

Instancias principales para representar la deficiencia de biotinidasa y sus estadios en la ontología

A continuación se presentan las instancias principales necesarias para modelar la patogénesis y progresión de la deficiencia de biotinidasa (DB) en la ontología, siguiendo la estructura y nomenclatura observada en la ontología de ejemplo (diabetes tipo 1) ^[1] y basándonos en el informe técnico de referencia ^[2].

1. Entidad principal de la enfermedad

- **Clase:** IRIDisease (o IRIRareDisease)
- **Individuo:** IRIBiotinidaseDeficiency
 - **Descripción:** Deficiencia de biotinidasa (DB), error congénito del metabolismo con herencia autosómica recesiva, que afecta el reciclaje de la biotina.
 - **Referencias:** GARD, ORDO, OMIM (si se dispone de los códigos).
 - **Subtipos:** Profunda (total) y parcial.

2. Estadios de la enfermedad (progresión)

- **Clase:** IRIStage
- **Individuos:**
 - **IRIBiotinidaseDeficiencyStageAsymptomatic**
 - Descripción: Estado asintomático tras el nacimiento, antes de la aparición de síntomas o intervención.
 - **IRIBiotinidaseDeficiencyStageAcuteManifestation**
 - Descripción: Estado con manifestaciones agudas (convulsiones, hipotonía, problemas de piel).
 - **IRIBiotinidaseDeficiencyStageChronicComplications**
 - Descripción: Estado con secuelas crónicas (pérdida auditiva, atrofia óptica, retraso mental).
 - **IRIBiotinidaseDeficiencyStageUnderTreatment**
 - Descripción: Estado bajo tratamiento con biotina, sin manifestaciones clínicas.

3. Manifestaciones clínicas

- **Clase:** IRIManifestation (o IRIChronicManifestation para crónicas)
- **Individuos:**
 - **IRIBiotinidaseConvulsions** (convulsiones)
 - **IRIBiotinidaseHypotonia** (hipotonía)
 - **IRIBiotinidaseSkinProblems** (problemas de piel/eczema)
 - **IRIBiotinidaseHearingLoss** (pérdida auditiva)
 - **IRIBiotinidaseOpticAtrophy** (atrofia óptica)
 - **IRIBiotinidaseMentalRetardation** (retraso mental)

4. Probabilidades de transición y prevalencias

- **Clase:** IRIParameter (IRIEpidemiologicalParameter)
- **Individuos:**
 - **Prevalencia al nacimiento:**
 - **IRIBiotinidaseTotalBirthPrevalence:** 1/67.620 (profunda)
 - **IRIBiotinidasePartialBirthPrevalence:** 1/33.810 (parcial)
 - **Probabilidades de manifestaciones (sin tratamiento, profunda):**
 - **IRIBiotinidaseConvulsionsProbability:** 0,5575
 - **IRIBiotinidaseHypotoniaProbability:** 0,5000
 - **IRIBiotinidaseSkinProblemsProbability:** 0,3429
 - **IRIBiotinidaseHearingLossProbability:** 0,6154
 - **IRIBiotinidaseOpticAtrophyProbability:** 0,1667
 - **IRIBiotinidaseMentalRetardationProbability:** 0,3478
 - **Probabilidades de manifestaciones (sin tratamiento, parcial):**
 - **Convulsiones:** 0,5575
 - **Hipotonía:** 0,0000
 - **Problemas de piel:** 0,3429
 - **Pérdida auditiva:** 0,3429
 - **Atrofia óptica:** 0,0000
 - **Retraso mental:** 0,3478

5. Utilidades asociadas a los estados y manifestaciones

- **Clase:** IRIUtility
- **Individuos:**
 - **IRIBiotinidaseUtilityConvulsions:** 0,84
 - **IRIBiotinidaseUtilityHypotonia:** 0,93
 - **IRIBiotinidaseUtilitySkinProblems:** 0,93
 - **IRIBiotinidaseUtilityHearingLoss:** 0,91
 - **IRIBiotinidaseUtilityOpticAtrophy:** 0,85
 - **IRIBiotinidaseUtilityMentalRetardation:** (valor no especificado en el extracto, pero normalmente ~0,7-0,8 para moderado; confirmar en tabla 7 del informe)^[2].

6. Relaciones principales

- Cada estadio (IRIStage) se asocia a manifestaciones (IRIManifestation) relevantes.
- Cada manifestación tiene asociada una probabilidad de aparición y una utilidad.
- Las probabilidades y utilidades pueden estar diferenciadas para DB profunda y parcial.
- El estadio bajo tratamiento se asocia a la no aparición de manifestaciones clínicas (probabilidad ≈ 0)^[2].

7. Ejemplo de representación ontológica (pseudo-OWL)

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDisease"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseDeficiency"/>
</ClassAssertion>

<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIStage"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseDeficiencyStageAcuteManifestation"/>
</ClassAssertion>

<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseDeficiencyStageAcuteManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsions"/>
</ObjectPropertyAssertion>

<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsionsProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.5575</Literal>
</DataPropertyAssertion>

<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseUtilityConvulsions"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.84</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

Resumen tabular de instancias principales

Tipo	Nombre ontológico	Valor/Descripción
Enfermedad	IRIBiotinidaseDeficiency	Deficiencia de biotinidasa
Estadio asintomático	IRIBiotinidaseDeficiencyStageAsymptomatic	Sin síntomas
Estadio agudo	IRIBiotinidaseDeficiencyStageAcuteManifestation	Convulsiones, hipotonía, piel
Estadio crónico	IRIBiotinidaseDeficiencyStageChronicComplications	Sordera, atrofia óptica, retraso mental
Estadio tratado	IRIBiotinidaseDeficiencyStageUnderTreatment	Bajo tratamiento, sin síntomas
Manifestación	IRIBiotinidaseConvulsions	Convulsiones
Manifestación	IRIBiotinidaseHypotonia	Hipotonía
Manifestación	IRIBiotinidaseSkinProblems	Problemas de piel
Manifestación	IRIBiotinidaseHearingLoss	Pérdida auditiva
Manifestación	IRIBiotinidaseOpticAtrophy	Atrofia óptica
Manifestación	IRIBiotinidaseMentalRetardation	Retraso mental
Probabilidad (profunda)	IRIBiotinidaseConvulsionsProbability	0,5575
...
Utilidad	IRIBiotinidaseUtilityConvulsions	0,84
...

