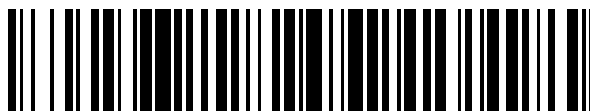


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 833**

51 Int. Cl.:

A61B 5/0496 (2006.01)
A61B 3/10 (2006.01)
A61B 5/16 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
G16H 50/20 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/CA2014/050233**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14138987**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14765466 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 2956056**

54 Título: **Sistema de electroretinografía (ERG) para la evaluación de trastornos psiquiátricos**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361781520 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSITÉ LAVAL (100.0%)
2325 rue de l'Université
Québec, Québec G1V 0A6, CA**

72 Inventor/es:

**HÉBERT, MARC;
MAZIADÉ, MICHEL y
MÉRETTE, CHANTAL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 744 833 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema de electroretinografía (ERG) para la evaluación de trastornos psiquiátricos

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional U.S. Serie N-um. 61/781,520 presentada el 14 de marzo de 2013.

Campo técnico

10 La presente invención se refiere, en general, a trastornos mentales, tales como trastornos psiquiátricos, y más particularmente al uso de biomarcadores para la detección, pronóstico (predisposición o susceptibilidad), diagnóstico, diagnóstico diferencial, control y/o estratificación de pacientes afectados por tales trastornos, así como el uso de diferentes biomarcadores para la predicción de la respuesta farmacológica y farmacodinámica en pacientes afectados por dichos trastornos.

Técnica antecedente

Los trastornos psiquiátricos se caracterizan por alteraciones en el pensamiento, el estado de ánimo o comportamiento, o alguna combinación de ellos, asociados con angustia significativa y deterioro del funcionamiento.

15 La esquizofrenia (SZ) y trastornos relacionados tales como trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizofreniforme, se caracterizan por síntomas psicóticos. Los síntomas psicóticos incluyen delirios, alucinaciones, pensamiento y habla desorganizados, y comportamiento extraño e inapropiado. La esquizofrenia se caracteriza por psicosis (pérdida de contacto con la realidad), alucinaciones (percepciones falsas), delirios (creencias falsas), habla y comportamiento desorganizados, afecto aplanado (rango restringido de emociones), déficits cognitivos (razonamiento y resolución de problemas deteriorados), y disfunción ocupacional y social. El diagnóstico generalmente se basa en las experiencias autoinformadas del paciente y el comportamiento observado.

Los trastornos bipolares (BP) se caracterizan por episodios de manía y depresión, que se pueden alternar, aunque muchos pacientes tienen un predominio de uno u otro.

25 El trastorno depresivo mayor (MDD) (también conocido como trastorno depresivo recurrente, depresión clínica o depresión mayor) es un trastorno mental caracterizado por episodios de estado de ánimo bajo que lo abarca todo, acompañado de baja autoestima y pérdida de interés o placer en actividades normalmente agradables.

30 No existe una prueba diagnóstica confiable para trastornos psiquiátricos. El diagnóstico de trastornos psiquiátricos generalmente requiere la evaluación de un profesional de salud mental capacitado y, por lo general, una entrevista, la administración de una variedad de pruebas de personalidad (y en algunos casos, pruebas neuropsicológicas) y la recopilación de información de antecedentes (que incluye los médicos) acerca del individuo (por ejemplo, experiencias autoinformadas por el paciente, comportamiento informado por familiares o amigos). La heterogeneidad etiológica dentro de las categorías del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) (lo que significa que dentro de una categoría particular de DSM, hay diferentes subgrupos de pacientes cuya enfermedad está respaldada por diferentes patologías neurobiológicas) disminuye el poder de los ensayos farmacológicos/clínicos y estudios neurobiológicos de los principales trastornos psiquiátricos. No se han identificado biomarcadores válidos y replicables de esta heterogeneidad. También existe una creciente conciencia de que los diagnósticos DSM ampliamente utilizados tienen límites porosos, lo que significa que algunos procesos etiológicos neurobiológicos son comunes a varios de estos diagnósticos. Los obstáculos para el progreso rápido son triples: 1. Acceso directo al sistema nervioso central en los seres humanos para investigar las interrelaciones del sistema neurotransmisor; 2. Endofenotipos fisiológicos que pueden ayudar a estratificar a los pacientes y comprender los procesos de enfermedad psiquiátrica y la respuesta al tratamiento y 3. Acceso longitudinal al biobanco inteligente de múltiples fenotipos ya disponible.

45 Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos procedimientos y biomarcadores que puedan ayudar a detectar, confirmar el diagnóstico, estratificar, seleccionar el tratamiento o predecir la evolución de los pacientes afectados por trastornos psiquiátricos.

50 El documento "Retinal Response to Light in Young Nonaffected Offspring at high Risk of Neuropsychiatric Brain Disorders", en Herbert M et al., divulga un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de una enfermedad psiquiátrica a partir de parámetros ERG medidos, que comprende calcular una puntuación de probabilidad mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG.

Sumario de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones independientes.

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar un modelo, basado en uno o más

- 5 marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo uno o más parámetros ERG, que permite discriminar entre un primer grupo de sujetos y un segundo grupo de sujetos que difieren en al menos una característica, en el que dicho primer grupo y/o segundo grupo de sujetos sufren de un trastorno psiquiátrico o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende (a) medir una pluralidad de marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo, una pluralidad de parámetros ERG, en dichos sujetos; (b) realizar un análisis de regresión logística usando la pluralidad de marcadores/mediciones de la función retiniana (por ejemplo, parámetros ERG) medidos para identificar un modelo que permita discriminar entre un primer grupo y un segundo grupo de sujetos. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar un modelo, basado en uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo uno o más parámetros ERG, que permite discriminar entre un primer grupo de sujetos y un segundo grupo de sujetos que difieren en al menos una característica, en el que dicho primer grupo y/o segundo grupo de sujetos sufren de un trastorno psiquiátrico o tienen una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende realizar un análisis de regresión logística usando una pluralidad de marcadores/mediciones de la función retiniana (por ejemplo, parámetros ERG) de dichos sujetos para identificar un modelo que permita discriminar entre un primer grupo y un segundo grupo de sujetos.
- 10 En una realización, el análisis de regresión logística es un análisis de regresión logística escalonado múltiple. En una realización adicional, el análisis de regresión logística incluye edad, sexo, o edad y sexo como covariables, en una realización adicional más se incluyen tanto edad como sexo como covariables en dicho análisis.
- 15 En una realización, la pluralidad de parámetros de ERG comprende al menos dos de los siguientes parámetros: la amplitud de onda a de conos (phAamp), el tiempo implícito de onda a de conos (phAlat), la amplitud de onda b de conos (phBamp), el tiempo implícito de onda b de conos (phBlat), la amplitud de onda a de bastones (scAamp), el tiempo implícito de onda a de bastones (scAlat), amplitud de onda b de bastones (scBamp), el tiempo implícito de onda b de bastones (scBlat), el LogK y el Vmax. En una realización adicional, la pluralidad de parámetros de ERG comprende al menos cuatro de los siguientes parámetros: la amplitud de onda a de conos (phAamp), el tiempo implícito de onda a de conos (phAlat), la amplitud de onda b de conos (phBamp), el tiempo implícito de onda b de conos (phBlat), la amplitud de onda a de bastones (scAamp), el tiempo implícito de onda a de bastones (scAlat), amplitud de onda b de bastones (scBamp) y el tiempo implícito de onda b de bastones (scBlat), el LogK y el Vmax. En una realización, la pluralidad de parámetros de ERG comprende todos los siguientes parámetros: la amplitud de onda a de conos (phAamp), el tiempo implícito de onda a de conos (phAlat), la amplitud de onda b de conos (phBamp), el tiempo implícito de onda b de conos (phBlat), la amplitud de onda a de bastones (scAamp), el tiempo implícito de onda a de bastones (scAlat), amplitud de onda b de bastones (scBamp) y el tiempo implícito de onda b de bastones (scBlat).
- 20 En una realización, la al menos una característica comprende el tipo de trastorno psiquiátrico o predisposición a esta, y en el que el primer grupo de sujetos sufre de un primer trastorno psiquiátrico o tiene una predisposición a esta y dicho segundo grupo de sujetos sufre de un segundo trastorno psiquiátrico o tiene una predisposición a esta.
- 25 En una realización, el primer trastorno psiquiátrico es esquizofrenia (SZ). En otra realización, el segundo trastorno psiquiátrico es trastorno bipolar (BP) o trastorno depresivo mayor (MDD). En otra realización, el primer trastorno psiquiátrico es BP y el segundo trastorno psiquiátrico es MDD.
- 30 En otra realización, la al menos una característica comprende la presencia o ausencia del trastorno psiquiátrico o predisposición a esta, y en el que dicho primer grupo de sujetos sufre de un trastorno psiquiátrico o tiene una predisposición a esta y dicho segundo grupo de sujetos no sufre de un trastorno psiquiátrico o no tiene una predisposición a esta. En una realización, el primer grupo de sujetos sufre de SZ o tiene una predisposición a esta. En otra realización, el primer grupo de sujetos sufre de BP o tiene una predisposición a esta. En otra realización, el primer grupo de sujetos sufre de MDD o tiene una predisposición a esta.
- 35 En una realización, la al menos una característica comprende la respuesta a una medicación psicotrópica, y en el que dicha al menos una característica comprende la respuesta a una medicación psicotrópica, y en el que dicho primer grupo de sujetos son buenos respondedores a una medicación psicotrópica y dicho segundo grupo de sujetos son malos respondedores a dicha medicación psicotrópica. En una realización adicional, la medicación psicotrópica es una medicación antipsicótica o un medicamento estabilizador del estado de ánimo. En una realización adicional, la medicación psicotrópica comprende quetiapina. En otra realización, la medicación psicotrópica comprende aripiprazol. En otra realización, la medicación psicotrópica comprende olanzapina. En otra realización, la medicación psicotrópica comprende litio. En otra realización, la medicación psicotrópica comprende clozapina.
- 40 En una realización, el procedimiento mencionado anteriormente además comprende determinar la precisión, sensibilidad y/o especificidad del modelo. En una realización, la precisión, sensibilidad y/o especificidad del modelo se determina mediante el cálculo del área bajo la curva operativa del receptor (AU-ROC).
- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de determinación de la probabilidad de que un sujeto de prueba pertenezca a un primer grupo de sujetos o un segundo grupo de sujetos que difieren en al menos una característica, dicho procedimiento que comprende (a) medir al menos uno de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en dicho sujeto de prueba; (b) analizar el al menos uno de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, medidos usando el modelo identificado de acuerdo con el procedimiento definido anteriormente para determinar la probabilidad de que el sujeto
- 50 55 60

de prueba pertenezca al primer grupo o segundo grupo de sujetos. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de determinación la probabilidad de que un sujeto de prueba pertenezca a un primer grupo de sujetos o un segundo grupo de sujetos que difiere en al menos una característica, dicho procedimiento comprende analizar al menos uno de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, del sujeto de prueba usando el modelo identificado de acuerdo con el procedimiento definido anteriormente para determinar la probabilidad de que el sujeto de prueba pertenezca al primer grupo o segundo grupo de sujetos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende (a) medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujeto, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG: la amplitud de onda a de conos (phAamp), el tiempo implícito de onda a de conos (phAlat), la amplitud de onda b de conos (phBamp), el tiempo implícito de onda b de conos (phBlat), la amplitud de onda a de bastones (scAamp), el tiempo implícito de onda a de bastones (scAlat), amplitud de onda b de bastones (scBamp) y el tiempo implícito de onda b de bastones (scBlat), en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de SZ mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG con uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta sobre la base de la puntuación de probabilidad de SZ. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende (a) calcular una puntuación de probabilidad de SZ mediante el ajuste del valor de uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, del sujeto por uno o más análisis de transformación; y (b) determinar si el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta sobre la base de la puntuación de probabilidad de SZ

En una realización, el procedimiento no comprende o excluye usar únicamente la amplitud de onda a de conos para calcular la puntuación de probabilidad de SZ. En otra realización, el procedimiento no comprende o excluye usar únicamente la amplitud de onda b de bastones para calcular la puntuación de probabilidad de SZ. En otra realización, el procedimiento no comprende o excluye usar únicamente la amplitud de onda a de conos y la amplitud de onda b de bastones para calcular la puntuación de probabilidad de SZ. En otra realización, al menos dos parámetros de ERG se usan para calcular la puntuación de probabilidad de SZ. En otra realización, al menos 3 parámetros de ERG se usan para calcular la puntuación de probabilidad de SZ.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de un trastorno bipolar (BP) o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende (a) medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG en el sujeto, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de BP mediante el ajuste del valor de uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto sufre de trastorno bipolar (BP) o tiene una predisposición a esta basada en la puntuación de probabilidad de BP. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de un trastorno bipolar (BP) o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende (a) calcular una puntuación de probabilidad de BP mediante el ajuste del valor de uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, del sujeto mediante uno o más análisis de transformación; y (b) determinar si el sujeto sufre de trastorno bipolar (BP) o tiene una predisposición a esta basada en la puntuación de probabilidad de BP. En una realización, el procedimiento no comprende o excluye usar únicamente la amplitud de onda b de bastones para calcular la puntuación de probabilidad de BP. En otra realización, al menos dos parámetros de ERG se usan para calcular la puntuación de probabilidad de BP.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a una medicación psicotrópica, el procedimiento comprende: (a) medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujeto, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica mediante el ajuste del valor de uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si es probable que el sujeto responda a la medicación psicotrópica sobre la base de la puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a una medicación psicotrópica, el procedimiento comprende: (a) calcular una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica mediante el ajuste del valor de uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros ERG, del sujeto mediante uno o más análisis de transformación; y (b) determinar si es probable que el sujeto responda a la medicación psicotrópica sobre la base de la puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica. En una realización, el procedimiento no comprende o excluye usar únicamente la amplitud de onda a de conos para calcular la puntuación

de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica. En otra realización, al menos dos parámetros de ERG se usan para calcular la puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, útiles para discriminar entre sujetos que sufren de un trastorno psiquiátrico que tienen una probabilidad de responder a una medicación psicotrópica de más de 50%, y sujetos que sufren de un trastorno psiquiátrico que tienen una probabilidad de responder a una medicación psicotrópica de menos de 50%, dicho procedimiento comprende: administrar dicho fármaco psicotrópico a un grupo de sujetos; determinar si los sujetos han respondido al fármaco psicotrópico; medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujeto; e identificar el uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, que permiten discriminar entre los sujetos que respondieron al fármaco psicotrópico y los sujetos que no respondieron al fármaco psicotrópico. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG útiles para discriminar entre sujetos que sufren de un trastorno psiquiátrico que tienen una probabilidad de responder a una medicación psicotrópica de más de 50%, y sujetos que sufren de un trastorno psiquiátrico que tienen una probabilidad de responder a una medicación psicotrópica de menos de 50%, dicho procedimiento comprende: determinar si los sujetos han respondido a una medicación psicotrópica; e identificar uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, que permiten discriminar entre los sujetos que respondieron a la medicación psicotrópica y los sujetos que respondieron mal a la medicación psicotrópica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto (i) sufre de SZ o tiene una predisposición a esta o (ii) sufre de BP o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende: (a) medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujeto, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de SZ o BP mediante el ajuste del valor de uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto sufre de SZ o BP o tiene una predisposición a esta basada en la SZ o puntuación de probabilidad de BP. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto (i) sufre de SZ o tiene una predisposición a esta o (ii) sufre de BP o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende (a) calcular una puntuación de probabilidad de SZ o BP mediante el ajuste del valor de uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, del sujeto mediante uno o más análisis de transformación; y (b) determinar si el sujeto sufre de SZ o BP o tiene una predisposición a esta basada en la SZ o puntuación de probabilidad de BP. En una realización, el procedimiento no comprende o excluye usar únicamente la amplitud de onda a de conos para calcular la puntuación de probabilidad de SZ o BP. En otra realización, al menos dos parámetros de ERG se usan para calcular la puntuación de probabilidad de SZ o BP.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto joven asintomático está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico, dicho procedimiento comprende (a) medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujeto, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico mediante el ajuste del valor de uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto joven asintomático está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico sobre la base de dicha puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto joven asintomático está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico, dicho procedimiento comprende (a) calcular una puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico mediante el ajuste del valor de uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, del sujeto mediante uno o más análisis de transformación; y (b) determinar si el sujeto joven asintomático está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico sobre la base de dicha puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico. En una realización, el procedimiento no comprende o excluye usar únicamente la amplitud de onda b de bastones para calcular la puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico. En una realización, al menos dos parámetros de ERG se usan para calcular la puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de depresión mayor (MDD) o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende (a) medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujeto, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de MDD mediante el ajuste del valor de uno o más de los

marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto sufre de MDD o tiene una predisposición a esta sobre la base de dicha puntuación de probabilidad de MDD. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de depresión mayor (MDD) o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende (a) calcular una puntuación de probabilidad de MDD mediante el ajuste del valor de uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; y (b) determinar si el sujeto sufre de MDD o tiene una predisposición a esta sobre la base de dicha puntuación de probabilidad de MDD. En una realización, el procedimiento no comprende o excluye usar únicamente la amplitud de onda b de bastones para calcular la puntuación de probabilidad de MDD. En una realización, al menos dos parámetros de ERG se usan para calcular la puntuación de probabilidad de MDD.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, útiles para discriminar entre sujetos que sufren de MDD o predispuesto a esto, y sujetos no MDD, dicho procedimiento comprende: seleccionar un grupo de sujetos que sufren de MDD; seleccionar un grupo de sujetos no MDD; e identificar el uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, que permiten discriminar entre los sujetos que sufren de MDD y los sujetos no MDD.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de o está predispuesto a sufrir de esquizofrenia (SZ) o depresión mayor (MDD), dicho procedimiento comprende (a) medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujeto, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de SZ o MDD mediante el ajuste del valor de uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto sufre de SZ o MDD o tiene una predisposición a esta sobre la base de dicha puntuación de probabilidad de SZ o MDD. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de o está predispuesto a sufrir de esquizofrenia (SZ) o depresión mayor (MDD), dicho procedimiento comprende (a) calcular una puntuación de probabilidad de SZ o MDD mediante el ajuste del valor de uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; y (b) determinar si el sujeto sufre de SZ o MDD o tiene una predisposición a esta sobre la base de dicha puntuación de probabilidad de SZ o MDD. En una realización, al menos dos parámetros de ERG se usan para calcular la puntuación de probabilidad de SZ o MDD.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, útiles para el diagnóstico diferencial de SZ y MDD o de una predisposición a estas, dicho procedimiento comprende: seleccionar un grupo de sujetos que sufren de SZ; seleccionar un grupo de sujetos que sufren de MDD; medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujeto; e identificar el uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, que permiten discriminar entre los sujetos que sufren de SZ y los que sufren de MDD. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, útiles para el diagnóstico diferencial de SZ y MDD o de una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende: seleccionar un grupo de sujetos que sufren de SZ; seleccionar un grupo de sujetos que sufren de MDD; e identificar el uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, que permiten discriminar entre los sujetos que sufren de SZ y los que sufren de MDD.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de o está predispuesto a sufrir de trastorno bipolar (BP) o depresión mayor (MDD), dicho procedimiento comprende (a) medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujeto, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de BP o MDD mediante el ajuste del valor de uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto sufre de BP o MDD o tiene una predisposición a esta sobre la base de dicha puntuación de probabilidad de BP o MDD. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de o está predispuesto a sufrir de trastorno bipolar (BP) o depresión mayor (MDD), dicho procedimiento comprende (a) calcular una puntuación de probabilidad de BP o MDD mediante el ajuste del valor de uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; y (b) determinar si el sujeto sufre de BP o MDD o tiene una predisposición a esta sobre la base de dicha puntuación de probabilidad de BP o MDD. En una realización, al menos dos parámetros de ERG se usan para calcular la puntuación de probabilidad de BP o MDD.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar uno o más parámetros de ERG útiles para el diagnóstico diferencial de BP y MDD o de una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende:

seleccionar un grupo de sujetos que sufren de BP; seleccionar un grupo de sujetos que sufren de MDD; medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujetos; e identificar el uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, que permiten discriminar entre los sujetos que sufren de BP y los que sufren de MDD.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la estratificación de un sujeto que sufre de SZ, dicho procedimiento comprende medir los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo los siguientes parámetros de ERG (i) el tiempo implícito de onda b de conos, (ii) el tiempo implícito de onda a de bastones, (iii) la amplitud de onda b de bastones, (iv) la amplitud de onda a de conos, (v) el tiempo implícito de onda a de conos, y (vi) el tiempo implícito de onda b de bastones, en dicho sujeto, en el que: (a) un tiempo implícito de
10 onda a de bastones, un tiempo implícito de onda a de conos y/o tiempo implícito de onda b de bastones que es/son más bajos en relación con los valores correspondientes en un sujeto control define un primer grupo de estratificación; (b) un tiempo implícito de onda b de bastones que es mayor con respecto al valor correspondiente en un sujeto control define un segundo grupo de estratificación; (c) un tiempo implícito de onda b de conos que es mayor y un tiempo implícito de onda b de bastones que es similar con respecto a los valores correspondientes en un
15 sujeto control define un tercer grupo de estratificación; (d) un tiempo implícito de onda b de conos que es sustancialmente similar con respecto al valor correspondiente en un sujeto control define un cuarto grupo de estratificación. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la estratificación de un sujeto que sufre de SZ, dicho procedimiento comprende analizar los valores correspondientes a (i) el tiempo implícito de onda b de conos, (ii) el tiempo implícito de onda a de bastones, (iii) la amplitud de onda b de bastones, (iv) la
20 amplitud de onda a de conos, (v) el tiempo implícito de onda a de conos, y (vi) el tiempo implícito de onda b de bastones, de dicho sujeto, en el que: (a) un tiempo implícito de onda a de bastones, un tiempo implícito de onda a de conos y/o tiempo implícito de onda b de bastones que es/son más bajos en relación con los valores correspondientes en un sujeto control define un primer grupo de estratificación; (b) un tiempo implícito de onda b de bastones que es mayor con respecto al valor correspondiente en un sujeto control define un segundo grupo de estratificación; (c) un tiempo implícito de onda b de conos que es mayor y un tiempo implícito de onda b de bastones que es similar con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control define un tercer grupo de estratificación; (d) un tiempo implícito de onda b de conos que es sustancialmente similar con respecto al valor correspondiente en un sujeto control define un cuarto grupo de estratificación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la estratificación de un sujeto que sufre de BP, dicho procedimiento comprende medir marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo los siguientes parámetros de ERG: (i) el tiempo implícito de onda b de conos, (ii) el tiempo implícito de onda a de bastones, (iii) la amplitud de onda b de bastones, (iv) la amplitud de onda a de conos, (v) el tiempo implícito de onda a de conos, y (vi) el tiempo implícito de onda b de bastones y/o (vii) la amplitud de onda b de conos, en dicho sujeto, en el que: (a) una amplitud de onda b de bastones, una amplitud de onda a de conos y/o una amplitud de onda b de conos que
30 es/son menores (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,5 SD o 1 SD), y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es mayor (más de aproximadamente 0,5, 1 o 1,5 SD) con respecto al valor correspondiente(s) en un sujeto control (que no sufre de un trastorno psiquiátrico mayor, por ejemplo, BP) define un primer grupo de estratificación; (b) un tiempo implícito de onda a de bastones que es menor (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,5 SD) con respecto al valor correspondiente en un sujeto control define un segundo grupo de estratificación. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la estratificación de un sujeto que sufre de BP, dicho procedimiento comprende analizar los valores correspondientes a (i) el tiempo implícito de onda b de conos, (ii) el tiempo implícito de onda a de bastones, (iii) la amplitud de onda b de bastones, (iv) la amplitud de onda a de conos, (v) el tiempo implícito de onda a de conos, y (vi) el tiempo implícito de onda b de bastones y/o (vii) la amplitud de onda b de conos, de dicho sujeto, en el que: (a) una amplitud de onda b de
40 bastones, una amplitud de onda a de conos y/o una amplitud de onda b de conos que es/son menores (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,5 SD o 1 SD), y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es mayor (más de aproximadamente 0,5, 1 o 1,5 SD) con respecto al valor correspondiente(s) en un sujeto control (que no sufre de un trastorno psiquiátrico mayor, por ejemplo, BP) define un primer grupo de estratificación; (b) un tiempo implícito de onda a de bastones que es menor (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,5 SD) con respecto al valor correspondiente en un sujeto control define un segundo grupo de estratificación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de control de la respuesta a un tratamiento en un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico mayor, dicho procedimiento comprende: (a) medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujeto en un primer punto de tiempo anterior y en un segundo punto de tiempo posterior, en el que dicho sujeto se trata entre dichos primer y
55 segundo puntos de tiempo; (b) calcular las puntuaciones de probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en dichos primer y segundo puntos de tiempo mediante el ajuste del valor de uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; (c) controlar la respuesta al tratamiento en el sujeto sobre la base de las puntuaciones de probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en dichos primer y segundo puntos de tiempo. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de control de la respuesta a un tratamiento en un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico mayor, dicho procedimiento comprende: (a) calcular puntuaciones de probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en un primer punto de tiempo anterior y en un segundo punto de tiempo posterior mediante el ajuste del valor de uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más

análisis de transformación; (b) controlar la respuesta al tratamiento en el sujeto sobre la base de las puntuaciones de probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en dichos primer y segundo puntos de tiempo.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de control de la afección de un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico mayor, dicho procedimiento comprende: (a) medir uno o más marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, en el sujeto en un primer punto de tiempo anterior y en un segundo punto de tiempo posterior; (b) calcular puntuaciones de probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en dichos primer y segundo puntos de tiempo mediante el ajuste del valor de uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; (c) controlar la afección del sujeto sobre la base de las puntuaciones de probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en dichos primer y segundo puntos de tiempo. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de control de la afección de un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico mayor, dicho procedimiento comprende: (a) calcular puntuaciones de probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en un primer punto de tiempo anterior y en un segundo punto de tiempo posterior mediante el ajuste del valor de uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante uno o más análisis de transformación; (b) controlar la afección del sujeto sobre la base de las puntuaciones de probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en dichos primer y segundo puntos de tiempo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de almacenamiento de programa legible por un medio electrónico e instrucciones de almacenamiento tangible ejecutables por el medio electrónico para realizar el uno o más análisis de transformación definido en la presente.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un producto de programa de ordenador que comprende un medio utilizable por ordenador que almacena tangiblemente como instrucciones de códigos legibles por ordenador para realizar uno o más análisis de transformación definidos en la presente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un sistema para realizar el uno o más análisis de transformación definidos en la presente, dicho sistema comprende: (a) un módulo de adquisición de datos configurado para producir un conjunto de datos que comprende uno o más marcadores/mediciones de los valores de la función retiniana, por ejemplo valores de parámetro de ERG; (b) un módulo de procesamiento de datos configurado para procesar el conjunto de datos mediante la aplicación de uno o más análisis de transformación al conjunto de datos para producir una puntuación de probabilidad derivada estadísticamente; y (c) un módulo de visualización configurado para mostrar la puntuación de probabilidad derivada estadísticamente.

