



Método para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Method for the evaluation of Smith-Lemli-Opitz Syndrome

Lenin Josué Arcos Ortiz¹, Nelany Alejandra Guerrero Robalino², and Nancy Yolanda Urbina Romo³

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador; leninao50@uniandes.edu.ec

² Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador; ua.nelanygr38@uniandes.edu.ec

³ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador; ua.nancyur26@uniandes.edu.ec

Resumen. El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) es un síndrome congénito de anomalía múltiple y deterioro cognitivo, causado por una deficiencia en la enzima 7-DHC reductasa. El grado de cumplimiento de un indicador congénito se expresa mediante una relación directa del desempeño de neutralidad representando un dominio de valores neutrosóficos para modelar la incertidumbre. La presente investigación describe una solución a la problemática planteada mediante el desarrollo de un método para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. El SLOS, causado por mutaciones en el gen DHCR7, presenta variabilidad fenotípica, malformaciones múltiples y discapacidad intelectual. No tiene cura, y la suplementación con colesterol es de eficacia limitada. La revisión destaca la necesidad de diagnóstico prenatal preciso y nuevas intervenciones terapéuticas, como estatinas y antioxidantes, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras Claves: Método para la recomendación, números neutrosóficos, SLOS, Etiología, Manifestaciones clínicas, Diagnóstico, Tratamiento.

Abstract. Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) is a congenital syndrome of multiple anomalies and cognitive impairment caused by a deficiency in the enzyme 7-DHC reductase. The degree of compliance with a congenital indicator is expressed by a direct relationship of neutrality performance representing a domain of neutrosophic values to model uncertainty. The present investigation describes a solution to the problem posed by the development of a method for the evaluation of Smith-Lemli-Opitz syndrome. SLOS, caused by mutations in the DHCR7 gene, presents phenotypic variability, multiple malformations and intellectual disability. There is no cure, and cholesterol supplementation is of limited efficacy. The review highlights the need for accurate prenatal diagnosis and new therapeutic interventions, such as statins and antioxidants, to improve the quality of life of patients.

Keywords: Method for recommendation, neutrosophic numbers, SLOS, Etiology, Clinical manifestations, Diagnosis, Treatment.

1 Introducción

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) es un síndrome congénito de anomalía múltiple/deterioro cognitivo causado por una anomalía en el metabolismo del colesterol resultante de la deficiencia de la enzima 7-deshidrocolesterol (7-DHC) reductasa. Se caracteriza por restricción del crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia, discapacidad intelectual de moderada a grave y múltiples malformaciones mayores y menores. Las malformaciones incluyen rasgos faciales distintivos, paladar hendido, defectos cardíacos, genitales externos subdesarrollados en los hombres, polidactilia postaxial y 2-3 sindactilia de los dedos de los pies. A pesar de que el espectro clínico es amplio, se han descrito individuos con desarrollo normal y sólo malformaciones menores [1, 57].

Actualmente no existe cura para SLOS, siendo la suplementación con colesterol principalmente una terapia bioquímica de evidencia limitada [2].

Existe una discrepancia entre la incidencia esperada de SLOS según la frecuencia de portadores y la incidencia

observada de la enfermedad. La incidencia observada es de 1/26.500, frente a una tasa esperada de 1/3.906 [3]. Las poblaciones blancas tienen una frecuencia de portadores del 1% al 2%. Las discrepancias entre la incidencia y el número de casos esperados se atribuyen a la muerte intrauterina en los casos graves y a la falta de diagnóstico en los casos leves [4, 55].

El síndrome se describió por primera vez en 1964, se encontraron niveles bajos de colesterol y altos de 7 - deshidrocolesterol en pacientes con SLOS, lo que indica una posible deficiencia de 7 - deshidrocolesterolreductasa (7 - DHCR). En consecuencia, se identificaron mutaciones causantes en el gen DHCR7. Hasta la fecha se han descrito 218 variantes del gen DHCR7 (HGMD professional, junio 2019); la mutación del sitio de empalme c.964 - 1G > C (antiguo nombre IVS8 - 1G > C) en el intrón 8 es, con diferencia, el alelo mutante (nulo) más común en SLOS [5, 58].

La problemática principal radica en la alta frecuencia de portadores de variantes de DHCR7 en diversas poblaciones, especialmente entre los caucásicos, en contraste con la menor prevalencia de pacientes diagnosticados con SLOS. Esta discrepancia se atribuye a la muerte intrauterina en los casos más graves y a la falta de diagnóstico en los casos más leves. Además, la variabilidad fenotípica y la gravedad de las manifestaciones clínicas complican el diagnóstico y manejo del síndrome.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es sintetizar el conocimiento actual sobre el SLOS, abarcando aspectos clave como la etiología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y la genética implicada de este síndrome. Esta revisión pretende proporcionar una visión integral que facilite una mejor comprensión del SLOS y contribuya a mejorar las estrategias de diagnóstico y manejo clínico de los pacientes afectados.

A partir del análisis antes expuesto, es posible modelar el fenómeno para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz como un problema de toma de decisión multicriterio [6, 7]. Formalmente se representa como:

- Un conjunto de alternativas que representan los pacientes objetos de análisis $A = \{A_1, \dots, A_n\}$, $n \geq 2$ que se encuentran caracterizados por:
- Un conjunto de criterios que influyen en la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz $C = \{C_1, \dots, C_m\}$, $m \geq 2$;

2 Materiales y métodos

Los problemas de toma de decisiones pueden ser clasificados según las variables que intervienen en el proceso. Se pueden clasificar mediante un ambiente monocriterio o multicriterio [8-10]. Para un ambiente monocriterio existe una sola variable que determina el comportamiento sobre el procesamiento de las alternativas, por lo tanto existe una implicación directa [11-13]. Se cumple la condición que $p \rightarrow q$, para todo valor que tome la variable objeto de estudio, el resultado implicará positiva o negativamente el valor del objetivo o alternativa [14-16] [54].

Los operadores de agregación representan un método de inferencia en el que sus funciones matemáticas son utilizadas en los procesos de toma de decisiones [17], [18], [19],[20] y combinan valores (x, y) en un dominio D y devuelven un valor único.

Dentro de los principales operadores para la agregación de información se encuentra la media aritmética y media ponderada [14-16], tal como se define a continuación:

Definición 1. Un operador WA tiene asociado un vector de pesos V , con $v_i \in [0,1]$ y $\sum_1^n v_i = 1$, expresado de la siguiente forma:

$$WA(a_1, \dots, a_n) = \sum_{i=1}^n v_i a_i \quad (1)$$

Donde v_i representa la importancia de la fuente a_i .