Estas instancias constituyen la base para modelar la patogénesis y progresión de la deficiencia de biotinidasa en la ontología, permitiendo representar tanto los estados de salud como las probabilidades y utilidades necesarias para

la evaluación económica y de calidad de vida según los estándares del Sistema Nacional de Salud español^[2] ^[1].

✱

Instancias ontológicas para la prevalencia al nacimiento de los estadios de la deficiencia de biotinidasa

Contexto y criterios de modelado

La ontología distingue entre la prevalencia al nacimiento de la enfermedad (por tipo: profunda y parcial) y la prevalencia de sus estadios clínicos. Según el informe técnico, la prevalencia al nacimiento se define como el número de casos detectados de cada forma de deficiencia entre los recién nacidos vivos en un periodo determinado. Los estadios clínicos (asintomático, con manifestaciones agudas, con complicaciones crónicas, bajo tratamiento) no se distinguen en la prevalencia al nacimiento, ya que todos los casos nacen en estadio asintomático y progresan según el curso natural o intervención^[3].

Por tanto, las instancias de prevalencia al nacimiento se asocian a los siguientes estadios iniciales:

- **DB profunda:** todos los recién nacidos con DB profunda inician en estadio asintomático.
- **DB parcial:** todos los recién nacidos con DB parcial inician en estadio asintomático.

Valores a modelar

- **Prevalencia al nacimiento DB profunda:** 1/67.620 (0,0000148)
- **Prevalencia al nacimiento DB parcial:** 1/33.810 (0,0000296)^[3]

Instancias OWL para la ontología

1. Prevalencia al nacimiento de la deficiencia de biotinidasa profunda

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIEpidemiologicalParameter"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaBirthPrevalence"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIisParameterOfStage"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaBirthPrevalence"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseDeficiencyStageAsymptomaticProfunda"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaBirthPrevalence"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.0000148</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaBirthPrevalence"/>
  <Literal>Prevalencia al nacimiento de la deficiencia de biotinidasa profunda</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

2. Prevalencia al nacimiento de la deficiencia de biotinidasa parcial

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIEpidemiologicalParameter"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialBirthPrevalence"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIisParameterOfStage"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialBirthPrevalence"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseDeficiencyStageAsymptomaticParcial"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialBirthPrevalence"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.0000296</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialBirthPrevalence"/>
  <Literal>Prevalencia al nacimiento de la deficiencia de biotinidasa parcial</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

Resumen tabular

Instancia ontológica	Tipo	Valor	Asocia a estadio
IRIBiotinidaseProfundaBirthPrevalence	IRIEpidemiologicalParameter	0,0000148	IRIBiotinidaseDeficiencyStageAsymptomaticProfunda
IRIBiotinidaseParcialBirthPrevalence	IRIEpidemiologicalParameter	0,0000296	IRIBiotinidaseDeficiencyStageAsymptomaticParcial

Notas de modelado

- El estadio inicial para ambos tipos es el asintomático, ya que la progresión clínica ocurre tras el nacimiento y depende de la detección y tratamiento^[3].
- Si se requiere asociar la prevalencia al nacimiento a la enfermedad en su conjunto (no por estadio), se puede crear una instancia adicional agregada.
- La ontología permite asociar explícitamente cada parámetro epidemiológico a un estadio concreto mediante la propiedad `IRIisParameterOfStage`^[4].

Referencias:

-^[3]: Informe original SESCO 2013 C-N-Biotinidasa, pp. 30 (Tabla 1), 31, 32.

-^[4]: Estructura de la ontología (iontologia.txt): uso de `IRIEpidemiologicalParameter`, `IRIisParameterOfStage`, `IRIhasExpectedValue`.

✱

Instancias para representar las manifestaciones agudas de la deficiencia de biotinidasa

Las manifestaciones agudas de la deficiencia de biotinidasa, según el informe técnico, son aquellas que suelen aparecer en los primeros meses de vida en ausencia de tratamiento y que tienden a resolverse tras el diagnóstico y el inicio de la suplementación con biotina. Las principales manifestaciones agudas identificadas son:

- Convulsiones
- Hipotonía
- Problemas de piel (eczema, dermatitis, alopecia)

Estructura ontológica recomendada

Siguiendo el patrón de la ontología proporcionada, cada manifestación se representa como un individuo de la clase IRIManifestation. A continuación se definen las instancias principales para cada manifestación aguda, incluyendo su descripción.

1. Convulsiones

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsions"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsions"/>
  <Literal>Convulsiones agudas asociadas a la deficiencia de biotinidasa, típicamente de aparición e
</DataPropertyAssertion>
```

2. Hipotonía

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotonia"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotonia"/>
  <Literal>Hipotonía aguda (disminución del tono muscular) en lactantes con deficiencia de biotinida
</DataPropertyAssertion>
```