30 En una realización, el uno o más análisis de transformación comprenden (i) ajustar el valor del uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, mediante los coeficientes de ponderación apropiados para producir una puntuación ponderada para cada valor (valor ERG), y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor (valor ERG) para generar la puntuación de probabilidad.

35 En una realización adicional, el uno o más análisis de transformación comprenden aplicar el valor del uno o más de los marcadores/mediciones de la función retiniana, por ejemplo parámetros de ERG, a un modelo de regresión logística predeterminado.

40 En una realización adicional, el modelo de regresión logística se determinó usando marcadores/mediciones de los valores de la función retiniana, por ejemplo valores de parámetros de ERG medidos en una primera población de sujetos y una segunda población de sujetos, en el que dicha primera y segunda población de sujetos difieren en al menos una característica.

En una realización, el modelo de regresión logística incluye edad, sexo, o edad y sexo, como covariables, en una realización adicional incluye edad y sexo como covariables.

45 Otros objetos, ventajas y características de la presente invención serán más evidentes al leer la siguiente descripción no restrictiva de realizaciones específicas de la misma, dada a modo de ejemplo solo con referencia a los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos adjuntos:

50 La **FIG. 1** muestra la respuesta de ERG a una intensidad de flash que evoca una amplitud de onda b de respuesta máxima. La línea completa representa una respuesta típica de un participante de control (CTL), mientras que la línea de puntos representa una respuesta típica de un sujeto afectado por esquizofrenia (SZ).ç

55 La **FIG. 2A** muestra las características del modelo que predice la esquizofrenia (SZ) sobre la base de 6 parámetros de electroretinografía (ERG) (ver Tabla 3A): se realizó un análisis de regresión logística escalonado mediante el ingreso de todos los parámetros de ERG. En conjunto, 6 marcadores ERG predijeron la enfermedad con una precisión de 92% (área bajo la curva [AUC] de un análisis de la característica operativa del receptor [ROC]) correspondiente a una sensibilidad de 82% y una especificidad de 87%;

La **FIG. 2B** es la curva ROC del modelo que predice sujetos bipolares (BP) sobre la base de 6 parámetros de

ERG (ver Tabla 9A), con una AUC de 93% correspondiente a una sensibilidad de 86% y una especificidad de 87%;

La **FIG. 2C** es la curva ROC del modelo que predice sujetos con SZ con respecto a los sujetos BP sobre la base de 4 parámetros de ERG (ver Tabla 9A), con una AUC de 83% correspondiente a una sensibilidad de 78% y una especificidad de 76%;

La **FIG. 3A** es la curva ROC del modelo que predice, para sujetos con SZ, buenos respondedores con respecto a malos-intermedios a cualquier medicamento, sobre la base de 2 parámetros de ERG (ver Tabla 6A), con una AUC de 70% correspondiente a una sensibilidad de 61 % y una especificidad de 71 %;

La **FIG. 3B** es la curva ROC del modelo que predice sujetos SZ buenos respondedores con respecto a malos-intermedios que toman olanzapina (sin clozapina), sobre la base de 3 parámetros de ERG (ver Tabla 6A), con una AUC de 100% correspondiente a una sensibilidad y una especificidad de 100%;

La **FIG. 3C** es la curva ROC del modelo que predice sujetos SZ buenos respondedores con respecto a malos-intermedios que toman quetiapina (sin clozapina), sobre la base de 2 parámetros de ERG (ver Tabla 6A), con una AUC de 96% correspondiente a una sensibilidad de 87% y una especificidad de 86%;

La **FIG. 3D** es la curva ROC del modelo que predice sujetos SZ buenos respondedores con respecto a malos-intermedios que toman aripiprazol (Abilify®) (sin clozapina), sobre la base de un parámetro ERG (ver Tabla 6A), con una AUC de 84% correspondiente a una sensibilidad de 80% y una especificidad de 60%;

La **FIG. 3E** es la curva de característica operativa del receptor [ROC] del modelo que predice descendencia HR con respecto a los sujetos control, sobre la base de tres parámetros de ERG (ver Tabla 12A), con una AUC de 86% correspondiente a una sensibilidad de 71 % y una especificidad de 74%;

La **FIG. 3F** es la curva ROC del modelo que predice sujetos BP buenos respondedores con respecto a malos-intermedios que toman litio (sin clozapina) sobre la base de cinco parámetros de ERG (ver Tabla 18A), con una AUC de 97% correspondiente a una sensibilidad de 97% y una especificidad de 50%;

La **FIG. 3G** es la curva ROC del modelo que predice sujetos BP y SZ buenos respondedores con respecto a malos-intermedios que toman quetiapina (sin clozapina) sobre la base de cinco parámetros de ERG (ver Tabla 20A), con una AUC de 97% correspondiente a una sensibilidad de 97% y una especificidad de 92%;

La **FIG. 4** muestra que el análisis de grupo reveló cuatro estratos ERG para sujetos SZ. El estrato 4 identifica los sujetos SZ cuyo perfil ERG se parecía más a los sujetos control; el estrato 1 identifica sujetos SZ que muestran tiempos implícitos disminuidos en 2 parámetros ERG (tiempo implícito de onda a de bastones y tiempo implícito de onda a de conos); el estrato 2 muestra anomalías en 4 parámetros ERG (tiempo implícito de onda b de conos, amplitud de onda b de bastones, amplitud de onda a de conos y tiempo implícito de onda b de bastones), mientras que el estrato 3 se encuentra en una posición intermedia;

La **FIG. 5A** muestra la relación entre los estratos ERG de los pacientes y las trayectorias de la Escala de evaluación global de funcionalidad para sujetos SZ. Con el tiempo, los mejores respondedores se observan en el estrato 1, mientras que los que responden peor están típicamente en los estratos 2 y 3. Cabe señalar que los sujetos SZ en el estrato 4 también respondieron bien con el tiempo, pero fueron aquellos con mayor GAS-F en el tiempo 1. Se realizaron mediciones repetidas de los análisis con tres períodos diferentes: - el momento del primer ingreso o primer episodio de enfermedad (T1), - 6 a 24 meses después de la última hospitalización o episodio agudo (T2) - los últimos 6 a 24 meses con la misma medicación antes del registro ERG (T3);

La **FIG. 5B** muestra la relación entre las trayectorias de estrato ERG de sujetos con SZ' y la Escala de evaluación global de actividad – Gravedad (GAS-S);

La **FIG. 6** muestra para sujetos con SZ, las diferencias en los perfiles de ERG entre los respondedores malos-intermedio y los buenos a un medicamento específico, tal como olanzapina. Los buenos respondedores a olanzapina están representados por una línea negra entera, y los que respondedores malos-intermedios están representados por una línea negra discontinua;

La **FIG. 7** muestra la relación entre los 4 estratos de sujetos con SZ y funcionamiento cognitivo. El análisis de covarianza (ANCOVA) ajustado por edad y sexo se realizó para comparar los cuatro estratos de pacientes;

La **FIG. 8A** muestra que el análisis de grupos de 75 pacientes con trastorno bipolar (BP) reveló 2 estratos ERG BP;

La **FIG. 8B** muestra una comparación del estrato BP 1 con los cuatro estratos SZ;

La **FIG. 8C** muestra una comparación del estrato BP 1 con los estratos SZ 1 y 4;

La **FIG. 8D** muestra una comparación del estrato BP 2 con los cuatro estratos SZ;

La **FIG. 8E** muestra una comparación del estrato BP 2 con los estratos SZ 2 y 3;

La **FIG. 9** muestra una comparación de HR de SZ/BP versus sujetos control, SZ y BP (ver Tabla 11).

La **FIG. 10** es la curva ROC del modelo que predice sujetos con SZ con 5 años o menos de duración de enfermedad versus sujetos CT apareados sobre la base de cinco parámetros de ERG (ver Tabla 14A), con una AUC de 99% correspondiente a una sensibilidad de 95% y una especificidad de 92%; y

FIG. 11 es la curva ROC del modelo que predice sujetos SZ versus BP con 5 años o menos de duración de enfermedad sobre la base de 2 parámetros de ERG (ver Tabla 16A), con una AUC de 94% correspondiente a una sensibilidad de 95% y una especificidad de 80%.

Divulgación de la invención

En los estudios descritos en la presente, los presentes inventores han demostrado que la evaluación de marcadores/mediciones de la función retiniana, y más particularmente los parámetros de electroretinografía (ERG), es útil para la detección, diagnóstico, diagnóstico diferencial, pronóstico (predisposición o susceptibilidad), control y/o

estratificación, predicción de la respuesta farmacológica y farmacodinámica, en pacientes afectados por trastornos psiquiátricos, tales como SZ, BP y MDD. Más específicamente, los presentes inventores han demostrado que al realizar uno o más análisis de transformación (análisis estadístico tal como el análisis de regresión logística) de los valores de los parámetros ERG, es posible identificar/determinar las firmas de los parámetros ERG específicos que están asociadas, por ejemplo, diferentes trastornos psiquiátricos (y a una predisposición a estos), tal como SZ, BP y MDD, con respuesta buena o mala/intermedia a la medicación (respuesta farmacológica) de pacientes con trastornos psiquiátricos, o con grupos de pacientes (estratos) con características de biología compartida.

Definiciones

10 Como se usa en la presente, el término "diagnóstico" abarca la identificación, confirmación y/o caracterización de una enfermedad (trastorno psiquiátrico), o predisposición/susceptibilidad a la misma. Por "predisposición" o "susceptibilidad", se entiende que un sujeto actualmente no presenta el trastorno, pero es probable que sea afectado por el trastorno con el tiempo. Se refiere a la probabilidad de desarrollar o sufrir un trastorno o enfermedad. Un individuo con una predisposición o susceptibilidad a un trastorno o enfermedad tiene más probabilidades de desarrollar o sufrir el trastorno o enfermedad que un individuo sin la predisposición o susceptibilidad al trastorno o enfermedad, o es más probable que desarrolle o sufra del trastorno o la enfermedad que los miembros de una población general relevante bajo un conjunto dado de condiciones ambientales (dieta, régimen de actividad física, ubicación geográfica, etc.).

20 Como se usa en la presente, el término "detección" se refiere a la detección de un trastorno mental particular en una etapa temprana o para identificar a un paciente que se sospecha que tiene un trastorno mental particular pero que es asintomático (sin signos y síntomas significativos) (por ejemplo, pacientes con antecedentes familiares).

Como se usa en la presente, el término "pronóstico" se refiere a la determinación del grado de riesgo de aparición o progresión de un trastorno mental particular.

25 Como se usa en la presente, el término "diagnóstico diferencial" se refiere a la identificación de un trastorno o afección mental en particular en los casos en que son posibles múltiples alternativas, y se puede usar para confirmar un diagnóstico clínico de que un paciente tiene una enfermedad mental (es decir, durante un período activo o una fase estabilizada), o para distinguir entre diferentes tipos de enfermedades mentales.

Como se usa en la presente, El término "predicción" se refiere a la determinación de si un paciente dado es probable que responda a los tratamientos farmacológicos (buenos respondedores y malos o no respondedores), es decir, identificar las mejores opciones de tratamiento.

30 Como se usa en la presente, el término "farmacodinámica" se refiere al estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de un fármaco en el cuerpo, es decir, para determinar si se ha producido una respuesta biológica en un paciente después del tratamiento con un tratamiento farmacológico particular.

Como se usa en la presente, el término "control" se refiere a la evaluación de la afección de un sujeto que sufre un trastorno psiquiátrico mayor o una respuesta a corto y largo plazo a un tratamiento farmacológico particular.

35 Como se usa en la presente, el término "estratificación" se refiere a la identificación de diferentes grupos de pacientes (estratos) con características biológicas compartidas sobre la base de sus biomarcadores (parámetros ERG) para seleccionar el manejo óptimo y lograr el mejor resultado posible en términos de evaluación y prevención de riesgos, logro de la intervención médica óptima.

40 Como se usa en la presente, el término "sujeto" significa un individuo. En una realización, el sujeto es un ser humano. Como se usa en la presente, un "sujeto" es lo mismo que un "paciente", y los términos se pueden usar indistintamente. En una realización, se sospecha que el sujeto sufre o tiene predisposición al trastorno psiquiátrico.

45 Como se usa en la presente, el término "trastornos psiquiátricos" se refiere a un trastorno mental o enfermedad que interfiere en la forma en que una persona se comporta, interactúa con otros y funciona en la vida diaria, e incluye cualquier trastorno psiquiátrico apropiado de acuerdo con DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, American Psychiatric Assoc., Washington, D.C., 2000 or DSM-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, American Psychiatric Assoc., Washington, D.C., 2013, por ejemplo: por ejemplo: trastornos del estado de ánimo tales como depresión, trastorno depresivo mayor (MDD), trastorno afectivo estacional (SAD), depresión resistente al tratamiento, manía, trastorno ciclotímico y trastornos bipolares (incluido el trastorno bipolar en las fases maníaca, depresiva y eutímica); trastornos de ansiedad tales como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), ataques de pánico y trastorno de pánico, trastornos fóbicos, trastornos de estrés; trastornos disociativos tales como trastorno de despersonalización, amnesia disociativa, fuga disociativa, trastorno de identidad disociativo; uso y dependencia de drogas; trastornos alimenticios tales como anorexia nerviosa, trastorno por atracón y bulimia nerviosa; trastornos de personalidad; trastornos de sexualidad y sexuales tales como trastorno de identidad de sexo y transexualismo y parafilias; somatomorfo trastornos facticios tales como trastorno dismórfico corporal, trastorno de conversión, hipocondría, síndrome de Munchausen, trastorno de dolor y trastorno de somatización; síndrome de Asperger o comportamiento suicida; trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoefectivo y trastorno

esquizofreniforme.

El término "puntuación de probabilidad", como se usa en la presente, se refiere a un número para un sujeto individual que se determina usando un algoritmo para proporcionar una evaluación de un resultado específico (por ejemplo, resultado clínico), por ejemplo, diagnóstico de una enfermedad psiquiátrica (por ejemplo, SZ, BP, MDD), diagnóstico diferencial (por ejemplo, SZ versus BP), predicción de una respuesta al tratamiento, etc. En una realización, la puntuación de probabilidad se determinará mediante regresión logística y será un número entre 0 y 1. Tal algoritmo puede tener la siguiente fórmula:

$$\text{puntuación de probabilidad} = \text{Exp}(b_0 + b_a * x_a + b_g * x_g + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n) / [1 + \text{Exp}(b_0 + b_a * x_a + b_g * x_g + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n)],$$

en la que

- 10 b_0 es un valor de intercepción;
- b_a es el coeficiente de regresión de la covariable de edad;
- x_a es el valor de edad;
- b_g es el coeficiente de regresión de la covariable sexo;
- x_g es el valor del sexo (tomando 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón);
- 15 b_1 es el coeficiente de regresión del primer marcador (por ejemplo, un primer parámetro ERG);
- x_1 es el valor medido para el primer marcador (por ejemplo, el primer parámetro ERG);
- b_n es el coeficiente de regresión del enésimo marcador (por ejemplo, el enésimo parámetro ERG); y
- x_n es el valor medido para el enésimo marcador (por ejemplo, el enésimo parámetro ERG).

A lo largo de la presente memoria descriptiva, se proporcionan varias fórmulas de algoritmos. Se entenderá que el valor de intercepción y los coeficientes de regresión se han determinado sobre la base del grupo específico de sujetos estudiados, y que estas fórmulas y/o valores de algoritmo pueden variar. Por consiguiente, en una realización, en las fórmulas de algoritmo descritas en la presente, el valor de intercepción y los coeficientes de regresión pueden variar, por ejemplo, dentro de los intervalos definidos por los intervalos de confianza del 95% (CI 95%) establecidos en las Tablas a continuación. En otra realización, los valores pueden variar en aproximadamente 30% o menos, 20% o menos, en una realización en aproximadamente 10% o 5% o menos. Por lo tanto, el experto en la materia comprenderá claramente que la presente invención abarca el uso de cualquier fórmula o modelo de algoritmo identificado de acuerdo con el procedimiento descrito en la presente para la detección, diagnóstico, diagnóstico diferencial, pronóstico (predisposición o susceptibilidad), control y/o estratificación, predicción de la respuesta farmacológica y farmacodinámica, en pacientes afectados por trastornos psiquiátricos.

Como se usa en la presente, el término "marcadores/mediciones de la función retiniana" incluye cualquier parámetro medible/detectable de la función de la retina, tal como la respuesta eléctrica, e incluye marcadores/mediciones obtenidos mediante pruebas para la evaluación de la función retiniana, tal como la prueba de rejilla de Amsler, prueba de visión de colores, electroretinografía (ERG), que incluye ERG multifocal (mERG), ERG de campo completo (ffERG), patrón ERG (pERG), electrooculografía (EOG). Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de cualquier marcador/medida, o cualquier combinación de marcadores/mediciones de la función de la retina, en los procedimientos divulgados en la presente. En una realización, los marcadores/mediciones de la función retiniana son los parámetros ERG.

Electrorretinografía (ERG) en la evaluación de trastornos psiquiátricos

No existe una prueba diagnóstica confiable, y más particularmente una prueba diagnóstica biológica (por ejemplo, basada en biomarcadores), para trastornos psiquiátricos. Los presentes inventores han descubierto que los parámetros específicos de electroretinografía (ERG) (parámetros ERG flash), cuando se usan solos o en combinación, o cuando dichos parámetros se procesan usando algoritmos específicos, se pueden usar como biomarcadores para el diagnóstico, detección, pronóstico (predisposición o susceptibilidad), diagnóstico diferencial, control y estratificación de pacientes afectados por tales trastornos, así como para la predicción de la respuesta farmacológica en pacientes afectados por tales trastornos. Por lo tanto, la presente invención puede permitir confirmar el diagnóstico y/o reducir el diagnóstico erróneo de trastornos psiquiátricos o seleccionar la intervención médica más adecuada para pacientes afectados por trastornos psiquiátricos, para evaluar a los pacientes o predecir su riesgo de sufrir o desarrollar el trastorno o estratificarlos.

Fisiología de la ERG

La parte neural del ojo, es decir, la retina, es responsable de transformar la luz en señales químicas y eléctricas que conducirán a impulsos nerviosos enviados, en su mayor parte, a varios centros visuales del cerebro para generar el sentido de la visión. En la oscuridad, los fotorreceptores se despolarizan y liberan glutamato continuamente. En respuesta a la luz, los fotorreceptores retinianos se hiperpolarizan, lo que produce una disminución en la liberación de glutamato. Esta disminución de glutamato a su vez estimulará las células bipolares ON seguidas de las células ganglionares ON. Las células ganglionares generan potenciales de acción (impulsos nerviosos) que se envían a través del nervio óptico a los centros visuales del cerebro en su mayor parte.

El potencial evocado por luz ERG registrado en la superficie de los ojos permite la evaluación del fotorreceptor y el circuito de células bipolares solamente. La forma de onda típica se compone primero de un pequeño componente negativo conocido como onda a, seguido de un componente positivo más grande conocido como onda b. La amplitud de la onda a se mide desde la línea de base (preestímulo) hasta el valle de la respuesta, mientras que la onda b se mide desde el valle de la onda a hasta el pico de la onda b. Las latencias máximas (ondas a y b) se miden desde el inicio del flash. La onda a negativa es generada en su mayor parte por los fotorreceptores, mientras que la onda b, es generada por el complejo de células bipolar y de Muller (células gliales).

Hay dos tipos de fotorreceptores en el ojo, los conos responsables de la agudeza visual, color y visión diurna y los bastones, responsables de la visión nocturna en blanco y negro. De acuerdo con el protocolo utilizado, es posible evaluar las funciones de conos y bastones por separado mediante el cambio del estado de adaptación de la retina. En la retina adaptada a la luz (por ejemplo, en luz ambiental normal), con flashes relativamente brillantes, solo los conos contribuirán al llamado "ERG fotópica" (ph) ya que los bastones muy sensibles están saturadas en condiciones normales de luz ambiental. Después de un período adecuado de adaptación a la oscuridad (de al menos aproximadamente 20 min) y utilizando flashes de luz de umbral de cono inferior, solo se registrarán los bastones en el llamado "ERG escotópica" (sc). Sin embargo, con flashes más brillantes, tanto los conos como los bastones contribuirán a la respuesta escotópica. Dado que los bastones superan en número a los conos en un factor cercano a 20, la respuesta escotópica mixta todavía está dominada por los bastones.

Aunque una intensidad de flash única puede proporcionar información importante sobre la integridad de las funciones de los conos o bastones, se puede obtener más información con el uso de varias intensidades de flash que permiten la generación de la función de respuesta de luminancia. Las funciones de respuesta de luminancia fotópica y escotópica son bastante diferentes. Típicamente, la amplitud de la onda b aumenta al aumentar las intensidades del flash hasta que se alcanza una respuesta máxima. En la ERG fotópica, después de alcanzar la respuesta máxima pico (conocida como V_{max}), la respuesta disminuirá con flashes más brillantes hasta alcanzar una meseta. Este fenómeno conocido como la colina fotópica aún no está claro, aunque se cree que el cono de las células bipolares OFF (las que se hiperpolarizan en la luz y se despolarizan en la oscuridad) podría estar implicado. Por el contrario, la función de respuesta de luminancia escotópica adopta una forma diferente, con la amplitud de los bastones que aumenta con las intensidades de flash hasta que se observa una primera meseta. Con flashes más brillantes, lo suficientemente altos como para activar los conos, se observará una segunda meseta

Debido a que se produjo una función de respuesta de luminancia en el protocolo, fue posible detectar la amplitud máxima (llamada V_{max}) observada tanto para los conos como para los bastones. Más precisamente, para la función de cono, la V_{max} corresponde a la respuesta máxima de la colina fotópica. La colina fotópica también se caracteriza por intensidades fijas tales como la intensidad de $7,5 \text{ cd.s/m}^2$ ("int1" en las Tablas) y un promedio de la respuesta a tres intensidades ($13,33$, $23,71$ y 50 cd.s/m^2) denominado "3-int" en las diferentes tablas. Para la función de los bastones (escotópica), la V_{max} se refiere a la amplitud de saturación observada a la intensidad de $0,1 \text{ cd.s/m}^2$, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (denominada como " V_{max} " en las Tablas). También se registra la respuesta a una intensidad más alta, donde están involucrados tanto los conos como los bastones (la intensidad del flash de 1 cd.s/m^2 se denomina "int2" en las Tablas). Se puede derivar otro parámetro, a saber, el parámetro $\log K$ que se interpreta como sensibilidad retiniana. El parámetro $\log K$ se deriva después del ajuste de la curva sigmoidea de la curva de respuesta de luminancia hasta la V_{max} y corresponde a la intensidad necesaria para alcanzar la mitad de la V_{max} . En resumen, se pueden medir varios parámetros a partir de la ERG, tales como: $\log K$, amplitudes de ondas a y b (incluida la amplitud máxima, V_{max}) y latencias (es decir, tiempos implícitos tanto de la onda a como de la onda b).

La ERG se puede registrar de varias maneras. La pupila generalmente se dilata para estimular mejor la retina completa, pero la ERG también se puede registrar sin dilatar usando flashes más brillantes. Hay una serie de electrodos ERG corneanos que son de uso común. Algunas son estructuras de espejo que mantienen el ojo abierto y tienen una lente de contacto con un anillo de alambre que "flota" en la córnea sostenida por un pequeño resorte. Algunas versiones usan carbón, alambre o lámina de oro para registrar la actividad eléctrica. También hay electrodos de mecha de algodón. Existen otros dispositivos de registro de ERG más simples que utilizan cinta Mylar dorada que se pueden insertar entre el párpado inferior y la esclerótica/córnea. La mayoría de los electrodos son monopolares, es decir, se refieren a otro sitio de electrodos más comúnmente en la frente o el canto lateral. Algunos son bipolares con los electrodos de referencia integrados en una superficie metálica en un espejo. La ERG también se puede registrar utilizando electrodos cutáneos colocados justo encima y debajo del ojo, o debajo del ojo y próximo al canto lateral. Debido a que los electrodos de la piel no están en contacto directo con el ojo, lo que provoca una atenuación significativa en la amplitud de la ERG, por lo tanto, un mayor número de respuestas individuales a la estimulación flash usualmente se promedia mediante un ordenador.