Un operador de agregación de información *Ordered Weighted Averaging*, (OWA por sus siglas en Inglés), Media Ponderada Ordenada propuesto por [21], permite unificar los criterios clásicos de decisión de incertidumbre en una expresión [22].

2.1 Números Neutrosóficos de Valor Único

La neutrosofía consiste en la representación de la neutralidad, fue propuesta por Smarandache [23]. Representa las bases para una serie de teorías matemáticas que generalizan las teorías clásicas y difusas tales como los conjuntos neutrosóficos y la lógica neutrosófica [24, 59].

La definición original de valor de verdad en la lógica neutrosófica es mostrado a continuación [25], [26, 60]:

sean $N = \{(T, I, F) : T, I, F \subseteq [0, 1]\}$, una valuación neutrosófica es un mapeo de un grupo de fórmulas proporcionales a N , esto es que por cada sentencia p se tiene:

$$v(p) = (T, I, F) \quad (2)$$

Con el propósito facilitar la aplicación práctica a problema de toma de decisiones y de la ingeniería se realizó la propuesta de los conjuntos Neutrosóficos de Valor Único (SVN) [27], [55] los cuales permiten el empleo de variables lingüísticas [28] lo que aumenta la interpretabilidad en los modelos de recomendación y el empleo de la indeterminación [29, 30].

Sea X un universo de discurso. Un SVN sobre X es un objeto de la forma.

$$A = \{ \langle x, u_A(x), r_A(x), v_A(x) \rangle : x \in X \} \quad (3)$$

donde $u_A(x) : X \rightarrow [0,1]$, $r_A(x) : X \rightarrow [0,1]$ y $v_A(x) : X \rightarrow [0,1]$ con $0 \leq u_A(x) + r_A(x) + v_A(x) \leq 3$ para todo $x \in X$. El intervalo $u_A(x), r_A(x)$ y $v_A(x)$ denotan las membrecías a verdadero, indeterminado y falso de x en A , respectivamente. Por cuestiones de conveniencia un número SVN será expresado como $A = (a, b, c)$, donde $a, b, c \in [0,1]$, y $a + b + c \leq 3$

3 Método para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

En la presente sección se describe el funcionamiento del modelo matemático para la toma de decisiones para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Se presentan las características generales que facilitan la comprensión de la propuesta. [61, 62]

El método para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, está diseñado para gestionar el flujo de trabajo del proceso de inferencia en general, realiza tres subprocesos: entrada, procesamiento y salida de información. La Figura 1 muestra un esquema que ilustra el funcionamiento general del método.

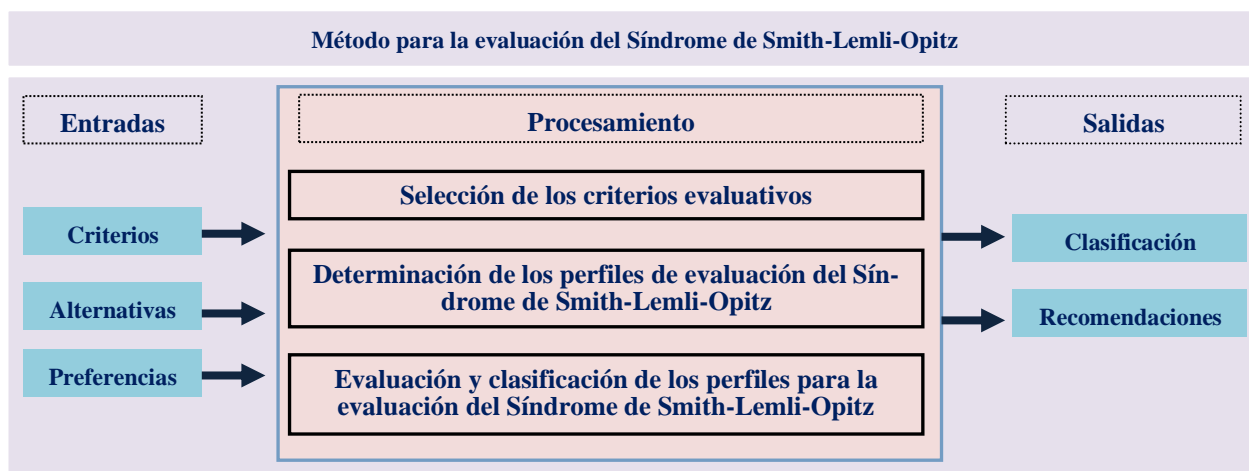


Figura 1: Esquema general del funcionamiento del método.

3.1 Descripción de las etapas del método

La entrada de información permite la introducción de los diferentes datos que son necesarios en el proceso de toma de decisiones. Los datos representan la principal fuente de información a ser utilizada en la etapa de procesamiento. En la propuesta, existen datos introducidos por el usuario tales como: caracterización de perfiles para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz y las alternativas objeto de decisión del proceso de inferencia.

El procesamiento de información representa la capacidad del método para ejecutar cálculos matemáticos a partir de un método de inferencia utilizado que ejecuta una secuencia de operaciones. El procesamiento es la característica que permite la transformación de datos almacenados en información organizada con un objetivo específico.

La salida de información garantiza la representación del resultado generado a partir del procesamiento realizado. Permite devolver el comportamiento de las alternativas a partir del proceso de inferencia realizado mediante las variables objeto de estudio.

3.2 Flujo de trabajo del método

El flujo de trabajo describe la interacción de las diferentes entidades que intervienen en el método, garantiza la representación de términos lingüísticos y la indeterminación mediante números SVN. El flujo de trabajo está compuesto por cuatro actividades (identificación de los criterios para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, determinación del perfil de Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, evaluación y clasificación, recomendaciones)

que soportan el proceso de toma de decisiones del método [31-33] [54]. A continuación se describen las diferentes actividades:

Identificación de los criterios: los criterios son el conjunto de características que describe la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, representan la base de indicadores evaluativos sobre el cual se conforma el perfil de los medicamentos C_i .

