



Método neutrosófico para la identificación de la enfermedad ósea metabólica

Neutrosophic method for the identification of metabolic bone disease

Alex Ramon Valencia Herrera¹, Liliana Katherine Sailema López², and Génesis Alexandra Zúñiga Cárdenas³

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador. E-mail: ua.alexvalencia@uniandes.edu.ec

² Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador. E-mail: ma.lilianaksl36@uniandes.edu.ec

³ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador. E-mail: ma.genesisazc89@uniandes.edu.ec

Resumen. La enfermedad ósea metabólica es una afección que se presenta con mayor frecuencia en pacientes pediátricos pretérmino y se caracteriza por la alteración de la mineralización y múltiples factores como bajos depósitos de calcio y potasio. Justificación: La importancia de esta revisión bibliográfica es indagar sobre el desarrollo y evolución de la enfermedad ósea metabólica y su importancia diagnóstica en la práctica médica. La presente investigación tiene como objetivo desarrollar un método para la identificación de la enfermedad ósea metabólica. El método basa su funcionamiento mediante números neutrosóficos para modelar la incertidumbre.

Palabras Claves: parathormona, vitamina D, mineralización ósea, método neutrosófico, estimación, factibilidad.

Summary. Metabolic bone disease is a condition that occurs most frequently in preterm pediatric patients and is characterized by impaired mineralization and multiple factors such as low calcium and potassium stores. Justification: The importance of this bibliographical review is to investigate the development and evolution of metabolic bone disease and its diagnostic importance in medical practice. The present investigation aims to develop a method for the identification of metabolic bone disease. The method bases its operation on neutrosophic numbers to model uncertainty.

Words key: parathormone, vitamin D, bone mineralization, neutrosophic method, estimation, feasibility.

1 Introducción

La enfermedad metabólica ósea (EMOP) se caracteriza por la alteración de la mineralización ósea cuya afección principalmente se desarrolla en pacientes pediátricos especialmente en recién nacidos pretérmino, en la cual la densidad mineral ósea es menor de la esperada para un niño con talla y peso dentro de los parámetros normales. A partir de la década de los ochenta, se estimaba que el 55% de los pacientes prematuros nacidos con bajo peso (menos de 1.000 g) y en el 23% corresponde a los recién nacidos con muy bajo peso (menos de 1.500 g) (3,4). Sin embargo gracias al cuidado general del niño pretérmino junto con la fortificación de la lactancia materna y el uso de fórmulas ricas en calcio y fosfato, la incidencia ha disminuido notablemente de un 15-31% logrando así una prevención de fracturas espontáneas [1].

Se ha detectado que el un 30% de los recién nacidos (RN) que pesen menos de 1500 gramos y el 50% de los que pesan menos de 1000g que no han recibido leche materna fortificada o leche materna con mayor contenido de calcio y fósforo se han visto afectados, pero gracias a la mejoría de asistencia nutricional en las Unidades de Neonatología que han incrementado los programas de alimentación complementaria se ha visto una reducción en el número de casos y en la severidad, por lo que en cuanto a peso y talla en los niños ha mejorado, por consiguiente su mineralización ósea también [2].

La etiología de este padecimiento se debe a múltiples factores: bajos depósitos de Calcio (Ca) y potasio (K) al nacer y serán insuficientes en el 3er trimestre del embarazo ya que aumentan los requerimientos de Ca y P; La

falla en lograr la retención de ellos a nivel esquelético en el postnatal es el principal factor etiológico [3].

El ion calcio tiene funciones importantes a nivel intracelular y extracelular para mantener una homeostasia corporal, este se encuentra regulado dentro de un rango fisiológico estrecho para un funcionamiento adecuado de los tejidos para proporcionar el acoplamiento de excitación y contracción en el corazón y otros músculos, transmisión sináptica y otras funciones del sistema nervioso, agregación plaquetaria, coagulación, y secreción de hormonas y otros reguladores mediante exocitosis [4].

La concentración de calcio intracelular también se encuentra estrechamente controlada, a cifras alrededor de 10 000 veces más bajas que el calcio extracelular, es la concentración de calcio ionizado la que está regulada en el líquido extracelular, promedia entre 1.25 ± 0.07 mmol/L, sin embargo, sólo alrededor de 50% del calcio total en el suero y otros líquidos extracelulares está presente en la forma ionizada, el resto está unido a albúmina o forma complejos con aniones como fosfato y citrato.

Los aumentos grandes de las concentraciones séricas de fosfato y citrato pueden, mediante la acción de masa, aumentar de manera notoria la fracción de calcio que se encuentra en forma de complejos. Por ejemplo, las transfusiones de sangre masivas, en las cuales se usa citrato como un anticoagulante, pueden reducir el calcio ionizado lo suficiente como para producir tetania a causa de una hipocalcemia, por otra parte el calcio y el fosfato circulan a concentraciones cercanas a la saturación, por lo que un aumento considerable de la concentración sérica de calcio o fosfato puede llevar a la precipitación de sales de fosfato de calcio en los tejidos [5].