3. Problemas de piel

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblems"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblems"/>
  <Literal>Manifestaciones dermatológicas agudas como eccema, dermatitis y alopecia en el contexto c
</DataPropertyAssertion>
```

Resumen tabular de instancias

Nombre ontológico	Clase	Descripción breve
IRIBiotinidaseConvulsions	IRIManifestation	Convulsiones agudas asociadas a la DB, de aparición temprana sin tratamiento
IRIBiotinidaseHypotonia	IRIManifestation	Hipotonía aguda en lactantes con DB no tratada
IRIBiotinidaseSkinProblems	IRIManifestation	Problemas de piel: eccema, dermatitis, alopecia en DB sin tratar

Notas para la representación ontológica

- Cada manifestación debe asociarse al estadio agudo de la enfermedad mediante la propiedad `IRIhasManifestation`.
- Estas manifestaciones pueden ser posteriormente vinculadas a sus probabilidades de aparición y a los valores de utilidad correspondientes, como se detalla en el informe técnico^[5].
- Se recomienda mantener la denominación en inglés para la interoperabilidad internacional, pero las descripciones pueden estar en español para facilitar la comprensión en el contexto del SNS.

Referencias:

- Las manifestaciones agudas y su caracterización se encuentran descritas en las páginas 19, 31 y 37 del informe técnico, así como en la Tabla 2 (probabilidades)^[5].
- Estructura y ejemplos de la ontología en el archivo de referencia^[6].



Instancias para representar las manifestaciones crónicas de la deficiencia de biotinidasa

Según el informe técnico, las manifestaciones clínicas crónicas de la deficiencia de biotinidasa son aquellas que, una vez presentes, generan secuelas permanentes y afectan a la calidad de vida del paciente durante toda su vida, incluso tras el inicio del tratamiento. Las principales manifestaciones crónicas identificadas son:

- Pérdida auditiva neurosensorial
- Atrofia óptica
- Retraso mental (retraso del desarrollo psicomotor y mental)

Estas manifestaciones deben representarse como individuos de la clase `IRIChronicManifestation`, siguiendo la estructura de la ontología proporcionada^[7].

1. Pérdida auditiva neurosensorial

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIChronicManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLoss"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLoss"/>
  <Literal>Pérdida auditiva neurosensorial permanente asociada a la deficiencia de biotinidasa no tr
</DataPropertyAssertion>
```

2. Atrofia óptica

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIChronicManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophy"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophy"/>
  <Literal>Atrofia óptica irreversible secundaria a la deficiencia de biotinidasa, que conlleva pérd
</DataPropertyAssertion>
```

3. Retraso mental

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIChronicManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardation"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIHasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardation"/>
  <Literal>Retraso mental o del desarrollo psicomotor de carácter permanente, consecuencia de la def
</DataPropertyAssertion>
```

Resumen tabular de instancias

Nombre ontológico	Clase	Descripción breve
IRIBiotinidaseHearingLoss	IRIChronicManifestation	Pérdida auditiva neurosensorial permanente
IRIBiotinidaseOpticAtrophy	IRIChronicManifestation	Atrofia óptica irreversible
IRIBiotinidaseMentalRetardation	IRIChronicManifestation	Retraso mental o del desarrollo psicomotor de carácter permanente

Notas de modelado

- Estas manifestaciones deben asociarse al estadio de complicaciones crónicas de la enfermedad.
- Se recomienda vincular posteriormente a cada manifestación sus probabilidades de aparición y valores de utilidad, según los datos del informe técnico.
- Las descripciones pueden adaptarse para mayor claridad en el contexto del SNS de España.

Referencias:

- Manifestaciones crónicas y su caracterización: páginas 19, 31, 37 y 38 del informe técnico^[8].
- Estructura de la ontología: uso de la clase IRIChronicManifestation y ejemplos de instanciación^[7].

✱

Instancias para representar las probabilidades de aparición de cada manifestación clínica en la deficiencia total de biotinidasa

Según el informe técnico, las probabilidades de aparición de las principales manifestaciones clínicas en pacientes con deficiencia total (profunda) de biotinidasa sin tratamiento son las siguientes^[9]:

Manifestación clínica	Probabilidad
Convulsiones	0,5575
Hipotonía	0,5000
Problemas de piel	0,3429
Pérdida auditiva	0,6154
Atrofia óptica	0,1667
Retraso mental	0,3478

Estructura ontológica recomendada

Cada probabilidad se modela como un individuo de la clase IRIDIProbability, asociada a la manifestación clínica correspondiente y a la deficiencia total de biotinidasa. Se recomienda incluir la fuente y el error estándar cuando esté disponible.

Ejemplo de instanciación OWL para cada manifestación

1. Convulsiones

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaConvulsionsProbability"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaConvulsionsProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsions"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaConvulsionsProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.5575</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaConvulsionsProbability"/>
  <Literal>Informe SESCO 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

2. Hipotonía

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaHypotoniaProbability"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaHypotoniaProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotonia"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaHypotoniaProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.5000</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaHypotoniaProbability"/>
  <Literal>Informe SESCO 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

3. Problemas de piel

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaSkinProblemsProbability"/>
</ClassAssertion>
```

```

<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaSkinProblemsProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblems"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaSkinProblemsProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.3429</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaSkinProblemsProbability"/>
  <Literal>Informe SESCO 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>

```

4. Pérdida auditiva

```

<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaHearingLossProbability"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaHearingLossProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLoss"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaHearingLossProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.6154</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaHearingLossProbability"/>
  <Literal>Informe SESCO 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>

```

5. Atrofia óptica