También hay varios procedimientos para estimular el ojo. Es posible usar una lámpara estroboscópica que sea móvil y se pueda colocar frente a una persona, ya sea sentada o reclinada. A menudo se usa Ganzfeld (globo) con reposa barbilla y puntos de fijación (por ejemplo, el sistema de electrofisiología visual Colordome™ y Espion™ de Diagnosys LLC, Veris Compact™ de Electro-Diagnostic Imaging Inc, MonPack™ y MonColor™ de Metrovision).

Se pueden usar tanto la lámpara estroboscópica como los procedimientos de presentación flash de Ganzfeld para registrar el ERG después de un flash único o para promediar las respuestas a varios flashes con la ayuda de un

ordenador.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el diagnóstico, detección, pronóstico, diagnóstico diferencial, predicción, farmacodinámica, control y estratificación de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, un trastorno psiquiátrico mayor), dicho procedimiento incluye las siguientes etapas:

5 a) medir uno o más parámetros de ERG en un paciente, por ejemplo uno o más de los siguientes parámetros de ERG:

- Amplitud de onda a de conos;
- Tiempo implícito de onda a de conos;
- Amplitud de onda b de conos;
- 10 - Tiempo implícito de onda b de conos;
- Amplitud de onda a de bastones;
- Tiempo implícito de onda a de bastones;
- Amplitud de onda b de bastones;
- Tiempo implícito de onda b de bastones;
- 15 - Log K y/o
- Vmax

20 b) Comparar los parámetros ERG medidos con la referencia correspondiente (sujetos normales) u otras enfermedades relacionadas, y/o opcionalmente procesar parámetros ERG específicos con algoritmos apropiados (es decir, los algoritmos/modelos definidos en la presente u obtenidos por los procedimientos para identificar un modelo como se define en la presente) para el diagnóstico, detección, pronóstico, diagnóstico diferencial, predicción, farmacodinámica, control y estratificación de un trastorno psiquiátrico

En una realización, el trastorno psiquiátrico es un trastorno psiquiátrico mayor, tal como esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (BP) o trastorno depresivo mayor (MDD). En una realización, el trastorno psiquiátrico es SZ.

25 Existen diferentes fases de los trastornos psiquiátricos mayores (por ejemplo, SZ): prodrómico (o inicial), activo y estabilizado. Tienden a ocurrir en secuencia y aparecen en ciclos a lo largo del curso de la enfermedad.

30 Fase prodrómica: la primera etapa se llama etapa prodrómica y se refiere al año anterior a la aparición de la enfermedad. Durante la fase prodrómica, los síntomas se desarrollan gradualmente. Esta fase se caracteriza típicamente por la pérdida de interés en las actividades habituales y el retiro de los amigos y miembros familiares. Durante esta fase, los sujetos se pueden confundir fácilmente, tener problemas para concentrarse y sentirse indiferentes y apáticos, prefiriendo pasar la mayor parte de sus días solos. Ocasionalmente, estos síntomas alcanzan una meseta y no se desarrollan más, pero, en la mayoría de los casos, sigue una fase activa de la enfermedad. El período prodrómico puede durar semanas o meses.

35 Fase activa: La fase activa (o aguda) en SZ se caracteriza típicamente por delirios, alucinaciones, distorsiones marcadas en el pensamiento y trastornos en el comportamiento y los sentimientos. Esta fase aparece con mayor frecuencia después de un período prodrómico. En ocasiones, estos síntomas pueden aparecer repentinamente. Los pacientes en la fase activa de la esquizofrenia a menudo necesitan medicamentos antipsicóticos para aliviar sus síntomas.

40 Fase estabilizada: después de una fase activa, el sujeto puede mejorar los síntomas activos, presentar un grado de mejora en la adaptación social. Los pacientes en esta etapa no parecen psicóticos, pero pueden experimentar algunos síntomas negativos, tal como la falta de expresión emocional o poca energía y un cierto grado de dificultades sociales.

45 En una realización, los procedimientos divulgados en la presente se realizan durante la fase prodrómica (o comienzo) del trastorno psiquiátrico mayor (por ejemplo, SZ). En otra realización, los procedimientos divulgados en la presente se realizan durante la fase activa del trastorno psiquiátrico mayor (por ejemplo, SZ). En otra realización, los procedimientos divulgados en la presente se realizan durante la fase activa del trastorno psiquiátrico mayor (por ejemplo, SZ) y después de que el sujeto ha sido tratado usando medicación antipsicótica para aliviar sus síntomas. En otra realización, el procedimiento mencionado anteriormente se realiza durante la fase estabilizada del trastorno psiquiátrico mayor (por ejemplo, SZ).

50 En otra realización, los procedimientos divulgados en la presente se realizan en un sujeto que está en riesgo (por ejemplo, sobre la base de antecedentes familiares, factores genéticos y/u otros factores de riesgo) de desarrollar un trastorno psiquiátrico mayor (por ejemplo, SZ).

55 Los procedimientos de control y diagnóstico de acuerdo con la invención son útiles para confirmar la existencia de un trastorno o predisposición al mismo; para controlar el desarrollo del trastorno mediante la evaluación del inicio y la progresión, o para evaluar la mejoría o regresión del trastorno. Los procedimientos de control y diagnóstico de acuerdo con la invención también son útiles como herramientas de desarrollo de fármacos (por ejemplo, para la selección de pacientes, evaluación de beneficios terapéuticos en estudios clínicos) o como prueba de diagnóstico

complementaria para fármacos psicotrópicos.

Identificación de modelos basados en los perfiles de ERG que permiten discriminar entre grupos de sujetos.

5 En los estudios descritos en la presente, los presentes inventores han desarrollado modelos (algoritmos) basados en parámetros flash ERG que permiten distinguir con buena precisión, sensibilidad y especificidad a pacientes que sufren trastornos psiquiátricos (SZ, BP, MDD), respuesta de los pacientes psiquiátricos a los tratamientos y las características clínicas o cognitivas de los pacientes psiquiátricos.

10 Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de identificación de modelo, sobre la base de uno o más parámetros de ERG, que permite discriminar entre un primer grupo de sujetos y a segundo grupo de sujetos que difiere en al menos una característica, en el que dicho primer grupo y/o segundo grupo de sujetos sufre de un trastorno psiquiátrico o a tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende:

- (a) medir una pluralidad de parámetros de ERG en dichos sujetos;
- (b) realizar un análisis de regresión logística usando la pluralidad de parámetros de ERG medidos para identificar un modelo que permite discriminar entre el primer grupo y el segundo grupo de sujetos.

15 En una realización, la edad y/o sexo se incluyen como covariables en el análisis de regresión logística.

Discriminar como se usa en la presente significa que el modelo es adecuado para calcular una probabilidad o posibilidad de que un sujeto de prueba pertenezca al primer grupo o al segundo grupo (es decir, tiene al menos una característica del primer o segundo grupo).

20 La al menos una característica que difiere entre los dos grupos pueden ser, por ejemplo, la presencia versus ausencia de un trastorno psiquiátrico o una predisposición al mismo (por ejemplo, sujetos SZ, BP o MDD versus sujetos no afectados), el tipo de trastorno psiquiátrico o la predisposición a los mismos (por ejemplo, SZ versus BP, SZ versus MDD, BP versus MDD), la respuesta a la medicación psicotrópica (por ejemplo, respondedores buenos versus malos), los aspectos sociales, ocupacionales y funcionamiento psicológico de los sujetos (por ejemplo, sujetos con puntuaciones altos versus bajos en la escala GAS o PANSS), o cualquier otra característica (por ejemplo, características mentales, físicas, clínicas, médicas o farmacológicas) que difiere entre un primer grupo de sujetos y un segundo grupo de sujetos.

25 En una realización, la al menos una característica comprende el tipo de trastorno psiquiátrico o predisposición a esta, y en la que el primer grupo de sujetos sufre de un primer trastorno psiquiátrico o tiene una predisposición a esta y dicho segundo grupo de sujetos sufre de a segundo trastorno psiquiátrico o tiene una predisposición a esta.
 30 En otra realización, la al menos una característica comprende la presencia o ausencia del trastorno psiquiátrico o predisposición a esta, y en la que dicho primer grupo de sujetos sufre de un trastorno psiquiátrico o tiene una predisposición a esta y dicho segundo grupo de sujetos no sufre de un trastorno psiquiátrico o no tiene una predisposición a esta. En otra realización, la al menos una característica comprende la respuesta a la medicación psicotrópica, y en la que dicho primer grupo de sujetos son buenos respondedores a una medicación psicotrópica y dicho segundo grupo de sujetos son malos respondedores a dicha medicación psicotrópica. En una realización, la medicación psicotrópica es una medicación antipsicótica o un medicamento estabilizador del estado de ánimo. En una realización adicional, la medicación psicotrópica comprende quetiapina, aripiprazol, olanzapina, litio o clozapina.

35 En una realización, el análisis de regresión logística es un análisis de regresión logística escalonado múltiple. En una realización, se incluyen tanto la edad como el sexo como covariables en dicho análisis de regresión logística.

40 En una realización, el procedimiento comprende medir al menos 2 parámetros de ERG. En otra realización, el procedimiento comprende medir al menos 3 parámetros de ERG. En otra realización, el procedimiento comprende medir al menos 4 parámetros de ERG. En otra realización, el procedimiento comprende medir al menos 5 parámetros de ERG. En otra realización, el procedimiento comprende medir al menos 6 parámetros de ERG. En otra realización, el procedimiento comprende medir al menos 7 parámetros de ERG. En otra realización, el procedimiento
 45 comprende medir al menos 8 parámetros de ERG.

50 En una realización, el uno o más parámetros de ERG son parámetros de ERG flash. En una realización adicional, los parámetros de ERG medidos son la amplitud de onda a de conos (phAamp), el tiempo implícito de onda a de conos (phAlat), la amplitud de onda b de conos (phBamp), el tiempo implícito de onda b de conos (phBlat), la amplitud de onda a de bastones (scAamp), el tiempo implícito de onda a de bastones (scAlat), amplitud de onda b de bastones (scBamp), el tiempo implícito de onda b de bastones (scBlat), el LogK y/o la Vmax. En otra realización, los parámetros de ERG medidos son la amplitud de onda a de conos (phAamp), el tiempo implícito de onda a de conos (phAlat), la amplitud de onda b de conos (phBamp), el tiempo implícito de onda b de conos (phBlat), la amplitud de onda a de bastones (scAamp), el tiempo implícito de onda a de bastones (scAlat), amplitud de onda b de bastones (scBamp) y/o el tiempo implícito de onda b de conos (scBlat). En otra realización, los parámetros de ERG medidos son la amplitud de onda a de conos (phAamp), el tiempo implícito de onda a de conos (phAlat), la amplitud de onda b de conos (phBamp), el tiempo implícito de onda b de conos (phBlat), la amplitud de onda a de bastones (scAamp), el tiempo implícito de onda a de bastones (scAlat), amplitud de onda b de bastones (scBamp) y el tiempo implícito de
 55 tiempo implícito de onda a de bastones (scAlat), amplitud de onda b de bastones (scBamp) y el tiempo implícito de

onda b de bastones (scBlat).

- En una realización, el procedimiento comprende además determinar la precisión, sensibilidad y/o especificidad del modelo. La evaluación general de la precisión del modelo se puede obtener, por ejemplo, mediante el cálculo del área bajo la curva operativa del receptor (AU-ROC). El modelo ajustado proporcionó, para cada sujeto, el logit de la probabilidad de pertenecer a uno de los dos grupos en la comparación y un valor de corte (por ejemplo, 0,5, 0,6, 0,7 o 0,8) en esta probabilidad determinó la pertenencia del grupo predicha para este sujeto. Posteriormente se puede obtener una tabla 2X2 cruzando la pertenencia del grupo predicha con la verdadera. Las estimaciones de la sensibilidad y especificidad del modelo de regresión se pueden obtener de la tabla 2X2 mediante el cálculo de la proporción de sujetos del primer y segundo grupo que se clasificaron correctamente. También se puede calcular un cociente de probabilidades (OR) correspondiente a partir de la tabla 2x2 como una medida de la fuerza de la asociación entre la pertenencia del grupo predicha y verdadera. Debido a que un valor OR de 1 representa una ausencia de asociación (o relación) entre la pertenencia al grupo prevista y observada, los valores mayores que 1 sugieren que la pertenencia al grupo predicha es a menudo exacta, es decir, que predice la pertenencia al grupo verdadero. Teóricamente, OR toma valores que van de 0 a ∞ , los valores más altos revelan una relación más fuerte.
- El modelo puede tomar la forma de un algoritmo para proporcionar una evaluación de un resultado específico (por ejemplo, resultado clínico), como se explicó anteriormente. Tal algoritmo puede tener la siguiente fórmula, en una realización en la que la edad y el sexo se incluyen como covariables:

$$\text{puntuación de probabilidad} = \text{Exp}(b_0 + b_a * x_a + b_g * x_g + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n) / [1 + \text{Exp}(b_0 + b_a * x_a + b_g * x_g + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n)],$$

en la que

- b_0 es un valor de intercepción;
- b_a es el coeficiente de regresión de la covariable de edad;
- x_a es el valor de edad;
- b_g es el coeficiente de regresión de la covariable sexo;
- x_g es el valor del sexo (tomando 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón);
- b_1 es el coeficiente de regresión del primer marcador (por ejemplo, un primer parámetro ERG);
- x_1 es el valor medido para el primer marcador (por ejemplo, el primer parámetro ERG);
- b_n es el coeficiente de regresión del enésimo marcador (por ejemplo, el enésimo parámetro ERG); y x_n es el valor medido para el enésimo marcador (por ejemplo, el enésimo parámetro ERG).

- Habiendo identificado un modelo que proporciona una estimación de la probabilidad o posibilidad de pertenecer a un primer o segundo grupo, es posible usar el modelo para estimar la probabilidad o posibilidad de que un sujeto de prueba (un sujeto sometido a diagnóstico de un trastorno psiquiátrico) pertenece al primer grupo (por ejemplo, sufre de un trastorno psiquiátrico determinado, tal como SZ) o al segundo grupo (no sufre el trastorno psiquiátrico (SZ) o sufre un trastorno psiquiátrico diferente (por ejemplo, BP). Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de determinación la probabilidad de que un sujeto de prueba pertenezca a un primer grupo de sujetos o a segundo grupo de sujetos que difiere en al menos una característica, dicho procedimiento comprende

- (a) medir al menos un parámetro ERG en dicho sujeto de prueba;
- (b) analizar el al menos un parámetro ERG medido usando el modelo identificado por el procedimiento definido anteriormente determinar la probabilidad de que el sujeto de prueba pertenezca al primer grupo o segundo grupo de sujetos.

Diagnóstico de trastornos psiquiátricos

- En los estudios descritos en la presente, los presentes inventores han demostrado que ciertos parámetros ERG (parámetros ERG individuales y/o combinación de los mismos) permiten distinguir pacientes que sufren trastornos psiquiátricos (SZ, BP, MDD) de sujetos sanos (es decir, que no sufren trastornos psiquiátricos). Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona el uso de cualquiera de los parámetros ERG que muestran significancia estadística (por ejemplo, $P < 0,05$, 0,01, 0,005 o preferiblemente 0,001) identificados por los análisis univariantes descritos en el Ejemplo a continuación (ver, por ejemplo, Tablas 2, 8, 10, 13, 15) para el diagnóstico de trastornos psiquiátricos.

- Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende medir al menos (i) el tiempo implícito de onda b de conos, y/o (ii) la amplitud de onda b de conos, en el sujeto, y en el que (a) un tiempo implícito de onda b de conos que es mayor, y/o una amplitud de onda b de conos que es menor, con respecto a los correspondientes parámetros medidos en un sujeto control que no sufre de SZ; o (b) un tiempo implícito de onda b de conos que es sustancialmente similar o mayor, y/o amplitud de onda b de conos que es sustancialmente similar o menor, con respecto a los correspondientes parámetros medidos en un paciente control que sufre de SZ, es indicativo de que dicho sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta.

En una realización, el procedimiento comprende medir el tiempo implícito de onda b de conos. En otra realización, el procedimiento comprende medir la amplitud de onda b de conos. En otra realización, el procedimiento comprende medir el tiempo implícito de onda b de conos y la amplitud de onda b de conos.

5 En una realización, el procedimiento además comprende medir uno o más de los siguientes parámetros de ERG: (iii) la amplitud de onda a de conos, (iv) la amplitud de onda a de bastones y/o (v) la amplitud de onda b de bastones, en el sujeto, y en el que (a) una amplitud de onda a de conos, una amplitud de onda a de bastones y/o una amplitud de onda b de bastones que es menor, con respecto a los correspondientes parámetros medidos en un sujeto control que no sufre de SZ, o (b) una amplitud de onda a de conos, una amplitud de onda a de bastones y/o una amplitud de onda b de bastones que es sustancialmente similar o menor, con respecto a los correspondientes parámetros medidos en un paciente control que sufre de SZ, es indicativo de que dicho sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a sufrir de SZ.

15 En una realización, el procedimiento comprende medir el (i) tiempo implícito de onda b de conos, (ii) la amplitud de onda b de conos, o el tiempo implícito de onda b de conos y la amplitud de onda b de conos, con una o cualquier combinación de (iii) la amplitud de onda a de conos, (iv) la amplitud de onda a de bastones y (v) la amplitud de onda b de bastones. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender medir parámetros (i) y (iii); parámetros (i), (ii) y (iii); parámetros (i), (iii) y (iv); parámetros (i), (ii), (iii) y (v); parámetros (i) a (v), etc.

En una realización, el procedimiento comprende medir uno o más de los parámetros ERG que exhiben diferencias estadísticamente significativas entre SZ (5 años o menos de duración de la enfermedad) y CT, según lo evaluado por análisis univariante, representado en la Tabla 13.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de uno o más de los parámetros ERG mencionados anteriormente como biomarcadores para el diagnóstico de SZ, o de una predisposición a esta.

Los valores de los parámetros ERG obtenidos en el sujeto que se está evaluando se pueden comparar con los valores correspondientes de los parámetros ERG (por ejemplo, valores "control" o "referencia" o "estándar") medidos/obtenidos en sujetos "control", que pueden ser (1) sujetos que no sufren la enfermedad (por ejemplo, SZ) o no está en riesgo o predispuesto a sufrir la enfermedad ("sujetos sanos"), o (2) pacientes que sufren la enfermedad (por ejemplo, SZ) o en riesgo o predispuesto a sufrir de la enfermedad (por ejemplo, SZ). El valor de control correspondiente puede ser un valor correspondiente a un valor promedio o medio calculado sobre la base de los valores medidos en varios sujetos de referencia o control (por ejemplo, un valor estándar predeterminado o establecido). El valor de control puede ser un valor de "corte" predeterminado reconocido en la técnica o establecido sobre la base de valores medidos en un grupo de sujetos de control. El valor de referencia/control correspondiente se puede ajustar o normalizar por edad, sexo, raza u otros parámetros. Por lo tanto, el valor de control puede ser un número/valor único, igualmente aplicable a cada paciente individualmente, o el nivel de control puede variar, de acuerdo con las subpoblaciones específicas de pacientes (por ejemplo, varón, mujer). Así, por ejemplo, los varones mayores pueden tener un valor de control diferente que los varones más jóvenes, y las mujeres pueden tener un valor de control diferente que los varones. El valor estándar predeterminado se puede disponer, por ejemplo, cuando una población analizada se divide por igual (o de manera desigual) en grupos, como un grupo de bajo riesgo, un grupo de riesgo medio y un grupo de alto riesgo o en cuadrantes o quintiles, el cuadrante o quintil más bajo son individuos con el riesgo más bajo (por ejemplo, los valores del parámetro ERG difieren ligeramente de los medidos en sujetos "sanos") y el cuadrante o quintil más alto son individuos con el riesgo más alto (es decir, por ejemplo, valores de parámetro de ERG muy diferentes de los medidos en sujetos "sanos"). También se entenderá que los valores de control de acuerdo con la invención pueden ser, además de valores predeterminados, valores de parámetros ERG medidos en otras muestras (por ejemplo, de sujetos sanos/normales, o pacientes) probados en paralelo con el sujeto que se evalúa.

45 "Sustancialmente similar" como se usa en la presente se refiere a un valor que no es estadísticamente diferente en relación con el valor de control, por ejemplo, un valor que está dentro de aproximadamente $\pm 0,2$, $0,3$, $0,4$, $0,5$, $0,6$, $0,7$, $0,8$, $0,9$ o $1,0$ desviación estándar (SD) con respecto a un valor de control (media) obtenido en sujetos de control.

50 "Mayor" y "menor" se refieren a valores que son estadísticamente diferentes con respecto al valor de control, por ejemplo, valores que son más de aproximadamente $\pm 0,2$, $0,3$, $0,4$, $0,5$, $0,6$, $0,7$, $0,8$, $0,9$ o $1,0$ SD (por ejemplo, $\pm 1,5$ SD, ± 2 SD, ± 3 SD), con respecto a un valor de control (medio) obtenido en sujetos de control.

La persona experta puede entender que esto puede variar de un parámetro a otro, y puede determinar el "valor de corte" adecuado para determinar si un valor es sustancialmente similar a un valor de control, por ejemplo, utilizando una prueba estadística adecuada. Por ejemplo, un parámetro que es muy variable entre sujetos, un valor dentro de $1,0$ SD se puede considerar sustancialmente similar, mientras que para un parámetro que es solo ligeramente variable entre sujetos, un valor dentro de $0,2$ SD se puede considerar sustancialmente similar. Una prueba estadística tal como ANCOVA podría proporcionar una estimación del tamaño del efecto (que caracteriza la diferencia entre un valor de ERG con respecto al valor de control) que se puede usar para determinar el "valor de corte" apropiado adecuado para un parámetro particular.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de trastorno bipolar (BP) o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende medir al menos (i) el tiempo implícito de onda a de conos, (ii) el tiempo implícito de onda b de conos, (iii) la amplitud de onda a de bastones, (iv) el tiempo implícito de onda a de bastones, (v) la amplitud de onda b de bastones, y/o (vi) el logK, en el sujeto, en el que (a) un tiempo implícito de onda a de conos, una amplitud de onda a de bastones, un tiempo implícito de onda a de bastones, y/o una amplitud de onda b de bastones, que es menor, y/o un tiempo implícito de onda b de conos, y/o un logK que es mayor, con respecto a los correspondientes parámetros medidos en un sujeto control que no sufre de BP, o (b) un tiempo implícito de onda a de conos, una amplitud de onda a de bastones, un tiempo implícito de onda a de bastones, y/o una amplitud de onda b de bastones, que es sustancialmente similar o menor, y/o un logK, y/o un tiempo implícito de onda b de conos que es sustancialmente similar o mayor, con respecto a los correspondientes parámetros medidos en un paciente control que sufre de BP, es indicativo de que dicho sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta.

En una realización, el procedimiento comprende medir (i) el tiempo implícito de onda a de conos. En otra realización, el procedimiento comprende medir (ii) el tiempo implícito de onda b de conos. En otra realización, el procedimiento comprende medir (iii) la amplitud de onda a de bastones. En otra realización, el procedimiento comprende medir (iv) el tiempo implícito de onda a de bastones. En otra realización, el procedimiento comprende medir (v) la amplitud de onda b de bastones. En otra realización, el procedimiento comprende medir (vi) el logK. En otra realización, el procedimiento comprende medir cualquiera de las combinaciones de parámetros (i) a (vi), por ejemplo (i) y (ii); (i) y (iv); (iii) y (iv); (i), (ii) y (iii); (i) a (iv), (i) a (vi), etc.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de uno o más de los parámetros de ERG mencionados anteriormente como biomarcadores para el diagnóstico de BP, o de una predisposición a este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de trastorno depresivo mayor (MDD) o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende medir al menos (i) la amplitud de onda a de bastón y/o (ii) la amplitud de onda b de bastones, en el sujeto, en el que (a) una amplitud de onda a de bastones, y/o una amplitud de onda b de bastones que es menor, con respecto a los correspondientes parámetros medidos en un sujeto control que no sufre de MDD, o (b) una amplitud de onda a de bastones, y/o una amplitud de onda b de bastones que es sustancialmente similar o menor, con respecto a los correspondientes parámetros medidos en un paciente control que sufre de MDD, es indicativo de que dicho sujeto sufre de MDD o tiene una predisposición a esta. En una realización, el procedimiento comprende medir (i) la amplitud de onda a de bastones. En una realización, el procedimiento comprende medir (ii) la amplitud de onda b de bastones. En otra realización, el procedimiento comprende medir (i) la amplitud de onda a de bastones y (ii) la amplitud de onda b de bastones.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de uno o más de los parámetros de ERG mencionados anteriormente como biomarcadores para el diagnóstico de MDD, o de una predisposición a esta.

En las realizaciones, los valores de ERG para uno o más de los parámetros ERG se someten a uno o más análisis de transformación. Como se usa en la presente, el "análisis de transformación" puede ser cualquier operación matemática adecuada, que incluye, pero sin limitación, modelos generalizados (por ejemplo, regresión logística o logit, regresión ROC, modelos aditivos generalizados), análisis multivariado (por ejemplo, análisis discriminante, análisis de componentes principales, análisis factorial). En una realización, el análisis de transformación uno o más comprende análisis de regresión logística, y en una realización adicional el análisis de regresión logística comprende (i) ajustar el valor de uno o más de los parámetros ERG mediante un coeficiente de ponderación apropiado (por ejemplo, coeficiente de regresión) para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar la puntuación de probabilidad (por ejemplo, la probabilidad de que un sujeto sufra de una enfermedad psiquiátrica (por ejemplo, SZ, BP) o tiene una predisposición a esta, etc.). En varias realizaciones, los niveles de uno, dos, tres, cuatro, cinco, o más valores de ERG se puede ajustar mediante un coeficiente de ponderación apropiado. En una realización, el análisis de transformación se realiza usando un software adecuado, en una realización adicional el Software de análisis estadístico (SAS).

