



# Método neutrosófico multicriterio para el diagnóstico de la fenilcetonuria

## Multi-criteria neutrosophic method for the diagnosis of phenylketonuria

Samantha de los Ángeles Vásquez Barberán<sup>1</sup>, Gabriela Liseth Vaca Altamirano<sup>2</sup>, and Irvin Ricardo Tubón Usca<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador. [oa.samanthadvb75@uniandes.edu.ec](mailto:oa.samanthadvb75@uniandes.edu.ec)

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

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

**Resumen.** La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad genética poco común que resulta de mutaciones en el gen PAH, lo que interfiere con el metabolismo de la fenilalanina. La falta de la enzima fenilalanina hidroxilasa lleva a una acumulación de fenilalanina en el organismo, lo que puede causar daños irreversibles, incluyendo retraso mental y trastornos neurológicos si no se trata adecuadamente. La detección temprana es fundamental para evitar estos efectos negativos, y el tratamiento incluye modificaciones dietéticas y el uso de fórmulas bajas en fenilalanina. Una atención médica oportuna es clave para lograr un manejo efectivo y mejorar la calidad de vida de los afectados. La presente investigación tiene como objetivo implementar un método neutrosófico multicriterio para el diagnóstico de la fenilcetonuria. Como resultado se pudo evidenciar que la fenilcetonuria es una enfermedad genética rara que afecta el metabolismo de la fenilalanina. La detección temprana y el tratamiento, que implica cambios dietéticos, son fundamentales para prevenir daños neurológicos irreversibles y mejorar la calidad de vida.

**Palabras Claves:** método neutrosófico multicriterio, identificación de la fenilcetonuria.

**Abstract.** Phenylketonuria (PKU) is a rare genetic disease resulting from mutations in the PAH gene, which interferes with phenylalanine metabolism. The lack of the phenylalanine hydroxylase enzyme leads to an accumulation of phenylalanine in the body, which can cause irreversible damage, including mental retardation and neurological disorders if not treated properly. Early detection is essential to avoid these negative effects, and treatment includes dietary modifications and the use of low-phenylalanine formulas. Timely medical care is key to effective management and improving the quality of life of those affected. The present research aims to implement a multicriteria neutrosophic method for the diagnosis of phenylketonuria. As a result, it was possible to show that phenylketonuria is a rare genetic disease that affects phenylalanine metabolism. Early detection and treatment, which involves dietary changes, are essential to prevent irreversible neurological damage and improve quality of life.

**Keywords:** multicriteria neutrosophic method, identification of phenylketonuria.

### 1 Introducción

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad genética hereditaria poco común que impacta el metabolismo del aminoácido fenilalanina, causada por mutaciones en el gen responsable de producir la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). Esta enzima es fundamental para convertir la fenilalanina en tirosina, otro aminoácido esencial. En caso de que haya una deficiencia en esta enzima, la fenilalanina se acumula en el organismo, lo que eleva sus niveles en el torrente sanguíneo y puede provocar daños irreversibles en múltiples órganos.

Desde un enfoque clínico, la PKU puede dar lugar a diversas complicaciones, incluyendo retraso mental y trastornos neurológicos, que pueden desarrollarse en discapacidades intelectuales significativas si no se recibe tratamiento. Por tanto, la detección temprana de la enfermedad se vuelve crucial. Identificar la PKU a tiempo permite implementar intervenciones que pueden prevenir la aparición de estos efectos adversos. Un tratamiento oportuno y continuo puede ser decisivo para evitar discapacidades intelectuales y otros problemas graves de salud.

El diagnóstico se lleva a cabo a través de pruebas genéticas y análisis de sangre que miden los niveles de fenilalanina, además de otros exámenes diferenciales que ayudan a confirmar la condición.

El tratamiento esencial para la PKU se basa en cambios dietéticos que restringen los alimentos ricos en fenilalanina. Esto implica eliminar prácticamente todos los productos de origen animal, como carne, leche y derivados, huevos, pollo y embutidos, así como ciertos vegetales y cereales. También es frecuente la administración de fórmulas especiales bajas en fenilalanina, diseñadas para asegurar un aporte nutricional adecuado sin elevar los niveles de este aminoácido en el organismo.

La atención médica oportuna y el seguimiento continuo son vitales para el manejo efectivo de la enfermedad y para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además de ser una condición genética rara, la fenilcetonuria (PKU) nos impulsa a reflexionar sobre el impacto que los genes y las enzimas tienen en nuestra existencia y cómo una comprensión más profunda de estas interacciones puede transformar la vida de quienes padecen trastornos metabólicos.

## 1.1 Preliminares

La fenilcetonuria (PKU) es el trastorno congénito más común en el metabolismo de aminoácidos y se caracteriza por la incapacidad del organismo para metabolizar la fenilalanina, un aminoácido que se encuentra en las proteínas de muchos alimentos. Esta condición es resultado de la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), que en condiciones normales cataliza la conversión de fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr). En las personas que padecen PKU, la concentración de Phe en la sangre se eleva, lo que puede llevar a niveles tóxicos en el cerebro. Si no se trata, la PKU provoca retraso mental irreversible, microcefalia, convulsiones y otros síntomas neurológicos debido al daño que el exceso de fenilalanina causa en las células cerebrales, interfiriendo con su funcionamiento normal [1].