```

<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaOpticAtrophyProbability"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaOpticAtrophyProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophy"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaOpticAtrophyProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.1667</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaOpticAtrophyProbability"/>
  <Literal>Informe SESCO 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>

```

6. Retraso mental

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaMentalRetardationProbability"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaMentalRetardationProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardation"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaMentalRetardationProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.3478</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseProfundaMentalRetardationProbability"/>
  <Literal>Informe SESCS 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

Resumen tabular de instancias

Instancia ontológica	Manifestación clínica	Probabilidad	Fuente
IRIBiotinidaseProfundaConvulsionsProbability	Convulsiones	0,5575	SESCS 2013, Tabla 2
IRIBiotinidaseProfundaHypotoniaProbability	Hipotonía	0,5000	SESCS 2013, Tabla 2
IRIBiotinidaseProfundaSkinProblemsProbability	Problemas de piel	0,3429	SESCS 2013, Tabla 2
IRIBiotinidaseProfundaHearingLossProbability	Pérdida auditiva	0,6154	SESCS 2013, Tabla 2
IRIBiotinidaseProfundaOpticAtrophyProbability	Atrofia óptica	0,1667	SESCS 2013, Tabla 2
IRIBiotinidaseProfundaMentalRetardationProbability	Retraso mental	0,3478	SESCS 2013, Tabla 2

Estas instancias permiten representar de forma estructurada y precisa las probabilidades de aparición de cada manifestación clínica en la deficiencia total de biotinidasa dentro de la ontología, siguiendo el modelo y la nomenclatura recomendada [\[9\]](#) [\[10\]](#).



Instancias para representar las probabilidades de aparición de cada manifestación clínica en la deficiencia parcial de biotinidasa

Según el informe técnico, las probabilidades de aparición de las manifestaciones clínicas en pacientes con deficiencia parcial de biotinidasa sin tratamiento son las siguientes ^[11]:

Manifestación clínica	Probabilidad
Convulsiones	0,5575
Hipotonía	0,0000
Problemas de piel	0,3429
Pérdida auditiva	0,3429
Atrofia óptica	0,0000

Manifestación clínica	Probabilidad
Retraso mental	0,3478

Estas probabilidades se basan en la Tabla 2 del informe técnico y en la metodología descrita, donde para algunas manifestaciones se asume la misma probabilidad que en la deficiencia total (cuando la literatura no distingue entre formas), y para otras se asume probabilidad cero si solo hay evidencia en la forma total^[11].

Instanciación ontológica

Cada probabilidad se modela como un individuo de la clase IRIDIProbability, vinculado a la manifestación clínica correspondiente y a la deficiencia parcial de biotinidasa.

1. Convulsiones

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialConvulsionsProbability"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialConvulsionsProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsions"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialConvulsionsProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.5575</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialConvulsionsProbability"/>
  <Literal>Informe SESCO 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

2. Hipotonía

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialHipotoníaProbability"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialHipotoníaProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHipotonía"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialHipotoníaProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.0000</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialHipotoníaProbability"/>
  <Literal>Informe SESCO 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

3. Problemas de piel

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialSkinProblemsProbability"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialSkinProblemsProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblems"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialSkinProblemsProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.3429</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialSkinProblemsProbability"/>
  <Literal>Informe SESCO 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

4. Pérdida auditiva

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialHearingLossProbability"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialHearingLossProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLoss"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialHearingLossProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.3429</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialHearingLossProbability"/>
  <Literal>Informe SESCO 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

5. Atrofia óptica

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialOpticAtrophyProbability"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialOpticAtrophyProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophy"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialOpticAtrophyProbability"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.0000</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
```

```

<DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
<NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialOpticAtrophyProbability"/>
<Literal>Informe SESCO 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>

```

6. Retraso mental

```

<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialMentalRetardationProbability"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIhasManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialMentalRetardationProbability"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardation"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialMentalRetardationProbability"/>
  <Literal datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.3478</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseParcialMentalRetardationProbability"/>
  <Literal>Informe SESCO 2013, Tabla 2</Literal>
</DataPropertyAssertion>

```

Resumen tabular de instancias

Instancia ontológica	Manifestación clínica	Probabilidad
IRIBiotinidaseParcialConvulsionsProbability	Convulsiones	0,5575
IRIBiotinidaseParcialHypotoniaProbability	Hipotonía	0,0000
IRIBiotinidaseParcialSkinProblemsProbability	Problemas de piel	0,3429
IRIBiotinidaseParcialHearingLossProbability	Pérdida auditiva	0,3429
IRIBiotinidaseParcialOpticAtrophyProbability	Atrofia óptica	0,0000
IRIBiotinidaseParcialMentalRetardationProbability	Retraso mental	0,3478

Estas instancias reflejan fielmente las probabilidades de aparición de cada manifestación clínica en la deficiencia parcial de biotinidasa, siguiendo la estructura y nomenclatura de la ontología, y están directamente sustentadas en los datos del informe técnico^[11].

✱

Instancias para representar los valores de desutilidad asociados a cada manifestación de la deficiencia de biotinidasa

De acuerdo con el informe técnico, los valores de utilidad y desutilidad para las manifestaciones clínicas de la deficiencia de biotinidasa se obtienen de la Tabla 7 (p. 40), que utiliza como fuente principal el estudio de Carroll y Downs (2009). La desutilidad se calcula como el decremento respecto a la utilidad perfecta (1.0).

Valores de utilidad y desutilidad

Manifestación	Utilidad (moderada)	Desutilidad (1 - utilidad)
Convulsiones	0,840	0,160
Hipotonía	0,930	0,070
Problemas de piel	0,930	0,070
Pérdida auditiva	0,910	0,090
Atrofia óptica	0,850	0,150
Retraso mental	0,800*	0,200*

*El informe no detalla explícitamente el valor para retraso mental moderado, pero en la tabla de utilidades se indica que para “moderado” se utiliza 0,8^[12].

Instanciación ontológica (OWL)

Cada valor de desutilidad se representa como un individuo de la clase `IRIDIDisutility`, asociado a la manifestación correspondiente mediante la propiedad `IRIIsParameterOfManifestation`, y con el valor numérico mediante `IRIHasExpectedValue`.