Como entenderán los expertos en la técnica sobre la base de las enseñanzas de la presente, los coeficientes de ponderación se pueden determinar mediante una variedad de técnicas y pueden variar ampliamente. En un ejemplo de determinación de coeficientes de ponderación apropiados, la regresión logística múltiple (MLR) se realiza usando los parámetros de ERG medidos en dos grupos de pacientes, por ejemplo, uno con una enfermedad psiquiátrica (por ejemplo, SZ) y uno sin la enfermedad psiquiátrica. Existen varios procedimientos para la selección de variables (parámetros ERG) que se pueden usar con MLR, mediante los cuales los parámetros ERG no seleccionados se eliminan del modelo y se determinan los coeficientes de ponderación para cada parámetro ERG predictivo restante en el modelo. Estos coeficientes de ponderación posteriormente por ejemplo se pueden multiplicar por el valor del parámetro ERG medido en el sujeto y posteriormente, por ejemplo, sumar para calcular una puntuación de probabilidad (por ejemplo, la probabilidad de que el sujeto padezca una enfermedad psiquiátrica (por ejemplo, SZ, BP) o tenga una predisposición a esta).

En una realización, la puntuación de probabilidad se determina usando un algoritmo de regresión que incluye otros parámetros/variables como covariables, en una realización adicional edad, sexo, o edad y sexo.

En una realización, la puntuación de probabilidad de corte es 0,5, en una realización adicional 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75 o 0,8. La puntuación de probabilidad de corte es determinar mediante la maximización de la sensibilidad y especificidad de la predicción obtenida por el algoritmo de regresión. Como se muestra en el Ejemplo 2 a continuación (por ejemplo, Tabla 3C), la sensibilidad y la especificidad, así como OR, se pueden mejorar significativamente mediante el uso de una puntuación de probabilidad de corte más estricto para predecir un sujeto en el grupo SZ (una puntuación de probabilidad de corte de 0,80 para clasificar a un sujeto como SZ y una puntuación de probabilidad de corte de 0,20 para clasificar a un sujeto como CT).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento (a) medir uno o más parámetros de ERG, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG en el sujeto: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de SZ (es decir, probabilidad de que el sujeto sufra de SZ) mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si un sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta sobre la base de la puntuación de probabilidad de SZ. En una realización, el uno o más análisis de transformación comprende análisis de regresión logística, en una realización adicional el análisis de regresión logística comprende (i) ajustar el valor de uno o más de los parámetros ERG mediante un coeficiente de ponderación apropiado para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar la puntuación de probabilidad de SZ. En una realización, los coeficientes de ponderación apropiados se determinan sobre la base de los valores de parámetros de ERG medidos en una población de pacientes SZ y en una población de sujetos no SZ (control, "sanos"). En una realización, el modelo de regresión logística se determinó usando valores de parámetros de ERG medidos en una primera población de sujetos con SZ y una segunda población de sujetos control.

En una realización, la puntuación de probabilidad de SZ se determina usando al menos uno de los modelos de regresión logística 1, 2a-2h, 3, 4, 5 o 6 expuestos en la Tabla 3A o modelos 1, 2a-2h, 3, 4 o 5 expuestos en la Tabla 14A. Se entenderá que la referencia a los modelos de regresión logística expuestos en las Tablas descritas en la presente significa que el valor de intercepción y los coeficientes de regresión indicados para cada modelo (ya sea los rangos definidos por el CI de 95% o los valores específicos) se utilizan en el algoritmo para calcular la puntuación de probabilidad. Por ejemplo, para el modelo 2a de la Tabla 3A, el procedimiento comprende medir al menos la amplitud de onda a del cono en el sujeto e incorporar ese valor medido (así como el sexo y la edad del sujeto) en la siguiente fórmula, para obtener la puntuación de probabilidad SZ:

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[2,56 - 0,35(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,14(\text{phAamp})]}{(1 + \text{Exp}[2,56 - 0,35(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,14(\text{phAamp})])}$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón; y
phAamp = amplitud de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1).

El mismo enfoque se puede aplicar a todos los modelos expuestos en las Tablas presentadas en este documento.

En una realización, el procedimiento además comprende medir la amplitud de onda a de conos, en combinación con uno o más de los parámetros de ERG anteriores.

En una realización, la puntuación de probabilidad de SZ se determina usando un algoritmo de regresión que incluye edad, sexo, o ambos edad y sexo, como covariable. En una realización, el procedimiento comprende medir:

la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2a en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta:

el tiempo implícito de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2b en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta;

la amplitud de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2c en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta;

el tiempo implícito de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2d en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta;

la amplitud de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2e en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes) es

indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta;
 el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2f en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes) es
 5 indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta;
 la amplitud de onda b de bastones, y el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad
 de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2g en la Tabla 3A para la
 estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una
 predisposición a esta; o
 10 el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se
 calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2h en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes)
 es indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición.

En una realización, la puntuación de probabilidad de SZ se calcula usando al menos 2 parámetros de ERG, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 parámetros de ERG. Los presentes inventores han demostrado que el uso de combinaciones de los parámetros de ERG permite aumentar el valor predictivo de los procedimientos.

15 En una realización, el procedimiento comprende medir:

el tiempo implícito de onda b de conos y el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 3 en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta;
 20 el tiempo implícito de onda b de conos, el tiempo implícito de onda a de bastones y la amplitud de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 4 en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta;
 el tiempo implícito de onda b de conos, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de
 25 bastones, y la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 5 en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta;
 el tiempo implícito de onda b de conos, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de bastones, la amplitud de onda a de conos y el tiempo implícito de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 6 en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta;
 30 el tiempo implícito de onda b de conos, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de bastones, la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos y el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 1 en la Tabla 3A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta. En una realización, el algoritmo de regresiones la siguiente fórmula:

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[-19,03 - 0,15(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,61(\text{phBlat}) - 0,86(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp}) - 0,11(\text{phAamp}) - 0,65(\text{phAlat}) + 0,10(\text{scBlat})] / (1 + \text{Exp}[-19,03 - 0,15(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,61(\text{phBlat}) - 0,86(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp}) - 0,11(\text{phAamp}) - 0,65(\text{phAlat}) + 0,10(\text{scBlat})])$$

40 en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
 scAlat = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2);
 45 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2);
 phAamp = amplitud de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1);
 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int); y
 scBlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2).

Como se señaló anteriormente, en todas las fórmulas de algoritmos descritas en la presente, el valor de intercepción y los coeficientes de regresión (para cada variable) pueden variar dentro de los rangos definidos por los intervalos de confianza de 95% (CI de 95%) expuestos en las tablas a continuación. Por lo tanto, en consecuencia, en la fórmula recién indicada, el valor de intercepción (-19,03) puede ser un valor de aproximadamente -30,7 a aproximadamente -8,2 (ver Tabla 3A, modelo 1). De manera similar, en la fórmula recién indicada, el coeficiente de regresión para el tiempo implícito de onda b del cono (1,61) puede variar de aproximadamente 1,23 a aproximadamente 2,05 (ver Tabla 3A, modelo 1).

Por consiguiente, en una realización, la fórmula es:

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[-30,7 \text{ a } -8,2] + [-0,50 \text{ a } 0,23] (\text{sexo}) - [0 \text{ a } 0,08](\text{edad}) + [1,23 \text{ a } 2,05](\text{phBlat}) - [0,49 \text{ a } 1,26](\text{scAlat}) - [0,01 \text{ a } 0,03](\text{scBamp}) - [0,03 \text{ a } 0,20](\text{phAamp}) - [0,18 \text{ a } 1,13](\text{phAlat}) + [0,02 \text{ a } 0,19](\text{scBlat}) / (1 + \text{Exp}[-30,7 \text{ a } -8,2] + [-0,50 \text{ a } 0,23] (\text{sexo}) - [0 \text{ a } 0,08](\text{edad}) + [1,23 \text{ a } 2,05](\text{phBlat}) - [0,49 \text{ a } 1,26](\text{scAlat}) - [0,01 \text{ a } 0,03](\text{scBamp}) - [0,03 \text{ a } 0,20](\text{phAamp}) - [0,18 \text{ a } 1,13](\text{phAlat}) + [0,02 \text{ a } 0,19](\text{scBlat}))$$

En otra realización, el valor de intercepción y los coeficientes de regresión (para cada variable) pueden variar en aproximadamente 20% o menos, en una realización en aproximadamente 10% o 5% o menos. En consecuencia, la fórmula recién indicada, el valor de intercepción (19,03) puede ser un valor de aproximadamente 15,2 a aproximadamente 22,8 (aproximadamente 20%), o de aproximadamente 17,1 a aproximadamente 20,9 (aproximadamente 10%), o de aproximadamente 18 a aproximadamente 20 (aproximadamente 5%). De modo similar, en la fórmula recién indicada, el coeficiente de regresión para phBlat (1,61) puede variar de aproximadamente 1,41 a aproximadamente 1,81, o de aproximadamente 1,51 a aproximadamente 1,71, etc.

Los expertos pueden entender que estas variaciones se aplican a todos los algoritmos/fórmulas descritos en la presente.

En una realización, el procedimiento comprende calcular la puntuación de probabilidad de SZ usando los algoritmos de regresión descritos anteriormente.

En otra realización, la puntuación de probabilidad de SZ se determina usando el modelo de regresión logística 1 expuesto en la Tabla 14A.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de un trastorno bipolar (BP) o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende (a) medir uno o más parámetros de ERG, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG en el sujeto: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de BP mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto sufre de trastorno bipolar (BP) o tiene una predisposición a esta basada en la puntuación de probabilidad de BP. En una realización, el uno o más análisis de transformación comprende análisis de regresión logística, en una realización adicional el análisis de regresión logística comprende (i) ajustar el valor de uno o más de los parámetros ERG mediante un coeficiente de ponderación apropiado para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar la puntuación de probabilidad de BP. En una realización, los coeficientes de ponderación apropiados se determinan sobre la base de los valores de parámetros de ERG medidos de una población de *pacientes BP* y de una población de sujetos no BP (control, "sanos"). En una realización, la puntuación de probabilidad de BP se determina usando un algoritmo de regresión que incluye edad, sexo, o edad y sexo, como covariable. En una realización, el modelo de regresión logística se determinó usando valores de parámetros de ERG medidos en una primera población de sujetos BP y una segunda población de sujetos control.

En una realización, la puntuación de probabilidad de BP se determina usando al menos uno de los modelos de regresión logística 1, 2a-2h, 3, 4, 5 o 6 expuestos en la Tabla 9A.

En una realización, el procedimiento comprende medir:

- la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2a en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición;
- el tiempo implícito de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2b en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición;
- la amplitud de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2c en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;
- el tiempo implícito de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2d en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;
- la amplitud de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2e en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;
- el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2f en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es

indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;
 la amplitud de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2g en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es
 5 indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;
 el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2h en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es
 10 indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;
 el tiempo implícito de onda b de conos y el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 3 en la Tabla
 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;
 15 el tiempo implícito de onda b de conos, el tiempo implícito de onda a de bastones y la amplitud de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 4 en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre
 de BP o tiene una predisposición a esta;
 el tiempo implícito de onda b de conos, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de
 20 bastones y el tiempo implícito de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta; la amplitud de onda b
 de conos, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de
 25 onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de BP de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 6 en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta; el tiempo implícito de onda b de conos, el tiempo implícito de onda
 a de bastones, la amplitud de onda b de bastones, el tiempo implícito de onda b de bastones, la amplitud de
 onda b de conos y el tiempo implícito de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de BP de más de
 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión de la siguiente fórmula es indicativa de que el sujeto
 sufre de BP o tiene una predisposición a esta:

$$\begin{aligned} \text{puntuación de probabilidad BP} = & \text{Exp}[-14,15 + 0,57(\text{sexo}) - 0,002(\text{edad}) + 1,46(\text{phBlat}) - 1,24(\text{scAlat}) \\ & - 0,03(\text{scBamp}) + 0,17(\text{scBlat}) + 0,04(\text{phBamp}) - 0,55(\text{phAlat})] / (1 + \text{Exp}[-14,15 + 0,57(\text{sexo}) - 0,002(\text{edad}) + \\ & 1,46(\text{phBlat}) - 1,24(\text{scAlat}) - 0,03(\text{scBamp}) + 0,17(\text{scBlat}) + 0,04(\text{phBamp}) - 0,55(\text{phAlat})]) \end{aligned}$$

en la que:

- 30 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
 scAlat = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2);
 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2);
 35 scBlat = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2);
 phBamp = amplitud de onda a de conos, respuesta máxima pico (Vmax); y
 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int).

Como se indicó anteriormente, en todas las fórmulas de algoritmo descritas en la presente, el valor de intercepción y los coeficientes de regresión pueden variar dentro del CI de 95% divulgados en las Tablas, o en aproximadamente 20% o menos, en una realización en aproximadamente 10% o 5% o menos.

- 40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de trastorno de depresión mayor (MDD) o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende (a) medir uno o más parámetros de ERG, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG en el sujeto: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones y el tiempo implícito de
 45 onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de MDD mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto sufre de MDD o tiene una predisposición a esta sobre la base de dicha puntuación de probabilidad de MDD. En una realización, el uno o más análisis de transformación comprende análisis de regresión logística, en una realización adicional el análisis de regresión logística múltiple comprende (i) ajustar el valor de uno o más de los parámetros ERG mediante un coeficiente de ponderación apropiado para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar la puntuación de probabilidad de MDD. En una realización, los coeficientes de ponderación apropiados se determinan sobre la base de los valores de parámetros de ERG medidos en una población de pacientes MDD y en una población de sujetos no MDD (control, "sanos"). Los expertos pueden identificar fácilmente algoritmos de regresión logística adecuados sobre la base de parámetros ERG y combinaciones de parámetros ERG que pueden permitir predecir MDD para un sujeto determinado (es decir, la probabilidad de que un sujeto sufra de MDD) sobre la base de los parámetros de ERG medidos en el sujeto por ejemplo, utilizando la metodología descrita en el ejemplo a continuación para SZ y BP.

En una realización, el procedimiento mencionado anteriormente es una ayuda para el diagnóstico de trastornos psiquiátricos (por ejemplo, SZ, BP, MDD). Por consiguiente, los procedimientos mencionados anteriormente se pueden realizar en combinación con otros procedimientos o marcadores para diagnosticar trastornos psiquiátricos (por ejemplo, SZ, BP, MDD), por ejemplo, evaluación por un profesional capacitado en salud mental, administración de una variedad de pruebas de personalidad y pruebas neuropsicológicas, mediciones neurocognitivas, recopilación de información de antecedentes (incluidos los médicos) acerca del individuo (por ejemplo, experiencias autoinformadas por el paciente, comportamiento informado por familiares o amigos), presencia de marcadores biológicos y/o genéticos asociados con el trastorno psiquiátrico, etc. En otra realización, los procedimientos mencionados anteriormente basados en parámetros ERG se realizan en sujetos que se sospecha que sufren un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ, BP o MDD), y se utilizan para confirmar el diagnóstico.

Identificación y control de sujetos predispuestos o en riesgo de desarrollar un trastorno psiquiátrico (asintomático, no afectado)

Los presentes inventores han demostrado que la evaluación de los parámetros de ERG en sujetos jóvenes asintomáticos no afectados puede ser útil para detectar sujetos en riesgo de desarrollar un trastorno psiquiátrico en el futuro. Los sujetos identificados como en riesgo se pueden controlar más estrechamente.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto joven asintomático está en riesgo de sufrir un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, para detectar si un paciente asintomático es un paciente SZ, para evaluar el riesgo/probabilidad de que el sujeto desarrolle la enfermedad o afección en un momento posterior), dicho procedimiento comprende:

medir uno o más parámetros de ERG, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG en el sujeto:

la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones y/o el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; en el que (i) una amplitud de onda a de bastones que es menor, un tiempo implícito de onda a de bastones que es mayor, y/o un tiempo implícito de onda b de bastones que es mayor, con respecto a los correspondientes parámetros medidos en un sujeto control no en riesgo de sufrir un trastorno psiquiátrico; o (ii) una amplitud de onda a de bastones que es sustancialmente similar o menor, un tiempo implícito de onda a de bastones que es sustancialmente similar o mayor, y/o tiempo implícito de onda b de bastones que es sustancialmente similar o mayor, con respecto a los correspondientes parámetros medidos en un sujeto control en riesgo de sufrir un trastorno psiquiátrico, es indicativo de que el sujeto joven asintomático está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico.

En una realización, el procedimiento además comprende medir la amplitud de onda b de bastones, y en el que (i) una amplitud de onda b de bastones que es menor con respecto al correspondiente parámetro medido en un sujeto control no en riesgo de sufrir un trastorno psiquiátrico, o (ii) una amplitud de onda b de bastones que es sustancialmente similar o menor con respecto al correspondiente parámetro medido en un sujeto control en riesgo de sufrir un trastorno psiquiátrico, es indicativo de que el sujeto joven asintomático está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de uno o más de los parámetros de ERG mencionados anteriormente como biomarcadores para la identificación de sujetos jóvenes asintomáticos en riesgo de sufrir un trastorno psiquiátrico.

En una realización, el sujeto joven asintomático tiene 25 años o menos, en otras realizaciones tiene 24, 23, 22, 21, 20, 19, o 18 años o menos.

En una realización, el trastorno psiquiátrico es SZ o BP.

En las realizaciones, los valores de ERG para uno o más de los parámetros ERG se someten a uno o más análisis de transformación. En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto joven asintomático está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico, dicho procedimiento comprende (a) medir uno o más de los siguientes parámetros de ERG en el sujeto: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda a de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto joven asintomático está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico sobre la base de dicha puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico.

En una realización, el uno o más análisis de transformación comprende el análisis de regresión logística, en el que el análisis de regresión logística comprende (i) ajustar el valor de uno o más de los parámetros ERG mediante un coeficiente de ponderación apropiado para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar la puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico. En una realización, la puntuación de riesgo del trastorno psiquiátrico de determina usando un algoritmo de regresión que incluye edad, sexo, o edad y sexo, como covariable. En una realización, el modelo de

regresión logística se determinó usando los valores de parámetros de ERG medidos en una primera población de descendencia de alto riesgo no afectada (HR) de sujetos SZ o BP y una segunda población de sujetos control.

En una realización, la puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico se determina usando al menos uno de los modelos de regresión logística 1, 2a-2h o 3 expuestos en la Tabla 12A.

5 En una realización, el procedimiento comprende medir:

la amplitud de onda a de conos, y un trastorno psiquiátrico puntuación de probabilidad de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2a en la Tabla 12A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico;

10 el tiempo implícito de onda a de conos, y un trastorno psiquiátrico puntuación de probabilidad de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2b en la Tabla 12A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico;

la amplitud de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2c en la Tabla 12A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico;

15 el tiempo implícito de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2d en la Tabla 12A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico;

la amplitud de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2e en la Tabla 12A para la estimación de los coeficientes) indicativo de que el sujeto está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico;

20 el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2f en la Tabla 12A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico;

la amplitud de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2g en la Tabla 12A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico;

25 el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2h en la Tabla 12A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico;

30 el tiempo implícito de onda b de bastones y la amplitud de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 3 en la Tabla 12A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico;

35 la amplitud de onda b de bastones, el tiempo implícito de onda b de conos y la amplitud de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de riesgo de trastorno psiquiátrico de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión de la siguiente fórmula es indicativa de que el sujeto está en riesgo de sufrir de un trastorno psiquiátrico:

$$\begin{aligned} & \text{Puntuación de probabilidad} \\ & \text{de riesgo de trastorno psiquiátrico} = \text{Exp}[-16,35 + 0,36(\text{sexo}) + 0,20(\text{edad}) - 0,05(\text{scBamp}) + 0,50(\text{phBlat}) + \\ & 0,07(\text{phBamp})] / (1 + \text{Exp}[-16,35 + 0,36(\text{sexo}) + 0,20(\text{edad}) - 0,05(\text{scBamp}) + 0,50(\text{phBlat}) + 0,07(\text{phBamp})]) \end{aligned}$$

40 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2);
phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, respuesta máxima pico (Vmax); y
phBamp = amplitud de onda b de conos, respuesta máxima pico (Vmax).

Diagnóstico diferencial

45 En los estudios descritos en la presente, los presentes inventores han demostrado que ciertos parámetros de ERG permiten distinguir pacientes que sufren de un primer trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ) de pacientes que sufren de un segundo trastorno psiquiátrico (por ejemplo, BP). La presente invención en consecuencia proporciona procedimientos para el diagnóstico diferencial de trastornos psiquiátricos.

50 Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el diagnóstico diferencial de SZ de BP (es decir, para determinar si un sujeto que se sospecha que sufre de SZ o BP sufre o está predispuesto a sufrir de SZ o BP), dicho procedimiento comprende medir (i) la amplitud de onda a de conos; (ii) el tiempo implícito de onda a de conos; (iii) la amplitud de onda b de conos, (iv) el tiempo implícito de onda a de bastones; y/o (v) el logK en el sujeto; en el que

(a)

(i) una amplitud de onda a de conos, un logK, y/o una amplitud de onda b de conos que es/son similar o

menor, y/o un tiempo implícito de onda a de conos y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es/son similar o mayor con respecto a los a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de SZ, o están predispuestos a esta, o

5 (ii) una amplitud de onda a de conos, un logK, y/o una amplitud de onda b de conos que es/son mayores y/o un tiempo implícito de onda a de conos y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es/son menores a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de BP o están predispuestos a esta,

es indicativo de que dicho sujeto sufre de SZ o está predispuesto a esta; y

(b)

10 (i) una amplitud de onda a de conos, un logK, y/o una amplitud de onda b de conos que es/son similar o mayor, y/o un tiempo implícito de onda a de conos y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es/son similar o menor, con respecto a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de BP o están predispuestos a esta, o

15 (ii) una amplitud de onda a de conos, un logK, y/o una amplitud de onda b de conos que es menor, y/o un tiempo implícito de onda a de conos y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es/son mayores, con respecto a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de SZ o están predispuestos a esta,

es indicativo de que dicho sujeto sufre de BP o está predispuesto a este

20 En una realización, el procedimiento comprende medir (i) la amplitud de onda a de conos. En una realización, el procedimiento comprende medir (ii) el tiempo implícito de onda a de conos. En una realización, el procedimiento comprende medir (iii) la amplitud de onda b de conos. En una realización, el procedimiento comprende medir (iv) el tiempo implícito de onda a de bastones. En una realización, el procedimiento comprende medir (v) el logK. En una realización, el procedimiento comprende medir dos o tres de los parámetros (i) - (v). En una realización, el procedimiento comprende medir parámetros (i) a (v). En una realización, el procedimiento comprende medir uno o más de los parámetros ERG que exhiben significancia estadística (evaluada por el análisis univariante) entre sujetos y BP representados en la Tabla 15.

25

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el diagnóstico diferencial de SZ de MDD (es decir, para determinar si un sujeto que se sospecha que sufre de SZ o MDD sufre de o está predispuesto a sufrir de SZ o MDD), dicho procedimiento comprende medir el tiempo implícito de onda b de conos en el sujeto; en el que

(a)

30 (i) un tiempo implícito de onda b de conos es similar o mayor con respecto a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de SZ, o están predispuestos a esta, o

(ii) un tiempo implícito de onda b de conos que es mayor con respecto a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de MDD o está predispuesto a esta,

es indicativo de que dicho sujeto sufre de SZ o está predispuesto a esta; y

35 (b)

(i) un tiempo implícito de onda b de conos que es similar o menor con respecto a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de MDD o está predispuesto a este o

(ii) un tiempo implícito de onda b de conos que es menor con respecto a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de SZ o están predispuestos a esta,

40 es indicativo de que dicho sujeto sufre de MDD o está predispuesto a este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el diagnóstico diferencial de BP de MDD (es decir para determinar si un sujeto que se sospecha que sufre de BP o MDD sufre de o está predispuesto a sufrir de BP o MDD), dicho procedimiento comprende medir (i) la amplitud de onda a de conos y/o (ii) el tiempo implícito de onda a de bastones en el sujeto; en el que

45 (a)

(i) un tiempo implícito de onda b de conos que es similar o mayor y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es similar o menor con respecto a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de BP, o están predispuestos a esta, o

50 (ii) un tiempo implícito de onda b de conos que es mayor y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es menor con respecto a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de MDD o está predispuesto a este,

es indicativo de que dicho sujeto sufre de BP o está predispuesto a este; y

(b)

(i) un tiempo implícito de onda b de conos que es similar o menor y/o un tiempo implícito de onda a de

bastones que es similar o mayor con respecto a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de MDD o está predispuesto a este, o

(i) un tiempo implícito de onda b de conos que es menor y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es mayor, con respecto a los valores correspondientes medidos en sujetos que se sabe que sufren de BP o están predispuestos a este,

5

es indicativo de que dicho sujeto sufre de MDD o está predispuesto a este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de uno o más de los parámetros de ERG mencionados anteriormente como biomarcadores para el diagnóstico diferencial de SZ y BP, o de una predisposición a estas.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de uno o más de los parámetros de ERG mencionados anteriormente como biomarcadores para el diagnóstico diferencial de SZ y MDD, o de una predisposición a estos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de uno o más de los parámetros de ERG mencionados anteriormente como biomarcadores para el diagnóstico diferencial de BP y MDD, o de una predisposición a estos.