Determinación del perfil para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: el perfil se obtiene de forma directa mediante criterios de expertos.

$$F_{a_j} = \{v_1^j, \dots, v_k^j, \dots, v_l^j\}, j = 1, \dots, n \quad (4)$$

Las valoraciones del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz dentales a_j , serán expresadas utilizando la escala lingüística S , $v_k^j \in S$ donde $S = \{s_1, \dots, s_g\}$ es el conjunto de términos lingüísticos definidos para evaluar la característica c_k utilizando los números SVN. La descripción de las características está asociada al conjunto de medicamentos que representan las alternativas del proceso [34, 35, 55].

$$A = \{a_1, \dots, a_j, \dots, a_n\} \quad (5)$$

Evaluación y clasificación: para la evaluación y clasificación de los perfiles para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz mediante números SVN [36, 37], se tiene:

Sea

$A^* = (A_1^*, A_2^*, \dots, A_n^*)$ sea un vector de números SVN,

tal que:

$$A_j^* = (a_j^*, b_j^*, c_j^*),$$

$j=(1,2, \dots, n)$,

$B_i = (B_{i1}, B_{i2}, \dots, B_{im})$ ($i = 1,2, \dots, m$), sean m vectores de n SVN números.

tal que y $B_{ij} = (a_{ij}, b_{ij}, c_{ij})$ ($i = 1,2, \dots, m$), ($j = 1,2, \dots, n$) entonces la distancia euclidiana es definida como.

Las B_i y A^* resulta [37]:

$$d_i = \left(\frac{1}{3} \sum_{j=1}^n \left\{ (|a_{ij} - a_j^*|)^2 + (|b_{ij} - b_j^*|)^2 + (|c_{ij} - c_j^*|)^2 \right\} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (6)$$

($i = 1,2, \dots, m$)

A partir de esta distancia euclidiana se puede definir una medida de similitud [38], [28]. En la medida en que la alternativa se A_i se encuentra más semejante perfil para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (s_i) mejor será esta, permitiendo establecer un orden entre alternativas [39, 40].

La obtención de las preferencias de las alternativas se hace a partir de la evaluación que se obtiene del comportamiento de los indicadores donde:

$$A_i [F_{a_j}] = [Pre_y] \quad (10)$$

Para cada alternativa A que posee un perfil F_{a_j} se le hace corresponder un conjunto de preferencias Pre_y que una sobre el comportamiento del medicamento, donde:

$[Pre_y]$: es el arreglo resultante como preferencia de las alternativas respecto a un conjunto de indicadores $Pre \in \mathbb{N}, [0,1]$. El valor de Pre_y .

Para el proceso de inferencia sobre la recomendación de medicamento se parte de:

$$A_i = [Pre_y, W_z] \quad (11)$$

Donde:

Pre_y : representa el conjunto de preferencia sobre A_i .

W_z : representa el vector de peso referido por z .

El proceso de evaluación se realiza mediante el método multicriterio WA [41, 42]. El conjunto de recomendaciones están asociadas al resultado obtenido en la evaluación a partir del cual es calculada la similitud entre el perfil de análisis y los perfiles para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz almacenados que son ordenada de acuerdo a la similitud obtenida. La mejor evaluación será aquella que mejor satisfaga las necesidades del perfil con mayor similitud.

4 Resultados y discusión

La presente sección describe un ejemplo para demostrar la aplicabilidad del método para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. El ejemplo presenta los elementos fundamentales sintetizados para facilitar la comprensión de los lectores. [58, 59]

Para aplicar del método multicriterio WA, se estructuran los criterios evaluativos del problema y las alternativas objeto de estudio. A partir del comportamiento de los indicadores se obtienen las preferencias para evaluar las alternativas y realizar el proceso de clasificación. El objetivo es evaluar las preferencias sobre los indicadores para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, los criterios evaluativos son representados por los principales indicadores de decisión.

Los expertos expresan la valoración del cumplimiento de los criterios mediante la valoración neutrosófica. Los atributos se formulan en la escala lingüística presentada en la Tabla 1, sustituyendo sus términos lingüísticos equivalentes.

Tabla 1: Términos lingüísticos empleados [37].

Término lingüístico	Números SVN
Extremadamente buena (EB)	(1,0,0)
Muy muy buena (MMB)	(0.9, 0.1, 0.1)
Muy buena (MB)	(0.8,0,15,0.20)
Buena (B)	(0.70,0.25,0.30)
Medianamente buena (MDB)	(0.60,0.35,0.40)
Media (M)	(0.50,0.50,0.50)
Medianamente mala (MDM)	(0.40,0.65,0.60)
Mala (MA)	(0.30,0.75,0.70)
Muy mala (MM)	(0.20,0.85,0.80)
Muy muy mala (MMM)	(0.10,0.90,0.90)
Extremadamente mala (EM)	(0,1,1)

El problema es modelado mediante el conjunto de pacientes que en los que se evalúa el Síndrome de Smith-Lemli-Opitz que representan las alternativas tal como se refiere a continuación:

$$A = \{a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, a_6, a_7\}$$

Que son descritos por el conjunto de atributos que representan los criterios para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz:

$$C = \{c_1, c_2, c_3, c_4, c_5, c_6, c_7, c_8\}$$

Donde:

- c_1 Confirmación genética
- c_2 Niveles de colesterol y 7-dehidrocolesterol (7-DHC):
- c_3 Características faciales dismórficas
- c_4 Malformaciones congénitas
- c_5 Retraso en el desarrollo psicomotor
- c_6 Trastornos de comportamiento y funciones cognitivas
- c_7 Alteraciones gastrointestinales y alimentación
- c_8 Crecimiento y desarrollo físico

La figura 2 muestra la vista de datos utilizadas para el presente caso de estudio.

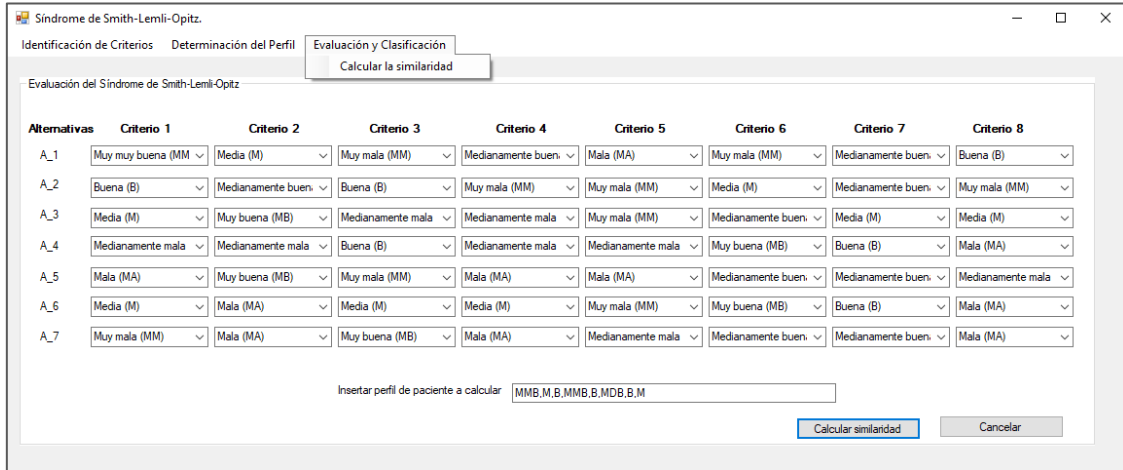


Figura 2: Vista de datos almacenados de para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