En cuanto a su epidemiología, la prevalencia global de la fenilcetonuria se estima en aproximadamente 1 de cada 24,000 recién nacidos. Sin embargo, esta cifra puede variar significativamente según la región geográfica y la etnia. Generalmente, la PKU es más prevalente entre las poblaciones blancas o del este asiático, con tasas que oscilan entre 1 en 10,000 y 15,000 nacimientos. En Europa, la prevalencia muestra una amplia variación: en Italia se reporta una tasa de 1 en 2,700, mientras que en Finlandia, la cifra es inferior a 1 en 100,000. Asimismo, en algunas áreas del Oriente Medio, la prevalencia puede ser comparable o incluso superior a la de las poblaciones blancas o del este asiático, lo que se puede relacionar con una mayor incidencia de matrimonios consanguíneos. Por otro lado, en ciertas poblaciones asiáticas, como en Tailandia y Japón, la prevalencia es considerablemente menor, alcanzando cifras de 1 en 212,535 y 1 en 120,000, respectivamente. En América del Sur, la PKU se presenta en una proporción de 1 en 25,000 a 50,000 nacimientos vivos, siendo más prevalente en la parte sur del continente en comparación con la parte norte. Existen pocas estadísticas de prevalencia en algunas regiones de África, Asia y el Caribe, y en general, la PKU parece ser menos frecuente en personas de ascendencia africana o del sur de Asia [2,43].

En Ecuador, el Ministerio de Salud Pública ha reportado que entre 2014 y 2021 se identificaron alrededor de 154 casos de fenilcetonuria clásica, lo que indica una prevalencia relativamente baja en el país. La provincia de Pichincha ha registrado el mayor número de casos, con un total de 28, seguida de Guayas, que ha diagnosticado 25 casos durante el mismo período. Esta información refleja la importancia de la detección temprana y el seguimiento adecuado de la enfermedad para asegurar un manejo efectivo y mejorar la calidad de vida de los afectados [3].

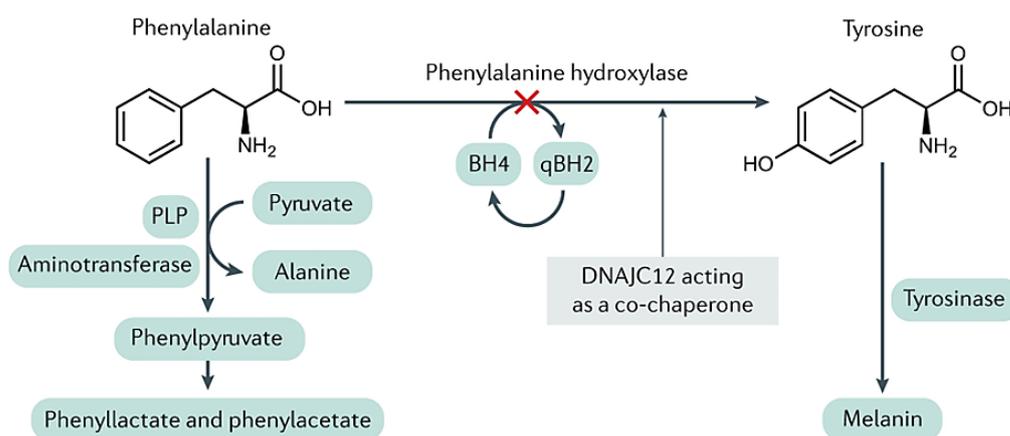
### Etiología Genética

La fenilcetonuria (PKU) es una aminoacidopatía de herencia autosómica recesiva que se produce por la ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) en el hígado. Esta condición surge principalmente de variantes patogénicas en el gen PAH, ubicado en el cromosoma 12 en la posición 12q23, lo que da lugar a una producción de PAH con actividad reducida o nula, o incluso a la falta total de esta proteína. En algunos casos menos comunes, la deficiencia de la PAH puede estar relacionada con la insuficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4) [4]. Muchos pacientes presentan genotipos compuestos heterocigotos, dando como resultado más de 2,600 variantes genéticas asociadas con la PKU. Aproximadamente el 58.3% de estas variantes corresponden a sustituciones de aminoácidos de sentido erróneo, mientras que las mutaciones menos frecuentes incluyen variantes de cambio de marco (13.9%), variantes de empalme (13.1%), variantes sin sentido (6.9%) y sustituciones sinónimas (4.9%). Además, el 17.9% de las variantes patogénicas se localizan en intrones o en regiones no traducidas del gen PAH [5].

### Fisiopatología

La fisiopatología de la fenilcetonuria está principalmente vinculada a la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), que es responsable de convertir la fenilalanina en tirosina. Esta ausencia de PAH provoca que la fenilalanina se acumule, especialmente en la sangre y el cerebro, lo que genera efectos perjudiciales. El incremento en los niveles de fenilalanina en la sangre lleva a la formación de metabolitos tóxicos que pueden afectar gravemente el sistema nervioso central. Además, la alta concentración de fenilalanina dificulta la síntesis de neurotransmisores como la dopamina y la serotonina, alterando así la comunicación neuronal [6,44].

Para entender mejor este proceso, es importante considerar el metabolismo de la fenilalanina. Este proceso inicia con la acción de la fenilalanina hidroxilasa (PAH), que cataliza la conversión de L-fenilalanina (Phe) a L-tirosina (Tyr), principalmente en el hígado y en menor medida en los túbulos renales proximales. La reacción requiere el cofactor tetrahidrobiopterina (BH4), que se oxida a dihidrobiopterina quinonoide (qBH2) durante la hidroxilación [7]. El qBH2 es reciclado enzimáticamente a BH4, lo que permite que la conversión de Phe continúe. En individuos con variantes patogénicas recesivas en el gen PAH, la actividad enzimática de PAH puede estar ausente o severamente reducida. Dado que alrededor del 90% de la fenilalanina dietética debe metabolizarse por esta vía, la deficiencia de PAH provoca una acumulación de Phe en el organismo, resultando en elevaciones críticas en sus concentraciones en sangre (hiperfenilalaninemia o HPA). Este aumento también se refleja en los niveles urinarios de fenilalanina y sus derivados, como el fenilacetato y el fenilactato. Además, los niveles de tirosina en la sangre se encuentran disminuidos en comparación con individuos con actividad normal de PAH, pero la hipotirosinemia generalmente no es severa debido a la ingesta dietética de tirosina. La HPA tiene propiedades neurotóxicas, produciendo hipomielinización y gliosis en la sustancia gris del cerebro, junto con leucodistrofia y retrasos en el desarrollo de la corteza cerebral.