Luego del nacimiento, los niños pretérmino disminuyen un tercio de su densidad ósea específicamente durante los primeros seis meses de vida, esto surge como resultado del aumento de la cavidad de la médula ósea que tiende a ser más grueso que el hueso cortical, no obstante el niño a término logra mantener la integridad ósea, a diferencia de lo que ocurre en el niño pretérmino, debido a la presentación de diferentes condiciones antes y después del nacimiento [6].

La edad gestacional no se ve completamente involucrada en esta alteración sin embargo se ha observado que después del nacimiento se presenta una disminución de la calcemia, no obstante tras las primeras 48 horas de vida, la de la calcemia no suele acompañarse del aumento de hormona paratiroidea (PTH), por lo que alcanza su valor más bajo durante las 24-30 horas de vida en niños pretérmino, posterior al incremento de la PTH, se produce una reabsorción de calcio y disminución del fosfato a través del riñón, a nivel del hueso la PTH se encarga de estimular la resorción ósea junto con la liberación de calcio y fosfato; mientras que a nivel del intestino la PTH se encargará de estimular la síntesis de la 1,25-dihidroxivitamina D, ocasionando un aumento de la absorción intestinal tanto de fosfato como de calcio. Por lo tanto se puede considerar que el efecto global del aumento de la PTH corresponde a la hipercalcemia y la hipofosfatemia, además se debe recalcar que una ingesta disminuida de calcio prolongada, puede llevar a presentar cambios que favorecer a la aparición de la EMOP [6].

2 Materiales y métodos

La estimación para la identificación de la enfermedad ósea metabólica puede ser modelado como un problema de toma de decisión multicriterio [7, 8]. De modo que se tenga [9], [10], [11]:

- Un conjunto de actividades que contribuyen a la regeneración $R = \{R_1, \dots, R_n\}, n \geq 2$;
- Que son expuestos al conjunto de alternativas que representan los barrios objetos de estudio $I = \{I_1, \dots, I_m\}, m \geq 2$;

La estimación de factibilidad está conformada por el grupo de criterios que determinan el impacto de la enfermedad ósea metabólica que pueden ser modelado mediante los números neutrosóficos propuestos por Smarandache [12], [13], [29], [30].

El nivel de impacto de un criterio se puede expresar mediante una relación directa de su influencia o la negación de este con un espectro de neutralidad representando un dominio numérico neutrosófico de Valor Único (SVN por sus siglas en Inglés) [14], [15], [27], [28]. El nivel de impacto es expresado mediante tres condiciones:

- Un criterio <A> puede implicar negativamente por un criterio de modo que si <A> disminuye disminuye según el nivel de implicación entre los conceptos con un grado de neutralidad <neutA>.
- Un criterio <A> puede implicar positivamente por un criterio de modo que si <A> incrementa B incrementa según el nivel de implicación entre los conceptos con un grado de neutralidad <neutA>.
- Un criterio <A> no posee implicación por un criterio de modo que las variaciones de <A> no poseen implicación en .

La definición original de valor de verdad en la lógica neutrosófica es mostrado como [16-26]:

Sean

$$N = \{(T, I, F) : T, I, F \subseteq [0, 1]\}n,$$

Un valor neutrosófico es un mapeo de un grupo de fórmulas proporcionales a N , a partir de cada sentencia p se tiene:

$$v(p) = (T, I, F) \tag{1}$$

El método para la identificación de la enfermedad ósea metabólica se diseñó mediante un flujo de trabajo compuesto por cuatro actividades que en su integración conforman el análisis de factibilidad. A continuación se realiza una descripción de las actividades propuestas.

Actividad 1 análisis de las informaciones

Para nutrir el funcionamiento del método propuesto, se identifican las fuentes de información y posteriormente se almacenan en bases de datos para su posterior transformación y análisis. Dicha actividad utiliza la base de conocimiento empírica organizacional. Consiste en la recolección de informaciones históricas almacenadas de pacientes diagnosticados con enfermedad ósea metabólica.