Si un miembro del personal médico u_e , desea recibir las recomendaciones del modelo, deberá proveer información al mismo expresando sus preferencias. En este caso:

$$P_e = \{MMB, M, B, MMB, B, MDB, B, M\}$$

El siguiente paso del ejemplo, es el cálculo de la similitud entre el perfil para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

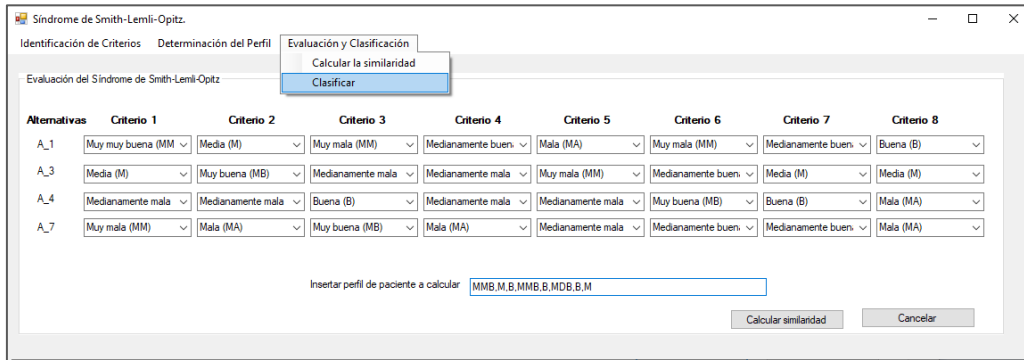


Figura 3: Similitud entre el caso de análisis y los perfiles para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

Para el proceso de generación de recomendaciones, se recomiendan aquellos que más se acerquen al perfil de persona con Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, posteriormente se realiza un ordenamiento de los perfiles.

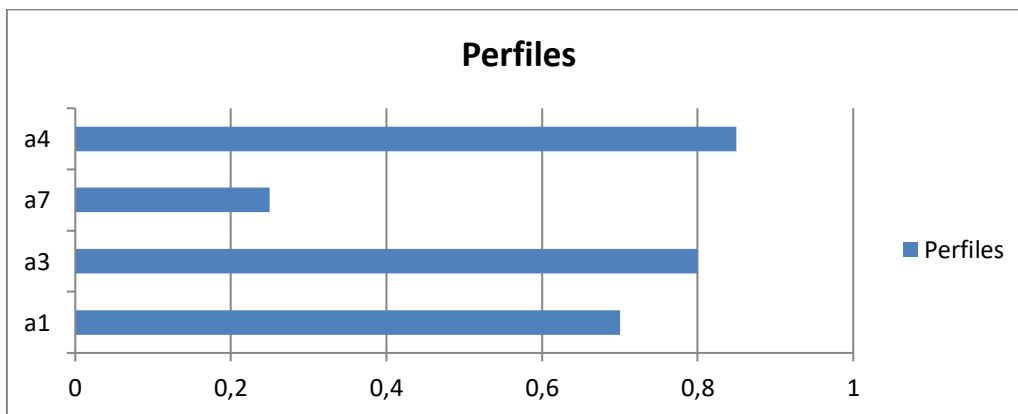


Figura 4: Ordenamiento de los perfiles de personas con Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

A partir de esta comparación, los perfiles para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz son ordenados a continuación.

$$\{a_4, a_3, a_1\}$$

El modelo propuesto recomendará los dos factores más cercanos. Las recomendaciones están formadas por:

$$a_4$$

A partir del resultado, el perfil que mejor evaluación posee para representar la propuesta de evaluación óptima es a_4 .

5 Discusión

SLOS es un trastorno metabólico congénito que sigue un patrón de herencia autosómico recesivo. La afección es causada por una mutación en el gen que codifica DHCR-7, que mapea la ubicación del cromosoma 11q13. Las mutaciones sin sentido se observan con mayor frecuencia en el 87,6 % de los casos. Hay 12 mutaciones recurrentes responsables de SLOS, de las cuales la más común en los Estados Unidos es c.964-1G>C; sin embargo, se han descrito 218 variantes [5, 56].

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz grave (SLOS) se caracteriza por restricción del crecimiento prenatal y postnatal, microcefalia, discapacidad intelectual moderada a grave y múltiples malformaciones mayores y menores, incluyendo rasgos faciales característicos, paladar hendido, encías anormales, defectos cardíacos, hipospadias, genitales ambiguos (falta de masculinización de los genitales masculinos), polidactilia postaxial y sindactilia de 2 a 3 dedos. Los individuos con formas más leves pueden tener solo características faciales sutiles, hipotonía, sindactilia de 2 a 3 dedos y discapacidad intelectual leve o nula. Se observa variabilidad clínica incluso dentro de las familias, ya que se ha informado de hermanos con SLOS con problemas médicos y de desarrollo de diferentes grados. [60]

Las características craneofaciales clásicas de SLOS incluyen microcefalia, estrechamiento bitemporal, ptosis, raíz nasal corta, narinas antevertidas y micrognatia. Además, la mayoría de los pacientes tienen sindactilia de 2/3 de los dedos de los pies [43].

Con menos frecuencia, hipertelorismo, cataratas, extremidades cortas, hidrocefalia, lisencefalia, anomalías del sistema nervioso central como agenesia del cuerpo calloso, defecto septal atrial/ventricular, anomalías cardíacas como conducto arterioso persistente, anomalías del desarrollo pulmonar. (pulmón único), estenosis pilórica hipertrofica, Hirschsprung, se pueden observar patologías gastrointestinales como hiperplasia de células de los islotes pancreáticos, patologías de la glándula suprarrenal y hoyuelos sacros [44, 54].

El diagnóstico prenatal de SLOS es un desafío debido a la variación en la presentación fenotípica. Cuando se identifican múltiples anomalías en la ecografía, se deben ofrecer pruebas adicionales para este trastorno si el paciente desea pruebas invasivas. Generalmente, se puede considerar SLOS en el diagnóstico diferencial cuando se observan anomalías en la ecografía y se establece un cariotipo fetal normal. Sin embargo, la mayoría de los casos de diagnóstico prenatal de SLOS surgen después de que la pareja ya tiene un hijo afectado. Las pruebas fetales se pueden realizar mediante CVS o amniocentesis para pruebas de ADN para detectar mutaciones familiares conocidas o para análisis bioquímicos. Casi todos los tejidos de un feto afectado mostrarán una elevación de 7-DHC. [55, 61]

El diagnóstico de SLOS se basa en la sospecha clínica y la detección temprana de niveles elevados de 7-DHC. La disminución de la actividad de la enzima 7-DHC reductasa da como resultado la incapacidad de convertir 7-DHC en colesterol, lo que resulta en un aumento de 7-DHC. Si bien la mayoría de las personas también tienen hipocolesterolemia, no siempre es útil para el diagnóstico, ya que aproximadamente el 10 % de las personas afectadas tienen niveles de colesterol normales, particularmente cuando las personas son mayores o tienen un fenotipo más leve [45].