En las realizaciones, los valores de ERG para uno o más de los parámetros ERG se someten a uno o más análisis de transformación.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto (i) sufre de SZ o tiene una predisposición a esta o (ii) sufre de BP o tiene una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende: (a) medir uno o más de los siguientes parámetros de ERG en el sujeto: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de SZ o BP mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto sufre de SZ o BP o tiene una predisposición a esta basada en la SZ o puntuación de probabilidad de BP puntuación de probabilidad. En una realización, el uno o más análisis de transformación comprende análisis de regresión logística, en una realización adicional el análisis de regresión logística comprende (i) ajustar el valor de uno o más de los parámetros ERG mediante un coeficiente de ponderación apropiado para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar la puntuación de probabilidad SZ (o BP). En una realización, los coeficientes de ponderación apropiados se determinan sobre la base de los valores de parámetros de ERG medidos en una población de pacientes SZ y en una población de pacientes BP. En una realización, la puntuación de probabilidad de SZ (o BP) se determina usando un algoritmo de regresión que incluye edad, sexo, oh edad y sexo, como covariable. En una realización, el modelo de regresión logística se determinó usando los valores de parámetros de ERG medidos en una primera población de sujetos con SZ y una segunda población de sujetos BP. En una realización, la puntuación de probabilidad de SZ o BP se determina usando al menos uno de los modelos de regresión logística 7, 8a-8h, 9 o 10 expuestos en la Tabla 9A o modelos 1, 2a-2h expuestos en la Tabla 16A.

35 En una realización, el procedimiento comprende medir:

la amplitud de onda a de conos, y en el que una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 8a en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición, y una puntuación de probabilidad de SZ de menos de 0,5 es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;

40 el tiempo implícito de onda a de conos, y en el que una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 8b en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición, y una puntuación de probabilidad de SZ de menos de 0,5 es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;

45 la amplitud de onda b de conos, y en el que una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 8c en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta, y una puntuación de probabilidad de SZ de menos de 0,5 es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;

50 el tiempo implícito de onda b de conos, y en el que una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 8d en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta, y una puntuación de probabilidad de SZ de menos de 0,5 es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;

55 la amplitud de onda a de bastones, y en el que una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 8e en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta, y una puntuación de probabilidad de SZ de menos de 0,5 es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;

el tiempo implícito de onda a de bastones, y en el que una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 8f en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta, y una puntuación de

probabilidad de SZ de menos de 0,5 es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta; la amplitud de onda b de bastones, y en el que una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 8g en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta, y una puntuación de probabilidad de SZ de menos de 0,5 es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;

5 el tiempo implícito de onda b de bastones, y en el que una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 8h en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta, y una puntuación de probabilidad de SZ de menos de 0,5 es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;

10 el tiempo implícito de onda a de bastones y la amplitud de onda a de conos, y en el que una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 9 en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta, y una puntuación de probabilidad de SZ de menos de 0,5 es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;

15 el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda a de conos y la amplitud de onda b de bastones, y en el que una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 10 en la Tabla 9A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta, y una puntuación de probabilidad de SZ de menos de 0,5 es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta;

20 la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de bastones y la amplitud de onda b de bastones, y en el que una puntuación de probabilidad de SZ de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión de la siguiente fórmula es indicativa de que el sujeto sufre de SZ o tiene una predisposición a esta, y una puntuación de probabilidad de SZ de menos de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión de la siguiente fórmula es indicativa de que el sujeto sufre de BP o tiene una predisposición a esta:

25

$$\text{Puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[-4,26 - 0,91(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) - 0,18(\text{phAamp}) + 0,08(\text{scAlat}_{V\text{max}}) + 0,01(\text{scBamp}) + 0,22(\text{scAlat}_{\text{int}2})]}{(1 + \text{Exp}[-4,26 - 0,91(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) - 0,18(\text{phAamp}) + 0,08(\text{scAlat}_{V\text{max}}) + 0,01(\text{scBamp}) + 0,22(\text{scAlat}_{\text{int}2})])}$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

30 phAamp = amplitud de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);

scAlatVmax = tiempo implícito de onda a de bastones, amplitud de saturación en la primera meseta, intensidad de flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax);

scBamp = amplitud de onda b de bastones, amplitud de saturación en la primera meseta, intensidad de flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax);

scAlatint2 = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2).

35 En una realización, la puntuación de probabilidad de SZ se calcula usando el algoritmo de regresión de acuerdo con el modelo 1 de la Tabla 16A.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de o está predispuesto a sufrir de esquizofrenia (SZ) o depresión mayor (MDD), dicho procedimiento comprende (a) medir uno o más de los siguientes parámetros de ERG en el sujeto: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, la amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de SZ o MDD mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si el sujeto sufre de SZ o MDD o tiene una predisposición a esta sobre la base de dicha puntuación de probabilidad de SZ o MDD. En una realización, el uno o más análisis de transformación comprende análisis de regresión logística, en una realización adicional el análisis de regresión logística comprende (i) ajustar el valor de uno o más de los parámetros ERG mediante un coeficiente de ponderación apropiado para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar la puntuación de probabilidad de SZ (o MDD). En una realización, los coeficientes de ponderación apropiados (modelo de regresión logística) se determinan sobre la base de los valores de parámetros de ERG medidos en una población de pacientes SZ y en una población de pacientes MDD. Los expertos pueden identificar fácilmente algoritmos de regresión logística adecuados sobre la base de parámetros ERG y combinaciones de parámetros ERG que pueden permitir predecir SZ o MDD para un sujeto determinado (es decir, la probabilidad de que un sujeto sufra de SZ o MDD) sobre la base de los parámetros de ERG medidos en el sujeto por ejemplo, utilizando la metodología descrita en el ejemplo a continuación para el diagnóstico diferencial de SZ y BP.

55

En una realización, el procedimiento mencionado anteriormente es una ayuda para el diagnóstico de trastornos psiquiátricos (por ejemplo, SZ, BP, MDD). Por consiguiente, los procedimientos mencionados anteriormente se

pueden realizar en combinación con otros procedimientos o marcadores para diagnosticar trastornos psiquiátricos (por ejemplo, SZ, BP, MDD), por ejemplo, evaluación por un profesional capacitado en salud mental, administración de una variedad de pruebas de personalidad y pruebas neuropsicológicas, mediciones neurocognitivas, recopilación de información de antecedentes (incluidos los médicos) acerca del individuo (por ejemplo, experiencias autoinformadas por el paciente, comportamiento informado por familiares o amigos), presencia de marcadores biológicos y/o genéticos asociados con el trastorno psiquiátrico, etc. En otra realización, los procedimientos mencionados anteriormente basados en parámetros ERG se realizan en sujetos que se sospecha que sufren un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ, BP o MDD), y se utilizan para confirmar el diagnóstico (es decir, para ayudar a determinar el trastorno psiquiátrico específico (por ejemplo, SZ o BP) que afecta los pacientes).

5
10
15
En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar uno o más parámetros de ERG útiles para el diagnóstico diferencial de trastorno psiquiátricos (es decir para discriminar entre sujetos que sufren de un primer trastorno psiquiátrico, y sujetos que sufren de un segundo trastorno psiquiátrico), dicho procedimiento comprende: seleccionar sujetos que sufren de dicho primer trastorno psiquiátrico y sujetos que sufren del segundo trastorno psiquiátrico; medir uno o más parámetros de ERG en el sujetos; e identificar el uno o más parámetros de ERG (los parámetros individuales y/o combinaciones de parámetros) que discriminan mejor entre los sujetos que sufren de dicho primer trastorno psiquiátrico y los sujetos que sufren del segundo trastorno psiquiátrico.

En una realización, si dicho primer trastorno psiquiátrico es SZ, dicho segundo trastorno no es BP.

20
En una realización, el procedimiento es para identificar uno o más parámetros de ERG útiles para el diagnóstico diferencial de SZ y MDD o de una predisposición a esta, dicho procedimiento comprende: seleccionar un grupo de sujetos que sufren de SZ; seleccionar un grupo de sujetos que sufren de MDD; medir uno o más parámetros de ERG en el sujetos; e identificar el uno o más parámetros de ERG que permiten discriminar entre los sujetos que sufren de SZ y los que sufren de MDD.

25
En otra realización, el procedimiento es para identificar uno o más parámetros de ERG útiles para el diagnóstico diferencial de BP y MDD o a predisposición a esta, dicho procedimiento comprende: seleccionar un grupo de sujetos que sufren de BP; seleccionar un grupo de sujetos que sufren de MDD; medir uno o más parámetros de ERG en los sujetos; e identificar el uno o más parámetros de ERG que permiten discriminar entre los sujetos que sufren de BP y los que sufren de MDD.

30
35
40
En una realización, la identificación de uno o más parámetros ERG que discriminan mejor entre los sujetos que sufren del primer trastorno psiquiátrico y los sujetos que sufren el segundo trastorno psiquiátrico incluye el procesamiento o la conversión de los datos de detección deseados sin procesar (por ejemplo, matemáticamente, estadísticamente o de otro modo)) utilizando un procedimiento estadístico (por ejemplo, regresión logística o logit, análisis de grupos, ANCOVA) que tiene en cuenta los datos del sujeto u otros datos tales como edad; sexo; raza; etapa/fase de la enfermedad, medicación, etc. El algoritmo también puede tener en cuenta factores como presencia, diagnóstico y/o pronóstico de una afección de un sujeto que no sea el trastorno psiquiátrico mayor. Como quedará claro para el experto en la materia a la que pertenece la presente invención, de lo anterior y posterior, numerosas combinaciones de parámetros y/o factores de datos se pueden usar en el algoritmo o algoritmos abarcados en la presente para obtener el resultado deseado. En una realización, el procedimiento comprende determinar o identificar uno o más algoritmos de regresión logística, sobre la base de uno o más parámetros ERG (y opcionalmente otras variables tal como edad, sexo, etc.), que permiten predecir si un sujeto sufre de un primer o segundo trastorno psiquiátrico.

Predicción de respuesta al tratamiento

45
En los estudios descritos en la presente, los presentes inventores han demostrado que ciertos parámetros ERG permiten distinguir a los pacientes que responden a la medicación psicotrópica (buenos respondedores, cuya afección médica/clínica mejoró significativamente después de la medicación psicotrópica) de los pacientes que no lo hacen, o que responden mal a la medicación psicotrópica (cuya afección médica/clínica mostró poca o ninguna mejoría después de la medicación psicotrópica).

50
Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ, BP) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a una medicación psicotrópica, el procedimiento comprende medir la amplitud de onda a de conos y el tiempo implícito de onda a de bastones por ERG en el sujeto, en el que

(a)

55
(i) una amplitud de onda a de conos que es mayor, y un tiempo implícito de onda a de bastones que es menor, con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control que no responden al fármaco psicotrópico y/o (ii) una amplitud de onda a de conos que es sustancialmente similar o mayor, y un tiempo implícito de onda a de bastones que es sustancialmente similar o menor, con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control que responde al fármaco psicotrópico; es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder a la medicación psicotrópica es más de aproximadamente 50% (por ejemplo, aproximadamente 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o más);

y

(b)

- 5 (i) una amplitud de onda a de conos que es menor, y un tiempo implícito de onda a de bastones que es mayor, con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control que responde bien al fármaco psicotrópico; y/o ii) una amplitud de onda a de conos que es sustancialmente similar o menor, y un tiempo implícito de onda a de bastones que es sustancialmente similar o mayor, con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control que responde mal al fármaco psicotrópico;
- 10 es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder a la medicación psicotrópica es menos de aproximadamente 50% (por ejemplo, aproximadamente 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% o menos).

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los parámetros de ERG mencionados anteriormente (amplitud de onda a de conos y el tiempo implícito de onda a de bastones) para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a una medicación psicotrópica.

- 15 La medicación psicotrópica, como se usa en la presente, se refiere a fármacos usados para el tratamiento de trastornos mentales y emocionales tales como trastornos psiquiátricos, e incluye, por ejemplo, antidepresivos, estimulantes, antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo (por ejemplo, litio), ansiolíticos. En una realización adicional, el núcleo central de la medicación psicotrópica comprende una tienobenzodiazepina, tal como olanzapina (por ejemplo, Zyprexa®). En otra realización, la medicación antipsicótica comprende quetiapina (por ejemplo, Seroquel®). En otra realización, el antipsicótico comprende aripiprazol (por ejemplo, Abilify®). En otra realización, la medicación psicotrópica no comprende clozapina (por ejemplo, Clozaril®). En otra realización, la medicación psicotrópica es una medicación estabilizadora del estado de ánimo. En otra realización, la medicación estabilizadora del estado de ánimo comprende litio.
- 20

- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a la olanzapina, el procedimiento comprende medir el tiempo implícito de onda a de conos y el tiempo implícito de onda a de bastones por ERG en el sujeto, en el que

(a)

- 30 (i) una amplitud de onda a de conos que es similar o mayor, y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es sustancialmente similar o menor, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que responde a olanzapina, o
- ii) una amplitud de onda a de conos que es mayor y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es menor, con respecto al correspondiente valor en un sujeto control que no responde a olanzapina; es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder a olanzapina es más de 50%, y

35 (b)

- (i) una amplitud de onda a de conos que es similar o menor y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es sustancialmente similar o mayor, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que no responde a olanzapina, o
- 40 (ii) una amplitud de onda a de conos que es menor y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es mayor, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que responde a olanzapina es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder a olanzapina es menos de 50%.

- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los parámetros de ERG mencionados anteriormente (amplitud de onda a de conos y tiempo implícito de onda a de bastones) para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a olanzapina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a quetiapina, el procedimiento comprende medir la amplitud de onda b de conos en ERG en el sujeto, en el que

(a)

- 50 (i) una amplitud de onda b de conos que es sustancialmente similar o mayor, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que responde a quetiapina, o
- (ii) una amplitud de onda b de conos que es mayor, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que no responde a quetiapina; es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder a quetiapina es más de 50%, y

(b)

- 5 (i) una amplitud de onda b de conos que es sustancialmente similar o menor, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que no responde a quetiapina, o
 (ii) una amplitud de onda b de conos que es menor, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que responde a quetiapina es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder a quetiapina es menos de 50%.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los parámetros de ERG mencionados anteriormente (amplitud de la onda b de conos) para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a quetiapina.

- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ o BP) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a quetiapina, el procedimiento comprende medir el tiempo implícito de onda b de conos y el tiempo implícito de onda a de bastones por ERG, en el que

(a)

- 15 (i) un tiempo implícito de onda b de conos y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que son sustancialmente similares o mayores, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que responde a quetiapina, o
 (ii) un tiempo implícito de onda b de conos y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que son mayores, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que no responde a quetiapina;
 20 es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder a quetiapina es más de 50%, y

(b)

- 25 (i) un tiempo implícito de onda b de conos y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que son sustancialmente similares o menores, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que no responde a quetiapina, o
 (ii) un tiempo implícito de onda b de conos y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que son menores, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que responde a quetiapina;
 es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder a quetiapina es menos de 50%.

- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los parámetros de ERG mencionados anteriormente (tiempo implícito de onda b de conos y/o un tiempo implícito de onda a de bastones) para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ o BP) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a quetiapina.

- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a aripiprazol (nombre comercial Abilify®), el procedimiento que comprende medir la amplitud de onda a de bastones por ERG, en el que

(a)

- 40 (i) una amplitud de onda a de bastones que es sustancialmente similar o menor, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que responde a aripiprazol; o
 (ii) una amplitud de onda a de bastones que es menor, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que no responde a aripiprazol;
 es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder a aripiprazol es más de 50%; y

(b)

- 45 (i) una amplitud de onda a de bastones que es sustancialmente similar o mayor, con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control que no responde a aripiprazol; o
 (ii) una amplitud de onda a de bastones que es mayor, con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control que responde a aripiprazol es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder a aripiprazol es menos de 50%.

- 50 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del parámetro ERG mencionado anteriormente (amplitud de onda a de bastones) para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a aripiprazol (Abilify®).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, BP) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda al litio, el procedimiento comprende medir el tiempo implícito de onda a de bastones por ERG, en el que

(a)

- 5 (i) un tiempo implícito de onda a de bastones que es sustancialmente similar o mayor, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que responde al litio; o
 (ii) un tiempo implícito de onda a de bastones que es mayor, con respecto al valor correspondiente en un sujeto control que no responde al litio;
 es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder al litio es más de 50%; y

(b)

- 10 (i) un tiempo implícito de onda a de bastones que es sustancialmente similar o menor, con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control que no responde al litio; o
 (ii) un tiempo implícito de onda a de bastones que es menor, con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control que responde al litio;
 es indicativo de que dicha probabilidad del sujeto para responder al litio es menos de 50%.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del parámetro ERG mencionado anteriormente (tiempo implícito de onda a de bastones) para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, BP) o que tiene una predisposición a esta es probable que responda al litio.

En las realizaciones, los valores de ERG para uno o más de los parámetros ERG se someten a uno o más análisis de transformación.

20 Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para predecir si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico o que tiene una predisposición a esta es probable que responda a una medicación psicotrópica, el procedimiento comprende: (a) medir uno o más parámetros de ERG, en una realización uno o más de los siguientes parámetros de ERG, en el sujeto: la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos, la amplitud de onda b de conos, el tiempo implícito de onda b de conos, la amplitud de onda a de bastones, el tiempo implícito de onda a de bastones, amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, en el sujeto; (b) calcular una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica mediante el
 25 ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante uno o más análisis de transformación; y (c) determinar si es probable que el sujeto responda a la medicación psicotrópica sobre la base de la puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica.

En una realización, el trastorno psiquiátrico es SZ. En una realización, la medicación psicotrópica comprende un antipsicótico.

30 En una realización, el uno o más análisis de transformación comprende análisis de regresión logística, en una realización adicional el análisis de regresión logística comprende (i) ajustar el valor de uno o más de los parámetros ERG mediante un coeficiente de ponderación apropiado para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar la medicación psicotrópica puntuación de probabilidad de más de 0,5 (o menor de 0,5). En una realización, los coeficientes de ponderación apropiados (algoritmo de regresión logística) se determinan sobre la base de los valores de parámetros de ERG
 35 medidos en una población de pacientes que responden a la medicación psicotrópica y en una población de pacientes que no responden a la medicación psicotrópica. En una realización, la puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica se determina usando un algoritmo de regresión que incluye edad, sexo, o edad y sexo, como covariable.

40 En una realización, la puntuación de probabilidad que responde a la medicación psicotrópica se determina usando al menos uno de los modelos de regresión logística 1 o 2a-2h expuestos en la Tabla 6A.

En una realización, el procedimiento comprende medir:

- 45 la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2a en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a una medicación psicotrópica;
 el tiempo implícito de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2b en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a una medicación
 50 psicotrópica;
 la amplitud de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2c en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a una medicación psicotrópica;
 55 el tiempo implícito de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2d en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a una medicación

psicotrópica;

la amplitud de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2e en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a una medicación psicotrópica;

5 el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2f en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a una medicación psicotrópica;

10 la amplitud de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2g en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a una medicación psicotrópica;

15 el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 2h en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a una medicación psicotrópica;

20 el tiempo implícito de onda a de bastones y la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión de la siguiente fórmula es indicativa de que el sujeto es probable que responda a una medicación psicotrópica:

$$\begin{aligned} \text{Puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica} = & \text{Exp}[4,08 - 0,03(\text{sexo}) + 0,04(\text{edad}) \\ & - 0,29(\text{scAlat}) + 0,10(\text{phAamp})] / (1 + \text{Exp}[4,08 - 0,03(\text{sexo}) + 0,04(\text{edad}) - 0,29(\text{scAlat}) \\ & + 0,10(\text{phAamp})]) \end{aligned}$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

scAlat = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2); y

25 phAamp = amplitud de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1).

En una realización, el núcleo central de la medicación psicotrópica comprende a tienobenzodiazepina, preferiblemente olanzapina. En otra realización, la medicación psicotrópica no comprende clozapina.

En una realización, la puntuación de probabilidad que responde a la medicación psicotrópica se determina usando al menos uno de los modelos de regresión logística 3 o 4a-4h o 5 expuestos en la Tabla 6A.

30 En una realización, el procedimiento comprende medir:

la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (olanzapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 4a en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (olanzapina);

35 el tiempo implícito de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (olanzapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 4b en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (olanzapina);

40 la amplitud de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (olanzapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 4c en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (olanzapina);

45 el tiempo implícito de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (olanzapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 4d en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (olanzapina);

la amplitud de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (olanzapina) de más de 0,5

50 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 4e en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (olanzapina);

el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (olanzapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 4f en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (olanzapina);

55 la amplitud de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica

(olanzapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 4g en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (olanzapina);

5 el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (olanzapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 4h en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (olanzapina);

10 el tiempo implícito de onda a de bastones y la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (olanzapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 5 en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (olanzapina);

15 el tiempo implícito de onda a de bastones y la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (olanzapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión de la siguiente fórmula es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (olanzapina):

$$\begin{aligned} \text{Puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (olanzapina)} = & \text{Exp}[754,71 - 42,44(\text{sexo}) \\ & - 7,80(\text{edad}) - 36,68(\text{scAlat}_{\text{int}2}) + 10,44(\text{phAamp}) + 9,51(\text{scAlat}_{\text{Vmax}})] / (1 + \text{Exp}[754,71 \\ & - 42,44(\text{sexo}) - 7,80(\text{edad}) - 36,68(\text{scAlat}_{\text{int}2}) + 10,44(\text{phAamp}) + 9,51(\text{scAlat}_{\text{Vmax}})]) \end{aligned}$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

20 scAlatint2 = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2);

phAamp = amplitud de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int); y

scAlatVmax = tiempo implícito de onda a de bastones, respuesta máxima pico (Vmax).

En otra realización, la medicación psicotrópica comprende quetiapina. En otra realización, la medicación psicotrópica no comprende clozapina.

25 En una realización, la puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica se determina usando al menos uno de los modelos de regresión logística 6 o 7a-7h expuestos en la Tabla 6A.

En una realización, el procedimiento comprende medir:

30 la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 7a en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);

el tiempo implícito de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 7b en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);

35 la amplitud de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 7c en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);

40 el tiempo implícito de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 7d en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);

45 la amplitud de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 7e en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);

50 el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 7f en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);

la amplitud de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 7g en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);

55 el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 7h en la

Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);

5 la amplitud de onda a de bastones y la amplitud de onda b de conos, y una medicación psicotrópica (quetiapina) responda 50 puntuación de probabilidad de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión de la siguiente fórmula es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina):

$$\text{Puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina)} = \text{Exp}[2,28 - 0,50(\text{sexo}) - 0,19(\text{edad}) + 0,34(\text{phBamp}) - 0,61(\text{scAamp})] / (1 + \text{Exp}[2,28 - 0,50(\text{sexo}) - 0,19(\text{edad}) + 0,34(\text{phBamp}) - 0,61(\text{scAamp})])$$

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

10 phBamp = amplitud de onda b de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1); y

scAamp = amplitud de onda a de bastones, respuesta máxima pico (Vmax).

En otra realización, la medicación psicotrópica comprende aripiprazol (Abilify®). En otra realización, la medicación psicotrópica no comprende clozapina.

En una realización, la puntuación de probabilidad de respuesta a una medicación psicotrópica se determina usando al menos uno de los modelos de regresión logística 8 o 9a-9g expuestos en la Tabla 6A.

15 En una realización, el procedimiento comprende medir:

la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (aripiprazol) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 9a en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (aripiprazol, Abilify®);

20 el tiempo implícito de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (aripiprazol) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 9b en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (aripiprazol, Abilify®);

25 la amplitud de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (aripiprazol) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 9c en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (aripiprazol, Abilify®);

30 el tiempo implícito de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (aripiprazol) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 9d en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (aripiprazol, Abilify®);

35 la amplitud de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (aripiprazol) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 8 en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (aripiprazol, Abilify®);

40 el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (aripiprazol) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 9e en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (aripiprazol, Abilify®);

45 la amplitud de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (aripiprazol) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 9f en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (aripiprazol, Abilify®);

el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (aripiprazol) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 9g en la Tabla 6A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica; o

En una realización, el trastorno psiquiátrico es SZ o BP. En una realización, la medicación psicotrópica comprende un antipsicótico.

50 En una realización, el núcleo central de la medicación psicotrópica comprende quetiapina. En otra realización, la medicación psicotrópica no comprende clozapina.

En una realización, la puntuación de probabilidad que responde a la medicación psicotrópica se determina usando al menos uno de los modelos de regresión logística 15, 16a-16h, 17, 18 o 19 expuestos en la Tabla 20A.

En una realización, el procedimiento comprende medir:

- la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 16a en la Tabla 20A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);
- 5 el tiempo implícito de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 16b en la Tabla 20A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);
- 10 la amplitud de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 16c en la Tabla 20A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);
- 15 el tiempo implícito de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 16d en la Tabla 20A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);
- 20 la amplitud de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 16e en la Tabla 20A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);
- 25 el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 16f en la Tabla 20A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);
- 30 la amplitud de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 16g en la Tabla 20A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);
- 35 el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 16h en la Tabla 20A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);
- 40 el tiempo implícito de onda b de conos y tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 17 en la Tabla 20A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);
- 45 la amplitud de onda a de conos y tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 18 en la Tabla 20A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);
- 50 la amplitud de onda a de conos, tiempo implícito de onda a de bastones y tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 19 en la Tabla 20A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina);
- la amplitud de onda a de conos, amplitud de onda b de conos, tiempo implícito de onda a de bastones, amplitud de onda b de bastones y el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión de la siguiente fórmula es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (quetiapina):

$$\text{Puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (quetiapina)} = \text{Exp}[-69,38 - 2,73(\text{sexo}) - 0,44(\text{edad}) + 0,69(\text{phAamp}) - 0,31(\text{phBamp}) + 4,61(\text{scAlat}) + 0,15(\text{scBamp}) - 0,66(\text{scBlat})] / (1 + \text{Exp}[-69,38 - 2,73(\text{sexo}) - 0,44(\text{edad}) + 0,69(\text{phAamp}) - 0,31(\text{phBamp}) + 4,61(\text{scAlat}) + 0,15(\text{scBamp}) - 0,66(\text{scBlat})])$$

en la que

- Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
- 55 phAamp = amplitud de onda a de conos, respuesta máxima pico (Vmax);
- phBamp = amplitud de onda b de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1);
- scAlat = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad fija de 1 cd x s/m² (int2);
- scBamp = amplitud de onda b de bastones, respuesta máxima pico (Vmax);
- scBlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad fija de 1 cd x s/m² (int2).

