



# Método neutrosófico para la recomendación en la identificación de factores de crecimiento y su relación en periodoncia

## Neutrosophic method for the recommendation in the identification of growth factors and their relationship in periodontics

Cristian Vicente Morocho Segarra <sup>1</sup>, Adriana Nicole Tobar Peñaherrera <sup>2</sup>, and Daniel Gustavo Cortés Naranjo <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador; [ua.cristianmc44@uniandes.edu.ec](mailto:ua.cristianmc44@uniandes.edu.ec)

<sup>2</sup> Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador; [oa.adrianantp05@uniandes.edu.ec](mailto:oa.adrianantp05@uniandes.edu.ec)

<sup>3</sup> Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador; [ua.danielcortes@uniandes.edu.ec](mailto:ua.danielcortes@uniandes.edu.ec)

**Resumen.** Los factores de crecimiento son señales bioquímicas que ejercen diversos efectos en las células del organismo y no se limitan únicamente a la regulación de la proliferación y diferenciación celular. Pueden provocar la muerte celular y participan en procesos de reparación y regeneración, siendo considerados iniciadores de los procesos de cicatrización. La presente investigación tiene como objetivo desarrollar un método neutrosófico para la recomendación en la identificación de factores de crecimiento y su relación en periodoncia. La periodoncia se enfrenta al desafío de curar y regenerar estructuras complejas que involucran tanto células como matriz extracelular. Los factores de crecimiento son esenciales en este proceso, ya que regulan la interacción celular y promueven la curación de heridas, contribuyendo así a la restauración de los tejidos afectados por enfermedades periodontales. El enfoque neutrosófico permite manejar la incertidumbre y la imprecisión asociadas con la identificación de estos factores, proporcionando un marco más flexible y adaptativo que los métodos tradicionales. A través de este enfoque, se logró generar recomendaciones personalizadas que consideran no solo la naturaleza de los factores de crecimiento, sino también su interrelación con diferentes condiciones clínicas y biológicas. Las recomendaciones generadas mediante este método son altamente útiles para profesionales de la salud dental, ya que permiten una mejor toma de decisiones en tratamientos periodontales personalizados. Al integrar información sobre la eficacia de los factores de crecimiento en distintas situaciones, los profesionales reciben recomendaciones que les permiten optimizar los enfoques terapéuticos, mejorando así los resultados en la regeneración de tejidos periodontales.

**Palabras Claves:** factores de crecimiento, recomendaciones, números neutrosóficos, regeneración tisular.

**Abstract.** Growth factors are biochemical signals that exert various effects on the body's cells and are not limited to regulating cell proliferation and differentiation. They can cause cell death and participate in repair and regeneration processes, being considered initiators of healing processes. The present research aims to develop a neutrosophic method for recommendation in the identification of growth factors and their relationship in periodontics. Periodontology faces the challenge of healing and regenerating complex structures that involve both cells and extracellular matrix. Growth factors are essential in this process, as they regulate cellular interaction and promote wound healing, thus contributing to the restoration of tissues affected by periodontal diseases. The neutrosophic approach makes it possible to manage the uncertainty and imprecision associated with the identification of these factors, providing a more flexible and adaptive framework than traditional methods. Through this approach, it was possible to generate personalized recommendations that consider not only the nature of growth factors, but also their interrelationship with different clinical and biological conditions. Recommendations generated by this method are highly useful for dental health professionals, as they allow for better decision-making in personalized periodontal treatments. By integrating information on the efficacy of growth factors in different situations, professionals receive recommendations that allow them to optimize therapeutic approaches, thus improving the results in periodontal tissue regeneration.

**Keywords:** growth factors, recommendations, neutrosophic numbers, tissue regeneration

## 1 Introducción

Los factores de crecimiento son señales bioquímicas que ejercen diversos efectos en las células del organismo y no se limitan únicamente a la regulación de la proliferación y diferenciación celular. Pueden provocar la muerte celular y participan en procesos de reparación y regeneración, siendo considerados iniciadores de los procesos de cicatrización [1]. Entre los tipos celulares productores de factores de crecimiento se encuentran los fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales y leucocitos, especialmente monocitos y macrófagos [2]. Estos factores se almacenan en lugares como las plaquetas y el hueso adherido a la matriz ósea. Actúan de manera local, estimulando a las células a través de un sistema autocrino o paracrino [3, 4].