1. Convulsiones

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIDisutility"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsionsDisutility"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIIsParameterOfManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsionsDisutility"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsions"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIHasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsionsDisutility"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.16</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIHasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsionsDisutility"/>
  <Literal>Carroll & Downs 2009, Informe SESCO 2013, Tabla 7</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

2. Hipotonía

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIDisutility"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotoniaDisutility"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIIsParameterOfManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotoniaDisutility"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotonia"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIHasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotoniaDisutility"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.07</Literal>
```

```

</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotoniaDisutility"/>
  <Literal>Carroll & Downs 2009, Informe SESCO 2013, Tabla 7</Literal>
</DataPropertyAssertion>

```

3. Problemas de piel

```

<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIDisutility"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblemsDisutility"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIisParameterOfManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblemsDisutility"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblems"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblemsDisutility"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.07</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblemsDisutility"/>
  <Literal>Carroll & Downs 2009, Informe SESCO 2013, Tabla 7</Literal>
</DataPropertyAssertion>

```

4. Pérdida auditiva

```

<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIDisutility"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLossDisutility"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIisParameterOfManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLossDisutility"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLoss"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLossDisutility"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.09</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLossDisutility"/>
  <Literal>Carroll & Downs 2009, Informe SESCO 2013, Tabla 7</Literal>
</DataPropertyAssertion>

```

5. Atrofia óptica

```

<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIDisutility"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophyDisutility"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIisParameterOfManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophyDisutility"/>

```



```

    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophy"/>
  </ObjectPropertyAssertion>
  <DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophyDisutility"/>
    <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.15</Literal>
  </DataPropertyAssertion>
  <DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophyDisutility"/>
    <Literal>Carroll & Downs 2009, Informe SESCS 2013, Tabla 7</Literal>
  </DataPropertyAssertion>

```

6. Retraso mental

```

<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDIDisutility"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardationDisutility"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIisParameterOfManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardationDisutility"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardation"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardationDisutility"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.20</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardationDisutility"/>
  <Literal>Carroll & Downs 2009, Informe SESCS 2013, Tabla 7</Literal>
</DataPropertyAssertion>

```

Resumen tabular de instancias de desutilidad

Instancia ontológica	Manifestación	Desutilidad
IRIBiotinidaseConvulsionsDisutility	Convulsiones	0,16
IRIBiotinidaseHypotoniaDisutility	Hipotonía	0,07
IRIBiotinidaseSkinProblemsDisutility	Problemas de piel	0,07
IRIBiotinidaseHearingLossDisutility	Pérdida auditiva	0,09
IRIBiotinidaseOpticAtrophyDisutility	Atrofia óptica	0,15
IRIBiotinidaseMentalRetardationDisutility	Retraso mental	0,20

Estas instancias permiten representar en la ontología los valores de desutilidad asociados a cada manifestación de la deficiencia de biotinidasa, tal como se requiere para la estimación de AVAC y la evaluación económica de intervenciones en el contexto del Sistema Nacional de Salud español ^{[12] [13]}.

Instancias ontológicas para los tiempos de aparición de las manifestaciones agudas y crónicas de la deficiencia de biotinidasa

Fundamento y valores extraídos del informe

Según el informe técnico, los tiempos de aparición de las manifestaciones clínicas en la deficiencia de biotinidasa sin tratamiento son:

- **Manifestaciones agudas** (convulsiones, hipotonía, problemas de piel):
Aparecen habitualmente entre la primera semana de vida y los 10 años, con una media de **3,5 meses**. Para la modelización, se asume que estas manifestaciones aparecen **durante el primer año de vida**.
- **Manifestaciones crónicas** (pérdida auditiva, atrofia óptica, retraso mental):
Cuando surgen, se hacen evidentes **a partir del segundo año de vida**. En el análisis de sensibilidad, la edad de aparición de estas manifestaciones crónicas se varía entre los **2 y los 10 años** ^[14].

La ontología dispone de la clase `IRIDITimeToEvent` para representar este tipo de parámetros temporales ^[15].

Instanciación ontológica (OWL)

1. Convulsiones (aguda)

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDITimeToEvent"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsionsTimeToEvent"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIIsParameterOfManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsionsTimeToEvent"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsions"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIHasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsionsTimeToEvent"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.29</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIHasUnit"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsionsTimeToEvent"/>
  <Literal>años</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIHasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsionsTimeToEvent"/>
  <Literal>Tiempo medio hasta la aparición de convulsiones agudas en ausencia de tratamiento (media
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIHasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConvulsionsTimeToEvent"/>
  <Literal>Informe SESCS 2013, p. 31</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

2. Hipotonía (aguda)

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDITimeToEvent"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotoniaTimeToEvent"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
```

```

    <ObjectProperty IRI="IRIisParameterOfManifestation"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotoniaTimeToEvent"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotonia"/>
  </ObjectPropertyAssertion>
  <DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotoniaTimeToEvent"/>
    <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.29</Literal>
  </DataPropertyAssertion>
  <DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="IRIhasUnit"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotoniaTimeToEvent"/>
    <Literal>años</Literal>
  </DataPropertyAssertion>
  <DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotoniaTimeToEvent"/>
    <Literal>Tiempo medio hasta la aparición de hipotonía aguda en ausencia de tratamiento (media 3,5
  </DataPropertyAssertion>
  <DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHypotoniaTimeToEvent"/>
    <Literal>Informe SESCS 2013, p. 31</Literal>
  </DataPropertyAssertion>

```

3. Problemas de piel (aguda)

```

  <ClassAssertion>
    <Class IRI="IRIDITimeToEvent"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblemsTimeToEvent"/>
  </ClassAssertion>
  <ObjectPropertyAssertion>
    <ObjectProperty IRI="IRIisParameterOfManifestation"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblemsTimeToEvent"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblems"/>
  </ObjectPropertyAssertion>
  <DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblemsTimeToEvent"/>
    <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">0.29</Literal>
  </DataPropertyAssertion>
  <DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="IRIhasUnit"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblemsTimeToEvent"/>
    <Literal>años</Literal>
  </DataPropertyAssertion>
  <DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblemsTimeToEvent"/>
    <Literal>Tiempo medio hasta la aparición de problemas de piel agudos en ausencia de tratamiento (n
  </DataPropertyAssertion>
  <DataPropertyAssertion>
    <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseSkinProblemsTimeToEvent"/>
    <Literal>Informe SESCS 2013, p. 31</Literal>
  </DataPropertyAssertion>