En una realización, el trastorno psiquiátrico es BP. En una realización, la medicación psicotrópica comprende un estabilizador del estado de ánimo (por ejemplo, litio). En una realización, el núcleo central de la medicación psicotrópica comprende litio. En otra realización, la medicación psicotrópica no comprende clozapina.

5 En una realización, la puntuación de probabilidad que responde a la medicación psicotrópica se determina usando al menos uno de los modelos de regresión logística 10, 11 a-11 h, 12, 13 o 14 expuestos en la Tabla 18A.

En una realización, el procedimiento comprende medir:

- 10 la amplitud de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 11a en la Tabla 18A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio);
- el tiempo implícito de onda a de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 11 b en la Tabla 18A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio);
- 15 la amplitud de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 11c en la Tabla 18A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio);
- el tiempo implícito de onda b de conos, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 11d en la Tabla 18A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio);
- 20 la amplitud de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 11e en la Tabla 18A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio);
- el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 11f en la Tabla 18A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio);
- 25 la amplitud de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 11g en la Tabla 18A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio);
- el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 11 h en la Tabla 18A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio);
- 30 la amplitud de onda b de bastones en ambas intensidades, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 12 en la Tabla 18A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio);
- la amplitud de onda b de bastones en ambas intensidades y el tiempo implícito de onda b de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 13 en la Tabla 18A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio);
- 35 la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda b de conos en ambas intensidades y el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión (ver modelo 14 en la Tabla 18A para la estimación de los coeficientes) es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio);
- la amplitud de onda a de conos, el tiempo implícito de onda a de conos y el tiempo implícito de onda b de conos en ambas intensidades y el tiempo implícito de onda a de bastones, y una puntuación de probabilidad de respuesta a medicación psicotrópica (litio) de más de 0,5 cuando se calcula usando un algoritmo de regresión de la siguiente fórmula es indicativa de que el sujeto es probable que responda a la medicación psicotrópica (litio):
- 50
- 55

$$\begin{aligned} \text{Puntuación de probabilidad de respuesta a la medicación psicotrópica (litio)} = & \text{Exp}[-61,12 + 3,12(\text{sexo}) \\ & + 0,10(\text{edad}) + 0,16(\text{phAamp}) + 1,05(\text{phAlat}) - 2,49(\text{phBlat}_{\text{Vmax}}) + 0,77(\text{phBlat}_{3\text{int}}) + 3,17(\text{scAlat})] / (1 + \text{Exp}[- \\ & 61,12 + 3,12(\text{sexo}) + 0,10(\text{edad}) + 0,16(\text{phAamp}) + 1,05(\text{phAlat}) - 2,49(\text{phBlat}_{\text{Vmax}}) + 0,77(\text{phBlat}_{3\text{int}}) + 3,17(\text{scAlat})]) \end{aligned}$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phAamp = amplitud de onda a de conos, respuesta máxima pico (Vmax);
 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, intensidad de flash de 7,5 cd x s/m² (int1);
 5 phBlatVmax = tiempo implícito de onda b de conos, respuesta máxima pico (Vmax);
 phBlat3int = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y cd.s/m²; 3-int); y
 scAlat = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar uno o más parámetros de ERG
 útiles para discriminar entre sujetos que sufren de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, un trastorno psiquiátrico
 10 mayor tal como SZ) que tiene una probabilidad de responder a un fármaco psicotrópico de más de 50% (buenos
 respondedores), y sujetos que sufren de un trastorno psiquiátrico que tienen una probabilidad de responder a una
 medicación psicotrópica de menos de 50% (sujetos que serán malos no respondedores), dicho procedimiento
 comprende:

15 administrar el fármaco psicotrópico a un grupo de sujetos;
 determinar si los sujetos han respondido al fármaco psicotrópico;
 medir uno o más parámetros de ERG en los sujetos; e
 identificar el uno o más parámetros de ERG que discrimina mejor entre los sujetos que respondieron a la
 medicación psicotrópica y los sujetos que no respondieron (o respondieron mal) al fármaco psicotrópico.

En una realización, la identificación de uno o más parámetros ERG que discriminan mejor entre los sujetos que
 20 respondieron al fármaco psicotrópico y los sujetos que no respondieron al fármaco psicotrópico incluye el
 procesamiento o la conversión de los datos de detección deseados sin procesar (por ejemplo, matemáticamente,
 estadísticamente o de otro modo)) utilizando un procedimiento estadístico (por ejemplo, regresión logística o logit,
 análisis de grupos, ANCOVA) que tiene en cuenta los datos del sujeto u otros datos tales como edad; sexo; raza;
 25 etapa/fase de la enfermedad, medicación, etc. El algoritmo también puede tener en cuenta factores como presencia,
 diagnóstico y/o pronóstico de una afección de un sujeto que no sea el trastorno psiquiátrico mayor. Como quedará
 claro para el experto en la materia a la que pertenece la presente invención, de lo anterior y posterior, numerosas
 combinaciones de parámetros y/o factores de datos se pueden usar en el algoritmo o algoritmos abarcados en la
 presente para obtener el resultado deseado. En una realización, el procedimiento comprende determinar o identificar
 30 uno o más algoritmos de regresión logística, sobre la base de uno o más parámetros ERG (y opcionalmente otras
 variables tal como edad, sexo, etc.), que permiten predecir si un sujeto responderá o no a la medicación
 psicotrópica.

Procedimientos de estratificación

En los estudios descritos en la presente, los presentes inventores han demostrado que ciertos parámetros ERG
 permiten identificar diferentes grupos de pacientes con SZ con características biológicas/clínicas compartidas.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la estratificación de un sujeto que sufre de
 un trastorno psiquiátrico mayor (por ejemplo, SZ), dicho procedimiento comprende medir parámetros de ERG, en
 una realización (i) el tiempo implícito de onda b de conos, (ii) el tiempo implícito de onda a de bastones, (iii) la
 amplitud de onda b de bastones, (iv) la amplitud de onda a de conos, (v) el tiempo implícito de onda a de conos, y
 (vi) el tiempo implícito de onda b de bastones, en dicho sujeto, en el que:

40 (a) un tiempo implícito de onda a de bastones y/o un tiempo implícito de onda a de conos que es/son menores
 (por ejemplo, menos de aproximadamente 1 SD) con respecto al valor correspondiente(s) en un sujeto control
 (que no sufre de un trastorno psiquiátrico mayor, por ejemplo, SZ) define un primer grupo de estratificación;
 (b) un tiempo implícito de onda b de bastones que es mayor (por ejemplo, más de aproximadamente 1 SD o 1,5
 45 SD) con respecto al valor correspondiente en un sujeto control define un segundo grupo de estratificación;
 (c) un tiempo implícito de onda b de conos que es mayor y un tiempo implícito de onda b de bastones que es
 sustancialmente similar con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control define un tercer grupo
 de estratificación;
 (d) un tiempo implícito de onda b de conos que es sustancialmente similar con respecto al valor correspondiente
 en un sujeto control define un cuarto grupo de estratificación.

50 En una realización, el primer grupo de estratificación también se define mediante un tiempo implícito de onda b de
 conos que es mayor (por ejemplo, más de aproximadamente 1 SD) con respecto a los valores correspondientes en
 un sujeto control. En una realización, el primer grupo de estratificación también se define mediante una amplitud de
 onda b de bastones, una amplitud de onda a de conos y un tiempo implícito de onda b de bastones que son
 55 sustancialmente similares o ligeramente menores (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,5 SD menor) con
 respecto a los valores correspondientes en un sujeto control. En otra realización, el primer grupo de estratificación
 también se define mediante un IQ global menor, una memoria episódica visual más baja y una memoria de trabajo
 más baja con respecto a los sujetos control y con los sujetos de los otros grupos de estratificación. En otra
 realización, el primer grupo de estratificación también se define mediante una mayor mejora del funcionamiento

general (con respecto a los otros grupos de estratificación), medido de acuerdo con la gravedad de la Escala de evaluación global (GAS-S) y/o la funcionalidad de la Escala de evaluación global (GAS-F), después del tratamiento con medicación antipsicótica.

5 En una realización, el segundo grupo de estratificación también se define mediante un tiempo implícito de onda b de conos y un tiempo implícito de onda b de bastones que son mayores (por ejemplo, más de aproximadamente 1,5 SD, 2 SD, 2,5 SD o 3 SD mayor) con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control. En una realización, el segundo grupo de estratificación también se define mediante amplitud de onda b de bastones y una amplitud de onda a de conos que son menores (por ejemplo, más de aproximadamente 0,5 o 1 SD menor) con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control. En una realización, el segundo grupo de estratificación también se define mediante un tiempo implícito de onda a de bastones y un tiempo implícito de onda a de conos que son sustancialmente similares o ligeramente menores (menos de aproximadamente 0,5 SD menor) con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control.

15 En una realización, el tercer grupo de estratificación también se define mediante un tiempo implícito de onda b de conos que es mayor (por ejemplo, más de aproximadamente 2 SD o mayor) con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control. En una realización, el tercer grupo de estratificación también se define mediante un tiempo implícito de onda a de bastones, un tiempo implícito de onda a de conos y un tiempo implícito de onda b de bastones que son sustancialmente similares (por ejemplo, dentro de 0,5 SD) con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control. En una realización, el tercer grupo de estratificación también se define mediante una amplitud de onda b de bastones y una amplitud de onda a de conos que son menores (por ejemplo, más de aproximadamente 0,5 SD menor) con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control.

25 En otra realización, el segundo y el tercer grupo de estratificación están además definidos por una mejora deficiente del funcionamiento general (con respecto a los otros grupos de estratificación), según se mide de acuerdo con la gravedad de la Escala de evaluación global (GAS-S), o la funcionalidad de la Escala de evaluación global (GAS-F) y/o la gravedad de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), después del tratamiento con medicación antipsicótica.

En una realización, el cuarto grupo de estratificación también se define mediante un tiempo implícito de onda a de bastones, una amplitud de onda b de bastones, una amplitud de onda a de conos, un tiempo implícito de onda a de conos y un tiempo implícito de onda b de bastones que son sustancialmente similares o ligeramente menores (por ejemplo, dentro de 0,5 SD o 0,3 SD) con respecto a los valores correspondientes en un sujeto control.

30 En otra realización, el cuarto grupo de estratificación también se define mediante una mayor/mejor velocidad de procesamiento con respecto al primer, segundo y tercer grupo de estratificación.

En los estudios descritos en la presente, los presentes inventores también han demostrado que ciertos parámetros ERG permiten identificar diferentes grupos de pacientes con BP con características biológicas/clínicas compartidas.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la estratificación de un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico mayor (por ejemplo, BP), dicho procedimiento comprende medir (i) el tiempo implícito de onda b de conos, (ii) el tiempo implícito de onda da de bastones, (iii) la amplitud de onda b de bastones, (iv) la amplitud de onda a de conos, (v) el tiempo implícito de onda a de conos, y (vi) el tiempo implícito de onda b de bastones y/o (vii) la amplitud de onda b de conos, en dicho sujeto, en el que:

40 (a) una amplitud de onda b de bastones, una amplitud de onda a de conos y/o una amplitud de onda b de conos que es/son menores (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,5 SD o 1 SD), y/o un tiempo implícito de onda a de bastones que es mayor (más de aproximadamente 0,5, 1 o 1,5 SD) con respecto al valor correspondiente(s) en un sujeto control (que no sufre de un trastorno psiquiátrico mayor, por ejemplo, BP) define un primer grupo de estratificación;

45 (b) un tiempo implícito de onda a de bastones que es menor (por ejemplo, menos de aproximadamente 0,5 SD) con respecto al valor correspondiente en un sujeto control define un segundo grupo de estratificación.

50 En una realización, el primer grupo de estratificación también se define mediante un tiempo implícito de onda b de conos que es mayor (más de aproximadamente 1, 1,5 o 2 SD) con respecto al valor correspondiente(s) en un sujeto control, y/o un tiempo implícito de onda a de bastones y/o un tiempo implícito de onda a de conos que son sustancialmente similares (dentro de aproximadamente 0,5 SD) con respecto al valor correspondiente(s) en un sujeto control.

55 En una realización, el segundo grupo de estratificación también se define mediante un tiempo implícito de onda b de conos que es mayor (más de aproximadamente 0,5 o 1 SD) con respecto al valor correspondiente(s) en un sujeto control, y/o una amplitud de onda b de bastones, una amplitud de onda a de conos, un tiempo implícito de onda a de conos, un tiempo implícito de onda b de bastones y/o una amplitud de onda b de conos que son sustancialmente similares (dentro de aproximadamente 0,5 SD) con respecto al valor correspondiente(s) en un sujeto control.

Control del paciente/tratamiento y detección de fármacos

La evaluación de los parámetros de ERG también se puede usar para controlar la afección de un trastorno psiquiátrico en un sujeto que tiene dicho trastorno, o está predispuesto a este, por ejemplo, para controlar la eficacia de una terapia (ya sea una terapia existente o una nueva terapia, por ejemplo, durante un ensayo clínico) para el trastorno psiquiátrico.

- 5 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para controlar la afección de un paciente (por ejemplo, para determinar si la afección del paciente está mejorando o no después del tratamiento, si el paciente responde o no a la medicación) en un paciente que sufre o está predispuesto a un trastorno psiquiátrico, el procedimiento comprende medir uno o más parámetros ERG en el sujeto en un primer punto de tiempo (por ejemplo, antes de la administración de la medicación, o en una etapa más temprana de la enfermedad o terapia) y en un
10 segundo punto de tiempo (más tarde) (por ejemplo, después de la administración de la medicación, o en una etapa posterior de la enfermedad o terapia), comparar uno o más parámetros ERG obtenidos en el primer y segundo punto de tiempo entre sí y/o con un control, en el que una normalización de uno o más de los parámetros ERG en el segundo punto de tiempo es indicativo de que la afección del paciente está mejorando (por ejemplo, que el paciente está respondiendo a la medicación), y en el que la ausencia de normalización de al menos un parámetro de ERG en
15 el segundo punto de tiempo es indicativo de que la afección del paciente no está mejorando (por ejemplo, que el paciente no responde o responde mal a la medicación). La "normalización" como se usa en la presente se refiere a un parámetro ERG que es más similar a un parámetro ERG medido en un sujeto "sano" (que no sufre o está predispuesto a un trastorno psiquiátrico). Por ejemplo, suponiendo que un parámetro ERG dado medido en el primer punto de tiempo es 3 SD más alto que el parámetro ERG medido en un sujeto "sano", un valor que es 0,5 o 1 SD más alto que el parámetro ERG medido en un sujeto "sano" en el segundo punto de tiempo se considera una
20 "normalización" del parámetro ERG.

En las realizaciones, los valores de ERG para uno o más de los parámetros ERG se someten a uno o más análisis de transformación. De acuerdo, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de control de la respuesta a un tratamiento en un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico mayor, dicho procedimiento
25 comprende: (a) medir uno o más parámetros de ERG en el sujeto en un primer punto de tiempo anterior y en un segundo punto de tiempo posterior, en el que dicho sujeto se trata entre dichos primer y segundo puntos de tiempo; (b) calcular puntuaciones de probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en dichos primer y segundo puntos de tiempo mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante uno o más análisis de transformación; y (c) controlar la respuesta al tratamiento en el sujeto sobre la base de las puntuaciones de
30 probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en dichos primer y segundo puntos de tiempo. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de control de la afección de un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico mayor, dicho procedimiento comprende:

- (a) medir uno o más parámetros de ERG en el sujeto en un primer punto de tiempo anterior y en un segundo punto de tiempo posterior;
35 (b) calcular puntuaciones de probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en dichos primer y segundo puntos de tiempo mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante uno o más análisis de transformación; (c) controlar la afección del sujeto sobre la base de las puntuaciones de probabilidad de un trastorno psiquiátrico mayor en dichos primer y segundo puntos de tiempo.

En una realización, el uno o más análisis de transformación comprende análisis de regresión logística, en una realización adicional el análisis de regresión logística comprende (i) ajustar el valor de uno o más de los parámetros ERG mediante un coeficiente de ponderación apropiado para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar el trastorno psiquiátrico mayor puntuación de probabilidad. En una realización, los coeficientes de ponderación apropiados se determinan sobre la base de los valores de parámetros de ERG medidos en una población de pacientes que sufren de un trastorno psiquiátrico mayor y en una población de pacientes que no sufren de trastorno psiquiátrico mayor. En una
40 realización, el trastorno psiquiátrico mayor puntuación de probabilidad se determina usando un algoritmo de regresión que incluye edad, sexo, o edad y sexo, como covariable. En una realización, el análisis de transformación uno o más comprende análisis de regresión logística, en una realización adicional el análisis de regresión logística comprende (i) ajustar el valor de uno o más de los parámetros ERG mediante un coeficiente de ponderación apropiado para producir una puntuación ponderada para cada Valor ERG, y (ii) combinando la puntuación ponderada para cada valor ERG para generar la puntuación de probabilidad de trastorno psiquiátrico mayor. En una realización, los coeficientes de ponderación apropiados se determinan en base a los valores del parámetro ERG medidos en una población de pacientes que padecen un trastorno psiquiátrico mayor y en una población de
45 pacientes que no sufren un trastorno psiquiátrico mayor. En una realización, la puntuación de probabilidad de trastorno psiquiátrico mayor se determina usando un algoritmo de regresión que incluye la edad, el sexo, o la edad y el género, como covariables. Se entenderá que: una disminución en la puntuación de probabilidad de trastorno psiquiátrico mayor entre dicho primer y segundo punto de tiempo es indicativo de que el sujeto responde al tratamiento (que la condición del paciente está mejorando): una estabilización o un aumento en el psiquiátrico mayor El puntuación de probabilidad de trastorno entre dicho primer y segundo punto de tiempo es indicativo de que el
50 sujeto no responde al tratamiento (que la condición del paciente no está mejorando). Se entenderá que: una disminución en la puntuación de probabilidad de trastorno psiquiátrico mayor entre dicho primer y segundo punto de tiempo es indicativa de que el sujeto responde al tratamiento (que la afección del paciente está mejorando): una estabilización o un aumento en la puntuación de probabilidad de trastorno psiquiátrico mayor entre dicho primer y
55 60

segundo punto de tiempo es indicativa de que el sujeto no responde al tratamiento (que la condición del paciente no está mejorando).

5 El control se puede realizar en varias ocasiones durante la terapia. El tiempo transcurrido entre las mediciones de ERG en el sujeto sometido a diagnóstico o control puede ser de pocos días (por ejemplo, 3 días, 5 días), una semana, dos semanas, un mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 2 años, 4 años, etc. Las mediciones de ERG se pueden realizar antes y/o durante y/o después de una terapia. Las mediciones de ERG se pueden realizar a intervalos durante la vida restante, o una parte de la misma de un sujeto.

10 Tal procedimiento para controlar la eficacia de una terapia se puede usar, por ejemplo, para la detección de fármacos o en ensayos clínicos, para controlar la efectividad terapéutica de las terapias existentes y las nuevas terapias en los seres humanos, y se puede incorporar en las pruebas para nuevos principios activo y combinaciones de sustancias.

Procedimientos de tratamiento

15 En una realización, el procedimiento mencionado anteriormente comprende además seleccionar y/o administrar un curso de terapia o profilaxis a dicho sujeto de acuerdo con el resultado de diagnóstico, pronóstico, predicción, estratificación y/o control.

20 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende detectar un trastorno psiquiátrico o una predisposición al mismo en un sujeto usando los procedimientos definidos anteriormente, y si dicho sujeto tiene un trastorno psiquiátrico o una predisposición al mismo, tratar el trastorno psiquiátrico, por ejemplo, mediante la administración de una medicación psicotrópica apropiada al sujeto. Por ejemplo, si se determina sobre la base de los procedimientos descritos en la presente que el sujeto sufre de SZ, o tiene una predisposición a la misma, el procedimiento comprende la administración de medicación adecuada para el tratamiento de SZ o para prevenir el desarrollo de SZ. Alternativamente, si se determina sobre la base de los procedimientos descritos en la presente que el sujeto sufre de BP, o tiene una predisposición al mismo, el procedimiento comprende la administración de medicación adecuada para el tratamiento del BP o para prevenir el desarrollo del BP. Alternativamente, si se determina sobre la base de los procedimientos descritos en la presente que el sujeto sufre de MDD, o tiene una predisposición a la misma, el procedimiento comprende la administración de medicación adecuada para el tratamiento de MDD o para prevenir el desarrollo de MDD. Alternativamente, si se determina sobre la base de los procedimientos descritos en la presente que el sujeto no sufre un trastorno psiquiátrico o una predisposición al mismo, el procedimiento comprende evaluar adicionalmente al sujeto para determinar su afección médica.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende controlar un tratamiento (por ejemplo, determinar si la afección del paciente está mejorando o no después del tratamiento, si el paciente está respondiendo o no a la medicación) en un paciente que sufre o está predispuesto a un psiquiátrico trastorno usando los procedimientos definidos anteriormente, y si la afección de dicho paciente está mejorando, se continúa administrando la misma medicación psicotrópica al sujeto. Alternativamente, si la afección del paciente no mejora, se modifica la terapia (por ejemplo, administración de una medicación psicotrópica diferente o una combinación de fármacos al sujeto, o modificación del régimen de dosificación).

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento que comprende determinar si un sujeto que sufre de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ, BP, MDD) o que tiene una predisposición al mismo es probable que responda a una medicación psicotrópica usando el procedimiento definido anteriormente y si es probable que dicho sujeto responda a un medicamento psicotrópico, se administra la medicación psicotrópica al sujeto. Alternativamente, si es probable que el sujeto no responda a una medicación psicotrópica, se administra una medicación psicotrópica diferente al sujeto.

Uso de ordenadores y programas de ordenador

45 En una realización, una o más etapas de los procedimientos mencionados anteriormente se realizan usando o mediante un ordenador (por ejemplo, usando algoritmos de ordenador), usando un ordenador adecuadamente programado. De acuerdo con varias realizaciones, el procedimiento puede comprender además medir uno o más parámetros ERG en un sujeto. En una realización, los valores de parámetros ERG obtenidos se pueden almacenar posteriormente en un ordenador en una forma legible por ordenador adecuada. Posteriormente, el ordenador se puede utilizar para analizar los datos y compararlos con un control, determinar un algoritmo, aplicar el algoritmo, etc. Los datos o resultados se pueden mostrar, por ejemplo, en un monitor y/o imprimir. En realizaciones, los procedimientos comprenden además transmitir los datos o resultados a través de una red de comunicación. Por ejemplo, los datos o resultados se pueden transferir desde una instalación de pruebas de laboratorio (por ejemplo, laboratorio de diagnóstico) a un proveedor de atención médica, que puede analizar los datos/resultados y/o elegir el curso de acción apropiado sobre la base de los datos/resultados (por ejemplo, iniciar la terapia, continuar la terapia, interrumpir la terapia, modificar la terapia, etc.).

En otra realización, la medición del ERG de la presente invención puede incluir procesar o convertir los datos de detección deseados sin procesar (por ejemplo, matemáticamente, estadísticamente o de otro modo) usando un

procedimiento estadístico (por ejemplo, regresión logística o logit, análisis de grupos, ANCOVA) que tiene cuenta datos del sujeto u otros datos. Los datos del sujeto pueden incluir (pero sin limitación): edad; raza; etapa/fase de la enfermedad, medicación, etc. El algoritmo también puede tener en cuenta factores tales como presencia, diagnóstico y/o pronóstico de la afección del sujeto que no sea el trastorno psiquiátrico mayor. Como quedará claro para el experto en la materia a la que pertenece la presente invención, de lo anterior y posterior, numerosas combinaciones de parámetros y/o factores de datos se pueden usar en el algoritmo o algoritmos abarcados en la presente para obtener el resultado deseado.

De acuerdo con la presente invención, la realización de una "correlación matemática", "transformación matemática", "procedimiento estadístico" o "algoritmo de evaluación clínica" se refiere a cualquier procedimiento computacional o enfoque de aprendizaje automático (o combinaciones de los mismos) que ayudan a asociar los parámetros de ERG con una evaluación clínica de un trastorno psiquiátrico, tal como predecir, por ejemplo, los resultados de la evaluación psicológica del paciente o evaluar la necesidad de realizar una evaluación psicológica del paciente. Una persona experta en la técnica apreciará que se pueden seleccionar diferentes procedimientos/herramientas computacionales para proporcionar las correlaciones matemáticas de la presente invención, tal como la regresión logística (por ejemplo, regresión logística tal como regresión logística escalonada múltiple), red neuronal, análisis discriminante lineal y cuadrático (LQA y QDA), Naïve Bayes, bosques aleatorios y máquinas de vector de soporte.