En la actualidad, no existe ningún fármaco específico disponible para tratar el SLOS. Un defecto en la vía de biosíntesis del colesterol llevó a la recomendación obvia de suplementar la dieta con colesterol como primera terapia para tratar a los pacientes con SLOS. Además, se ha sugerido el uso de estatinas (simvastatina, en particular) junto con el colesterol dietético. La elección de simvastatina se basa en que es una de las estatinas más lipófilas disponibles y, por lo tanto, la que tiene más probabilidades de cruzar la barrera hematoencefálica para ejercer los efectos deseados en el cerebro [46, 62].

Según las anomalías bioquímicas conocidas de SLOS, un tratamiento "ideal" sería aquel que hipotéticamente pueda corregir estas anomalías bioquímicas muy temprano, tal vez durante el desarrollo de un feto afectado. Específicamente, un enfoque de tratamiento prenatal de este tipo necesitaría generar dos efectos para que sea probablemente beneficioso: aumentar los niveles de colesterol total en el plasma del feto en desarrollo y, al mismo tiempo, disminuir los niveles de sus precursores tóxicos, como 7DHC y 8DHC. Desafortunadamente, sin embargo,

un enfoque de intervención prenatal de este tipo no está disponible actualmente para SLOS, lo que hace que la intervención posnatal temprana sea la siguiente mejor opción terapéutica factible en este momento.

No obstante, debido a que el desarrollo neuronal y conductual continúa ocurriendo durante los primeros cinco años de vida, con una modulación continua por el entorno externo, las intervenciones que aumentan los niveles de colesterol o disminuyen los niveles de 7DHC en bebés con SLOS, o ambas, podrían mejorar o retrasar la aparición de estas anomalías cognitivas y neuroconductuales [47].

Los oxisteroles derivados del 7-DHC probablemente contribuyan a la fisiopatología de la enfermedad y, por lo tanto, el tratamiento con antioxidantes podría ser beneficioso debido al alto estrés oxidativo [48]. Las malformaciones del desarrollo en SLOS pueden deberse a la pérdida de función de las proteínas hedgehog, ya que el colesterol también interactúa con ellas. Además del agotamiento del colesterol, la disfunción de la 7-DHC reductasa conduce a la acumulación del precursor altamente reactivo 7-DHC [49].

La disregulación del metabolismo del colesterol induce un estado reactivo en los astrocitos y la microglía Dhcr7, caracterizado por cambios tanto morfológicos como transcripcionales. La biosíntesis del colesterol glial es fundamental para la supresión de la gliosis reactiva, con relevancia tanto para los trastornos de la biosíntesis del colesterol como para las enfermedades neurológicas. Trabajos previos identificaron un deterioro directo del crecimiento de neuritas y la formación de sinapsis cuando la biosíntesis de colesterol se interrumpió solo en astrocitos, lo que resalta aún más la importancia de la salud y la función de los astrocitos en el contexto de los trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo, los impactos de la biosíntesis de colesterol en la biología de la astrogliosis solo se han explorado recientemente. Los astrocitos apoyan el crecimiento de las neuritas, la formación de sinapsis, la poda sináptica y la supervivencia neuronal, todos los cuales son vitales durante el desarrollo del cerebro. Los astrocitos mutantes de Dhcr7 son reactivos en respuesta a su exposición a la microglía reactiva. Este estado reactivo de los astrocitos está acompañado de impactos posteriores en la función astrocítica, incluida la captación de glutamato y la señalización de calcio. Nuestros datos sugieren que la alteración de Dhcr7 altera la comunicación entre astrocitos y microglía, lo que probablemente impulse fenotipos patológicos que pueden afectar la función neuronal y la salud general del cerebro. Se necesitan estudios adicionales que detallen el impacto del metabolismo del colesterol en la biología glial, la activación inmunitaria y las complejidades de la comunicación celular en el cerebro [50].

El gen DHCR7, ubicado en el cromosoma 11, contiene nueve exones, de los cuales los exones 3 a 9 codifican la proteína 7-deshidrocolesterol reductasa. La proteína consta de nueve hélices transmembrana putativas y un dominio sensor de esteroides. Se han descrito más de 150 variantes patogénicas, y la mayoría (84%) son variantes sin sentido distribuidas entre todos los exones codificantes.

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) se caracteriza por múltiples malformaciones congénitas y una alta mortalidad en los primeros meses de vida, especialmente en aquellos homocigotos para la variante DHCR7. 964-1G>C. Según el estudio realizado por Daum et al., se observó que de 32 fetos homocigotos, 34% fueron abortados durante el segundo trimestre, 19% murieron en el útero y 47% nacieron vivos pero fallecieron dentro de los primeros tres meses de vida debido a complicaciones graves. Esto subraya la necesidad de un diagnóstico prenatal oportuno y de un seguimiento especializado para las parejas portadoras de esta variante [51].

A través de una revisión exhaustiva de la literatura y datos clínicos, los autores concluyen que la homocigosidad para c.964-1G>C en DHCR7 resulta en un fenotipo grave o en abortos espontáneos tempranos. Se recomienda un enfoque multidisciplinario en el manejo y asesoramiento genético de estas parejas para mejorar la toma de decisiones y reducir la carga emocional y clínica de estas condiciones. Además, se resalta la importancia de la inclusión de pruebas de variantes en el gen DHCR7 en investigaciones de abortos tempranos recurrentes, especialmente en poblaciones con alta frecuencia de portadores de dicha variante.

Ellen R. Elias y colaboradores, concluye que la suplementación con ácido fólico mostró ser una intervención segura y efectiva para aumentar el colesterol plasmático en pacientes con SLOS. Este estudio piloto sugiere que el ácido fólico podría mejorar la absorción del colesterol en la dieta y ofrecer beneficios clínicos potenciales, aunque se necesitan estudios longitudinales controlados para confirmar estos hallazgos y evaluar su sostenibilidad a largo plazo [52].