Apoyado en la neutrosofía se obtiene una mejor interpretabilidad de los datos, utilizan los conjuntos SVNS los cuales permiten el empleo de variable lingüísticas. Los criterios de evaluación son expresados mediante un universo de discurso se denota como (X) . Donde el conjunto neutrosófico de valor único se define como A sobre X , el cual es un objeto de la forma, como se muestra en la ecuación 2.

$$A = \{(x, uA(x), rA(x), vA(x)): x \in X\}d \tag{2}$$

Donde: $(x)X \rightarrow [0,1]$, $rA(x) \rightarrow [0,1]$, $vA(x) \rightarrow [0,1]$; con $0 \leq uA(x) + rA(x) + vA(x) \leq 3$ para todo $x \in X$. El intervalo (x) , $rA(x)$ y $vA(x)$ denotan las membrecías a verdadero, indeterminado y falso de x en A , sucesivamente. El valor del conjunto neutrosófico de se expresa tal como muestra la ecuación 3.

$$A = (a, b, c) \tag{3}$$

Donde: $a, b, c \in [0,1]$, $a+b+c \leq 3$

Actividad 2 transformación de los datos

Cada dato describe las características que describen el indicador, a partir de números neutrosóficos [17], [18]. 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 $B_{ij} = (a_{ij}, b_{ij}, c_{ij})$ ($i = 1,2, \dots, m$), ($j = 1,2, \dots, n$), Las B_i y A^* obtenido mediante la ecuación 4:

$$d_i = \left(\frac{1}{3} \sum_{j=1}^n \left\{ (|a_{ij} - a_j^*|)^2 + (|b_{ij} - b_j^*|)^2 + (|c_{ij} - c_j^*|)^2 \right\} \right)^{\frac{1}{2}} \tag{4}$$

$(i = 1,2,3, \dots, m)$

Se emplea la media de similaridad a partir de la obtención de la distancia euclidiana tal como expresa la ecuación 5.

$$F_{a_j} = \{v_1^j, \dots, v_k^j, \dots, v_l^j\}, j = 1, \dots, n \tag{5}$$

El cálculo permite la obtención de la medida de la alternativa A_i , a partir de la similitud el método debo buscar cuál de los datos tienen mayor cercanía al conjunto solución S_i a partir de lo cual mediante la vecindad se obtiene un orden de las alternativas. Mientras más pequeña sea la vecindad mayor será la similitud [18], [23-24-25].

Actividad 3 Filtrado y comparación de los datos

La actividad consiste en evaluar el comportamiento de los indicadores de factibilidad para una determinada actividad. Para ello se utiliza la escala lingüística S , $V_k^j \in S$.

Donde: $S = \{S_1, \dots, S_g\}$ que representan el conjunto de etiquetas lingüísticas para evaluar las características de los riesgos C_k .

La evaluación realizada es considerada la preferencia del proceso a partir de la cual se obtienen:

$$P = \{P_1, \dots, P_e\},$$

Los valores obtenidos son comparados con los datos almacenados previamente, se realiza un proceso de comparación mediante la distancia euclidiana tal como expresa la ecuación (6).

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

La función S determina la similitud entre los valores de los datos almacenados y las preferencias obtenidas realizando la comparación con toda la vecindad existente.

Actividad 4 Generación de recomendaciones

A partir de la obtención de la similitud, se realiza el proceso de recomendaciones. Las recomendaciones se realizan a partir de los datos almacenados. Consiste en generar un ordenamiento sobre la vecindad de similitud.

El mejor resultado será aquel que satisfaga las necesidades que caracterizan el riesgo, matemáticamente, los que obtengan mayor similitud.

3 Resultado y discusión

El método propuesto fue probado para la identificación de la enfermedad ósea metabólica. Los resultados son representados mediante las alternativas I, de modo que:

$$I = \{i_1, i_2, i_3, i_4, i_5, i_6, i_7\},$$

Valorado a partir del conjunto de características C que describen el riesgo tal que:

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

Tabla 1. Criterios que describen cada una de las alternativas.

Criterio	Descriptor
C ₁	Hipercaptación del esqueleto axial.
C ₂	Hipercaptación en huesos largos.
C ₃	Hipercaptación en zonas periarticulares.
C ₄	Captación prominente en calota y mandíbula.
C ₅	Resalte de las uniones costocondrales.
C ₆	Hipercaptación en el esternón.

A partir del conjunto de etiquetas lingüísticas que se presenta en la tabla 2 [17], definidas como:

Tabla 2: Términos lingüísticos empleados.

Término lingüístico	Números SVN
Extremadamente alto (EA)	(1,0,0)
Muy muy alto (MMA)	(0.9, 0.1, 0.1)
Muy alto (MA)	(0.8,0.15,0.20)
Alto (A)	(0.70,0.25,0.30)
Medianamente alto (MDA)	(0.60,0.35,0.40)
Media (M)	(0.50,0.50,0.50)
Medianamente bajo (MDB)	(0.40,0.65,0.60)
Bajo (B)	(0.30,0.75,0.70)
Muy bajo (MB)	(0.20,0.85,0.80)
Muy muy bajo (MMB)	(0.10,0.90,0.90)
Extremadamente bajo (EB)	(0,1,1)

A partir de la aplicación del método se obtienen como resultado la expresión de comparación que se muestra en la expresión 5, estos datos son almacenados en la base de caso para nuevos análisis.

$$P_e = \{MMB, B, B, M, B, MB\} \quad (7)$$

A partir de la corrida de los datos, se obtiene su filtrado que proporciona un mapa para cada alternativa objeto de análisis. Las Figuras 1 a 7 presentan el mapa de datos obtenidos mediante una gráfica de barra.