**Figura 1.** Metabolismo de la fenilalanina y la PKU.

Fuente: Van Sprosen

### Tipos de Fenilcetonuria (PKU)

La fenilcetonuria (PKU) se clasifica según la actividad residual de la enzima fenilalanina hidroxilasa, lo que determina su expresión clínica. La fenilcetonuria clásica presenta una actividad enzimática inferior al 1%. Esta forma se manifiesta cuando los niveles de fenilalanina en sangre superan los 20 mg/100 ml, acompañada de un aumento de fenilcetonas en la orina, y puede llevar a un retraso mental progresivo y severo. En la hiperfenilalaninemia moderada, la actividad residual de la enzima se sitúa entre el 1% y el 5%; su tratamiento también requiere una restricción dietética de fenilalanina [8,45]. Por último, la hiperfenilalaninemia benigna se caracteriza por una actividad enzimática superior al 5%, con niveles de fenilalanina en sangre por debajo de 10 mg/100 ml, quienes no requieren una dieta restrictiva en las etapas iniciales. A pesar de las variaciones en la actividad enzimática, en todas las formas de la enfermedad se produce una acumulación de fenilalanina en sangre (HPA) que se excreta en la orina junto con ácidos derivados, como fenilpirúvico, fenilacético y fenil-láctico, los cuales son tóxicos para el cerebro y reducen los niveles de neurotransmisores derivados de la tirosina.

### Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas de la PKU pueden cambiar a lo largo del tiempo y varían en cada individuo. Al nacer, los niños con fenilcetonuria no tratada parecen saludables, pero entre los 3 y 6 meses comienzan a mostrar desinterés por su entorno. Para el primer año, es común observar retrasos en el desarrollo y un tono de piel menos pigmentado que el de los bebés sin la afección. Si los pacientes no siguen una dieta restringida en fenilalanina, pueden desarrollar discapacidades intelectuales y del desarrollo severas, que se manifiestan en síntomas como problemas de comportamiento, convulsiones, crecimiento lento, erupciones cutáneas como eczema, microcefalia y un olor característico en la orina, el aliento o la piel debido a la acumulación de fenilalanina [9,46]. Además, pueden presentar piel clara y ojos azules, resultado de la incapacidad para convertir la fenilalanina en melanina.

A medida que avanza la enfermedad y si el tratamiento es insuficiente, los adultos con PKU pueden experimentar complicaciones clínicas, que incluyen espasticidad en las extremidades inferiores, ataxia cerebelosa, temblores, encefalopatía y alteraciones visuales. Se han documentado casos de demencia en pacientes que comenzaron

a mostrar síntomas en la adultez, así como dificultades cognitivas relacionadas con problemas de atención y memoria. También pueden manifestarse trastornos emocionales, como depresión o ansiedad. Es importante reconocer que los síntomas varían según cada individuo y dependen del control metabólico y la adherencia a la dieta baja en fenilalanina. Con un diagnóstico temprano y un manejo adecuado, muchos de estos síntomas pueden prevenirse o controlarse, mostrando cómo las manifestaciones clínicas de la PKU pueden diferir entre etapas de la vida. En la infancia, los síntomas tienden a incluir retrasos en el desarrollo y convulsiones, mientras que en la edad adulta, las dificultades cognitivas y emocionales son más prominentes.

#### **Métodos de Diagnóstico**

La fenilcetonuria (PKU) se detecta mediante varios métodos de diagnóstico. Uno de los más utilizados es la prueba de tamizaje neonatal, también conocida como prueba del talón, que se realiza entre las 24 y 48 horas después del nacimiento. Se toma una muestra de sangre del talón del bebé, la cual se analiza en laboratorio para medir los niveles de fenilalanina en sangre. Si se han detectado niveles elevados, se procede a realizar una prueba de carga de fenilalanina, en la que se administra una cantidad controlada de fenilalanina y se miden los niveles en sangre en intervalos específicos. Si los niveles permanecen altos, esto confirma el diagnóstico de PKU.

Adicionalmente, se pueden llevar a cabo pruebas genéticas para verificar el diagnóstico de PKU. Esto implica extraer una muestra de ADN, amplificar el gen responsable (PAH) mediante PCR y secuenciar el ADN para identificar posibles mutaciones, comparando los resultados con una secuencia de referencia. También se realizan pruebas específicas para descartar otras condiciones metabólicas con síntomas similares, evaluando los niveles de aminoácidos en sangre y orina [10,47].

#### **Importancia de la Atención Temprana**

La PKU requiere un control dietético riguroso y monitorización constante de los niveles de fenilalanina en sangre. Un diagnóstico tardío puede provocar complicaciones graves, tales como trastornos neurológicos, retrasos en el desarrollo y problemas de comportamiento. La falta de tratamiento nutricional puede llevar a una rápida recurrencia de los síntomas. Por ello, el cribado neonatal se considera esencial en países con programas de salud pública, permitiendo la detección temprana de la PKU en recién nacidos y el inicio inmediato del tratamiento adecuado. Esto ayuda a prevenir complicaciones a largo plazo y garantiza una mejor calidad de vida. Además, se subraya la importancia de la educación nutricional y del apoyo psicopedagógico para afrontar los retos asociados con la enfermedad [11].