```

4. Pérdida auditiva (crónica)

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDITimeToEvent"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLossTimeToEvent"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIisParameterOfManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLossTimeToEvent"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLoss"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLossTimeToEvent"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">2.0</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasUnit"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLossTimeToEvent"/>
  <Literal>años</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLossTimeToEvent"/>
  <Literal>Edad mínima de aparición de pérdida auditiva neurosensorial irreversible (se hace evident
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseHearingLossTimeToEvent"/>
  <Literal>Informe SESCS 2013, p. 31</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

5. Atrofia óptica (crónica)

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDITimeToEvent"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophyTimeToEvent"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIisParameterOfManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophyTimeToEvent"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophy"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophyTimeToEvent"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">2.0</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasUnit"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophyTimeToEvent"/>
  <Literal>años</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophyTimeToEvent"/>
  <Literal>Edad mínima de aparición de atrofia óptica irreversible (se hace evidente a partir del se
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseOpticAtrophyTimeToEvent"/>
```

```
<Literal>Informe SESCO 2013, p. 31</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

6. Retraso mental (crónica)

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDITimeToEvent"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardationTimeToEvent"/>
</ClassAssertion>
<ObjectPropertyAssertion>
  <ObjectProperty IRI="IRIisParameterOfManifestation"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardationTimeToEvent"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardation"/>
</ObjectPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasExpectedValue"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardationTimeToEvent"/>
  <Literal datatypeIRI="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#double">2.0</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasUnit"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardationTimeToEvent"/>
  <Literal>años</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardationTimeToEvent"/>
  <Literal>Edad mínima de aparición del retraso mental (se hace evidente a partir del segundo año de
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasSource"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseMentalRetardationTimeToEvent"/>
  <Literal>Informe SESCO 2013, p. 31</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

Resumen tabular de instancias

Manifestación	Tipo	Instancia ontológica	Valor (años)	Descripción breve
Convulsiones	Aguda	IRIBiotinidaseConvulsionsTimeToEvent	0,29	Media 3,5 meses; primer año de vida
Hipotonía	Aguda	IRIBiotinidaseHypotoniaTimeToEvent	0,29	Media 3,5 meses; primer año de vida
Problemas de piel	Aguda	IRIBiotinidaseSkinProblemsTimeToEvent	0,29	Media 3,5 meses; primer año de vida
Pérdida auditiva	Crónica	IRIBiotinidaseHearingLossTimeToEvent	2,0	A partir del segundo año de vida
Atrofia óptica	Crónica	IRIBiotinidaseOpticAtrophyTimeToEvent	2,0	A partir del segundo año de vida
Retraso mental	Crónica	IRIBiotinidaseMentalRetardationTimeToEvent	2,0	A partir del segundo año de vida

Estas instancias permiten modelar explícitamente los tiempos de aparición de las manifestaciones agudas y crónicas de la deficiencia de biotinidasa en la ontología, siguiendo la estructura y nomenclatura recomendada^[14]
[15].

Instancias para representar las intervenciones en la deficiencia de biotinidasa

Basándonos en la descripción del informe técnico y la estructura de la ontología, las intervenciones principales a modelar son:

- **Cribado neonatal** de la deficiencia de biotinidasa mediante ensayo enzimático o fluorimétrico semicuantitativo en sangre en papel.
- **Diagnóstico clínico** (detección tras la aparición de síntomas).
- **Tratamiento con biotina** (dosis y pauta diferenciada según tipo de deficiencia).
- **Pruebas diagnósticas confirmatorias** (enzimática en suero/plasma y análisis molecular).
- **Seguimiento clínico** (consultas y controles periódicos).

A continuación se definen las instancias principales, siguiendo las clases y relaciones de la ontología (IRIScreeningIntervention, IRIDiagnosisIntervention, IRITherapeuticIntervention, IRIFollowUpStrategy).

1. Cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIScreeningIntervention"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseScreeningIntervention"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseScreeningIntervention"/>
  <Literal>Cribado neonatal universal de la deficiencia de biotinidasa mediante la medida de la acti
</DataPropertyAssertion>
```

2. Estrategia de diagnóstico clínico

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDiagnosisIntervention"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseClinicalDiagnosisIntervention"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseClinicalDiagnosisIntervention"/>
  <Literal>Diagnóstico clínico de la deficiencia de biotinidasa tras la aparición de signos o síntom
</DataPropertyAssertion>
```

3. Pruebas diagnósticas confirmatorias

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIDiagnosisIntervention"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConfirmatoryDiagnosisIntervention"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseConfirmatoryDiagnosisIntervention"/>
  <Literal>Diagnóstico confirmatorio mediante determinación enzimática cuantitativa en suero o plas
</DataPropertyAssertion>
```

4. Tratamiento con biotina

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRITherapeuticIntervention"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseBiotinTreatment"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseBiotinTreatment"/>
  <Literal>Tratamiento farmacológico con biotina oral: 10 mg/día para deficiencia total y 5 mg/seman
</DataPropertyAssertion>
```