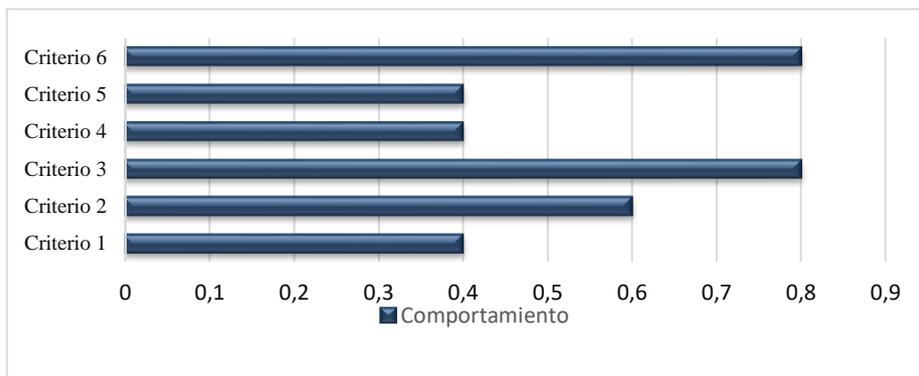


Figura 1: Mapa de datos del comportamiento de la alternativa 1.

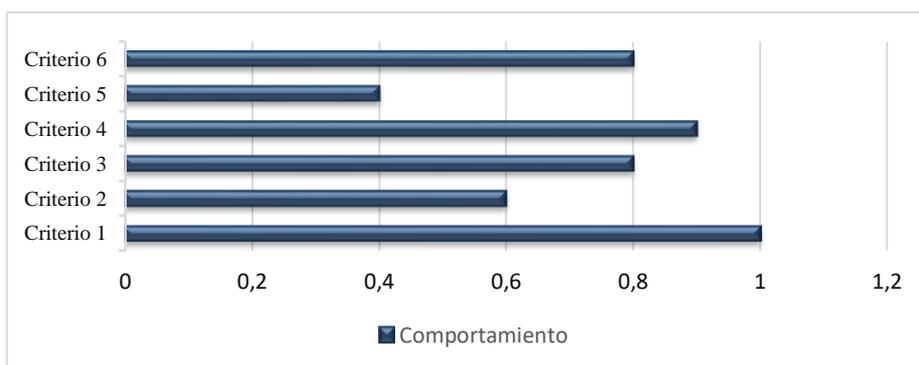


Figura 2: Mapa de datos del comportamiento de la alternativa 2.

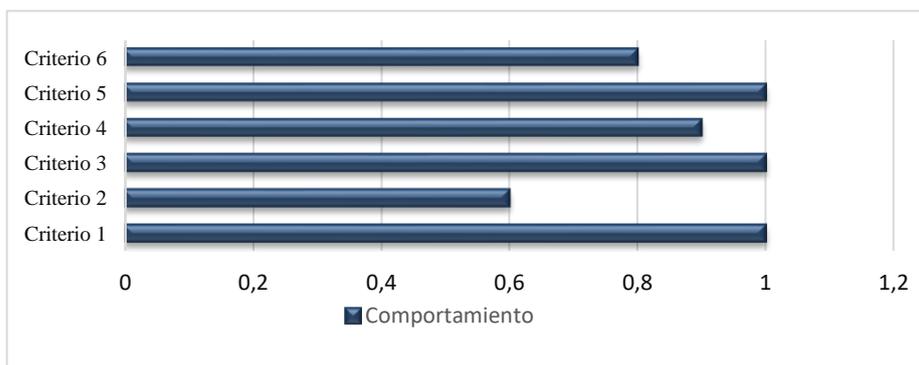


Figura 3: Mapa de datos del comportamiento de la alternativa 3.

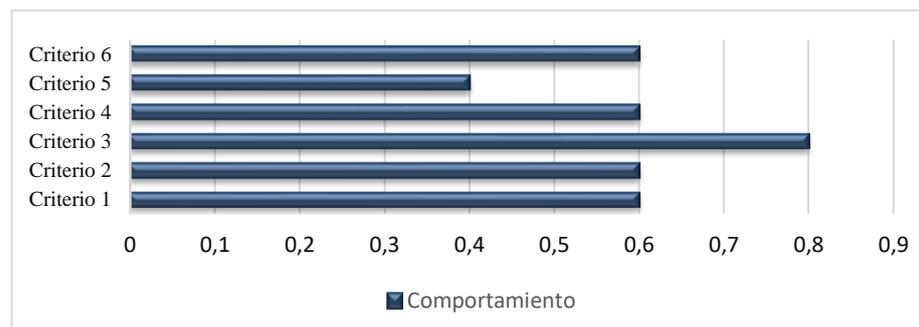


Figura 4: Mapa de datos del comportamiento de la alternativa 4.