#### **Tratamiento**

El tratamiento de la PKU implica la restricción de fenilalanina en la dieta a lo largo de toda la vida. Dado que todas las proteínas naturales contienen alrededor del 4% de fenilalanina, el enfoque principal incluye:

**Restricción de la ingesta de proteínas naturales:** Esto depende de la cantidad de fenilalanina necesaria para la síntesis de proteínas y de la gravedad de la deficiencia de PAH.

**Suplementación con mezclas de aminoácidos sin fenilalanina:** Para compensar la reducción en el consumo de proteínas, se utilizan sustitutos que brindan una mezcla de aminoácidos sin fenilalanina y enriquecidos con tirosina. Los glicomacropéptidos (GMP), como una mejora en sabor y saciedad, son cada vez más recomendados.

**Alimentos bajos en proteínas:** Productos a base de carbohidratos y grasas que sustituyen a los alimentos básicos, imprescindibles para proporcionar energía, permitiendo que los pacientes mantengan un perfil alimenticio más similar a la normalidad [12].

Varios productos sin fenilalanina están disponibles, como PKU Anamix para lactantes y diferentes fórmulas para niños y adultos. Es fundamental controlar regularmente los niveles de fenilalanina en sangre, manteniendo valores objetivos específicos para garantizar una buena salud. La planificación dietética también debe iniciarse en mujeres en edad fértil antes de embarazarse para asegurar un pronóstico positivo para el bebé, y la suplementación de tirosina se recomienda debido a su importancia en la dieta de los pacientes con PKU.

#### **Terapias Emergentes**

Las terapias emergentes para la PKU incluyen enfoques como la terapia génica, que busca introducir un gen funcional de PAH en el hígado utilizando vectores virales, y la terapia de enzimas, que investiga la modificación de la PAH mediante proteínas de fusión. Sin embargo, el reto de las múltiples inyecciones complica su aplicación práctica. También se está estudiando el uso de probióticos, como *Lactococcus lactis*, para el tratamiento de la PKU, aunque su eficacia y supervivencia en el tracto gastrointestinal necesitan mejoras [13].

#### **Tratamiento Farmacológico**

La FDA ha aprobado sapropterina (Kuvan), un medicamento que se utiliza como complemento de la dieta específica, aunque no es efectivo para todos los pacientes. Además, pegvaliase-pqpz (Palynziq) ha sido autorizado para adultos que no respondan a tratamientos convencionales, aunque su uso está limitado a programas restrictivos debido a posibles efectos secundarios graves.

#### **Prevención**

Las personas con fenilcetonuria (PKU) que planean un embarazo deben seguir una dieta baja en fenilalanina. Esto les permite prevenir posibles daños al feto al mantener un control estricto de su ingesta nutricional antes de concebir. Además, es recomendable utilizar suplementos nutricionales específicos para asegurar una adecuada ingesta de proteínas y nutrientes durante el embarazo [14].

Es aconsejable también buscar asesoría genética para quienes tienen PKU, tienen familiares cercanos con la enfermedad o han tenido hijos afectados. Un genetista puede proporcionar información sobre la herencia de la PKU en la familia, ayudar a evaluar el riesgo de transmitir la condición a un hijo y ofrecer apoyo en la planificación familiar.

## 2 Diseño del método neutrosófico multicriterio para el diagnóstico de la fenilcetonuria

Para determinar el diagnóstico de la fenilcetonuria se utilizó un método que basa su funcionamiento mediante números neutrosóficos para modelar la incertidumbre [15, 16]. Basa su funcionamiento a partir de técnicas multicriterio, donde se modelan los indicadores para el diagnóstico de la fenilcetonuria [17]. El método utiliza para la inferencia la Ponderación Lineal Neutrosófica. Está diseñado mediante una estructura de tres actividades que en su conjunto determina la evaluación.

### Actividad 1: Identificación los criterios evaluativos.

Representa el conjunto de criterios que se evalúan para el diagnóstico de la fenilcetonuria. El conjunto de criterios representan un parámetro de entrada del método propuesto, se sustenta mediante un enfoque multicriterio formalizado como:

$$C = \{c_1, \dots, c_n\}, n \geq 2, \text{ que representan los criterios evaluativos.}$$

### Actividad 2: Determinación los pesos de los criterios.

El proceso de determinación de los pesos, representa la actividad que determinar los vectores de pesos asociados a los criterios. Representa un parámetro para el proceso de inferencia. Se basa en un enfoque multiexperto de modo que:

$E = \{e_1, \dots, e_m\}$ ,  $m \geq 2$ , donde E, representa los expertos que determinan los vectores de pesos asociados a los criterios.

### Actividad 3: Evaluación de los criterios sobre los criterios para el diagnóstico de la fenilcetonuria.

La actividad representa el procesamiento del método de inferencia para el diagnóstico de la fenilcetonuria. El procesamiento de los datos se realiza mediante la ponderación lineal neutrosófica [18], [19], [20], [21] que constituye un método multicriterio [22-24]. La Ponderación Lineal Neutrosófica representa una alternativa a los métodos multicriterios clásicos [25-27]. El método consiste en calcular una puntuación global  $r_i$  para cada alternativa  $A_i$  tal como expresa la ecuación 1.

$$R_i = \sum_j W_j r_{ij} \quad (1)$$

La ponderación lineal representa un método compensatorio, se aplica posterior a una normalización previa. El método es aplicado en casos donde se posee un conjunto m de alternativas y n criterios [28-30]. Para cada criterio j el decisor estima cada alternativa i. Se obtiene la evaluación  $a_{ij}$  de la matriz de decisión que posee una ponderación cardinal ratio [31] [32], [33]. Se asigna un peso  $W_j$  ( $j = 1, n$ ) también del tipo cardinal ratio para cada uno de los criterios  $C_j$ .