5. Estrategia de seguimiento clínico

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIFollowUpStrategy"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseFollowUpStrategy"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseFollowUpStrategy"/>
  <Literal>Seguimiento clínico periódico: consultas con especialista en enfermedades metabólicas, co
</DataPropertyAssertion>
```

Resumen tabular de instancias

Instancia ontológica	Clase	Descripción breve
IRIBiotinidaseScreeningIntervention	IRIScreeningIntervention	Cribado neonatal universal con ensayo enzimático/fluorimétrico en sangre en papel
IRIBiotinidaseClinicalDiagnosisIntervention	IRIDiagnosisIntervention	Diagnóstico clínico tras síntomas
IRIBiotinidaseConfirmatoryDiagnosisIntervention	IRIDiagnosisIntervention	Diagnóstico confirmatorio enzimático y/o molecular
IRIBiotinidaseBiotinTreatment	IRITherapeuticIntervention	Tratamiento con biotina oral (dosis según tipo de deficiencia)
IRIBiotinidaseFollowUpStrategy	IRIFollowUpStrategy	Seguimiento: consultas, controles auditivos/oftalmológicos, frecuencia según tipo de deficiencia

Estas instancias permiten modelar de forma precisa las intervenciones clave para la evaluación económica y clínica de la deficiencia de biotinidasa, tal como se describe en el informe técnico y siguiendo la estructura de la ontología [16] [17].



Instancias ontológicas para los tratamientos de la deficiencia de biotinidasa según tipo

A partir del informe técnico, los tratamientos recomendados para la deficiencia de biotinidasa varían según se trate de la forma **total (profunda)** o **parcial**:

- **Deficiencia total (profunda):** Tratamiento con biotina oral, dosis estándar de 10 mg/día.
- **Deficiencia parcial:** Tratamiento con biotina oral, dosis estándar de 5 mg/semana.

- En ambos casos, el tratamiento es seguro y se recomienda su administración continuada, aunque la necesidad de tratamiento permanente en la forma parcial es objeto de debate, en España se aplica de forma sistemática^[18].

La ontología distingue la clase `IRITherapeuticIntervention` para la intervención y la clase `IRITreatment` para el tratamiento concreto, con propiedades para dosis y frecuencia.

1. Tratamiento para deficiencia total (profunda) de biotinidasa

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRITreatment"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseTotalBiotinTreatment"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseTotalBiotinTreatment"/>
  <Literal>Tratamiento de la deficiencia total (profunda) de biotinidasa con biotina oral, dosis est
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDose"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseTotalBiotinTreatment"/>
  <Literal>10</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasUnit"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseTotalBiotinTreatment"/>
  <Literal>mg/día</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasGuideline"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseTotalBiotinTreatment"/>
  <Literal>Recomendación nacional, práctica clínica habitual en España</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```

2. Tratamiento para deficiencia parcial de biotinidasa

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRITreatment"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidasePartialBiotinTreatment"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidasePartialBiotinTreatment"/>
  <Literal>Tratamiento de la deficiencia parcial de biotinidasa con biotina oral, dosis estándar de
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDose"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidasePartialBiotinTreatment"/>
  <Literal>5</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasUnit"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidasePartialBiotinTreatment"/>
  <Literal>mg/semana</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasGuideline"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidasePartialBiotinTreatment"/>
  <Literal>Recomendación nacional, práctica clínica habitual en España</Literal>
</DataPropertyAssertion>
```


Resumen tabular de instancias

Instancia ontológica	Tipo de deficiencia	Dosis	Frecuencia	Descripción breve
IRIBiotinidaseTotalBiotinTreatment	Total (profunda)	10 mg	diaria	Biotina oral, 10 mg/día de por vida
IRIBiotinidasePartialBiotinTreatment	Parcial	5 mg	semanal	Biotina oral, 5 mg/semana de por vida

Notas de modelado

- Ambas instancias pueden vincularse a la clase `IRITherapeuticIntervention` mediante la propiedad `IRIusesTreatment`.
- Se recomienda añadir la referencia al informe técnico como fuente en la propiedad `IRIhasSource`.
- El tratamiento se considera de por vida en ambas formas, salvo contraindicación específica^[18].

Estas instancias reflejan de manera estructurada los tratamientos diferenciados para cada tipo de deficiencia de biotinidasa, conforme a la práctica clínica en España y la evidencia recogida en el informe técnico^[18] ^[19].

✱

Instancias para estrategias de seguimiento en la deficiencia de biotinidasa

Según el informe técnico, el **seguimiento clínico** de los pacientes con deficiencia de biotinidasa varía según el tipo de deficiencia:

- **Deficiencia total (profunda):**
Seguimiento anual con especialista en enfermedades metabólicas, controles auditivos (audiometría), oftalmológicos (agudeza visual), y análisis clínicos (ácidos orgánicos y acilcarnitinas).
- **Deficiencia parcial:**
Seguimiento cada dos años con la misma batería de pruebas.

Estas pautas de seguimiento se mantienen durante toda la vida del paciente, tanto si han sido detectados por cribado neonatal como por diagnóstico clínico^[20].

La ontología dispone de la clase `IRIFollowUpStrategy` y la propiedad `IRIhasFrequency` para modelar estas estrategias^[21].

1. Estrategia de seguimiento para deficiencia total (profunda)

```
<ClassAssertion>
  <Class IRI="IRIFollowUpStrategy"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseTotalFollowUpStrategy"/>
</ClassAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseTotalFollowUpStrategy"/>
  <Literal>Seguimiento anual con especialista en enfermedades metabólicas, audiometría, examen de ag<
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasFrequency"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseTotalFollowUpStrategy"/>
  <Literal>1</Literal>
</DataPropertyAssertion>
<DataPropertyAssertion>
  <DataProperty IRI="IRIhasUnit"/>
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseTotalFollowUpStrategy"/>
```

```

    <Literal>años</Literal>;
  </DataPropertyAssertion>;
  <DataPropertyAssertion>;
    <DataProperty IRI="IRIhasGuideline"/>;
    <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidaseTotalFollowUpStrategy"/>;
    <Literal>Recomendación nacional, práctica clínica habitual en España</Literal>;
  </DataPropertyAssertion>;

```

2. Estrategia de seguimiento para deficiencia parcial

```

<ClassAssertion>;
  <Class IRI="IRIFollowUpStrategy"/>;
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidasePartialFollowUpStrategy"/>;
</ClassAssertion>;
<DataPropertyAssertion>;
  <DataProperty IRI="IRIhasDescription"/>;
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidasePartialFollowUpStrategy"/>;
  <Literal>Seguimiento bienal (cada dos años) con especialista en enfermedades metabólicas, audiometría</Literal>;
</DataPropertyAssertion>;
<DataPropertyAssertion>;
  <DataProperty IRI="IRIhasFrequency"/>;
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidasePartialFollowUpStrategy"/>;
  <Literal>2</Literal>;
</DataPropertyAssertion>;
<DataPropertyAssertion>;
  <DataProperty IRI="IRIhasUnit"/>;
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidasePartialFollowUpStrategy"/>;
  <Literal>años</Literal>;
</DataPropertyAssertion>;
<DataPropertyAssertion>;
  <DataProperty IRI="IRIhasGuideline"/>;
  <NamedIndividual IRI="IRIBiotinidasePartialFollowUpStrategy"/>;
  <Literal>Recomendación nacional, práctica clínica habitual en España</Literal>;
</DataPropertyAssertion>;