El artículo de Anjali Mitra, Shelley Dolitsky, Stacy Yadava y Elena Ashkinadze explora cómo el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) puede contribuir a la pérdida recurrente del embarazo. Presentan el caso de una pareja que experimentó múltiples pérdidas en el primer trimestre y descubrieron que ambos eran portadores de mutaciones SLOS. Mediante el análisis de ADN de los restos fetales, confirmaron que el feto abortado había heredado las mutaciones de ambos padres, sugiriendo así una conexión entre SLOS y la RPL en este contexto clínico. El estudio subraya la utilidad del cribado ampliado de portadores en la evaluación de parejas con RPL, proporcionando información crucial para el manejo reproductivo futuro.

El artículo de Simone Coupe y colaboradores demostró que el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) puede manifestarse con un fenotipo leve, caracterizado principalmente por retrasos en el desarrollo neurocognitivo y

sindactilia de 2,3 dedos. Destacaron la importancia del análisis de 7-deshidrocolesterol en plasma como una herramienta efectiva y rentable para el diagnóstico precoz en pacientes con síntomas de retraso en el desarrollo y sindactilia. Este enfoque puede facilitar intervenciones tempranas y mejorar el manejo clínico de estos casos [53].

En la discusión del síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS), se destaca la complejidad y variabilidad fenotípica característica de esta enfermedad genética. La discrepancia entre la alta frecuencia de portadores de variantes en el gen DHCR7 en poblaciones caucásicas y la baja incidencia de casos diagnosticados de SLOS observada podría explicarse por factores como la muerte intrauterina en casos severos no diagnosticados y la variabilidad en la presentación clínica que dificulta el diagnóstico temprano en formas menos graves del síndrome. Además, se subraya la importancia del diagnóstico prenatal preciso y el asesoramiento genético para parejas portadoras, resaltando la necesidad de estrategias de detección mejoradas y accesibles. Desde una perspectiva terapéutica, la revisión destaca las limitaciones actuales en el tratamiento del SLOS, enfatizando la falta de opciones farmacológicas específicas y la controversia en torno a la eficacia de la suplementación con colesterol. Se discute la necesidad urgente de investigaciones adicionales que evalúen intervenciones terapéuticas innovadoras, como el uso potencial de estatinas y antioxidantes, con el fin de mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos de los pacientes.

Conclusión

El presente trabajo propuso un método para la evaluación para la evaluación del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) es una enfermedad genética compleja con una amplia variabilidad fenotípica que presenta desafíos significativos en el diagnóstico, manejo y tratamiento. A pesar de su baja incidencia observada en comparación con la frecuencia de portadores, la carga clínica y emocional para las familias afectadas es considerable, exacerbada por la falta de opciones terapéuticas específicas y efectivas. La suplementación con colesterol ha sido la intervención principal aunque con evidencia limitada de su eficacia, mientras que el uso de estatinas y antioxidantes emerge como áreas prometedoras para futuras investigaciones.

El diagnóstico prenatal preciso y el asesoramiento genético son fundamentales para abordar la variabilidad en la presentación clínica y permitir decisiones informadas para las parejas portadoras. La identificación temprana de mutaciones en el gen DHCR7, especialmente en contextos de abortos recurrentes y malformaciones fetales, subraya la importancia de estrategias de detección mejoradas. Además, la investigación continua en las bases moleculares y bioquímicas del SLOS es crucial para desarrollar tratamientos más dirigidos y efectivos que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes y mitigar las complicaciones asociadas.

Referencias

- [1] M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, and A. Amemiya, "GeneReviews glossary," *GeneReviews* [Internet]: University of Washington, Seattle, 2024.
- [2] R. A. Ballout, A. Livinski, Y.-P. Fu, R. D. Steiner, and A. T. Remaley, "Statins for Smith - Lemli - Opitz syndrome," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 11, 2022.
- [3] A. Mitra, S. Dolitsky, S. Yadava, and E. Ashkinadze, "Smith-Lemli-Opitz's Syndrome as a Possible Cause of Recurrent Pregnancy Loss: A Case Report," *American Journal of Perinatology Reports*, vol. 10, no. 01, pp. e118-e120, 2020.
- [4] M. J. Lopez, and S. S. Mohiuddin, "Biochemistry, essential amino acids," *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing, 2024.
- [5] K. Schoner, M. Witsch - Baumgartner, J. Behunova, R. Petrovic, R. Bald, S. G. Kircher, A. Ramaswamy, B. Kluge, M. Meyer - Wittkopf, and R. Schmitz, "Smith - Lemli - Opitz syndrome—Fetal phenotypes with special reference to the syndrome - specific internal malformation pattern," *Birth defects research*, vol. 112, no. 2, pp. 175-185, 2020.
- [6] A. Grajales Quintero, E. Serrano Moya, and C. Hahan Von, "Los métodos y procesos multicriterio para la evaluación," *Luna Azul*, vol. 36, no. 1, pp. 285-306, 2013.
- [7] C. Bouza. "Métodos cuantitativos para la toma de decisiones en contabilidad, administración, economía," https://www.researchgate.net/publication/303551295_METODOS_CUANTITATIVOS_PARA_LA_TOMA_DE_DECISIONES_EN_CONTABILIDAD_ADMINISTRACION_ECONOMIA.
- [8] V. V. Falcón, B. S. Martínez, J. E. Ricardo, and M. Y. L. Vázquez, "Análisis del Ranking 2021 de universidades ecuatorianas del Times Higher Education con el Método Topsis," *Revista Conrado*, vol. 17, no. S3, pp. 70-78, 2021.
- [9] J. Ricardo, A. Fernández, and M. Vázquez, "Compensatory Fuzzy Logic with Single Valued Neutrosophic Numbers in the Analysis of University Strategic Management," *International Journal of Neutrosophic Science*, pp. 151-159, 2022.
- [10] C. Melej, C. Ibañez, and D. Ilic, "Planificación Quirúrgica Digital Guía Quirúrgica Semi Estricta e Implantes Alternativos al Sistema Original," 2011.
- [11] J. E. Ricardo, M. Y. L. Vázquez, and N. B. Hernández, "Impacto de la investigación jurídica a los problemas sociales postpandemia en Ecuador," *Universidad y Sociedad*, vol. 14, no. S5, pp. 542-551., 2022.