Interactúan con receptores de membrana específicos presentes en las células diana de los tejidos periodontales. Se sintetizan en forma de precursores y se liberan en forma activa. Su mecanismo de acción comienza cuando se unen a estos receptores específicos de membrana, desencadenando eventos celulares que resultan en las funciones ya mencionadas. Este proceso está mediado por un sistema de segundos mensajeros en el que interviene la proteína tirosín-quinasa [5].

Cuando estos factores se unen a sus receptores específicos, activan proteínas señalizadoras que migran desde los receptores intracitoplasmáticos hasta el núcleo, provocando la expresión de genes que estimulan la síntesis proteica involucrada en los procesos regenerativos [6]. Aunque pueden desaparecer del medio, su acción continúa debido a la activación del sistema de segundos mensajeros. Son producidos por células como fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales y leucocitos, y almacenados en las plaquetas y el hueso [7].

En respuesta a cualquier daño que altere la morfología estructural o celular del tejido óseo, se activan mecanismos reparativos y de liberación de factores de crecimiento óseo. Estos son cruciales en procesos como el traumatismo accidental o quirúrgico del tejido óseo, la pérdida dental o la colocación de implantes, la interrupción temporal del aporte vascular asociado a la desvitalización y necrosis del tejido óseo, las alteraciones humorales con repercusiones en el metabolismo del calcio y la tensión mecánica sobre los osteoblastos. Para la cicatrización y regeneración periodontal, es necesario que sigan una serie de procedimientos biológicos, desde la eliminación de elementos infectados y degradados, la migración de células especializadas y progenitoras al lugar de la lesión para la síntesis de la matriz, la remodelación de los componentes de unión y matriz para restaurar la arquitectura y función tisular, hasta la síntesis de los factores de crecimiento y la restauración de la homeostasis tisular [8, 33].

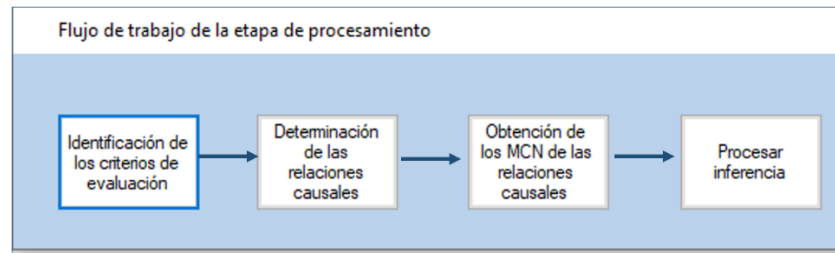
Las células fibroblásticas del ligamento periodontal poseen características especiales que las convierten en receptores ideales para los factores de crecimiento, debido a su alta capacidad de síntesis de componentes de la matriz extracelular, propiedades osteoblásticas y su participación en la cementogénesis. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) juega un papel crucial en la cicatrización de heridas y la regeneración periodontal. Además, el PDGF-BB puede actuar sobre células madre mesenquimales del ligamento periodontal, promoviendo la proliferación celular y la expresión de marcadores de células madre [9].

Los factores de crecimiento similares a la insulina, como IGF-1 e IGF-2, también tienen un papel importante en la cicatrización de heridas, promoviendo la migración y mitosis de células endoteliales, fibroblastos, osteocitos y condrocitos. El factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) regulan la formación y regeneración ósea y periodontal, presentando un gran potencial en la reparación de defectos de tamaño crítico [10, 32].

Los factores de crecimiento son cruciales para la reparación y regeneración de tejidos, especialmente en los periodontales. Actúan a través de receptores específicos desencadenando una serie de eventos celulares que resultan en la proliferación, diferenciación y síntesis de la matriz extracelular. Factores de crecimiento y las proteínas morfogenéticas óseas, juegan roles esenciales en la cicatrización de heridas y la regeneración ósea, siendo fundamentales para restaurar la homeostasis y la función tisular del periodonto. De tal forma que el objetivo general del presente estudio es desarrollar un método neutrosófico para la recomendación en la identificación de factores de crecimiento y su relación en periodoncia.

## 2 Diseño del método para la recomendación

La presente sección realiza una descripción del método propuesto. Se detallan las diferentes actividades que garantizan la inferencia de la etapa procesamiento. Las actividades están computadas por: identificar los criterios evaluativos, determinar las relaciones causales, obtener el MCN resultante de las relaciones causales, inferencia del proceso. La Figura 1 muestra el flujo de la etapa de procesamiento.