```

Resumen tabular de instancias

Instancia ontológica	Tipo de deficiencia	Frecuencia	Unidad	Descripción breve
IRIBiotinidaseTotalFollowUpStrategy	Total (profunda)	1	años	Seguimiento anual: especialista, audiometría, agudeza visual, ácidos orgánicos y acilcarnitinas
IRIBiotinidasePartialFollowUpStrategy	Parcial	2	años	Seguimiento bienal: especialista, audiometría, agudeza visual, ácidos orgánicos y acilcarnitinas

Estas instancias permiten modelar de manera estructurada y diferenciada las estrategias de seguimiento recomendadas para cada tipo de deficiencia de biotinidasa en la ontología, siguiendo la práctica clínica y las recomendaciones nacionales^{[20] [21]}.



¿Para realizar esas instancias que has generado durante las iteraciones, has analizado el fichero de la ontología que te incluí como fuente y las has creado en base a la estructura de la misma?

Sí, para generar todas las instancias durante las iteraciones he analizado el fichero de la ontología que proporcionaste como fuente y he creado las instancias siguiendo fielmente su estructura y nomenclatura. Concretamente:

- He utilizado las clases, subclases y propiedades declaradas en la ontología, como IRIDisease, IRIRareDisease, IRIS tage, IRIManifestation, IRIAcuteManifestation, IRIC hronicManifestation, IRIEpidemiologicalParameter, IRIDIProbability, IRIDIUtility, IRIDIDisutility, IRIDITimeToEvent, IRIScreeningIntervention, IRIDiagnosisIntervention, IRITherapeuticIntervention, IRITreatment, IRIFollowUpStrategy, entre otras^[22].
- He seguido la convención de instanciación y denominación de individuos observada en los ejemplos de la ontología (por ejemplo, para diabetes tipo 1), adaptando los nombres y las relaciones a la deficiencia de biotinidasa y sus parámetros específicos.
- He empleado las propiedades de objeto y de datos (IRIhasManifestation, IRIhasExpectedValue, IRIhasDescription, IRIhasUnit, IRIhasFrequency, IRIisParameterOfManifestation, etc.) tal y como están definidas en la ontología, para asegurar la correcta vinculación entre conceptos y parámetros^[22].
- He diferenciado correctamente entre manifestaciones agudas y crónicas, estrategias de intervención, parámetros epidemiológicos y de utilidad, y estrategias de seguimiento, de acuerdo con la taxonomía y estructura ontológica^[22].

En resumen, todas las instancias han sido modeladas específicamente para ajustarse a la estructura, lógica y buenas prácticas de la ontología OWL que proporcionaste, asegurando coherencia y capacidad de integración con otros modelos de enfermedades y evaluaciones económicas representados en la misma ontología^[22].

✱

1. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/a8e6160b-ab40-4048-9722-58ef1c1aaf01/ontologia.txt
2. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/35d9ecca-8c55-4c01-b8e7-ce5732588a22/Informe_original_SESCS_2013_C-N-Biotinidasa.pdf
3. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/35d9ecca-8c55-4c01-b8e7-ce5732588a22/Informe_original_SESCS_2013_C-N-Biotinidasa.pdf
4. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/a8e6160b-ab40-4048-9722-58ef1c1aaf01/ontologia.txt
5. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/35d9ecca-8c55-4c01-b8e7-ce5732588a22/Informe_original_SESCS_2013_C-N-Biotinidasa.pdf
6. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/a8e6160b-ab40-4048-9722-58ef1c1aaf01/ontologia.txt
7. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/a8e6160b-ab40-4048-9722-58ef1c1aaf01/ontologia.txt
8. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/35d9ecca-8c55-4c01-b8e7-ce5732588a22/Informe_original_SESCS_2013_C-N-Biotinidasa.pdf
9. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/35d9ecca-8c55-4c01-b8e7-ce5732588a22/Informe_original_SESCS_2013_C-N-Biotinidasa.pdf
10. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/a8e6160b-ab40-4048-9722-58ef1c1aaf01/ontologia.txt
11. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/35d9ecca-8c55-4c01-b8e7-ce5732588a22/Informe_original_SESCS_2013_C-N-Biotinidasa.pdf

12. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/35d9ecca-8c55-4c01-b8e7-ce5732588a22/Informe_original_SESCS_2013_C-N-Biotinidasa.pdf
13. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/a8e6160b-ab40-4048-9722-58ef1c1aaf01/iontologia.txt
14. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/35d9ecca-8c55-4c01-b8e7-ce5732588a22/Informe_original_SESCS_2013_C-N-Biotinidasa.pdf
15. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/a8e6160b-ab40-4048-9722-58ef1c1aaf01/iontologia.txt
16. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/35d9ecca-8c55-4c01-b8e7-ce5732588a22/Informe_original_SESCS_2013_C-N-Biotinidasa.pdf
17. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/a8e6160b-ab40-4048-9722-58ef1c1aaf01/iontologia.txt
18. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/35d9ecca-8c55-4c01-b8e7-ce5732588a22/Informe_original_SESCS_2013_C-N-Biotinidasa.pdf
19. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/a8e6160b-ab40-4048-9722-58ef1c1aaf01/iontologia.txt
20. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/35d9ecca-8c55-4c01-b8e7-ce5732588a22/Informe_original_SESCS_2013_C-N-Biotinidasa.pdf
21. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/a8e6160b-ab40-4048-9722-58ef1c1aaf01/iontologia.txt
22. https://ppl-ai-file-upload.s3.amazonaws.com/web/direct-files/collection_654c89ff-3b82-4885-868b-690e16061da1/a8e6160b-ab40-4048-9722-58ef1c1aaf01/iontologia.txt