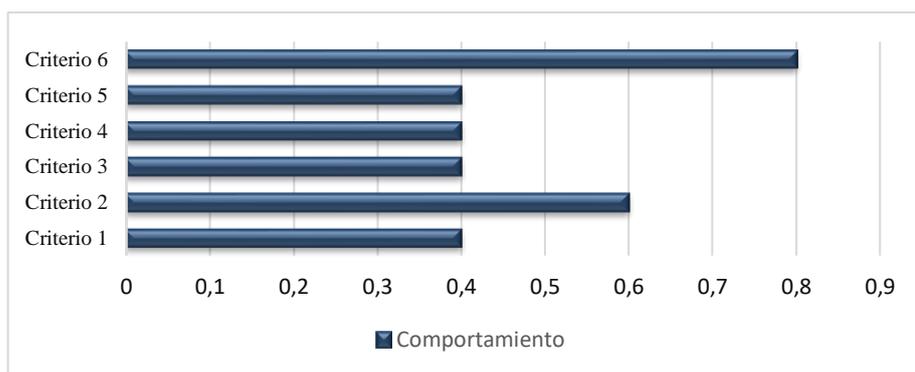


Figura 5: Mapa de datos del comportamiento de la alternativa 5.

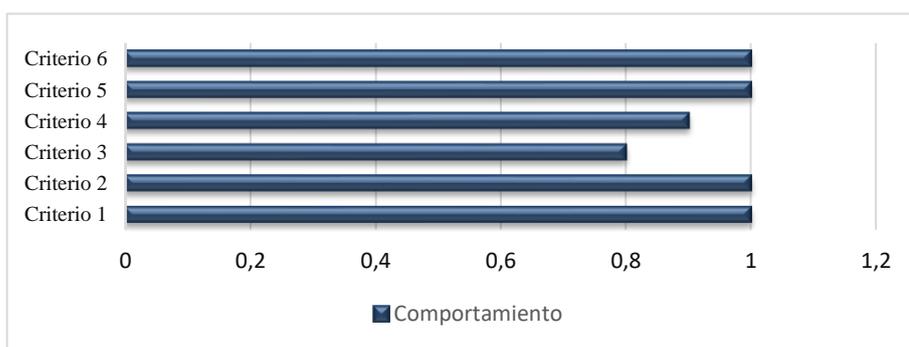


Figura 6: Mapa de datos del comportamiento de la alternativa 6.

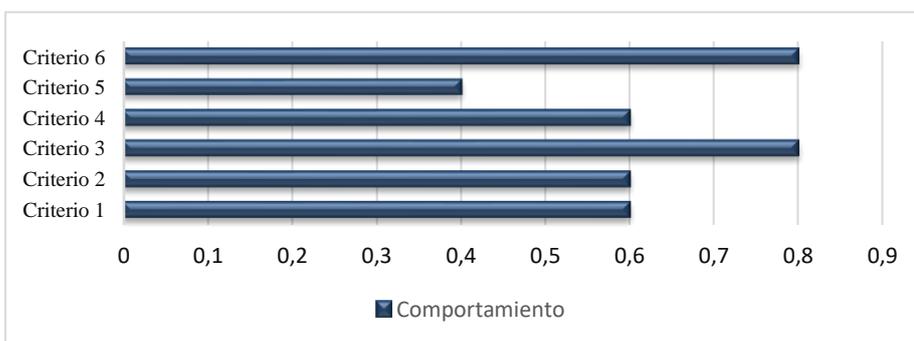


Figura 7: Mapa de datos del comportamiento de la alternativa 7.

Una vez obtenido el mapa de las alternativas se obtuvo el cálculo de la similitud que se muestra mediante la tabla 3.

Tabla 3: Similitud entre los pacientes y el perfil de la enfermedad ósea almacenado.

a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	a_7
0.85	0.75	0.92	0.65	0.7	0.8	0.98

A partir del análisis de los resultados se realiza el proceso de ordenamiento de alternativas. La implementación del proceso permite visualizar la alternativa objeto de atención. La expresión 8 muestra el resultado del ordenamiento realizado.

$$\{a_7, a_3, a_1\} \tag{8}$$

A partir del ordenamiento el método realiza como recomendación la (a_7) que se corresponde con la identificación de la enfermedad ósea metabólica, por lo que el más factible ejecutar como primera instancia y poste-

riormente (a_3) como segundo nivel de factibilidad según el análisis realizado.