**Figura 1.** Flujo de trabajo de la etapa de procesamiento.

Actividad 1: Identificación de los criterios evaluativos.

La actividad inicia con la identificación de los expertos que intervienen en el proceso. A partir del trabajo del grupo de experto se determinan los criterios que se tendrán en cuenta para la inferencia del proceso. La actividad utiliza un sistema de trabajo en grupo mediante un enfoque multicriterios. Formalmente se puede definir el problema de recomendación de la guarda a menores a partir de la responsabilidad parental mediante:

El número de indicadores evaluativos del proceso donde:

$$I = \{i_1, \dots, i_n\} \quad (1)$$

El número de expertos que interviene en la valoración multicriterio donde:

$$E = \{m_1, \dots, m_n\} \quad (2)$$

El resultado de la actividad es la obtención de los diferentes indicadores evaluativos sobre los factores de crecimiento y su relación en periodoncia.

Actividad 2: determinaciones de las relaciones causales de los criterios.

Tras establecer los criterios evaluativos, se procede a identificar las relaciones causales entre ellos. Estas relaciones reflejan cómo cada uno de los criterios influye o se ve afectado por los demás, estableciendo así conexiones lógicas que ayudan a comprender su interdependencia. La identificación de estas relaciones se realiza a partir de las discusiones y colaboraciones del grupo de expertos, permitiendo clarificar la implicación mutua entre los diferentes conceptos. La información obtenida de este análisis constituye un conocimiento esencial que alimenta el proceso de inferencia, facilitando una comprensión más profunda y estructurada de cómo los factores de crecimiento pueden ser aplicados en el contexto de la regeneración de tejidos periodontales. [34, 35]

Las relaciones causales son representadas por variables difusas expresadas como términos lingüísticos. En los modelos lingüísticos se suelen usar conjuntos de etiquetas lingüísticas con granularidad no superior a 13 [11], [12]. Además, es común utilizar conjuntos de granularidad impar, donde existe una etiqueta central y el resto de las etiquetas se distribuyen simétricamente a su alrededor [13, 14].

Actividad 3: obtención del MCN.

Durante la etapa de ingeniería del conocimiento cada experto expresa la relación que existe entre cada par de conceptos  $C_i$  y  $C_j$  del mapa. Entonces, para cada relación causal se obtienen  $K$  reglas con la siguiente estructura: Si  $C_i$  es A entonces  $C_j$  es B y el peso  $W_{ij}$  es C. Cada nodo constituye un concepto causal, esta característica hace que la representación sea flexible para visualizar el conocimiento humano. La matriz de adyacencia se obtiene a partir los valores asignados a los arcos [15, 32].

Los valores que se obtienen por el grupo de experto que intervienen en el proceso son agregados conformándose el conocimiento general con las relaciones entre los criterios. La actividad obtiene como resultado el FCM resultante [16].

A partir de la obtención de las relaciones causales, se realiza el análisis estático [17, 18]. Se toma de referencia el conocimiento almacenado en la matriz de adyacencia [19-21]. Para el desarrollo del presente método se trabaja con el grado de salida tal como muestra la ecuación (3) [22, 33, 36].

$$id_i = \sum_{j=1}^n \|I_{ji}\| \quad (3)$$

Actividad 4: procesamientos de la inferencia:

Un sistema modelado por un MCN evolucionará durante el tiempo, donde la activación de cada neurona dependerá del grado de activación de sus antecedentes en la iteración anterior. Normalmente este proceso se repite hasta que el sistema estabilice o se alcance un número máximo de iteraciones. [23, 24]

El procesamiento para la inferencia, consiste en calcular el vector de estado  $A$  a través del tiempo, para una condición inicial  $A^0$  [25, 32]. De forma análoga a otros sistemas neuronales, la activación de  $C_i$  dependerá de la activación las neuronas que inciden directamente sobre el concepto  $C_i$  y de los pesos causales asociados a dicho concepto. La ecuación 4 muestra la expresión utilizada para el procesamiento.

$$A_i^{(K+1)} = f\left(A_i^{(K)} \sum_{i=1; j \neq i}^n A_i^{(K)} * W_{ji}\right) \quad (4)$$

Donde:

$A_i^{(K+1)}$  : es el valor del concepto  $C_i$  en el paso k+1 de la simulación,

$A_i^{(K)}$  : es el valor del concepto  $C_j$  en el paso k de la simulación,

$W_{ji}$ : es el peso de la conexión que va del concepto  $C_j$  al concepto  $C_i$  y  $f(x)$  es la función de activación.

