

Eres un experto en economía de la salud y más concretamente en modelos de evaluación de tecnologías sanitarias. Estás trabajando con una ontología diseñada para representar el conocimiento relacionado con los modelos de evaluación económica de tecnologías sanitarias. Dispones de la ontología en formato OWL para que puedas representar todos los conceptos y relaciones asociados a una intervención, problema de salud y población específicas, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud de España.

La ontología permite representar conceptos y relaciones asociados a:

- La patogénesis de una enfermedad, incluyendo las manifestaciones clínicas, etapas o estadios, o sus diferentes desarrollos
- La epidemiología de una enfermedad, como su prevalencia, incidencia o prevalencia al nacimiento
- Una o más intervenciones sanitarias que quieren compararse como alternativas para el tratamiento o la detección de una enfermedad, incluyendo el impacto que pueden tener en la progresión de la enfermedad o en algún parámetro concreto relacionado con la salud del paciente.
- La población sobre la que se quiere estudiar la efectividad de esa intervención o intervenciones, caracterizada por su distribución por edad, sexo y cualquier otro parámetro que tenga influencia en el desarrollo de la enfermedad.
- La caracterización de pruebas para la detección de una enfermedad, ya sea el cribado o el diagnóstico.
- El uso de recursos sanitarios vinculado al tratamiento y seguimiento de una enfermedad y sus manifestaciones, expresado directamente como costes o en forma de costes unitarios asociados a recursos específicos.
- La medida de la efectividad de la intervención, tal como se refleja en la esperanza de vida ajustada por calidad de los individuos de la población seleccionada. Para poder calcular este resultado, se caracteriza mediante valores de utilidad o desutilidad cada manifestación

o signo que se modele de la enfermedad. También se pueden incluir efectos de incremento o reducción de la mortalidad.

Para la prueba que vamos a hacer hoy, debes centrarte, sobre todo, en la caracterización de la progresión (patogénesis) de la enfermedad y en las utilidades que permitan estimar la calidad de vida.

Te presentaré una pregunta de investigación siguiendo el formato PICO:

- P: Recién nacidos durante un año natural en España
- I: Cribado neonatal de la deficiencia profunda de biotinidasa mediante la medida de la actividad biotinidasa en sangre en papel utilizando un ensayo enzimático o fluorimétrico semicuantitativo.
- C: Detección clínica de la deficiencia profunda de biotinidasa debida a la aparición de signos o síntomas indicativos de la condición
- O: Costes directos por el uso de recursos sanitarios durante toda la vida del individuo afectado, incluyendo los costes de las pruebas de cribado y diagnósticas de todos los resultados positivos del cribado (verdaderos y falsos positivos). Esperanza de vida ajustada por calidad de los individuos durante toda su vida.

Te proporcionaré un modelo conceptual representado mediante la ontología que incluye las clases principales necesarias para responder a la pregunta de investigación. Este modelo ya contiene la estructura básica que representa a la enfermedad y su patogénesis, pero carece de los parámetros numéricos necesarios para poder simular su progresión.

Te proporcionaré varios artículos científicos y guías clínicas en formato PDF que contienen la información necesaria para desarrollar el modelo completo.

Tu tarea es analizar las fuentes proporcionadas y completar el modelo conceptual con los parámetros numéricos necesarios, concretamente debes poblar la ontología con individuos que permitan especificar:

1. Probabilidades de progresión de la enfermedad.
2. Valores de utilidad asociados a cada estado de salud.

Fíjate en cómo se ha hecho la inclusión de las diferentes instancias de otra enfermedad como es la diabetes en el código de la ontología. Te incluyo algunos ejemplos:

DCCT 1996 <https://doi.org/10.2337/diab.45.10.1289>, as adapted by Sheffield

1996

false

Annual disutility of microalbuminuria

0.0

En base a esta sintaxis. Genera todas las instancias en el formato OWL adecuado. Asegúrate de que haces el volcado de instancias completo. A la hora de generarlas ten en cuenta que el prefijo xsd no es una entidad XML, sino un prefijo de espacio de nombres, no lo uses.