En el contexto de los métodos multicriterio, se introducen los números neutrosóficos con el objetivo de representar la neutralidad [16, 34]. Constituye las bases de teorías matemáticas que generalizan las teorías clásicas y difusas tales como los conjuntos neutrosóficos y la lógica neutrosófica. Un número neutrosófico (N) se representa de la siguiente forma [35-38]:

Sean  $N = \{(T, I, F) : T, I, F \subseteq [0, 1]\}n$ , una evaluación neutrosófica es un mapeo de un grupo de fórmulas proporcionales a N, esto es que por cada sentencia p se tiene [39-41]:

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

Donde:

T: representa la dimensión del espacio que representa la verdad,

I: representa la falsedad,

F: representa la indeterminación.

Matemáticamente se puede definir un método de Ponderación Lineal Neutrosófico como una 3-tupla (R,W,r) tal como representa la ecuación 3.

$$R_{i(T,I,F)} = \sum_j W_{j(T,I,F)} r_{ij(T,I,F)} \quad (3)$$

Donde:

$R_{i(T,I,F)}$ : representa la función resultante que refiere una dimensión del espacio verdad, falsedad e indeterminación  $(T, I, F)$ .

$W_{j(T,I,F)}$ : representa el peso del criterio  $j$ , asociados a los criterios que refiere una dimensión del espacio verdad, falsedad e indeterminación  $(T, I, F)$ .

$r_{ij}$ : representa la evaluación de la alternativa  $i$  respecto al criterio  $j$  que refiere una dimensión del espacio verdad, falsedad e indeterminación  $(T, I, F)$ .

### 3 Resultados y discusión

A continuación se realiza una descripción de la corrida por etapa del método neutrosófico multicriterio para el diagnóstico de la fenilcetonuria.

#### Actividad 1: Identificación los criterios evaluativos.

Para llevar a cabo el diagnóstico de la fenilcetonuria, se convocó a un panel de siete expertos con diversas cualidades y competencias técnicas. Este grupo incluye especialistas en el área del conocimiento en que se enmarca la investigación. Los expertos destacan por su experiencia, su capacidad para identificar sesgos en los datos y su conocimiento en metodologías de evaluación de sistemas complejos. Los criterios de inclusión para seleccionar a estos expertos fueron: tener al menos cinco años de experiencia en investigación, contar con publicaciones relevantes en revistas académicas sobre el tema; y poseer habilidades probadas en la identificación y mitigación de sesgos. La tabla 2 muestra los criterios resultantes.

Tabla 1: Criterios evaluativos.

No	Criterios evaluativos	Descripción
$C_1$	Prueba de Tamizaje Neonatal	Realización de la prueba de tamizaje en infantes, generalmente a partir de una muestra de sangre del talón, que mide los niveles de fenilalanina. Un resultado elevado en esta prueba es el primer indicio de PKU.
$C_2$	Prueba de Carga de Fenilalanina	Después de detectar niveles elevados de fenilalanina en el tamizaje neonatal, se realiza una prueba de carga, donde se administra una cantidad controlada de fenilalanina y se miden los niveles en sangre en intervalos específicos. Niveles persistentemente elevados tras la carga ayudan a confirmar el diagnóstico.
$C_3$	Pruebas Genéticas	Identificación de mutaciones en el gen PAH (fenilalanina hidroxilasa) mediante análisis de ADN. Esta prueba confirma la incapacidad del cuerpo para decomponer la fenilalanina y establece la predisposición genética a la PKU.
$C_4$	Evaluación Clínica y Diagnóstico Diferencial	Evaluación de los síntomas clínicos, como retraso en el desarrollo, problemas de comportamiento y trastornos neurológicos, que pueden estar asociados con la PKU. Además, se deben realizar pruebas para descartar otras condiciones metabólicas que puedan presentar síntomas similares.

#### Actividad 2: Determinación los pesos de los criterios

La actividad emplea un enfoque multiexperto para la determinación de los vectores de pesos asociados a los criterios evaluativos. La actividad representa la base para el procesamiento de las inferencias. La tabla 2 muestra el resultado de los vectores de pesos atribuidos a los criterios.

Tabla 2: Pesos asociados a los criterios para el diagnóstico de la fenilcetonuria.

Criterios evaluativos	Pesos neutrosófico asociados
$C_1$	(0.9, 0.1, 0.1)
$C_2$	(1,0,0)
$C_3$	(1,0,0)
$C_4$	(0.9, 0.1, 0.1)

#### Actividad 3: Evaluación de los criterios evaluativos.

Para obtener los resultados a partir de los métodos propuestos se hace uso de la Neutrosofía y en particular de la escala lingüística,  $S$ ,  $v_{kj} \in S$ , donde;  $S = \{s_1, \dots, s_g\}$ , es el conjunto de término lingüísticos definidos para evaluar las características  $c_k$  utilizando los números Neutrosóficos de Valor Único (SVN), para el análisis de los términos lingüísticos resultantes. La escala de términos lingüísticos a utilizar se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Escala de términos lingüísticos.

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)

Basado en los resultados obtenidos, se utiliza la Neutrosofía para el diagnóstico de la fenilcetonuria, se realizó un test en Canva. El análisis se realiza a partir de la escala de términos lingüísticos y los resultados se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Tabla para determinar preferencia para el diagnóstico de la fenilcetonuria.

Criterios evaluativos	Etiqueta Lingüística	Valor Neutrosófico
$C_1$	Muy muy buena (MMB)	(0.9, 0.1, 0.1)
$C_2$	Muy buena (MB)	(1,0,0)
$C_3$	Medianamente mala (MDM)	(0.9, 0.1, 0.1)
$C_4$	Mala (MA)	(0.8,0,15,0.20)

A partir de la Ponderación Lineal Neutrosófica propuesta para el método, se realiza la evaluación para el diagnóstico de la fenilcetonuria. La tabla 5 muestra los datos y el resultado del procesamiento a partir del cálculo de la ecuación 3.