Los sistemas inestables pueden ser totalmente caóticos o cíclicos, y son frecuentes en modelos continuos. El proceso de inferencia en un MCD puede mostrar una de las siguientes características:

- **Estados de estabilidad:** si  $\exists tk \in \mathbb{N}: A_i^{(t+x)} = A_i^{(t)} \forall t > tk$  por tanto, después de la iteración  $tk$  el FCM producirá el mismo vector de estado. Después esta configuración es ideal, pues representa la codificación de un patrón oculto en la causalidad.
- **Estados cíclicos:** si  $\exists tk, P \in \mathbb{N}: A_i^{(t+P)} = A_i^{(t)} \forall t > tk$ . El mapa tiene un comportamiento cíclico con periodo  $P$ . En este caso el sistema producirá el mismo vector de estado cada  $P$ -ciclos del proceso de inferencia.
- **Estado caótico:** el mapa produce un vector de estado diferente en cada ciclo. Los conceptos siempre varían su valor de activación.

### 3 Implementación del método neutrosófico

La presente sección ilustra la implementación del método propuesto. Se describe un estudio de caso para la recomendación en la identificación de factores de crecimiento y su relación en periodoncia. A continuación se describen los resultados del estudio:

Actividad 1 Identificación de los criterios evaluativos:

El proceso de identificación de los criterios evaluativos para la recomendación de factores de crecimiento en periodoncia se llevó a cabo mediante la consulta de cinco expertos en el campo, quienes aportaron sus conocimientos y experiencias clínicas. A través de un enfoque multicriterio, se logró definir un conjunto de cuatro criterios fundamentales. Estos criterios fueron seleccionados con el objetivo de evaluar de manera integral la eficacia, especificidad, interacción con la matriz extracelular y seguridad de los factores de crecimiento, asegurando así que las recomendaciones generadas sean prácticas, fundamentadas y relevantes para los tratamientos de regeneración de tejidos periodontales. La tabla 1 muestra el resultado de los criterios identificados.

**Tabla 1:** Criterios evaluativos.

No.	Criterios	Descripción
1	Eficacia biológica	Capacidad de los factores de crecimiento para promover la regeneración de tejidos periodontales, facilitando procesos como la proliferación celular, migración de fibroblastos y formación de nuevos vasos sanguíneos. Se considera la evidencia científica que respalda la eficacia de cada factor en modelos preclínicos y clínicos.
2	Especificidad del tejido	Capacidad de los factores de crecimiento para actuar de manera específica sobre los tejidos periodontales afectados. Analiza cómo cada factor influye en la regeneración de diferentes tipos de tejidos (por ejemplo, hueso alveolar, encía, ligamento periodontal) y su importancia en el proceso de curación.
3	Interacción con la	Valora cómo los factores de crecimiento interactúan y modulan la matriz extracelu-

No.	Criterios	Descripción
	matriz extracelular	lar durante el proceso de regeneración. Se toma en cuenta la capacidad de estos factores para estimular la producción de componentes de la matriz, así como su rol en la regulación del entorno celular.
4	Seguridad y biocompatibilidad	Seguridad del uso de factores de crecimiento en tratamientos periodontales. Se consideran los efectos secundarios potenciales, la reacción del organismo y la biocompatibilidad de los factores en contextos clínicos, asegurando que su aplicación no genere complicaciones adversas en los pacientes.

Actividad 2 determinaciones de las relaciones causales de los criterios:

Para la identificación de las relaciones causales se obtuvo la información del grupo de expertos que participa en el proceso. Se identificó como resultado 5 matrices de adyacencia con el conocimiento expresado por cada experto. Las matrices pasaron por un proceso de agregación en la que se genera como resultado final una matriz de adyacencias resultante. La tabla 2 muestra la matriz de adyacencia resultante del proceso.

