . Maulucci, G. (2021). Erythrocyte membrane fluidity as a marker of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*, 51(5), e13455. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13455>



- Cardozo, G., Pintarelli, G. B., Andreis, G. R., Lopes, A. C. W., & Marques, J. L. B. (2022). Use of Machine Learning and Routine Laboratory Tests for Diabetes Mellitus Screening. *BioMed research international*, 2022. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2022/8114049/>
- Deng, Y., Papageorgiou, D. P., Li, X., Perakakis, N., Mantzoros, C. S., Dao, M., & Karniadakis, G. E. (2020). Quantifying fibrinogen-dependent aggregation of red blood cells in type 2 diabetes mellitus. *Biophysical journal*, 119(5), 900-912. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349520305907>
- Gezawa, I. D., Ugwu, E. T., Ezeani, I., Adeleye, O., Okpe, I., & Enamino, M. (2019). Anemia in patients with diabetic foot ulcer and its impact on disease outcome among Nigerians: Results from the MEDFUN study. *PLoS One*, 14(12), e0226226. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0226226>
- Knychala, M. A., Garrote-Filho, M. d. S., Batista da Silva, B., Neves de Oliveira, S., Yasminy Luz, S., Marques Rodrigues, M. O., & Penha-Silva, N. (2021). Red cell distribution width and erythrocyte osmotic stability in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(5), 2505-2516. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/jcmm.16184>
- Kuang, L., Li, W., Xu, G., You, M., Wu, W., & Li, C. (2021). Systematic review and meta-analysis: influence of iron deficiency anemia on blood glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Annals of Palliative Medicine*, 10(11), 11705-11713. <https://europepmc.org/article/med/34872295>
- Lee, S., Park, H., Kim, K., Sohn, Y., Jang, S., & Park, Y. (2017). Refractive index tomograms and dynamic membrane fluctuations of red blood cells from patients with diabetes mellitus. *Scientific reports*, 7(1), 1-11. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-01036-4>
- Leiva, A.-M., Martínez, M.-A., Petermann, F., Garrido-Méndez, A., Poblete-Valderrama, F., Díaz-Martínez, X., & Celis-Morales, C. (2018). Factores asociados al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en Chile. *Nutricion hospitalaria*, 35(2), 400-407. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000200400
- Loyola-Leyva, A., Loyola-Rodríguez, J. P., Atzori, M., & González, F. J. (2018). Morphological changes in erythrocytes of people with type 2 diabetes mellitus evaluated with atomic force microscopy: A brief review. *Micron*, 105, 11-17. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968432817303517>
- Loyola-Leyva, A., Loyola-Rodríguez, J. P., Terán Figueroa, Y., González, F. J., Atzori, M., & Barquera Cervera, S. (2019). Altered erythrocyte morphology in Mexican adults with prediabetes and type 2 diabetes mellitus evaluated by scanning electron microscope. *Microscopy*, 68(3), 261-270. <https://academic.oup.com/jmicro/article-abstract/68/3/261/5375835>



- Ortega Pérez, R. J. (2021). Utilidad del nivel fibrinógeno sérico como predictor de hemorragia posparto. Resultante materno Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Graduados]. <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/61526/1/CD%20220-%20ORTEGA%20PEREZ%2C%20RICKY%20JHAN.pdf>
- Praveen, M., Jain, N., Raizada, N., Sharma, S., Narang, S., & Madhu, S. (2020). Anaemia in patients with type 2 diabetes mellitus without nephropathy is related to iron deficiency. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(6), 1837-1840. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120303702>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., . . . Ogurtsova, K. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822719312306>
- Savage, S. A., & Dufour, C. (2017). Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Seminars in hematology*,
- Singh, Y., Chowdhury, A., Dasgupta, R., & Majumder, S. K. (2021). The effects of short term hyperglycemia on human red blood cells studied using Raman spectroscopy and optical trap. *European Biophysics Journal*, 50(6), 867-876. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00249-021-01541-5>
- Wang, Y., Yang, P., Yan, Z., Liu, Z., Ma, Q., Zhang, Z., . . . Su, Y. (2021). The relationship between erythrocytes and diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2021. <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2021/6656062/>
- Yamine, K., Hayek, F., & Assi, C. (2021). Is there an association between anemia and diabetic foot ulcers? A systematic review and meta-analysis. *Wound Repair and Regeneration*, 29(3), 432-442. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/wrr.12902>
- Hernández, NB, Caballero, EG, Cruzaty, LEV, Chávez, WO, Huarac, CFP, & Chamorro, SLC (2022). Estudio Teórico de la NeutroÁlgebra Generada por la Función Combinante en Prospector y Algunas Notas Pedagógicas. En *Teoría y Aplicaciones de NeutroÁlgebras como Generalizaciones de Álgebras Clásicas* (págs. 116-140). IGI Global.
- Chavez, W. O., Ortega, F. P., Perez, J. K. V., Zuniga, E. J. D., & Rivera, A. R. P. (2021). Modelo ecológico de Bronferbrenner aplicado a la pedagogía, modelación matemática para la toma de decisiones bajo incertidumbre: de la lógica difusa a la lógica plitogénica. *Infinite Study*.



- Polo, A. E. A., Chávez, W. O., Cutipa, W. A. Q., & Vilcanqui, B. M. (2021). Motivación y desarrollo de habilidades en Investigación Formativa: Un análisis desde la Estadística Neutrosófica. *Infinite Study*.
- Hernández, N. B., Vázquez, M. Y. L., Caballero, E. G., Cruzaty, L. E. V., Chávez, W. O., & Smarandache, F. (2021). A new method to assess entrepreneurship competence in university students using based on plithogenic numbers and SWOT analysis. *International Journal of Fuzzy Logic and Intelligent Systems*, 21(3), 280-292.