**Tabla 5:** Resultados del procesamiento.

Criterios	Valor neutrosófico de preferencia	Vector de peso neutrosófico	Cálculo
$C_1$	(0.9, 0.1, 0.1)	(0.9, 0.1, 0.1)	(0.9, 0.1, 0.1)
$C_2$	(1,0,0)	(1,0,0)	(1,0,0)
$C_3$	(0.9, 0.1, 0.1)	(1,0,0)	(0.95, 0.1, 0.1)
$C_4$	(0.8,0,15,0.20)	(0.9, 0.1, 0.1)	(0.85,0,15,0.20)
<b>Inferencia</b>			(0.92, 0.1, 0.1)

A partir de la inferencia obtenida se concluye que el análisis para el diagnóstico de la fenilcetonuria, se encuentra valorada para el caso objeto de estudio con un índice de 0.92.

#### 4 Discusiones

Es crucial señalar que la fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad genética rara, provocada por mutaciones en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). La falta o deficiencia de esta enzima resulta en la acumulación de fenilalanina, lo cual puede tener serias repercusiones en el desarrollo neurológico y cognitivo. Adicionalmente, la insuficiencia de la enzima tetrahidrobiopterina (BH4) también puede desempeñar un papel en esta condición, ya que la BH4 es un cofactor necesario para la PAH. En ciertos casos, la deficiencia de BH4 disminuye la actividad de la PAH, lo que lleva a un aumento de fenilalanina en el cuerpo.

Diversos estudios epidemiológicos han evidenciado diferencias en la prevalencia de la PKU entre distintas poblaciones y regiones geográficas. La frecuencia de esta enfermedad es notablemente mayor en grupos de población blanca o de origen del este asiático. En este contexto, Vieira [8] ha subrayado la importancia de considerar factores étnicos y geográficos al analizar la prevalencia de la PKU.

Desde el punto de vista genético, las variantes patogénicas en el gen PAH representan la causa principal de la

enfermedad, las cuales se heredan de forma autosómica recesiva. Esto conlleva a la producción de enzimas con actividad reducida o ausente. La diversidad de genotipos conocidos refleja la complejidad genética de la PKU, que incluye múltiples sustituciones de aminoácidos y otras variantes, contribuyendo a la heterogeneidad de la enfermedad. Además, como discuten García et al., [5] la fisiopatología de la PKU se centra en la deficiencia de la enzima PAH, que normalmente cataliza la conversión de fenilalanina en tirosina. La acumulación de fenilalanina, particularmente en el cerebro, ocasiona efectos negativos en el sistema nervioso central, afectando la síntesis de neurotransmisores como la dopamina y la serotonina, con consecuencias significativas para la función cerebral.

La expresión clínica de la PKU presenta variabilidad y se clasifica en fenilcetonuria clásica, hiperfenilalaninemia moderada e hiperfenilalaninemia benigna. Cada tipo muestra diferentes niveles de actividad residual de la enzima, lo que se traduce en distintas severidades de los síntomas. Esta clasificación es respaldada por Labarthe, quien ha estudiado las manifestaciones de la enfermedad en variados grupos de pacientes.

En lo que respecta a los métodos de diagnóstico, es evidente la importancia de la detección temprana a través de pruebas genéticas y análisis de sangre. En particular, la prueba de tamizaje neonatal se ha consolidado como una herramienta clave para la identificación precoz de la PKU. También se utilizan la prueba de carga de fenilalanina y pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico y diferenciarlo de otras condiciones similares.

El tratamiento de la PKU se enfoca en modificaciones dietéticas que restringen el consumo de alimentos ricos en fenilalanina. Investigaciones como las de Ilgaz et al. [42] han examinado diversos enfoques dietarios y la efectividad de la suplementación con fórmulas bajas en fenilalanina. Es fundamental destacar que la atención médica oportuna y el seguimiento continuo son esenciales para un manejo efectivo de la enfermedad. Además, están surgiendo terapias innovadoras, como la terapia génica y tratamientos enzimáticos, como posibles alternativas para el tratamiento de la PKU. Aunque estas técnicas se encuentran en fases de investigación, su potencial para superar las limitaciones de los enfoques dietéticos tradicionales es prometedor. [48,49]

En conjunto, se ofrece una visión integral de la fenilcetonuria, integrando las aportaciones y perspectivas de diversos autores. La colaboración de estos expertos ha profundizado la comprensión sobre la epidemiología, genética, fisiopatología, expresión clínica, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad genética, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas y destacando la relevancia de la detección precoz y el manejo adecuado de la PKU.

## 5 Conclusión

A partir del análisis realizado, se concluye que la fenilcetonuria (PKU) constituye un reto considerable en el ámbito de las enfermedades genéticas, impactando el metabolismo de la fenilalanina y provocando diversas manifestaciones clínicas. La identificación precoz de esta condición a través de pruebas genéticas y análisis de sangre resulta fundamental para implementar intervenciones que prevengan daños irreversibles, especialmente en el desarrollo neurológico de los afectados. La prevalencia de la PKU presenta variaciones significativas entre diferentes regiones y grupos étnicos, lo que subraya la necesidad de un enfoque individualizado en su manejo.

La atención médica oportuna y el seguimiento continuo son factores cruciales para una gestión efectiva de la fenilcetonuria. Las estrategias de tratamiento se centran en la restricción dietética de alimentos ricos en fenilalanina, así como en la incorporación de suplementos nutricionales especiales que ayudan a mantener un adecuado equilibrio. Esto implica una educación nutricional exhaustiva para los pacientes y sus familias, complementada con apoyo psicopedagógico, lo cual es esencial para asegurar el cumplimiento del tratamiento y mejorar la calidad de vida de quienes padecen esta enfermedad.