**Tabla 2.** Matriz de adyacencia de criterios evaluativos.

	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>
C <sub>1</sub>	[0.00]	[1,0,0]	[0.70,0.25,0.30]	[1,0,0]
C <sub>2</sub>	[1,0,0]	[0.00]	[1,0,0]	[1,0,0]
C <sub>3</sub>	[1,0,0]	[0.8,0,15,0.20]	[0.00]	[1,0,0]
C <sub>4</sub>	[1,0,0]	[0.70,0.25,0.30]	[0.8,0,15,0.20]	[0.00]

Actividad 3 obtenciones del MCN:

Una vez obtenidos los indicadores evaluativos y sus relaciones causales correspondientes en la actividad 2, se realiza la representación del conocimiento en el MCN resultante.

Actividad 4 procesamientos de la inferencia:

La matriz de adyacencia posee el conocimiento necesario para determinar los pesos atribuidos a cada indicador evaluativo. Para calcular los pesos, se emplea la ecuación 3. La tabla 3 muestra los resultados del cálculo realizado.

**Tabla 3:** Peso atribuido a los indicadores criterios.

Criterios	Descripción del criterio evaluativo	Peso
C <sub>1</sub>	Eficacia biológica	[0.68,10,0.20]
C <sub>2</sub>	Especificidad del tejido	[0.8,0,15,0.20]
C <sub>3</sub>	Interacción con la matriz extracelular	[0.70,0.25,0.30]
C <sub>4</sub>	Seguridad y biocompatibilidad	[0.70,0.25,0.30]

Una vez determinado los pesos de los indicadores. Se determinan las preferencias del comportamiento de los factores. La tabla 4 muestran los resultados del cálculo realizado.

**Tabla 4:** Cálculo de preferencias atribuidas del comportamiento de los criterios para una alternativa.

Criterio	Peso	Preferencia	Agregación
C <sub>1</sub>	[0.68,10,0.20]	[0.9, 0.1, 0.1]	[0.70,0.25,0.30]
C <sub>2</sub>	[0.8,0,15,0.20]	[1,0,0]	[0.9, 0.1, 0.1]
C <sub>3</sub>	[0.70,0.25,0.30]	[1,0,0]	[0.85,0,15,0.20]
C <sub>4</sub>	[0.70,0.25,0.30]	[1,0,0]	[0.85,0,15,0.20]
Índice			[0.84,0,15,0.20]

La figura 2 muestra una gráfica las preferencias del comportamiento de los factores de crecimiento para la reparación y regeneración de tejidos peridontales de 15 pacientes.

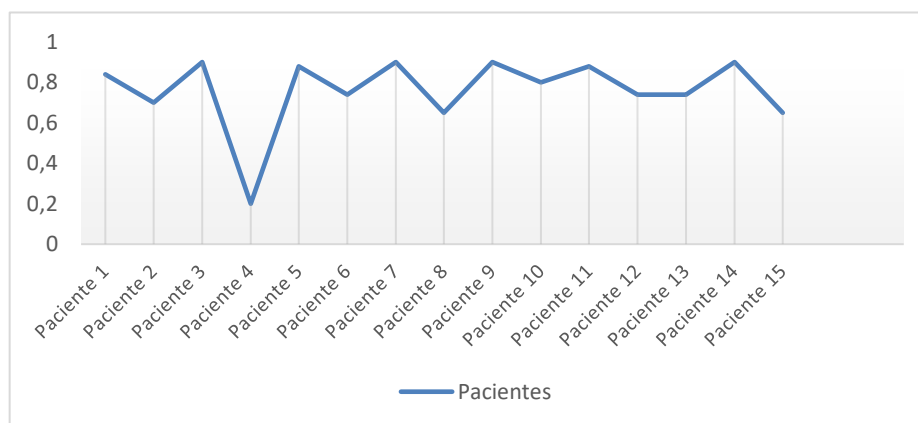


Figura 2. Comportamiento de los diferentes indicadores.

La representación gráfica de las preferencias atribuidas al comportamiento de los factores de crecimiento en la reparación y regeneración de tejidos periodontales de 15 pacientes ofrece una visualización clara de cómo cada factor se desempeña en el proceso de recuperación. Esta gráfica permite a los especialistas observar de manera instantánea las variaciones en la efectividad de los diferentes factores, facilitando la comparación entre ellos en contextos clínicos específicos. Al analizar estos datos, los profesionales pueden identificar cuál de los factores de crecimiento resulta más beneficioso para las necesidades individuales de sus pacientes, apoyando así decisiones más informadas sobre las terapias a implementar. Además, las recomendaciones generadas a partir de este análisis proporcionan una base sólida para el desarrollo de tratamientos personalizados, optimizando los resultados clínicos y mejorando la calidad de atención periodontal. [32, 37]