En una realización, la correlación matemática puede producir un intervalo de valores de evaluación clínica de salida que comprenden un intervalo de valores continuo o casi continuo. Alternativamente, el algoritmo de evaluación clínica puede producir un intervalo de valores de evaluación clínica de salida que comprenden un intervalo de valores discretos. En una realización particular, el intervalo de valores de evaluación clínica de salida es dos valores discretos, tales como dos valores de evaluación clínica seleccionados o clínicamente similares al siguiente grupo: "predispuestos" y "no predispuestos"; "enfermo" y "normal"; SZ o BP o MDD; "respondedor al tratamiento" o "no respondedor al tratamiento" y otras evaluaciones clínicas de salida de dos niveles relevantes para una evaluación clínica de un paciente con trastorno psiquiátrico mayor (o en riesgo). Obviamente, se entenderá que el experto en la técnica puede elegir fácilmente otros dos valores de evaluación clínica usando los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el algoritmo de evaluación clínica puede comparar uno o más de los parámetros ERG medidos con uno o más valores umbral o control (por ejemplo, para clasificarlos en dos o más valores de evaluación clínica discretos), o puntuación de probabilidad de umbral. En una realización particular, el umbral puede permitir la clasificación en dos o más valores discretos de evaluación clínica relacionados con: afectados por un trastorno psiquiátrico mayor (o predispuestos al mismo) o no; afectado con un trastorno psiquiátrico mayor particular (por ejemplo, SZ) versus otro (por ejemplo, BP) o contra otra afección; probabilidad de que una terapia sea exitosa; estratificación en un grupo de pacientes que exhiben cierto perfil (por ejemplo, perfil clínico). Por ejemplo, un primer valor de evaluación clínica de "probable esquizofrenia", "probable trastorno bipolar", "probable que responda" a una medicación antipsicótica particular, puede corresponder a un valor de parámetro ERG o puntuación de probabilidad (o una combinación de los mismos) por debajo de un primer umbral y un segundo valor de evaluación clínica de "esquizofrenia moderadamente probable", "trastorno bipolar moderadamente probable" o "moderadamente probable que responda" a la medicación antipsicótica, pueden corresponder a un valor de parámetro ERG o puntuación de probabilidad (o una combinación de los mismos) por encima de un primer umbral pero por debajo de un segundo umbral. En consecuencia, un tercer valor de evaluación clínica de "esquizofrenia poco probable", "trastorno bipolar poco probable" o "poco probable que responda" a esa medicación antipsicótica puede corresponder a un valor de parámetro ERG o puntuación de probabilidad (o una combinación de los mismos) que está por encima del segundo umbral.

En realizaciones particulares, los valores umbral se pueden basar en pruebas previas, y potencialmente actuales, de parámetros ERG, conocidos como "mediciones de control" positivas o negativas de individuos con un diagnóstico confirmado de un trastorno psiquiátrico mayor, y de otros individuos tales como aquellos con otras enfermedades/trastornos, así como con individuos sanos. La determinación de los parámetros de ERG mediante la prueba de individuos y sujetos sanos conocidos con un diagnóstico confirmado de un trastorno psiquiátrico mayor permite que el algoritmo de evaluación clínica identifique los valores deterministas para uno o más umbrales, particularmente en lo que respecta a los umbrales para determinar si el sujeto sufre de un trastorno psiquiátrico mayor. Los umbrales también se pueden determinar sobre la base de pruebas de muestras de control de individuos con antecedentes conocidos de uno o más de: evolución/progresión de la enfermedad; éxito clínico con una o más terapias específicas, tales como una medicación antipsicótica específica; y otros resultados clínicos conocidos. Alternativa o adicionalmente, los umbrales se pueden determinar mediante mediciones ERG realizadas en el mismo sujeto en un punto de tiempo anterior.

En otra realización, la presente invención se puede usar para controlar individuos que de otra manera son susceptibles, es decir, individuos que han sido identificados como genéticamente predispuestos a un trastorno psiquiátrico mayor (por ejemplo, por análisis genético y/o antecedentes familiares). Los avances en la comprensión de la genética y los desarrollos en tecnología/epidemiología permiten mejorar las probabilidades y las evaluaciones de riesgo relacionadas con los trastornos psiquiátricos mayores. Usando los historiales de salud familiar y/o análisis genético, es posible estimar la probabilidad que tiene un individuo en particular de desarrollar ciertos tipos de trastornos psiquiátricos mayores, que incluyen SZ o BP. Los individuos que han sido identificados como

predispuestos a desarrollar un trastorno psiquiátrico mayor particular se pueden controlar o examinar para detectar evidencia del desarrollo o evolución del trastorno psiquiátrico mayor. Después del descubrimiento de dicha evidencia, se puede realizar un tratamiento temprano para combatir la enfermedad.

5 En otra realización, la evaluación clínica de un trastorno psiquiátrico de acuerdo con la presente invención puede permitir adicionalmente o incluir determinar la terapia particular o más adecuada que se administrará a un sujeto después de que se ha proporcionado la evaluación clínica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de almacenamiento de programa legible por un medio electrónico e instrucciones de almacenamiento tangible ejecutables por el medio electrónico para realizar uno o más análisis de transformación definidos en la presente.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un producto de programa de ordenador que comprende un medio utilizable por ordenador que se almacena tangiblemente como instrucciones de código legibles por ordenador para realizar uno o más análisis de transformación definidos en la presente.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un medio legible por ordenador que comprende un código para controlar uno o más procesadores para clasificar si uno o más parámetros ERG medidos en un sujeto están asociados con un trastorno psiquiátrico, dicho código comprende: instrucciones para aplicar un proceso estadístico a un conjunto de datos que comprende uno o más valores de parámetros ERG para producir una decisión derivada estadísticamente que clasifica dichos valores como trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ o BP) o valor de trastorno no psiquiátrico.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un medio legible por ordenador que comprende código para controlar uno o más procesadores para realizar los procedimientos mencionados anteriormente o cualquier parte de estos procedimientos.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un medio legible por ordenador que comprende un código para controlar uno o más procesadores para clasificar si uno o más parámetros ERG medidos en un sujeto está/ están asociados con una respuesta a una medicación (medicación antipsicótica) o no, dicho código comprende: instrucciones para aplicar un proceso estadístico a un conjunto de datos que comprende uno o más valores de parámetros ERG para producir una decisión derivada estadísticamente que clasifica dichos valores como que responde a un valor de medicación o no responde a los valores de una medicación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un sistema para realizar los procedimientos mencionados anteriormente, o cualquier parte de estos procedimientos.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un sistema para realizar el uno o más análisis de transformación definidos en la presente, dicho sistema comprende: (a) un módulo de adquisición de datos configurado para producir un conjunto de datos que comprende uno o más valores de parámetro de ERG; (b) un módulo de procesamiento de datos configurado para procesar el conjunto de datos mediante la aplicación de uno o más análisis de transformación al conjunto de datos para producir una puntuación de probabilidad derivada estadísticamente; y (c) un módulo de visualización configurado para mostrar la puntuación de probabilidad derivada estadísticamente.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un sistema para clasificar si uno o más parámetros de ERG medidos en un sujeto está/están asociados con un trastorno psiquiátrico, dicho sistema comprende: (a) un módulo de adquisición de datos configurados para producir un conjunto de datos que comprende uno o más valores de parámetro de ERG; (b) un módulo de procesamiento de datos configurado para procesar el conjunto de datos mediante la aplicación de un proceso estadístico al conjunto de datos para producir una decisión derivada estadísticamente que clasifica dicho uno o más valores de parámetro de ERG como valores de un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, SZ o BP) o valores de no trastorno psiquiátrico; y (c) un módulo de visualización configurado para mostrar la decisión derivada estadísticamente.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un sistema para clasificar si uno o más parámetros de ERG medidos en un sujeto está/están asociados con una respuesta a una medicación (medicación antipsicótica) o no, dicho sistema comprende: (a) un módulo de adquisición de datos configurado para producir un conjunto de datos que comprende uno o más valores de parámetro de ERG; (b) un módulo de procesamiento de datos configurado para procesar el conjunto de datos mediante la aplicación de un proceso estadístico al conjunto de datos para producir una decisión derivada estadísticamente que clasifica dicho uno o más valores de parámetro de ERG como que responde a un valor de medicación o que no responde a un valor de medicación; y (c) un módulo de visualización configurado para mostrar decisión derivada estadísticamente.

Modos para llevar a cabo la invención

La presente invención se ilustra con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Materiales y procedimientos

Sujetos de estudio para los estudios de Esquizofrenia. Las características de los pacientes SZ afectados y sujetos control, se ilustran en la Tabla 1

Tabla 1: Características de la muestra: 150 casos SZ y 150 controles

	Casos SZ (N=150)	Controles (N=150)
	Media (SD) o N (%)	
Edad	39,4 (9,9)	40,6 (9,5)
%Varón*	80,7	62
Edad de inicio	25,0 (6,4)	-
Duración de la enfermedad	13,7 (9,3)	-
IQ ^b ,*	82,6 (12,9)	102,9 (11,7)
GAS-S (T3) ^a	52,5 (8,8)	-
GAS-S (T1) ^a	29,3 (10,1)	-
Olanzapina	28 (19%)	0
Quetiapina	32 (21%)	0
Clozapina	45 (30%)	0
Risperidona	32 (21%)	0
Abilify®	12 (8%)	0
Litio	7 (5%)	0
Synthroid	1 (,7%)	0

* Comparación entre grupos: $p < 0,001$

^a GAS-S para escala de evaluación global - Gravedad, en períodos diferentes: - el momento de la primera admisión o primer episodio de la enfermedad (T1), - los últimos 6 a 24 meses antes del registro de ERG (T3).

^b El IQ se midió en 127 SZ, y 121 controles.

5 **Procedimiento ERG.** La técnica y el protocolo de ERG utilizados en los presentes estudios es como se describe en Hebert et al. (Hebert, M., et al. Biol Psychiatry, 2010. 67 (3): p. 270-4), para proporcionar mediciones retinianas de conos y bastones. Se obtuvieron registros en ambos ojos (promediados para el análisis) con electrodos DTL (Shieldex™ 33/9 Thread, Statex, Bremen, Alemania) sujetos profundamente en el saco conjuntival. Los electrodos de tierra y de referencia (electrodos de copa de oro Grass rellenos con crema para electrodos Grass EC2) se sujetan a la frente y cantos externos. Se utilizó ERG fotópica para evaluar la función de los conos (responsables de la visión diurna). Los sujetos se adaptaron a la luz durante 15 minutos a un fondo claro ajustado a 80 cd/m² proporcionado por un domo de color Ganzfeld™ (Espion, Diagnosys LLC, Littleton, MA) en el que una cámara integrada permite el control continuo de los ojos durante las pruebas. El domo Ganzfeld Color permite la estimulación del ojo por medio de una luz estroboscópica de xenón integrada (flash blanco) o LED (flash de color). Se proporcionó una función de respuesta de luminancia de cono (LRF) utilizando 13 intensidades de flash blanco crecientes que varían de 0,42 a 800 cd.s/m² con un intervalo entre estímulos ajustado a 2 segundos (primeras 9 intensidades) y 5 segundos (últimas 4 intensidades). Posteriormente, los sujetos se adaptaron a la oscuridad durante 30 minutos antes de realizar la ERG escotópica para evaluar la función de los bastones (visión nocturna). Se obtuvo una función de respuesta de luminancia de bastones usando 12 intensidades crecientes de flash verde (pico de longitud de onda: 509 nm) que varía de 0,001 a 1 cd.s/m² con un intervalo entre estímulos ajustado a 5 segundos (primeras 11 intensidades) y 10 segundos (últimas 4 intensidades). Para todos los registros, se promediaron al menos diez respuestas para cada intensidad con el fin de lograr una buena relación señal/ruido. Cada forma de onda registrada (un total de 10x13 intensidades para los conos y 10x12 intensidades para los bastones, para cada ojo) tuvo que reproducirse fuera de línea para detectar cualquier forma de onda corrupta (por ejemplo, debido a un parpadeo) que posteriormente se eliminó de la forma de onda promediada antes del análisis.

El análisis de forma de onda se realizó fuera de línea. Para cada forma de onda, se midió la onda a (procedente de los fotorreceptores) y la onda b (procedente de las células bipolares). La onda a se midió desde la línea de base hasta el valle de la forma de onda, mientras que la onda b se midió desde el valle hasta el pico de la respuesta. Por lo tanto, una anomalía a nivel de la onda a puede producir un cambio significativo a nivel de la onda b también. Sin embargo, se puede observar una reducción de la onda b en ausencia de una anomalía de la onda a. Mientras que en el primer caso, el origen del déficit podría estar relacionado con el funcionamiento del fotorreceptor (déficit de onda a), en este último caso, una reducción de la onda b selectiva es indicativa de una anomalía pos-sináptica a los fotorreceptores. Debido a que se produjo una función de respuesta de luminancia en el protocolo, fue posible detectar la amplitud máxima observada tanto para los conos como para los bastones. Esta respuesta llamada V_{max} se utilizó para cada uno de los 8 parámetros ERG: onda a, onda b, amplitudes y tiempos implícitos para cada sistema, es decir, conos y bastones. Más precisamente, para la función de cono, la V_{max} corresponde a la respuesta máxima de la colina fotópica. La colina fotópica también se caracteriza con intensidades fijas tales como la intensidad de 7,5 cd.s/m² ("int1" en las Tablas) y un promedio de la respuesta a tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²) denominadas como "3-int" en las diferentes tablas. Para la función de los bastones (escotópica), la V_{max} se refiere a la amplitud de saturación observada a la intensidad de 0,1 cd.s/m², donde los bastones solo están

involucrados en la respuesta (denominada como "Vmax" en las Tablas). También se registra la respuesta a una intensidad más alta, donde están involucrados tanto los conos como los bastones (la intensidad del flash de 1 cd.s/m² se denomina "int2" en las Tablas). También se midieron otros parámetros tales como el log K (la intensidad necesaria para alcanzar la ½ Vmax) y el parámetro n que se refiere a la pendiente de la función. El log K fotópico y escotópico y la pendiente se calcularon con el software Origin® 7,0 (OriginLab Corporation, Northampton, MA), siguiendo el ajuste de la curva sigmoideal.

Mediciones neurocognitivas. Se evaluaron los siguientes dominios cognitivos en pacientes y controles:

1) **Inteligencia:** se completó una escala de inteligencia estándar completa (WISC-III o WAIS-III después de 16 años) para evaluar el nivel intelectual global (IQ global).

2) **Atención:** Se evaluaron los principales subcomponentes de la atención: **2,1 Atención sostenida:** la Prueba de rendimiento continuo-II (CPT-II) Cambio de bloque de tiempo de reacción a los aciertos y variables de cambio de bloque de error estándar de aciertos (Conners, K., Continuous Performance Test II. Psychological Assessment Resources, 1999). **2,2 La velocidad de procesamiento** se midió con el tiempo de reacción a los aciertos del CPT-II. **2,3 Atención selectiva** (es decir, la capacidad de seleccionar objetivos/elementos de distracción) se midió con tres variables del CPT-II: **Omisiones** (número de objetivos perdidos), comisiones (número de señuelos identificados como objetivos) y capacidad de detección (indicador de la capacidad para discriminar el objetivo de los distractores). **2,4 Procesos inhibitorios** (es decir, la capacidad de suprimir la activación de un distractor para disminuir la interferencia) se midió mediante la puntuación de interferencia del Stroop (Golden, C., Stroop Color y Word Test, in Psychological Assessment Resources. 1976: Tampa, FL, USA).

3) **Funciones motoras:** la prueba Purdue Pegboard (Tiffin, J., Purdue Pegboard Test, en Psychological Assessment Resources. 1948: Tampa, FL, USA) se administró con la mano dominante, la mano no dominante y con ambas manos (coordinación bimanual).

4) **Memoria:** la memoria episódica se evaluó en modalidades visuales y auditivas. Los sujetos completaron la Prueba de figura compleja de Rey (RCFT) (recuerdo inmediato y recuerdo retrasado) (Meyers, JE y Meyers, K.R., Rey Complex Figure Test y Recognition Trial (RCFT), in Psychological Assessment Resources. 1995: Odessa, FL, USA). También se les presentaron 24 artículos y se les pidió que identificaran qué artículos se incluyeron en la figura inicial (reconocimiento) en la Prueba de aprendizaje verbal de California (CVLT) (recuerdo inmediato y recuerdo retrasado) (Delis, D., Kramer, J., Kaplan, E., y Ober, B., California verbal learning test manual, en TX: Psychological Corporation. 1987: San Antonio, USA). La variable A1 representa su recuerdo en la primera prueba y refleja el proceso de codificación de la memoria. También se les pidió que reconocieran las palabras objetivo entre los distractores (proceso de reconocimiento). La memoria de trabajo se evaluó con el intervalo de dígitos y con el intervalo espacial (escala de memoria de Weschler) (Weschler, D., Wechsler Adult Intelligence Scale)-Tercera edición. 1997, San Antonio, TX: The Psychological Corporation; Weschler, D., Weschler Memory Scale - Tercera edición. 1997, San Antonio, TX: The Psychological Corporation; Weschler, D., Weschler Abbreviated Scale of Intelligence. 1999, USA: The Psychological Corporation).

5) **Funciones ejecutivas:** **5,1 La planificación** se evaluó con 3 mediciones de Tower of London (TOLDX) (Culbertson, W. y Zillmer, E., Tower of London - TOL DX, Psychological Assessment Resources: Tampa, FL), es decir, "número de problemas resueltos en movimientos mínimos", "violación de reglas "y" violación de tiempo".

5,2 La resolución de problemas se evaluó con la prueba clásica de clasificación de tarjetas de Wisconsin-128 tarjetas (WCST: CV4) (Heaton, RK, Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., y Curtiss, G., Wisconsin card sorting test: manual revised y expanded. Research edition (WCST-CV:4) 128 cards ed. 1993, Odessa, FL: Psychological Assessment Resources) (errores totales, categorías completadas, aprender a aprender). **5,3 La Iniciación/Búsqueda estratégica** se midió con la Prueba de fluidez verbal (versión franco-canadiense) (Lussier, F., Normes sur la fluidité verbale en condition phonologique et sémantique, 1996).

Evaluación de la respuesta al tratamiento. Un equipo clínico compuesto por un psiquiatra de investigación y tres enfermeras de investigación experimentadas que revisaron la información de a del paciente hizo que un criterio clínico consensuado de la respuesta al tratamiento a lo largo de la vida fuera ciego para ERG. Estas personas se reunieron personalmente para llegar a un consenso sobre un criterio clínico global: mala respuesta, respuesta intermedia y buena respuesta. Las fuentes de información fueron los cuadros médicos de vida de pacientes internos y externos, la calificación de las escalas positivas y negativas de PANSS, la gravedad de GAS y las escalas de funcionalidad de GAS. Se revisó toda la información disponible para evaluar y calificar el funcionamiento en tres períodos diferentes: - el momento de la primera admisión o primer episodio de enfermedad (T1), - 6 a 24 meses después de la última hospitalización o episodio agudo (T2) - el último 6 a 24 meses con la misma medicación antes del registro ERG (T3). También se tuvo en cuenta un criterio de cumplimiento con la medicación basado en todas las fuentes de información, así como una dosis suficiente de antipsicótico. Todos los pacientes se trataron con antipsicóticos de nueva generación que se transformaron en dosis equivalentes de olanzapina.

Análisis estadístico. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software de análisis estadístico (SAS) versión 9,2. Primero, se realizó un análisis univariante mediante la comparación de los 150 pacientes SZ con los 150 controles en cada uno de los ocho (8) parámetros ERG por medio de ANCOVAs (ANálisis de COVArianza) mediante el ajuste de edad y género. Se calculó el tamaño del efecto correspondiente mediante la resta de SZ del promedio de los controles y división por una desviación estándar mezclada derivada del cuadrado medio interno del modelo. Debido a que se analizaron ocho parámetros ERG, se utilizó un umbral de 0,00625 (0,0548) para detectar una diferencia significativa. Se usó el mismo procedimiento univariante al comparar cualquiera de los otros dos

grupos, tal como BP versus CT, SZ versus BP o Buena respuesta versus Mala.

En segundo lugar, se realizó el modelado de predicción, sobre la base de una regresión logística escalonada múltiple (usando 0,05 como el umbral de significancia para la selección de "entrada" y "permanencia" en el modelo), para obtener el subconjunto de parámetros ERG que mejor predijeron SZ. La edad y el sexo se impusieron en el modelo. El R2 del modelo final proporcionó la proporción de la diferencia entre SZ y controles que se puede explicar por la combinación seleccionada de parámetros ERG. La evaluación general de la precisión del modelo se obtuvo mediante el cálculo del área bajo la curva operativa del receptor (AU-ROC; Gilbert Saporta, Probabilités Analyse des Donnees et Statistique, 3ième édition, 2011). El modelo ajustado proporciona, para cada sujeto, el logit de la probabilidad de pertenecer a uno de los dos grupos en la comparación y un valor de corte de 0,5 en esta probabilidad determina la pertenencia al grupo predicha del sujeto. Se obtuvo una tabla 2X2 cruzando la predicción con la pertenencia del grupo verdadero. Las estimaciones de la sensibilidad, la especificidad (es decir, la proporción de sujetos SZ y control, respectivamente, que se clasificaron correctamente) y el cociente de probabilidades (OR) se pueden calcular a partir de esta tabla de pertenencia del grupo de predicción. Un OR describe la fuerza de la asociación entre lo predicho y lo verdadero. Dado que un valor OR de 1 representa una ausencia de asociación (o relación) entre la pertenencia de grupo predicha y observada, los valores mayores que 1 sugieren que la pertenencia de grupo predicha es a menudo precisa, es decir, predice la pertenencia de grupo verdadera. Teóricamente, OR toma valores que varían de 0 a ∞, los valores más altos revelan una relación más fuerte. Este procedimiento completo de modelado de predicción se repitió para todas las demás comparaciones de dos grupos, tales como BP versus. CT o Respondedores buenos versus malos. Para la última comparación, se usó un umbral de 0,10.

Ejemplo 2: Evaluación de parámetros de ERG en pacientes SZ y controles

La comparación de los pacientes SZ con los controles en cada uno de los ocho parámetros ERG se muestra en la Tabla 2. Como se puede ver en la sección "Tamaño del efecto (valor p)" de la Tabla 2, los sujetos SZ difieren significativamente (p <0,0001) de los controles de al menos cinco parámetros ERG (amplitud de onda a de conos, amplitud de onda b de conos, tiempo implícito de onda b de conos, amplitud de onda a de bastones y amplitud de onda b de bastones) con tamaños de efecto que varían de 0,49 a 1,31 (en valor absoluto). Estos resultados univariantes muestran que el modelado de predicción basado en la regresión logística múltiple puede detectar un subconjunto acertado de parámetros ERG que predicen mejor la pertenencia al grupo, como se detalla a continuación.

Tabla 2: Comparación de los 150 pacientes SZ con 150 controles en los parámetros de ERG

parámetros de ERG	Intensidad de flash ^a	Media (SD)		Tamaño del efecto	Valor de p		
		150 SZ	150 CT				
<i>Conos</i>							
amplitud de onda a	int1	12,58	(5,2)	15,60	(4,7)	0,64	<0,0001
tiempo implícito de onda a	3-int	14,60	(1,0)	14,80	(0,9)	0,21	0,064
amplitud de onda b	Vmax	83,25	(19,7)	92,45	(18,0)	0,51	<0,0001
tiempo implícito de onda b	3-int	32,92	(1,4)	31,22	(1,3)	-1,31	<0,0001
<i>Bastones</i>							
amplitud de onda a	int2	58,55	(26,8)	70,54	(24,5)	0,49	<0,0001
tiempo implícito de onda a	int2	24,66	(1,7)	24,82	(1,6)	0,10	0,394
amplitud de onda b	int2	175,35	(46,8)	202,84	(42,8)	0,64	<0,0001
tiempo implícito de onda b	int2	49,19	(6,4)	47,75	(5,8)	-0,25	0,033

Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariables

^aEn ERG fotópica, la respuesta máxima pico corresponde al «Vmax», «int1» corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y «3-int» corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica),

«Vmax» se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) e «int2» se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

La Tabla 3A muestra que el modelo de predicción identificó un modelo basado en seis parámetros ERG que mejor predicen si un sujeto tiene SZ con una precisión general de 0,92, una sensibilidad de 0,82 y una especificidad de 0,87, correspondiente a un OR de 30 como se muestra en la Tabla 3B. El modelo final se ajustó a la siguiente

ecuación:

$$\text{Log}[P(\text{SZ})/(1-P(\text{SZ}))] = -19,03 - 0,15(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,61(\text{phBlat}) - 0,86(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp}) - 0,11(\text{phAamp}) - 0,645(\text{phAlat}) + 0,10(\text{scBlat})$$

en la que,

- 5 sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
- phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd x s/m²; 3-int);
- scAlat = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2);
- scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2);
- phAamp = amplitud de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1);
- 10 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, promedio de tres intensidades (3-int); scBlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2).

La Tabla 3A también muestra que otros modelos que incluyen menos parámetros ERG (estrictamente 1, o exactamente 2 o 3 o 4 o 5) también pueden predecir SZ, pero generalmente con una menor precisión, sensibilidad y/o especificidad en relación con el modelo basado en seis parámetros de ERG.