A pesar de los avances logrados en las áreas de diagnóstico y tratamiento de la PKU, sigue existiendo la necesidad de realizar investigaciones adicionales y mejorar las terapias emergentes. Estas innovaciones son vitales para afrontar este trastorno genético de manera más efectiva y garantizar que las personas afectadas puedan llevar una vida saludable y plena. La optimización de la calidad de vida en los pacientes depende no solo de la gestión médica, sino también del desarrollo continuo de nuevas estrategias terapéuticas que se adapten a sus necesidades cambiantes.

## Referencias

- [1] F. J. van Spronsen, N. Blau, C. Harding, A. Burlina, N. Longo, and A. M. Bosch, "Phenylketonuria," *Nature reviews Disease primers*, vol. 7, no. 1, pp. 36, 2021.
- [2] A. Konopka, Z. Szczepaniak, N. Wdowiak, D. Ziółkowska, K. Adamska, and K. Lissak, "Phenylketonuria: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Management Strategies," *Quality in Sport*, vol. 18, pp. 53878-53878, 2024.
- [3] R. E. Enacán, M. N. Miñana, L. Fernandez, M. G. Valle, M. Salerno, C. I. Fraga, F. Santos-Simarro, L. Prieto, P. Lapunzina, and N. Specola, "Phenylalanine hydroxylase (PAH) genotyping in PKU argentine patients," *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, vol. 7, pp. e20190012, 2019.

- [4] I. V. D. Schwartz, A. A. Quesada, E. M. Ribeiro, A. M. Martins, D. R. F. Vilela, and A. Pessoa, "Neuropsychological and quality of life outcomes in PKU patients: expert recommendations of assessment tools in Brazil," *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 81, no. 7, pp. 685-695, 2023.
- [5] N. García-Restrepo, M. L. Londoño, and R. Muriel-Ramírez, "Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa: Espectro clínico y estado actual del diagnóstico en Colombia," *Biosalud*, vol. 17, no. 1, pp. 49-64, 2018.
- [6] A. van Wegberg, R. Evers, J. Burgerhof, E. van Dam, M. Heiner-Fokkema, M. Janssen, M. de Vries, and F. van Spronsen, "Effect of BH4 on blood phenylalanine and tyrosine variations in patients with phenylketonuria," *Molecular genetics and metabolism*, vol. 133, no. 1, pp. 49-55, 2021.
- [7] J. Campistol Plana, "Fenilcetonuria de diagnóstico precoz: Bases fisiopatológicas del daño neuronal y opciones terapéuticas," *MEDICINA (Buenos Aires)*, vol. 79, pp. 2-5, 2019.
- [8] E. Vieira, H. d. S. Maia Filho, C. B. Monteiro, L. M. Carvalho, T. Tonon, A. P. Vanz, I. V. D. Schwartz, and M. G. Ribeiro, "Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients," *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol. 51, no. 2, pp. e6709, 2018.
- [9] D. Van Vliet, A. M. Van Wegberg, K. Ahring, M. Bik-Multanowski, N. Blau, F. D. Bulut, K. Casas, B. Didycz, M. Djordjevic, and A. Federico, "Can untreated PKU patients escape from intellectual disability? A systematic review," *Orphanet journal of rare diseases*, vol. 13, pp. 1-6, 2018.
- [10] L. Páramo-Rodríguez, C. Cavero-Carbonell, S. Guardiola-Villaró, A. López-Maside, M. E. G. Sanjuán, and Ó. Zurriaga, "Demora diagnóstica en enfermedades raras: entre el miedo y la resiliencia," *Gaceta Sanitaria*, vol. 37, pp. 102272, 2023.
- [11] A. C. Bernal, and H. Eiroa, "Fenilcetonuria de diagnóstico tardío," *Salud (i) Ciencia*, vol. 22, no. 6, pp. 518-524, 2017.
- [12] T. R. Mezzomo, M. R. M. G. Dias, T. Santos, and R. M. Pereira, "Dietary intake in individuals with phenylketonuria: an integrative review," *Nutrición Hospitalaria*, vol. 41, no. 1, 2024.
- [13] G. A. Montoya Parra, R. H. Singh, A. Cetinyurek-Yavuz, M. Kuhn, and A. MacDonald, "Status of nutrients important in brain function in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis," *Orphanet journal of rare diseases*, vol. 13, pp. 1-16, 2018.
- [14] C. S. Brown, and U. Lichter-Konecki, "Phenylketonuria (PKU): A problem solved?," *Molecular genetics and metabolism reports*, vol. 6, pp. 8-12, 2016.
- [15] F. Smarandache, "Neutrosophia y Plitogenia: fundamentos y aplicaciones," *Serie Científica de la Universidad de las Ciencias Informáticas*, vol. 17, no. 8, pp. 164-168, 2024.
- [16] F. Smarandache, "Significado Neutrosófico: Partes comunes de cosas poco comunes y partes poco comunes de cosas comunes," *Serie Científica de la Universidad de las Ciencias Informáticas*, vol. 18, no. 1, pp. 1-14, 2025.
- [17] B. B. Fonseca, and O. M. Cornelio, "Método para el análisis lingüístico de estadísticas médica," *Serie Científica de la Universidad de las Ciencias Informáticas*, vol. 18, no. 1, pp. 110-127, 2025.
- [18] 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.
- [19] L. A. P. Florez, and Y. L. Rodríguez-Rojas, "Procedimiento de Evaluación y Selección de Proveedores Basado en el Proceso de Análisis Jerárquico y en un Modelo de Programación Lineal Entera Mixta," *Ingeniería*, vol. 23, no. 3, pp. 230-251, 2018.
- [20] E. M. García Nové, "Nuevos problemas de agregación de rankings: Modelos y algoritmos," 2018.
- [21] M. Leyva-Vázquez, F. Smarandache, and J. E. Ricardo, "Artificial intelligence: challenges, perspectives and neutrosophy role.(Master Conference)," *Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valore*, vol. 6, no. Special, 2018.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] R. Bello, A. Nowe, Y. Caballero, Y. Gómez, and P. Vrancx, "A model based on ant colony system and rough set theory to feature selection." pp. 275-276.
- [26] C. Donis-Díaz, A. Muro, R. Bello-Pérez, and E. V. Morales, "A hybrid model of genetic algorithm with local search to discover linguistic data summaries from creep data," *Expert systems with applications*, vol. 41, no. 4, pp. 2035-2042, 2014.
- [27] D. Molina, A. Puris, R. Bello, and F. Herrera, "Variable mesh optimization for the 2013 CEC special session niching methods for multimodal optimization." pp. 87-94.