Discusiones

La enfermedad metabólica ósea es un término genérico que involucra a una serie de enfermedades sistémicas que producen repercusión ósea alterando el equilibrio existente entre la reabsorción y la formación de hueso. Existen, según la patología, diferentes herramientas diagnósticas que suelen incluir determinaciones analíticas, estudios radiológicos y gammagrafía ósea entre otras [19].

Incluye una categoría de enfermedades sistémicas que presentan complejas manifestaciones y causan una alteración generalizada del metabolismo óseo que afecta a todo el esqueleto. En las osteopatías metabólicas existe un trastorno de la modelación ósea en las enfermedades que están presentes desde la infancia y de la remodelación ósea en las enfermedades del adulto [20].

La remodelación ósea puede alterarse en función de que también lo haga el balance entre formación y reabsorción ósea; si éste se hace negativo se producirá una pérdida de la masa ósea con posible resultado de osteoporosis. Por otra parte, si el hueso recién formado no se mineraliza bien, la remodelación también se altera y da como resultado una osteomalacia. En tercer lugar, es posible que la reabsorción ósea en algunos lugares no vaya seguida de la formación de hueso, determinando la aparición de zonas líticas tal vez ocupadas por tejido fibroso (osteítis fibrosa quística, lesión ósea clásica del hiperparatiroidismo) [21].

Finalmente, la remodelación acelerada y caótica da lugar a un hueso de arquitectura trabecular anormal, como ocurre en la enfermedad de Paget. La enfermedad metabólica ósea se manifiesta como un aumento global del intercambio óseo y, por tanto, origina una alteración generalizada de depósitos de difosfonatos en el hueso, produciendo habitualmente un incremento de los mismos, lo que determina un aumento en la captación de los trazadores óseos en dichas osteopatía [19].

Control de la homeostasis mineral por la vitamina D y la PTH: La absorción neta de calcio disminuye de manera aguda, lo que causa un decremento transitorio de la concentración sérica de calcio, la respuesta homeostática a esta hipocalcemia transitoria es dirigida por un aumento de la PTH, que estimula la liberación de calcio y fosfato desde el hueso y la retención de calcio por los riñones.

El efecto fosfatúrico de la PTH permite la eliminación de fosfato que se reabsorbe desde el hueso junto con el calcio. Además, el aumento de la PTH, junto con la disminución del calcio y fosfato sérico activa la síntesis renal de 1,25 (OH)2D y aumenta la absorción fraccionada de calcio e incrementa más la resorción ósea. Así el equilibrio de calcio externo se restituye mediante absorción fraccionaria aumentada de calcio e incremento de la la resorción ósea a expensa de cifras de estado estable más altas de PTH y 1,25 (OH)2D.

El inicio de la EMOP suele presentarse entre la 6ta y la 16va semanas de vida por lo que los signos clínicos son escasos en la etapa temprana, sin embargo estos se harán evidentes cuando el proceso de desmineralización a alcanzó una pérdida del 20-40% de contenido mineral óseo, suele apreciarse presencia de fracturas principalmente a nivel de huesos largos y costillas, e donde puede existir dolor durante la manipulación, inflamación y deformidad en el sitio de la fractura, y en varias ocasiones puede condicionar una dificultad para el manejo respiratorio y para el destete [20].

Para el diagnóstico se recomienda la pruebas de tamizaje en pacientes prematuros se lo realiza de acuerdo a las guías de la AAP (*American Academy of Pediatrics*) las cuales se realizan entre las 4 y 6 semanas. Las pruebas disponibles incluyen nivel de fosfatasa alcalina, fósforo sérico, calcio sérico, nivel de parathormona, niveles de vitamina D e imágenes radiológicas. Una elevación a nivel de la fosfatasa alcalina será un indicador de sospecha de que el paciente cursa con desmineralización ósea, la cual se debe al incremento del recambio óseo secundario a la acción de reabsorción de la parathormona sobre los huesos. (Mayen, Maguey & Soto, 2022).

No obstante un marcador fidedigno de la enfermedad se basa en que la parathormona logra alcanzar una sensibilidad del 71% y especificidad del 93%; sin embargo, al ser combinado con fosfato sérico bajo la sensibilidad suele llegar a valores del 100%, por esta razón en pacientes con factores de riesgo es imprescindible incluir su medición para el diagnóstico, se debe recordar que la suplementación con vitamina D sin modificar el déficit de fosfato puede llegar a agravar la hipercalcemia y la hipercalciuria, y provocar más complicaciones [22]. El diagnóstico puede realizarse con [19]:

- Fosfatasa alcalina mayor de 800 UI/L o más de 500 con tendencia al alza
- Fósforo sérico menor de 5.5 mg/dl
- Calcio menor de 8.5 mg/dl ó mayor de 10.5 mg/dl
- Parathormona mayor de 100 pg/L
- Vitamina D menor de 30 ng/ml
- Reabsorción tubular de fósforo mayor de 95% (TRP)

El TRP mide la fracción de fósforo filtrado que se reabsorbe y es posible calcularlo con la siguiente fórmula:

$1 - \left[\frac{P \text{ urinario}}{P \text{ sérico}} \times \left(\frac{Cr \text{ sérica}}{Cr \text{ urinaria}} \right) \right] \times 100\%$, en el contexto de fósforo sérico bajo; si el TRP es mayor de 95% es necesario suplementar, pero si es menor de 85% sugiere una deficiencia de calcio, por lo que se requerirá optimizar el aporte para suprimir los niveles elevados de PTH [22].