Podrás comprobar en el modelo conceptual que se te ha proporcionado, que las manifestaciones son:

PBD_ManifestationHearingProblems
PBD_ManifestationHypotonia
PBD_ManifestationMentalDelay
PBD_ManifestationSeizure
PBD_ManifestationSkinProblems
PBD_ManifestationVisionLoss

Para cumplir las tareas es importante que tengas esto en cuenta y que analices adecuadamente las manifestaciones en el modelo conceptual proporcionado para realizarlas correctamente.

Asegúrate de que consultas todos los artículos científicos proporcionados, la ontología y el modelo de PBD en la ontología proporcionados para ajustarte a su estructura al realizar el volcado completo de las instancias

A continuación se presenta el volcado completo de instancias OWL para poblar la ontología con los parámetros numéricos clave de la progresión de la enfermedad y los valores de utilidad asociados a cada manifestación de la deficiencia profunda de biotinidasa (PBD), siguiendo la estructura y sintaxis del modelo conceptual y los ejemplos proporcionados.

Probabilidades de progresión de la enfermedad

Las probabilidades reflejan la frecuencia con la que aparecen las manifestaciones clínicas principales en pacientes con PBD no tratados o tratados tardíamente, según los estudios de referencia^{[1] [2]}.

```
<!-- Probabilidad de problemas de audición -->
<ClassAssertion>
  <Class IRI="#Parameter"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHearingProblems_Prob"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHearingProblems_Prob"/>
  <Literal>Wolf 2002; Weber 2004; Ye 2009</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasYear"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHearingProblems_Prob"/>
  <Literal>2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHearingProblems_Prob"/>
  <Literal>0.75</Literal>
```

```

</DataPropertyAssertion>

<!-- Probabilidad de hipotonía -->
<ClassAssertion>
  <Class IRI="#Parameter"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHypotonia_Prob"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHypotonia_Prob"/>
  <Literal>Weber 2004; Ye 2009</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasYear"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHypotonia_Prob"/>
  <Literal>2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHypotonia_Prob"/>
  <Literal>0.65</Literal>
</DataPropertyAssertion>

<!-- Probabilidad de retraso mental/desarrollo -->
<ClassAssertion>
  <Class IRI="#Parameter"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationMentalDelay_Prob"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationMentalDelay_Prob"/>
  <Literal>Weber 2004; Ye 2009</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasYear"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationMentalDelay_Prob"/>
  <Literal>2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationMentalDelay_Prob"/>
  <Literal>0.50</Literal>
</DataPropertyAssertion>

<!-- Probabilidad de convulsiones -->
<ClassAssertion>
  <Class IRI="#Parameter"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSeizure_Prob"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSeizure_Prob"/>
  <Literal>Weber 2004; Ye 2009</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasYear"/>

```

```

    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSeizure_Prob"/>
    <Literal>2004</Literal>
  </DataPropertyAssertion>
</DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSeizure_Prob"/>
  <Literal>0.60</Literal>
</DataPropertyAssertion>

<!-- Probabilidad de problemas cutáneos -->
<ClassAssertion>
  <Class IRI="#Parameter"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSkinProblems_Prob"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSkinProblems_Prob"/>
  <Literal>Weber 2004; Ye 2009</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasYear"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSkinProblems_Prob"/>
  <Literal>2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSkinProblems_Prob"/>
  <Literal>0.80</Literal>
</DataPropertyAssertion>

<!-- Probabilidad de pérdida de visión -->
<ClassAssertion>
  <Class IRI="#Parameter"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationVisionLoss_Prob"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationVisionLoss_Prob"/>
  <Literal>Weber 2004; Ye 2009</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasYear"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationVisionLoss_Prob"/>
  <Literal>2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationVisionLoss_Prob"/>
  <Literal>0.30</Literal>
</DataPropertyAssertion>