- [12] M. Y. L. Vázquez, J. E. Ricardo, and N. B. Hernández, "Investigación científica: perspectiva desde la neutrosófica y productividad," *Universidad y Sociedad*, vol. 14, no. S5, pp. 640-649., 2022.
- [13] E. G. Caballero, M. Leyva, J. E. Ricardo, and N. B. Hernández, "NeuroGroups Generated by Uninorms: A Theoretical Approach," *Theory and Applications of NeutroAlgebras as Generalizations of Classical Algebras*, pp. 155-179: IGI Global, 2022.
- [14] J. E. Ricardo, M. Y. L. Vázquez, A. J. P. Palacios, and Y. E. A. Ojeda, "Inteligencia artificial y propiedad intelectual," *Universidad y Sociedad*, vol. 13, no. S3, pp. 362-368, 2021.
- [15] I. A. González, A. J. R. Fernández, and J. E. Ricardo, "Violación del derecho a la salud: caso Albán Comejo Vs Ecuador," *Universidad Y Sociedad*, vol. 13, no. S2, pp. 60-65, 2021.
- [16] G. Á. Gómez, J. V. Moya, J. E. Ricardo, and C. V. Sánchez, "La formación continua de los docentes de la educación superior como sustento del modelo pedagógico," *Revista Conrado*, vol. 17, no. S1, pp. 431-439, 2021.
- [17] I. Grau, and R. Grau, "Aplicación de sistemas neuroborrosos a problemas de resistencia antiviral del VIH," *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, vol. 6, no. 2, 2012.
- [18] K. Pérez, "Modelo de proceso de logro de consenso en mapas cognitivos difusos para la toma de decisiones en grupo," Tesis Doctoral, Facultad 4, Universidad de las Ciencias Informáticas, 2014.
- [19] M. L. Vázquez, J. Estupiñán, and F. Smarandache, "Neutrosófica en Latinoamérica, avances y perspectivas," *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas. ISSN 2574-1101*, vol. 14, pp. 01-08, 2020.
- [20] B. B. Fonseca, and O. M. Cornelio, "Sistemas de recomendación para la Gestión de Proyectos. Análisis Bibliométrico," *Serie Científica de la Universidad de las Ciencias Informáticas*, vol. 15, no. 5, pp. 70-84, 2022.
- [21] R. Yager, "On ordered weighted averaging aggregation operators in multicriteria decisionmaking," *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, vol. 18, no. 1, pp. 183-190, 1988.
- [22] D. Filev, and R. Yager, "On the issue of obtaining OWA operator weights," *Fuzzy sets and systems*, vol. 94 no. 2, pp. 157-169, 1998.
- [23] F. Smarandache, "A Unifying Field in Logics: Neutrosophic Logic," *Philosophy*, pp. 1-141, 1999.
- [24] F. Smarandache, *A Unifying Field in Logics: Neutrosophic Logic. Neutrosophy, Neutrosophic Set, Neutrosophic Probability: Neutrosophic Logic. Neutrosophy, Neutrosophic Set, Neutrosophic Probability: Infinite Study*, 2005.
- [25] H. Wang, F. Smarandache, R. Sunderraman, and Y. Q. Zhang, *Interval Neutrosophic Sets and Logic: Theory and Applications in Computing: Theory and Applications in Computing: Hexis*, 2005.
- [26] F. Smarandache, "Neutrosófica y Plitogenia: fundamentos y aplicaciones," *Serie Científica de la Universidad de las Ciencias Informáticas*, vol. 17, no. 8, pp. 164-168, 2024.
- [27] H. Wang, F. Smarandache, Y. Zhang, and R. Sunderraman, "Single valued neutrosophic sets," *Review of the Air Force Academy*, no. 1, pp. 10, 2010.
- [28] M. Y. L. Vázquez, K. Y. P. Teurel, A. F. Estrada, and J. G. González, "Modelo para el análisis de escenarios basados en mapas cognitivos difusos: estudio de caso en software biomédico," *Ingeniería y Universidad: Engineering for Development*, vol. 17, no. 2, pp. 375-390, 2013.
- [29] S. D. Álvarez Gómez, A. J. Romero Fernández, J. Estupiñán Ricardo, and D. V. Ponce Ruiz, "Selección del docente tutor basado en la calidad de la docencia en metodología de la investigación," *Conrado*, vol. 17, no. 80, pp. 88-94, 2021.
- [30] J. E. Ricardo, V. M. V. Rosado, J. P. Fernández, and S. M. Martínez, "Importancia de la investigación jurídica para la formación de los profesionales del Derecho en Ecuador," *Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 2020.
- [31] B. B. Fonseca, and O. Mar, "Implementación de operador OWA en un sistema computacional para la evaluación del desempeño," *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, 2021.
- [32] C. Marta Rubido, and O. M. Cornelio, "Práctica de Microbiología y Parasitología Médica integrado al Sistema de Laboratorios a Distancia en la carrera de Medicina," *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, vol. 20, no. 2, pp. 174-181, 2016.
- [33] O. Mar, and B. Bron, "Procedimiento para determinar el índice de control organizacional utilizando Mapa Cognitivo Difuso," *Serie Científica*, pp. 79-90.
- [34] J. E. Ricardo, J. J. D. Menéndez, and R. L. M. Manzano, "Integración universitaria, reto actual en el siglo XXI," *Revista Conrado*, vol. 16, no. S 1, pp. 51-58, 2020.
- [35] J. E. Ricardo, N. B. Hernández, R. J. T. Vargas, A. V. T. Suintaxi, and F. N. O. Castro, "La perspectiva ambiental en el desarrollo local," *Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 2017.
- [36] J. Ye, "Single-valued neutrosophic minimum spanning tree and its clustering method," *Journal of intelligent Systems*, vol. 23, no. 3, pp. 311-324, 2014.
- [37] R. Sahin, and M. Yigider, "A Multi-criteria neutrosophic group decision making metod based TOPSIS for supplier selection," *arXiv preprint arXiv:1412.5077*, 2014.
- [38] K. Pérez-Teruel, M. Leyva-Vázquez, and V. Estrada-Sentí, "Mental models consensus process using fuzzy cognitive maps and computing with words," *Ingeniería y Universidad*, vol. 19, no. 1, pp. 173-188, 2015.
- [39] M. Cornelio, "Estación de trabajo para la práctica de Microbiología y Parasitología Médica en la carrera de medicina integrado al sistema de laboratorios a distancia," *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, vol. 20, no. 2, pp. 174-181, 2016.
- [40] N. Caedentey Moreno, and O. Mar-Cornelio, "Monitoreo energético en los laboratorios de la Universidad de las Ciencias Informáticas," *Ingeniería Industrial*, vol. 37, no. 2, pp. 190-199, 2016.