La evaluación del estado mineral óseo es la radiografía de huesos largos, la cual suele ser visible cuando la mineralización ósea se reduce hasta un 20-40%. La absorciometría de rayos X dual puede resultar útil para evaluar el contenido y densidad mineral ósea, este contenido óseo puede ser menor hasta los 6 meses [22].

La ecografía genera información sobre la densidad mineral ósea y la estructura del hueso mediante la medición de la velocidad del sonido, actualmente se le ha considerado como una herramienta de investigación, sin embargo en casos donde se ha diagnosticado la enfermedad se recomienda control cada 5 o 6 semanas para identificar si se presenta mejoría en la mineralización [22].

Conclusión

El método desarrollado sigue un flujo de trabajo mediante 4 actividades que conforman su gestión integral. La implementación del método permite la identificación de la enfermedad ósea metabólica a partir de la similitud con perfiles almacenados para su inferencia. Aunque la recomendación del método contribuye al diagnóstico oportuno de la enfermedad ósea metabólica, se recomienda la realización individualizada del chequeo establecido en los protocolos, para confirmar la predicción estadística realizada en esta investigación con números neutrosóficos.

Se describió la fisiopatología de la enfermedad ósea metabólica en la cual intervienen distintos factores como: la acreción ósea donde los osteoblastos juegan un papel importante en la producción de osteoide el cual se incorpora al calcio y fosfato entre la semana 24 y 37 de gestación, la Vitamina D que interviene en dos procesos en primer lugar una bomba de calcio mediante un transporte activo transplacentario consigue una proporción de calcio materno llevándolo al feto; y en segundo lugar, se encuentra la activación de vitamina D a 1,25-dihidroxitamina D la cual es esencial para el transporte de fosfato, la parathormona que actúa a nivel del hueso en donde la PTH se encarga de estimular la resorción ósea junto con la liberación de calcio y fosfato.

El diagnóstico dependerá de la evolución de la enfermedad, en donde se utilizan pruebas de tamizaje en pacientes prematuros de acuerdo a las guías de la AAP (American Academy of Pediatrics) las cuales se realizan entre la 4ta y 6ta semana, las pruebas disponibles incluyen nivel de fosfatasa alcalina, fósforo sérico, calcio sérico, nivel de parathormona, niveles de vitamina D e imágenes radiológicas. Mientras que su manejo deberá ser individualizado, la prevención y tratamiento debe considerar un adecuado aporte de calcio, fósforo y vitamina D principalmente a todo recién nacido <1500g.

Referencias

- [1] S. Marín, "Enfermedad metabólica ósea del prematuro," *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, vol. 13, pp. 2, 2022.
- [2] B. C. Arratia, R. M. Vera, N. M. Bahamondes, and S. Gallegos-Berrios, "Rol de terapia ocupacional en servicio de neonatología e intervención precoz," *Revista de Estudiantes de Terapia Ocupacional*, vol. 5, no. 1, pp. 1-25, 2018.
- [3] A. Peñalba, A. Alles, A. Aralde, R. Carreras, E. Del-Valle, M. Forrester, C. Mengarelli, A. Negri, G. Rosa-Diez, and S. Tirado, "Consenso metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Introducción y capítulo I. Metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica estadio 3-5," *Diálisis y Trasplante*, vol. 31, no. 3, pp. 101-105, 2010.
- [4] D. Picón-Borregales, P. E. Carrero, L. V. Gutiérrez-Peña, and J. R. Vielma, "Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura," *Avances en Biomedicina*, vol. 6, no. 2, pp. 133-143, 2017.
- [5] C. M. Salvador Ramírez, "Análisis de la relación entre los parámetros analíticos séricos del metabolismo óseo (calcio, fósforo y vitamina D) con las alteraciones del complejo estilohioideo," 2018.
- [6] A. G. Martín, M. R. A. Expósito, M. C. Berdonces, E. J. Gimeno, I. Huguet, P. R. Moreno, M. Varsavsky, V. Á. Rubio, A. M. Garach, and M. M. Torres, "Guía de manejo de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la gestación y la lactancia," *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 2022.
- [7] 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.
- [8] 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.