### 3.1 Análisis de los resultados

La aplicación de los factores de crecimiento en periodoncia ha demostrado que tienen efectos variados en la reparación y la inflamación periodontal. Es así que los autores de [2] presentan que el Factor de Crecimiento Concentrado (CGF) presenta limitaciones, como su rápida degradación y los cambios en sus propiedades mecánicas, lo que puede afectar su efectividad en la regeneración ósea a largo plazo. Coincidiendo con [26], quienes observaron que la combinación de factores de crecimiento con células madre puede mejorar los resultados en la ingeniería de tejidos óseos. Sin embargo, la eficacia del CGF en comparación con otras estrategias aún no está completamente clara. [38, 39]

En el estudio de [3] encontraron que el Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF) redujo la degradación del gel de colágeno. También los autores [27], reportaron que el HGF en etapas iniciales de periodontitis redujo la inflamación y en etapas avanzadas provocó una mayor destrucción ósea. Estos resultados sugieren que, aunque el HGF puede ser útil en el tratamiento de la periodontitis, su aplicación debe ser monitoreada para prevenir efectos negativos especialmente en las fases avanzadas. Mientras que [4] evidencian que el Factor de Crecimiento del Tejido Conectivo (CTGF) reduce la expresión del ARNm del linfoma de células B6 (Bcl6) y aumenta la expresión de genes osteoclasticos como DC-STAMP.

Los autores de [8], demuestran que el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF) promueve la formación de nuevo hueso en combinación con injertos óseos. Corroborando los resultados de [28], donde el Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF) acelera la curación y mejora la regeneración de tejidos. Ambos estudios destacan la eficacia de estos factores en la regeneración ósea, pero también sugieren la necesidad de una evaluación más amplia para entender mejor su correcta aplicación práctica.

En cuanto a los efectos de la menadiona y la filoquinona los autores [29] descubrieron que la filoquinona promueve el crecimiento celular, mientras que la menadiona muestra efectos inhibitorios en algunas cepas. Mientras que [30], encontraron que el protocolo Q-SRP fue más eficaz en la reducción de biomarcadores asociados con la periodontitis que otros tratamientos. Esto sugiere que la selección de diferentes factores y condiciones puede tener gran impacto en la eficacia del tratamiento periodontal.

Finalmente, [31] descubrieron que la sobreexpresión de miR-10a-5p aumentó los niveles de TGFB1 y de proteínas relacionadas como IL-3 y TGF- $\beta$ 1. Lo cual corrobora los resultados de [4], que presentan cómo los factores de crecimiento y las vías de señalización afectan la osteoclastogénesis y la regeneración ósea. Donde la regulación de factores de crecimiento y la modulación genética tiene un papel principal en el tratamiento de la periodontitis, subrayando la necesidad de enfoques personalizados y combinados para optimizar los resultados clínicos.

#### 4 Conclusión

Los resultados de la investigación destacan la importancia de un enfoque sistemático y fundamentado para la identificación y recomendación de factores de crecimiento en la regeneración de tejidos periodontales. La aplicación del método neutrosófico permitió manejar de manera eficaz la incertidumbre inherente a la selección de estos factores, facilitando un análisis más dinámico y adaptativo.

A través de la consulta a expertos, se definieron cuatro criterios evaluativos clave: eficacia biológica, especificidad del tejido, interacción con la matriz extracelular y seguridad. Estos criterios fueron fundamentales para establecer relaciones causales que revelan la interdependencia entre ellos, lo que a su vez nutrió el proceso de inferencia y mejora la comprensión de los factores de crecimiento en el contexto clínico.

La representación gráfica de las preferencias atribuidas al comportamiento de los factores de crecimiento en un grupo de pacientes demostró ser una herramienta valiosa para la toma de decisiones clínicas. Al facilitar la visualización de datos, los especialistas pueden tomar decisiones informadas y personalizadas, optimizando así los tratamientos de regeneración periodontal.

Esta investigación no solo proporciona un marco teórico robusto para la identificación y uso de factores de crecimiento, sino que también ofrece herramientas prácticas que pueden mejorar significativamente la calidad del tratamiento en periodoncia, contribuyendo a mejores resultados clínicos y una atención más centrada en el paciente.