- [41] B. B. Fonseca, O. M. Cornelio, and I. P. Pupo, "Sistema de recomendaciones sobre la evaluación de proyectos de desarrollo de software," *Revista Cubana de Informática Médica*, vol. 13, no. 2, 2021.
- [42] B. B. Fonseca, O. M. Cornelio, and F. R. R. Marzo, "Tratamiento de la incertidumbre en la evaluación del desempeño de los Recursos Humanos de un proyecto basado en conjuntos borrosos," *Serie Científica de la Universidad de las Ciencias Informáticas*, vol. 13, no. 6, pp. 84-93, 2020.
- [43] N. Begic, Z. Begic, and E. Begic, "Smith-Lemli-Opitz syndrome: Bosnian and Herzegovinian experience," *Balkan Journal of Medical Genetics*, vol. 24, no. 1, pp. 99-102, 2021.
- [44] E. E. Eren, N. Bilgin, N. Urganci, and G. Kose, "A Case of Smith-Lemli-Opitz Syndrome Diagnosed with Hypertrophic Pyloric Stenosis," *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*, vol. 55, no. 2, pp. 268, 2021.
- [45] S. E. Temple, R. Sachdev, and C. Ellaway, "Familial DHCR7 genotype presenting as a very mild form of Smith - Lemli - Opitz syndrome and lethal holoprosencephaly," *JIMD reports*, vol. 56, no. 1, pp. 3-8, 2020.
- [46] A. Chattopadhyay, and A. Sharma, "Smith-Lemli-Opitz syndrome: A pathophysiological manifestation of the Bloch hypothesis," *Frontiers in Molecular Biosciences*, vol. 10, pp. 1120373, 2023.
- [47] R. Ballout, S. Bianconi, A. Livinski, Y. Fu, A. Remaley, and F. Porter, "Statins for Smith-Lemli-Opitz syndrome (Protocol)," 2020.
- [48] K. Koczok, L. Horváth, Z. Korade, Z. A. Mezei, G. P. Szabó, N. A. Porter, E. Kovács, K. Mirmics, and I. Balogh, "Biochemical and Clinical Effects of Vitamin E Supplementation in Hungarian Smith-Lemli-Opitz Syndrome Patients," *Biomolecules*, vol. 11, no. 8, pp. 1228, 2021.
- [49] M. Delvecchio, B. Rapone, S. Simonetti, S. Fecarotta, G. De Carlo, E. Favoino, M. T. Loverro, A. M. I. Romano, F. Taurino, and E. Di Naro, "Dietary cholesterol supplementation and inhibitory factor 1 serum levels in two dizygotic Smith-Lemli-Opitz syndrome twins: a case report," *Italian Journal of Pediatrics*, vol. 46, pp. 1-6, 2020.
- [50] B. A. Freel, B. A. Kelvington, S. Sengupta, M. Mukherjee, and K. R. Francis, "Sterol dysregulation in Smith-Lemli-Opitz syndrome causes astrocyte immune reactivity through microglia crosstalk," *Disease Models & Mechanisms*, vol. 15, no. 12, pp. dmm049843, 2022.
- [51] H. Daum, V. Meiner, R. Michaelson-Cohen, R. Sukenik-Halevy, M. L. Zalcberg, A. Bar-Ziv, A. T. Weiden, S. Y. Scher, M. Shohat, and J. Zlotogora, "Smith-Lemli-Opitz syndrome: what is the actual risk for couples carriers of the DHCR7: c. 964-1G>C variant?," *European Journal of Human Genetics*, vol. 28, no. 7, pp. 938-942, 2020.
- [52] E. R. Elias, L. E. Orth, A. Li, L. Xu, S. M. Jones, and W. B. Rizzo, "Cholic acid increases plasma cholesterol in Smith-Lemli-Opitz syndrome: A pilot study," *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, vol. 38, pp. 101030, 2024.
- [53] S. Coupe, A. Hertzog, C. Foran, A. A. Tolun, M. Suthern, C. W. Chung, and C. Ellaway, "Keeping you on your toes: Smith-Lemli-Opitz Syndrome is an easily missed cause of developmental delays," *Clinical case reports*, vol. 11, no. 2, pp. e6920, 2023.
- [54] Estupiñán Ricardo, J., Domínguez Menéndez, J. J., Barcos Arias, I. F., Macías Bermúdez, J. M., & Moreno Lemus, N. "K-medias neutrosóficas para el análisis de datos de terremotos en Ecuador". Conjuntos y sistemas neutrosóficos, vol. 44 núm. 1, pp 29, 2021
- [55] Zavala, J. J. A., Arguelles, J. J. I., Partidas, N. J. R., & Ricardo, J. E. "Integración migratoria y desarrollo de un currículum problematizador para una Educación Inclusiva y de calidad en Iberoamérica". Revista Conrado, vol. 19 núm. S2, pp 482-490, 2023.
- [56] Macas-Acosta, G., Ricardo, J. E., Vergara-Romero, A., & Sánchez, F. M. "Evaluating the direct effect of an increase in the Value Added Tax on business sales using the Delphi and NAHP+ NSC methods." Neutrosophic Sets and Systems, vol. 71, pp 131-140, 2024.
- [57] Vásquez, Á. B. M., Carpio, D. M. R., Faytong, F. A. B., & Lara, A. R. "Evaluación de la satisfacción de los estudiantes en los entornos virtuales de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes". Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores, 2024.
- [58] Amores, E. R., Vega, L. L., Sánchez, F. M., & León, V. L. "Modelo econométrico de los gastos operativos de la banca en el Ecuador: Periodo 2012-2019: Econometric model of banking operating expenses in Ecuador: Period 2012-2019". REVISTA CIENTÍFICA ECOCIENCIA, vol. 8 núm. 3, pp 80-99, 2021.
- [59] Vergara-Romero, A. "Políticas Públicas para el Desarrollo Local sostenible: Caso Guayaquil." Universidad Ecotec, 2021.
- [60] Sánchez, F. M., Santos, C. E. O., & Sentí, V. E. "La gestión del conocimiento y el aprendizaje. Aspectos metodológicos." UCE Ciencia. Revista de postgrado, vol. 7 núm. 2, 2019.
- [61] Santos, O. O., Torres, M. O., Anido, L. S., & Sánchez, F. M. "Herramientas Matemáticas como Vía para el Diseño de Sistemas de Estimulación Laboral." GECONTEC: Revista Internacional de Gestión del Conocimiento y la Tecnología, vol. 6 núm. 2, pp 61-74, 2018.
- [62] Baquerizo, R. M. P., Sánchez, F. M., ORTEGA, C. E., & Estrada, A. F. "Bases de una estrategia de gestión del conocimiento para la universidad inteligente de clase mundial." Revista Espacios, vol. 38, pp 1-13, 2017.

Recibido: Septiembre 23, 2024. Aceptado: Octubre 11, 2024