- [9] R. Garza-Ríos, C. González-Sánchez, I. Pérez-Vergara, E. Martínez-Delgado, and M. Sanler-Cruz, "Concepción de un procedimiento utilizando herramientas cuantitativas para mejorar el desempeño empresarial," *Ingeniería Industrial*, vol. 33, pp. 239-248, 2012.
- [10] O. Mar, I. Santana, and J. Gulín, "Algoritmo para determinar y eliminar nodos neutrales en Mapa Cognitivo Neutrosófico," *Neutrosophic Computing and Machine Learning*, vol. 8, pp. 4-11, 2019.
- [11] O. Mar, I. Santana, and J. Gulín, "Competency assessment model for a virtual laboratory system and distance using fuzzy cognitive map," *Revista Investigación Operacional* vol. 38, no. 2, pp. 170-178, 2017.
- [12] F. Smarandache, "A Unifying Field in Logics: Neutrosophic Logic," *Philosophy*, pp. 1-141, 1999.
- [13] F. Smarandache, *Symbolic neutrosophic theory: Infinite Study*, 2015.
- [14] 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: Infinite Study*, 2005.
- [15] F. Martínez, "Aplicaciones al modelo conexionista de lenguaje y su aplicación al reconocimiento de secuencias y traducción automática," Universidad Politécnica de Valencia, 2012.
- [16] 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.
- [17] R. Sahin, and M. Yigider, "A Multi-criteria neutrosophic group decision making metod based TOPSIS for supplier selection," *arXiv preprint arXiv:1412.5077*, 2014.
- [18] L. K. Á. Gómez, D. A. V. Intriago, A. M. I. Morán, L. R. M. Gómez, J. A. A. Armas, M. A. M. Alcívar, and L. K. B. Villanueva, "Use of neutrosophy for the detection of operational risk in corporate financial management for administrative excellence," *Neutrosophic Sets and Systems*, pp. 75, 2019.
- [19] J. E. Sevilla, A. G. Martín, V. C. Bolívar, and M. M. Torres, "Protocolo diagnóstico etiológico de las enfermedades metabólicas óseas," *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, vol. 13, no. 60, pp. 3565-3571, 2022.
- [20] V. C. Bolívar, J. E. Sevilla, A. G. Martín, and M. M. Torres, "Enfermedades metabólicas óseas: osteomalacia," *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, vol. 13, no. 60, pp. 3527-3536, 2022.
- [21] J. J. Díez, "El sistema endocrino de la vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas," *Revista Española de Cardiología Suplementos*, vol. 22, pp. 1-7, 2022.
- [22] J. R. O. Mayen, E. N. Maguey, and L. E. O. Soto, "Enfermedad metabólica ósea del prematuro," *Acta Pediátrica de México*, vol. 43, no. 4, pp. 253-257, 2022.
- [23] Estupiñán Ricardo, J., Romero Fernández, A. J., & Leyva Vázquez, M. Y. "Presencia de la investigación científica en los problemas sociales post pandemia". Conrado, vol 18 no 86, pp 258-267. 2022.
- [24] Gómez, G. A. Á., Vázquez, M. Y. L., & Ricardo, J. E. "Application of Neutrosophy to the Analysis of Open Government, its Implementation and Contribution to the Ecuadorian Judicial System". *Neutrosophic Sets and Systems*, no 52, pp 215-224. 2022.
- [25] Ricardo, J. E., Fernández, A. J. R., Martínez, T. T. C., & Calle, W. A. C. "Analysis of Sustainable Development Indicators through Neutrosophic Correlation Coefficients". *Neutrosophic Sets and Systems*, no 52, pp 355-362. 2022.
- [26] Vázquez, M. Y. L., Ricardo, J. E., & Hernández, N. B. "Investigación científica: perspectiva desde la neutrosofía y productividad". *Universidad y Sociedad*, vol 14 no S5 pp 640-649. 2022.
- [27] Ricardo, J. E., Vázquez, M. Y. L., & Hernández, N. B. "Impacto de la investigación jurídica a los problemas sociales postpandemia en Ecuador". *Universidad y Sociedad*, vol 14 no S5 pp 542-551. 2022.
- [28] Ricardo, J. E., Fernández, A. J. R., & Vázquez, M. Y. L. "Compensatory Fuzzy Logic with Single Valued Neutrosophic Numbers in the Analysis of University Strategic Management". *International Journal of Neutrosophic Science*, pp 151-159. 2022.
- [29] Falcón, V. V., Martínez, B. S., Ricardo, J. E., & Vázquez, M. Y. L. "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.
- [30] Leyva Vázquez, M. Y., Viteri Moya, J. R., Estupiñán Ricardo, J., & Hernández Cevallos, R. E. "Diagnosis of the challenges of post-pandemic scientific research in Ecuador". *Dilemas contemporáneos: educación, política y valores*, no 53 (spe1) pp 1-19. 2021.

Recibido: Octubre 9, 2022. **Aceptado:** Diciembre 17, 2022