#### Referencias

- [1] Z. Wang, "Regulation of cell cycle progression by growth factor-induced cell signaling," *Cells*, vol. 10, no. 12, pp. 3327, 2021.
- [2] Y. Lu, S.-J. Wang, and D.-H. Zou, "Progress in Application of Concentrated Growth Factor in Oral Tissue Regeneration," *Zhongguo yi xue ke xue Yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*, vol. 45, no. 3, pp. 500-505, 2023.
- [3] Y. Yamaguchi, A. Saito, M. Horie, A. Aoki, P. Micke, M. Ohshima, and K. Kappert, "Targeting hepatocyte growth factor in epithelial-stromal interactions in an in vitro experimental model of human periodontitis," *Odontology*, vol. 109, no. 4, pp. 912-920, 2021.
- [4] Y. Choi, J. H. Yoo, J.-H. Lee, Y. Lee, M.-K. Bae, Y.-D. Kim, and H. J. Kim, "Connective tissue growth factor (CTGF) regulates the fusion of osteoclast precursors by inhibiting Bcl6 in periodontitis," *International journal of medical sciences*, vol. 17, no. 5, pp. 647, 2020.
- [5] A. Salminen, M. Pietiäinen, S. Paju, T. Sorsa, P. Mäntylä, K. Buhlin, J. Sinisalo, and P. J. Pussinen, "Common complement factor H polymorphisms are linked with periodontitis in elderly patients," *Journal of Periodontology*, vol. 93, no. 11, pp. 1626-1634, 2022.
- [6] S. Panda, A. Purkayastha, R. Mohanty, R. Nayak, A. Satpathy, A. C. Das, M. Kumar, G. Mohanty, S. Panda, and M. D. Fabbro, "Plasma rich in growth factors (PRGF) in non-surgical periodontal therapy: a randomized clinical trial," *Brazilian Oral Research*, vol. 34, pp. e034, 2020.
- [7] M. E. Galarraga - Vinuesa, S. Barootchi, M. L. Nevins, M. Nevins, R. J. Miron, and L. Tavelli, "Twenty - five years of recombinant human growth factors rhPDGF - BB and rhBMP - 2 in oral hard and soft tissue regeneration," *Periodontology 2000*, vol. 94, no. 1, pp. 483-509, 2024.
- [8] M. M. Meghil, O. Mandil, M. Nevins, M. H. Saleh, and H.-L. Wang, "Histologic evidence of oral and periodontal regeneration using recombinant human platelet-derived growth factor," *Medicina*, vol. 59, no. 4, pp. 676, 2023.
- [9] B. Karcı, and H. B. Savas, "Comparison of growth factor levels in injectable platelet-rich fibrin obtained from healthy individuals and patients with chronic periodontitis: a pilot study," *BMC Oral Health*, vol. 24, no. 1, pp. 527, 2024.
- [10] X. Li, X. Han, W. Yu, X. Chen, Y. Wu, and L. Lu, "Correlation between Transforming Growth Factor -  $\beta$  and Periapical Lesions in Patients with Chronic Apical Periodontitis," *Journal of Healthcare Engineering*, vol. 2022, no. 1, pp. 2173434, 2022.
- [11] S. M. McCauley, and M. H. Christiansen, "Language learning as language use: A cross-linguistic model of child language development," *Psychological review*, vol. 126, no. 1, pp. 1, 2019.
- [12] Z. Wu, J. Xu, X. Jiang, and L. Zhong, "Two MAGDM models based on hesitant fuzzy linguistic term sets with possibility distributions: VIKOR and TOPSIS," *Information Sciences*, vol. 473, pp. 101-120, 2019.
- [13] 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.
- [14] J. E. Ricardo, N. B. Hernández, R. J. T. Vargas, A. V. T. Suntaxi, and F. N. O. Castro, "La perspectiva ambiental en el desarrollo local," *Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 2017.
- [15] M. Leyva-Vázquez, K. Pérez-Teruel, A. Febles-Estrada, and J. Gulín-González, "Modelo para el análisis de escenarios basado en mapas cognitivos difusos: estudio de caso en software biomédico," *Ingeniería y Universidad*, vol. 17, pp. 375-390, 2013.
- [16] O. Mar, I. Santana, YunweiChen, and G. Jorge, "Model for decision-making on access control to remote laboratory practices based on fuzzy cognitive maps," *Revista Investigación Operacional*, vol. 45, no. 3, pp. 369-380, 2024.

- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] I. A. González, A. J. R. Fernández, and J. E. Ricardo, "Violación del derecho a la salud: caso Albán Cornejo Vs Ecuador," *Universidad Y Sociedad*, vol. 13, no. S2, pp. 60-65, 2021.
- [21] 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.
- [22] M. Y. L. Vasquez, G. S. D. Veloz, S. H. Saleh, A. M. A. Roman, and R. M. A. Flores, "A model for a cardiac disease diagnosis based on computing with word and competitive fuzzy cognitive maps," *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil*, vol. 19, no. 1, 2018.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] R. Giordano, and M. Vurro, *Fuzzy cognitive map to support conflict analysis in drought management fuzzy cognitive maps*, 2010.
- [26] T. Takayama, K. Imamura, and S. Yamano, "Growth Factor Delivery Using a Collagen Membrane for Bone Tissue Regeneration," *Biomolecules*, vol. 13, no. 5, pp. 809, 2023.
- [27] X. Zhao, W. Liu, Z. Wu, X. He, Y. Tang, Q. He, C. Lin, Y. Chen, G. Luo, and T. Yu, "Hepatocyte growth factor is protective in early stage but bone - destructive in late stage of experimental periodontitis," *Journal of Periodontal Research*, vol. 59, no. 3, pp. 565-575, 2024.
- [28] Ö. Solakoglu, G. Heydecke, N. Amiri, and E. Anitua, "The use of plasma rich in growth factors (PRGF) in guided tissue regeneration and guided bone regeneration. A review of histological, immunohistochemical, histomorphometrical, radiological and clinical results in humans," *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, vol. 231, pp. 151528, 2020.
- [29] K. Saiki, Y. Urano-Tashiro, Y. Yamanaka, and Y. Takahashi, "Phylloquinone is preferable over menadione as a growth factor for *Porphyromonas gingivalis*," *Journal of Oral Biosciences*, vol. 65, no. 4, pp. 273-279, 2023.
- [30] G. Isola, G. M. Tartaglia, S. Santonocito, A. Chaurasia, A. Marya, and A. Lo Giudice, "Growth differentiation factor-15 and circulating biomarkers as predictors of periodontal treatment effects in patients with periodontitis: a randomized-controlled clinical trial," *BMC Oral Health*, vol. 23, no. 1, pp. 582, 2023.
- [31] Z. Shen, A. Letra, and R. M. Silva, "MicroRNAs markedly expressed in apical periodontitis cooperatively regulate cytokines and growth factors promoting an anti-inflammatory response," *Journal of Endodontics*, vol. 49, no. 3, pp. 286-293, 2023.
- [32] Macas-Acosta, G., Márquez-Sánchez, F., Vergara-Romero, A., & Ricardo, J. E. "Analyzing the Income-Education Nexus in Ecuador: A Neutrosophic Statistical Approach". *Neutrosophic Sets and Systems*, vol. 66, pp 196-203, 2024
- [33] Ricardo, J. E., Vázquez, M. Y. L., Hernández, N. B., & Albán, T. D. B. "Análisis del rendimiento académico estudiantil en función de la calidad del proceso de enseñanza y la experiencia de clase". *Revista Conrado*, vol. 19 núm. 93, pp 304-313, 2023
- [34] 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.
- [35] Posso López, D. F. "Delitos informáticos transnacionales y su incidencia en la impunidad en la ciudad de Ambato provincia de Tungurahua en el periodo 2021" (Master's thesis), 2022.
- [36] Núñez Paredes, B. M. "La justicia restaurativa en la normativa ecuatoriana en el procedimiento expedito de violencia contra la mujer o miembros del núcleo familiar-Ambato año 2021" (Master's thesis), 2022.
- [37] Costa Torres, G. J. "El delito de peculado: análisis comparativo entre las legislaciones ecuatoriana, peruana y española en el año 2021" (Master's thesis), 2022.
- [38] Quishpe Valenzuela, J. O. "Aplicación de la criminología clínica en las investigaciones forenses del delito de robo de automotores en la ciudad de Quito durante el año 2021" (Master's thesis), 2022.
- [39] Donoso Estrada, S. V. "Derecho de rehabilitación frente libre albedrío de privados de libertad en cárcel de Riobamba 2021" (Master's thesis), 2022.

Recibido: 9 de octubre de 2024. Aceptada: 6 de noviembre de 2024