- [28] M. Saqlain, M. Saeed, M. R. Ahmad, and F. Smarandache, *Generalization of TOPSIS for Neutrosophic Hypersoft set using Accuracy Function and its Application: Infinite Study*, 2019.
- [29] N. ValcÁ, and M. Leyva-VÁ, "Validation of the pedagogical strategy for the formation of the competence entrepreneurship in high education through the use of neutrosophic logic and Iadov technique," *Neutrosophic Sets and Systems*, vol. 23, pp. 45-51, 2018.
- [30] C. M. Villamar, J. Suarez, L. D. L. Coloma, C. Vera, and M. Leyva, *Analysis of technological innovation contribution to gross domestic product based on neutrosophic cognitive maps and neutrosophic numbers: Infinite Study*, 2019.
- [31] O. Mar Cornelio, Y. Zulueta Véliz, and M. Leyva Vázquez, "Sistema de apoyo a la toma de decisiones para la evaluación del desempeño en la Universidad de las Ciencias Informáticas," 2014.
- [32] M. L. Vázquez, and F. Smarandache, *Neutrosófia: Nuevos avances en el tratamiento de la incertidumbre: Infinite Study*, 2018.
- [33] 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.
- [34] D. F. Coka Flores, I. F. Barcos Arias, M. E. Infante Miranda, and O. Mar Cornelio, "Applying Neutrosophic Natural Language Processing to Analyze Complex Phenomena in Interdisciplinary Contexts," *Neutrosophic Sets and Systems*, vol. 74, no. 1, pp. 26, 2024.
- [35] S. Broumi, and F. Smarandache, "Cosine similarity measure of interval valued neutrosophic sets," *Infinite Study*, 2014.
- [36] I. Deli, S. Broumi, and F. Smarandache, "On neutrosophic refined sets and their applications in medical diagnosis," *Journal of new theory*, no. 6, pp. 88-98, 2015.
- [37] M. R. Hashmi, M. Riaz, and F. Smarandache, "m-Polar neutrosophic topology with applications to multi-criteria decision-making in medical diagnosis and clustering analysis," *International Journal of Fuzzy Systems*, vol. 22, pp. 273-292, 2020.
- [38] J. F. Ramírez Pérez, M. Leyva Vázquez, M. Morejón Valdes, and D. Olivera Fajardo, "Modelo computacional para la recomendación de equipos de trabajo quirúrgico combinando técnicas de inteligencia organizacional," *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, vol. 10, no. 4, pp. 28-42, 2016.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] F. Ilgaz, C. Marsaux, A. Pinto, R. Singh, C. Rohde, E. Karabulut, H. Gökmen-Özel, M. Kuhn, and A. MacDonald, "Protein substitute requirements of patients with phenylketonuria on BH4 treatment: A systematic review and meta-analysis," *Nutrients*, vol. 13, no. 3, pp. 1040, 2021.
- [43] Vázquez, 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.
- [44] Romero, A. V., Sánchez, F. M., & Estupiñán, C. P. "Inteligencia artificial en gestión hotelera: aplicaciones en atención al cliente". *El patrimonio y su perspectiva turística*, pp. 409-423, 2024.
- [45] Márquez Carriel, D. C., Oña Garcés, L., Vergara Romero, A., & Márquez Sánchez, F. "Assessing the need for a feminist foreign policy in Ecuador through a sentiment analysis based on neutroAlgebra". *Neutrosophic Sets and Systems*, vol. 71, num. 1, pp. 16, 2024.
- [46] Vergara-Romero, A., Macas-Acosta, G., Márquez-Sánchez, F., & Arencibia-Montero, O. "Child Labor, Informality, and Poverty: Leveraging Logistic Regression, Indeterminate Likert Scales, and Similarity Measures for Insightful Analysis in Ecuador". *Neutrosophic Sets and Systems*, vol 66, pp 136-145, 2024
- [47] von Feigenblatt, O. F. "Research Ethics in Education. In *Ethics in Social Science Research: Current Insights and Practical Strategies*", pp. 97-105. Singapore: Springer Nature Singapore, 2025.
- [48] von Feigenblatt, O. F. "Immediacy and Sustainable Development: The Perspective of Youth". *Revista Mexicana de Economía y Finanzas Nueva Época REMEF*, vol. 19, num 2, 2024
- [49] de León, E. R., Marqués, L. L., Poleo, A., & von Feigenblatt, O. F. "El estilo del liderazgo educativo en el proceso de enseñanza: una revisión de la literatura". In *Anales de la Real Academia de Doctores*. vol. 9, num. 2, pp. 289-308, 2024

Recibido: febrero 17, 2025. Aceptado: marzo 07, 2025