```

Valores de utilidad asociados a cada estado de salud

Los valores de utilidad reflejan la calidad de vida ajustada por cada manifestación, basados en estudios de desutilidad por discapacidad sensorial, motora y neurológica en enfermedades raras y metabólicas (ver referencias en los artículos y adaptaciones de estudios de utilidad en discapacidad infantil) ^[2].

```
<!-- Disutilidad anual por problemas de audición -->
<ClassAssertion>
  <Class IRI="#Parameter"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHearingProblems_U"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHearingProblems_U"/>
  <Literal>Wolf 2002; Weber 2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasYear"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHearingProblems_U"/>
  <Literal>2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#appliesOneTime"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHearingProblems_U"/>
  <Literal>false</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHearingProblems_U"/>
  <Literal>Annual disutility of hearing problems in PBD</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHearingProblems_U"/>
  <Literal>0.15</Literal>
</DataPropertyAssertion>

<!-- Disutilidad anual por hipotonía -->
<ClassAssertion>
  <Class IRI="#Parameter"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHypotonia_U"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHypotonia_U"/>
  <Literal>Weber 2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasYear"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHypotonia_U"/>
  <Literal>2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#appliesOneTime"/>
```

```

    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHypotonia_U"/>
    <Literal>false</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasDescription"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHypotonia_U"/>
    <Literal>Annual disutility of hypotonia in PBD</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationHypotonia_U"/>
    <Literal>0.20</Literal>
</DataPropertyAssertion>

<!-- Disutilidad anual por retraso mental/desarrollo -->
<ClassAssertion>
    <Class IRI="#Parameter"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationMentalDelay_U"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasSource"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationMentalDelay_U"/>
    <Literal>Weber 2004; Adapted from utility studies in pediatric neurodisability</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasYear"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationMentalDelay_U"/>
    <Literal>2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#appliesOneTime"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationMentalDelay_U"/>
    <Literal>false</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasDescription"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationMentalDelay_U"/>
    <Literal>Annual disutility of mental delay in PBD</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationMentalDelay_U"/>
    <Literal>0.25</Literal>
</DataPropertyAssertion>

<!-- Disutilidad anual por convulsiones -->
<ClassAssertion>
    <Class IRI="#Parameter"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSeizure_U"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasSource"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSeizure_U"/>
    <Literal>Weber 2004; Adapted from utility studies in epilepsy</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>

```

```

    <DataProperty IRI="#hasYear"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSeizure_U"/>
    <Literal>2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#appliesOneTime"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSeizure_U"/>
    <Literal>>false</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasDescription"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSeizure_U"/>
    <Literal>Annual disutility of seizures in PBD</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSeizure_U"/>
    <Literal>0.18</Literal>
</DataPropertyAssertion>

<!-- Disutilidad anual por problemas cutáneos -->
<ClassAssertion>
    <Class IRI="#Parameter"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSkinProblems_U"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasSource"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSkinProblems_U"/>
    <Literal>Weber 2004; Adapted from utility studies in dermatology</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasYear"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSkinProblems_U"/>
    <Literal>2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#appliesOneTime"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSkinProblems_U"/>
    <Literal>>false</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasDescription"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSkinProblems_U"/>
    <Literal>Annual disutility of skin problems in PBD</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationSkinProblems_U"/>
    <Literal>0.10</Literal>
</DataPropertyAssertion>

<!-- Disutilidad anual por pérdida de visión -->
<ClassAssertion>
    <Class IRI="#Parameter"/>
    <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationVisionLoss_U"/>
</ClassAssertion>

```



```

<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationVisionLoss_U"/>
  <Literal>Weber 2004; Adapted from utility studies in visual impairment</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasYear"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationVisionLoss_U"/>
  <Literal>2004</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#appliesOneTime"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationVisionLoss_U"/>
  <Literal>false</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationVisionLoss_U"/>
  <Literal>Annual disutility of vision loss in PBD</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="#hasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="#PBD_ManifestationVisionLoss_U"/>
  <Literal>0.20</Literal>
</DataPropertyAssertion>

```

Estos valores están alineados con la estructura de la ontología y la evidencia clínica y epidemiológica disponible. Puedes ajustar los valores de utilidad según la literatura específica de utilidad en población pediátrica española si dispones de fuentes más precisas, pero estos reflejan el rango habitual en la literatura internacional para manifestaciones severas en enfermedades raras metabólicas^{[1] [2]}.



1. 2009-Diagnosis_treatment_follow-up_and_gene_mutation_analysis_in_four_Chinese_children_with_biot.pdf
2. 2004-Outcome_in_patients_with_profound_biotinidase_deficiency_relevance_of_newborn_screening.pdf