Tabla 3A: Estimaciones de parámetros de la regresión logística múltiple para predecir el grupo

Parámetro(Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI 95%				
SZ Vs CT			0,48	0,92	82%	87%
Mejor modelo de regresión logística múltiple (modelo 1)						
Intercepción	-19,03	[-30,7;-8,2]	(Figura 2A)			
Edad	-0,04	[-0,08; 0]				
Sexo ^b	-0,15	[-0,50; 0,23]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	1,61	[1,23; 2,05]				
tiempo implícito de onda a de bastones	0,86	[-1,26; -0,49]				
(int2) amplitud de onda b de bastones (int2)	0,02	[-0,03; -0,01]				
-amplitud de onda a de conos (int1)	-0,11	[-0,20; -0,03]				
tiempo implícito de onda a de conos (3-int)	0,65	[-1,13; -0,18]				
-tiempo implícito de onda b de bastones (int2)	0,10	0,02; 0,19]				
Modelos de la regresión logística simple						
Modelo 2a						
Intercepción	2,56	[1,19; 4,0]	0,13	0,70	67%	59%
Edad	-0,02	[-0,04; 0,01]				
Sexo ^b	-0,35	[-0,62; 0,07]				
amplitud de onda a de conos (int1)	-0,14	[-0,2;-0,08]				

ES 2 744 833 T3

(continuación)

Modelo 2b						
Intercepción	2,80	[0,45; 5,25]	0,06	0,66	69%	51%
Edad	-0,01	[-0,03; 0,02]				
Sexo ^b	-0,51	[-0,78;- 0,25]				
tiempo implícito de onda a de conos (int1)	-0,17	[-0,33;- 0,02]				
Modelo 2c						
Intercepción	3,26	[1,63; 4,97]	0,11	0,68	63%	63%
Edad	-0,02	[-0,05; 0]				
Sexo ^b	-0,31	[0,03; 0,59]				
amplitud de onda b de conos (3-int)	-0,03	[-0,05;- 0,02]				
Modelo 2d						
Intercepción	-39,25	[-49,3;- 30,3]	0,36	0,85	75%	83%
Edad	-0,06	[-0,1;- 0,03]				
Sexo ^b	-0,23	[-0,55; 0,08]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-1,30 int)		[1,01; 1,63]				
Modelo 2e						
Intercepción	2,07	[0,75; 3,44]	0,10	0,67	66%	57%
Edad	-0,02	[-0,05; 0]				
Sexo ^b	-0,38	[-0,65;- 0,11]				
amplitud de onda a de bastones (int2)	-0,02	[-0,03;- 0,01]				
Modelo 2f						
Intercepción	2,18	[0,07; 4,37]	0,06	0,64	67%	47%
Edad	-0,01	[-0,03; 0,01]				
Sexo ^b	-0,48	[-0,75;- 0,22]				
tiempo implícito de onda a de bastones (Vmax)	-0,06	[-0,13; 0]				
Modelo 2g						
Intercepción	3,43	[1,88; 5,06]	0,14	0,71	65%	60%
Edad	-0,02	[-0,04; 0,01]				

ES 2 744 833 T3

(continuación)							
Modelo 2g							
Sexo ^b	-0,26	[-0,55; 0,02]	[-				
amplitud de onda b de bastones (int2)	-0,02	0,02;- 0,01]					
Modelo 2h							
Intercepción	-2,22	[-4,69;- 0,01]	0,07	0,66	69%	53%	
Edad	-0,02	[-0,05; 0]					
Sexo ^b	-0,41	[-0,68;- 0,15]					
tiempo implícito de onda b de bastones (int2)	0,06	[0,01; 0,11]					
Modelo sobre la base de 2 parámetros de ERG ^c							
Modelo 3							
Intercepción	-34,63	[-45,0;- 25,3]	0,39	,87	77%	84%	
Edad	-0,05	[-0,08;- 0,02]					
Sexo ^b	-0,31	[-0,65; 0,01]					
tiempo implícito de onda b de conos (3-1,49 int)		[1,16; 1,86]					
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-0,45	[-0,68;- 0,23]					
Modelo sobre la base de 3 parámetros de ERG ^c							
Modelo 4							
Intercepción	-25,51	[-36,6;- 15,2]	0,44	,90	81%	85%	
Edad	-0,04	[-0,07; 0]					
Sexo ^b	-0,09	[-0,45; 0,26]					
tiempo implícito de onda b de conos (3-1,53 int)		[1,18; 1,93]					
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-0,72	[-1,02;- 0,45]					
amplitud de onda b de bastones (int2)	-0,02	[-0,03;- 0,01]					
Modelo sobre la base de 4 ER parámetros ^c							
Modelo 5							
Intercepción	-24,92	[-36,3;- 14,4]	0,46	,91	79%	88%	
Edad	-0,04	[-0,08;- 0,01]					
Sexo ^b	-0,07	[-0,44; 0,29]					

(continuación)

Modelo sobre la base de 4 ER parámetros						
Modelo 5						
tiempo implícito de onda b de conos (3-1,55 int)		[1,19; 1,97]				
tiempo implícito de onda a de bastones-0,74 (int2)		[-1,04;-0,46]				
amplitud de onda b de bastones (int2) -0,02		[-0,03;-0,01]				
amplitud de onda a de conos (int1) -0,11		[-0,19;-0,03]				
Modelo sobre la base de 5 parámetros de ERG ^c						
Modelo 6						
Intercepción	-21,65	[-33,2;-10,9]	0,47	,91	79%	87%
Edad	-0,04	[-0,08;0]				
Sexo ^b	-0,17	[-0,55;0,21]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-1,62 int)		[1,24;2,06]				
tiempo implícito de onda a de bastones-0,62 (int2)		[-0,94;-0,33]				
amplitud de onda b de bastones (int2) -0,02		[-0,03;-0,01]				
amplitud de onda a de conos (int1) -0,12		[-0,20;-0,04]				
tiempo implícito de onda a de conos (3--0,58 int)		[-1,06;-0,13]				
^a Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariables						
^b En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la « Vmax », « int1 » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m ² y « 3-int » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), « Vmax » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m ²) y « int2 » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m ² .						
^c Cuando fue posible más de un modelo se basa en el mismo número de parámetros ERG, solo se presenta el modelo que proporcionó la mayor precisión de acuerdo con AUC.						

Tabla 3B. Predicción de los casos SZ versus controles

Según lo predicho por las ERG	Muestra del grupo		
	SZ	CT	
SZ	123 (82%)	20 (13%)	
CT	27 (18%)	130 (87%)	
Total	150	150	OR=30

15 La Tabla 3C muestra que cuando se usa un valor de corte más estricto para predecir un sujeto en el grupo SZ, la sensibilidad y especificidad, así como la OR, mejoraron mucho (Tabla 3C). En efecto, con los valores de probabilidad de corte de 0,80 y 0,20 para clasificar a un sujeto como SZ o CT respectivamente, la sensibilidad y la especificidad se encontraron muy por encima de 0,90 y el OR alcanzó 99 en la muestra de prueba y superó fácilmente 100 en la muestra de prueba y totales.

Tabla 3C. Predicción de casos SZ versus controles usando valores de corte de 0,80 y 0,20 para clasificar SZ y CT respectivamente

Muestra	Porcentaje de sujetos no determinados ^a	Sensibilidad	Especificidad	OR
Muestra total	37%	92% (91/99)	93% (84/90)	159
Procedimiento por mitades	35%	92% (47/51)	96% (44/46)	259
Datos de entrenamiento				
Datos de prueba	35%	90% (44/49)	92% (45/49)	99

^a Sujetos con una probabilidad de ser SZ entre los valores de corte, es decir entre 0,2 y 0,8.

Ejemplo 3: Perfil de ERG y respuesta al tratamiento psicotrópico

- 5 La respuesta al tratamiento antipsicótico en pacientes de los diferentes estratos ERG se muestra en la Tabla 4. La prueba de Chi-cuadrado para esta tabla 2X2 reveló un valor p significativo ($p = 0,0015$) que indica que los estratos están relacionados con la respuesta al tratamiento psicotrópico. En efecto, el estrato 1 contiene sujetos SZ que tienen una probabilidad muy alta (0,76) de ser buenos respondedores, mientras que los estratos 2 o 3 predicen una probabilidad bastante baja (0,31 o 0,35) de responder bien.

10 **Tabla 4. La respuesta al tratamiento antipsicótico depende de los estratos de ERG**

Estrato ERG	Buena respuesta	Respuesta mala-intermedia	Total
1	76% (22)	24% (7)	29
2	31% (8)	69% (18)	26
3	38% (20)	62% (33)	53
4	58% (14)	42% (10)	24

$$\chi^2_3=15,4, p=0,0015$$

- 15 En el análisis univariante, cuando, en cada parámetro ERG, los buenos respondedores a cualquier medicación (tratamiento antipsicótico) se compararon con los respondedores malos- intermedios, se observaron diferencias significativas en dos parámetros ERG (amplitud de onda a del cono, con un tamaño de efecto de 0,5, $p = 0,005$; y un tiempo implícito de onda a de bastones, con un tamaño de efecto de -0,52, $p = 0,003$; ver Tabla 5A).

Tabla 5A: Comparación de los buenos respondedores versus malos-intermedios a cualquier medicación en ocho parámetros ERG

Parámetros ERG	Intensidad flash ^a	Media (SD)		Tamaño de efecto	Valor p		
		Buenos respondedores (N=64)	Respondedores malos-intermedios (N=68)				
<i>Conos</i>							
amplitud de onda a	int1	13,75	(4,8)	11,61	(4,9)	0,50	0,0045
tiempo implícito de onda a	3-int1	14,51	(1,0)	14,74	(1,0)	-0,27	0,1231
amplitud de onda b	int1	68,05	(20,7)	61,07	(21,3)	0,38	0,0324
tiempo implícito de onda b	int1	29,19	(1,9)	29,85	(1,9)	-0,39	0,0254
<i>Bastones</i>							
amplitud de onda a	int2	62,20	(25,5)	51,61	(26,2)	0,46	0,0086
tiempo implícito de onda a	int2	24,21	(1,8)	25,07	(1,9)	-0,52	0,0033
amplitud de onda b	int2	180,31	(45,6)	168,32	(46,9)	0,29	0,0938
tiempo implícito de onda b	int2	47,78	(7,9)	51,09	(8,1)	-0,47	0,0078

Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariables

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la " **Vmax** », « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y «3-int» corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), « **Vmax** » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « **int2** » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

Quando se comparan los respondedores SZ buenos y malos-intermedios a la olanzapina (análisis univariante), dos parámetros ERG mostraron diferencias con valores p inferiores a 0,05 (amplitud de onda a del cono, ES = 0,95, p

=0,03; tiempo implícito de la onda a de la barra), ES = -1,01, p = ,022; ver Tabla 5B). La comparación de respondedores SZ buenos con los malos-intermedios a la quetiapina en cada uno de los ocho parámetros ERG permite la identificación de un parámetro ERG con un valor p inferior a 0,05 (amplitud de onda b de conos, ES = 1,17, valor p = 0,019; ver Tabla 5C). Para los sujetos SZ que toman aripiprazol (Abilify®), la diferencia más fuerte entre los respondedores buenos y malos-intermedios en el análisis univariante se observó para la amplitud de la onda a de bastones (ES = -0,96, valor p = 0,18; ver Tabla 5D) Estos resultados univariantes muestran que el modelo de predicción basado en la regresión logística múltiple puede detectar un subconjunto de parámetros ERG que predicen mejor la pertenencia al grupo, como se detalla a continuación.

Tabla 5B: Comparación de los buenos respondedores versus los respondedores malos-intermedios a olanzapina en los parámetros ERG.

Parámetros de ERG ^a	Intensidad flash b	Media (SD)			Valor p
		Buenos respondedores (N=15)	Respondedores malos-intermedios (N=10)	Tamaño de efecto	
Conos					
amplitud de onda a	int1	15,54 (6,0)	10,06 (6,0)	0,95	0,0303
tiempo implícito de onda a	int1 3-	15,27 (1,8)	16,46 (1,9)	-0,66	0,1186
amplitud de onda b	int	83,00(18,6)	68,47 (18,7)	0,81	0,2506
tiempo implícito de onda b	int1	29,22 (1,9)	30,11 (1,9)	-0,48	
Bastones					
amplitud de onda a	Vmax	24,04 (10,7)	18,96 (10,7)	0,49	0,2421
tiempo implícito de onda a	int2	23,27(1,7)	24,98 (1,8)	-1,01	0,0225
amplitud de onda b	int2	187,55(42,4)	166,12 (42,5)	0,52	0,2147
tiempo implícito de onda b	int2	47,04 (9,5)	52,56 (9,5)	-0,60	0,1556

^a Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariables

^b En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la “ **Vmax**», « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y “ **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), «Vmax» se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « int2 » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

Tabla 5C: Comparación de los buenos respondedores versus los respondedores malos-intermedios a quetiapina on en los parámetros ERG.

Parámetros de ERG ^a	Intensidad flash b	Media (SD)			Valor p
		Buenos respondedores (N=15)	Respondedores malos-intermedios (N=10)	Tamaño de efecto	
Conos					
amplitud de onda a	int1	12,24 (4,3)	8,96 (4,1)	0,83	0,0868
tiempo implícito de onda a	3-int	14,50 (1,2)	15,21 (1,1)	-0,68	0,1551
amplitud de onda b	int1	67,63 (14,9)	51,69 (14,2)	1,17	0,0194
tiempo implícito de onda b	3-int	32,75 (1,2)	33,39 (1,1)	-0,60+	0,2070
Bastones					
amplitud de onda a	Vmax	18,32 (6,4)	23,59 (6,1)	-0,90	0,0651
tiempo implícito de onda a	int2	24,25 (1,2)	24,56 (1,2)	-0,28	0,5433
amplitud de onda b	Vmax	146,93 (31,2)	138,01 (29,8)	0,31 –	0,5017
tiempo implícito de onda b	int2	47,96 (5,4)	51,68 (5,2)	0,75	0,1172

^a Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariables

^b En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la “ **Vmax**», « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y “ **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), «Vmax» se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « int2 » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

Tabla 5D: Comparación de los buenos respondedores Vs los respondedores malos-intermedios a aripiprazol (Abilify®) en parámetros de ERG

Parámetros de ERG ^a Intensidad flash b		Media (SD)				Valor p	
		Buenos respondedores (N=15)		Respondedores malos-intermedios (N=10)			Tamaño de efecto
Conos							
amplitud de onda a	int1	18,69	(4,5)	21,10	(4,5)	-0,54	0,4289
tiempo implícito de onda a	3-int	14,88	(1,5)	15,68	(1,5)	-0,52	0,4400
amplitud de onda b	int1	86,36	(23,5)	70,55	(23,6)	0,67	0,3282
tiempo implícito de onda b	3-int	29,39	(0,9)	29,77	(0,9)	-0,42	0,5348
Bastones							
amplitud de onda a	Vmax	12,53	(7,6)	19,81	(7,6)	-0,96	0,1804
tiempo implícito de onda a	int2	25,84	(2,3)	23,87	(2,3)	0,86	0,2207
amplitud de onda b	Vmax	172,79	(52,8)	158,24	(53,1)	0,28	0,6781
tiempo implícito de onda b	int2	77,1	(14,5)	68,32	(14,6)	0,60	0,3809

^a Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariables

^b En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la “ **Vmax** », « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y “ **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), «Vmax » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « int2 » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

- 5 Se realizó un modelo de predicción de la respuesta a cualquier tratamiento en la muestra total de 150 pacientes SZ, y se identificaron dos parámetros ERG, a saber, el tiempo implícito de la onda a de bastones y la amplitud de la onda a de conos, que juntos, predijeron mejor si un sujeto SZ es un buen respondedor a cualquier tratamiento, con una precisión general de 0,70 (ver Tabla 6A) y un cociente de probabilidades (OR) correspondiente de 3,7 (ver Tabla 6B). Más importante aún, al realizar modelos de predicción en submuestras compuestas de pacientes que toman moléculas antipsicóticas particulares sin clozapina (es decir, olanzapina, n = 25 pacientes; quetiapina, n = 22 pacientes; y aripiprazol (Abilify®), n = 12), se observó que estas tres medicaciones pueden mostrar una firma ERG específica que marca los mejores y peores respondedores. En efecto, un modelo basado en tres parámetros ERG (Tabla 6A) fue capaz de predecir perfectamente la verdadera clasificación de respondedores buenos versus malos-intermedios a la olanzapina, lo que produce un OR de ∞ (Tabla 6C). Además, para la quetiapina, un modelo basado en dos parámetros ERG (Tabla 6A) fue capaz de predecir respondedores buenos versus malos-intermedios con una alta precisión (AUC = 0,96) correspondiente a un OR de 39 (Tabla 6D). Además, sobre la base de 10 sujetos SZ que toman aripiprazol (Abilify®), se detectó un parámetro ERG (Tabla 6A) capaz de predecir respondedores buenos versus malos-intermedios intermedios con una precisión de 0,84, correspondiente a un OR de 6 (Tabla 6E). Otros modelos que incluyen menos parámetros ERG (estrictamente 1 o exactamente 2) que posiblemente pueden predecir buenos respondedores SZ, pero con menor precisión, también se informan en la Tabla 6A.

Tabla 6A: Estimaciones de parámetros de la regresión logística múltiple para predecir los buenos respondedores al tratamiento

Respuesta buena versus mala-intermedia Parámetro (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI 95%				
Muestra SZ que toma cualquier medicación <i>Mejor modelo de regresión logística múltiple (modelo 1)</i>			0,11	0,70	61%	71%
Intercepción	4,08	[-1,93; 10,63]				
Edad	0,04	[0; 0,09]				
Sexo ^b	-0,03	[-0,49; 0,44]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-0,29	[-0,56; -0,05]				
amplitud de onda a de conos (int2)	0,10	[0,01; 0,20]				

(continuación)

Respuesta buena versus mala-intermedia Parámetro(Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI 95%				
Muestra SZ que toma cualquier medicación						
<i>Modelos de la regresión logística simple</i>						
Modelo 2a		[-5,02; -0,64]				
Intercepción	2,75	[-0,01; 0,07]	0,07	0,69	64%	47%
Edad	-0,03	[-0,39; 0,51]				
Sexo ^b	-0,06	[0,04; 0,23]				
amplitud de onda a de conos (int1)	-0,13					
Modelo 2b						
Intercepción	3,31	[-2,19; 9,17]	0,03	0,62	68%	42%
Edad	0,03	[-0,01; 0,08]				
Sexo ^b	0,04	[-0,4; 0,49]				
Tiempo implícito de cono (3-int)	-0,32	[-0,75; 0,08]				
Modelo 2c						
Intercepción	-2,91	[-5,52; -0,45]	0,05	0,62	65%	45%
edad	0,04	[0; 0,08]				
Sexo ^b	0,01	[-0,44; 0,46]				
amplitud de onda b de conos (int1)	0,02	[0; 0,04]				
Modelo 2d						
intercepción	5,02	[-0,06; 10,51]	0,06	0,63	59%	38%
edad	0,04	[0; 0,09]				
Sexo ^b	0,03	[-0,42; 0,48]				
tiempo implícito de onda b de conos (Vmax)	-0,21	[-0,4; -0,04]				
Modelo 2e						
intercepción	-2,60	[-4,89; -0,5]	0,06	0,65	71%	44%
edad	0,03	[-0,01; 0,08]				
Sexo ^b	0,08	[-0,38; 0,53]				
amplitud de onda a de bastones (int2)	0,02	[0,01; 0,04]				
Modelo 2f						
intercepción	6,89	[1,45; 13,01]	0,08	0,68	59%	36%
edad	0,04	[0; 0,09]				
Sexo ^b	-0,01	[-0,47; 0,45]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-0,35	[-0,61; -0,12]				
Modelo 2g						
intercepción	-2,41	[-4,92; -0,02]	0,03	0,61	60%	50%
edad	0,03	[-0,01; 0,07]				
Sexo ^b	0,00	[-0,45; 0,46]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	-0,01	[0; 0,02]				
Modelo 2h						
intercepción	2,85	[-0,38; 6,71]	0,07	0,68	65%	38%
edad	0,03	[-0,01; 0,07]				
Sexo ^b	0,02	[-0,42; 0,47]				
tiempo implícito de onda b de bastones (int2)	-0,09	[-0,16; -0,02]				

(continuación)

SZ que toma olanzapina sin clozapina			0,72	1	100%	100%
<i>Mejor modelo de regresión logística múltiple (modelo 1)</i>			FIG. 3)			
Intercepción	754,71	[-277; 1787]				
edad	-7,80	[-18,6; 3,00]				
Sexo ^b	42,44	101,2; 16,3]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-36,68	[-87,2; 13,85]				
Amplitud de onda a de conos	10,44	[-4,28; 25,15]				
tiempo implícito de onda a de bastones (Vmax)	9,51	[-4,07; 23,10]				
Modelos de regresión logística simple						
Modelo 4a						
intercepción	9,63	[-4,15; 28,45]	0,39	0,87	80%	80%
edad	-0,31	[-0,8; -0,02]				
Sexo ^b	-0,86	[-2,94; 0,64]				
amplitud de onda a de conos (int1)	0,41	[0,08; 0,97]				
Modelo 4b						
intercepción	15,87	[3,97; 33,28]	0,26	0,79	87%	60%
edad	-0,19	[-0,51; 0]				
Sexo ^b	0,11	[-1,08; 1,3]				
tiempo implícito de onda a de conos (int1)	-0,42	[-1,1; 0,14]				
Modelo 4c						
intercepción	6,64	[-4,42; 21,51]	0,32	0,84	67%	70%
edad	-0,25	[-0,58; -0,03]				
Sexo ^b	-0,25	[-1,51; 0,96]				
amplitud de onda b de conos (Vmax)	0,06	[0; 0,14]				
Modelo 4d						
intercepción	18,44	[1,65; 41,16]	0,23	0,77	73%	60%
edad	-0,19	[-0,51; 0,01]				
Sexo ^b	-0,26	[-1,62; 0,97]				
tiempo implícito de onda b de conos (int1)	-0,31	[-0,97; 0,23]				
Modelo 4e						
intercepción	7,92	[-2,19; 22,78]	0,24	0,81	73%	60%
edad	-0,19	[-0,51; 0,01]				
Sexo ^b	0,12	[-1,16; 1,43]				
amplitud de onda a de bastones (Vmax)	0,06	[-0,04; 0,19]				
Modelo 4f						
intercepción	45,87	[14,98; 103,7]	0,42	0,88	93%	70%
edad	-0,16	[-0,52; 0,08]				
Sexo ^b	-0,85	[-2,54; 0,51]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-1,57	[-3,68; -0,36]				
Modelo 4g						
intercepción	9,00	[-1,43; 23,52]	0,26	0,80	80%	70%
edad	-0,27	[-0,62; -0,04]				
Sexo ^b	-0,13	[-1,32; 1,03]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	0,02	[-0,01; 0,06]				
Modelo 4h						
intercepción	20,89	[5,27; 44,34]	0,31	0,85	87%	80%

(continuación)

SZ que toma olanzapina sin clozapina

edad	-0,15	[-0,47; ,07]				
Sexo ^b	-0,41	[-1,79; 0,82]				
tiempo implícito de onda b de conos (int1)	-0,28	[-0,71; 0]				
Modelo sobre la base de 2 parámetros de ERG ^c						
Modelo 5						
intercepción	54,02	[8,69; 147,4]	0,58	0,97	80%	93%
edad	-0,46	[-1,31; 0,03]				
Sexo ^b	-1,91	[-5,39; 0,05]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-2,09	[-5,68; -0,41]				
amplitud de onda b de conos (3-int)	0,90	[0,18; 2,7]				
Muestra SZ que toma quetiapina sin olanzapina			0,53	0,96	87%	86%
Mejor modelo de regresión logística múltiple (modelo 6)				(FIG 3C)		
intercepción	2,28	[-30,2; 38,9]				
edad	-0,19	[-1,17; 0,36]				
Sexo ^b	-0,50	[-5,11; 3,01]				
amplitud de onda b de conos (int1)	0,34	[0,09; 0,97]				
amplitud de onda a de bastones (Vmax)	-0,61	[-1,81; -0,13]				
Modelos de regresión logística simple						
Modelo 7a						
intercepción	-1,40	[-7,19; 3,87]	0,15	0,75	93%	29%
edad	-0,01	[-0,12; 0,11]				
Sexo ^b	0,24	[-0,95; 1,59]				
amplitud de onda b de conos (int1)	0,23	[-0,01; 0,53]				
Modelo 7b						
intercepción						
edad	47,62	[15,63; 98,65]	0,41	0,87	93%	71%
Sexo ^b	0,02	[-0,12; 0,19]				
tiempo implícito de onda a de conos (Vmax)	-0,29	[-2,24; 1,7]				
Modelo 7c						
intercepción	-12,76	[-32,11; -1,08]	0,30	0,82	80%	43%
edad	0,15	[-0,02; 0,43]				
Sexo ^b	-0,69	[-2,79; 0,83]				
amplitud de onda b de conos (int1)	0,13	[0,03; 0,30]				
Modelo 7d						
intercepción	23,88	[-6,55; 63,95]	0,09	0,74	100%	43%
edad	0,02	[-0,09; 0,15]				
Sexo ^b	0,15	[-0,97; 1,39]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	-0,73					
Modelo 7e						
intercepción	23,88	[-1,99; 0,24]				
Modelo 7e						
intercepción	9,98	[0,52; 23,87]	0,19	0,73	80%	43%
edad	-0,13	[-0,35; 0,03]				

(continuación)

SZ que toma olanzapina sin clozapina						
Sexo ^b	0,02	[-1,28; 1,37]				
Amplitud de onda a de bastones (Vmax)	-0,20	[-0,45; -0,20]				
Modelo 7f						
intercepción	8,90	[-13,6; 33,8]	0,02	0,61	100%	0%
edad	-0,01	[-0,12; 0,09]				
Sexo ^b	0,19	[-1,02; 1,49]				
amplitud de onda a de bastones (int-2)	-0,31	[-1,29; 0,59]				
Modelo 7g						
intercepción	-1,01	[-8,63; 6,38]	0,03	0,62	100%	0%
edad	0,00	[-0,11; 0,10]				
Sexo ^b	-0,09	[-1,21; 1,10]				
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	0,01	[-0,02; 0,05]				
Modelo 7 h						
intercepción	9,72	[-0,79; 29,04]	0,13	0,71	93%	14%
edad	0,03	[-0,09; 0,16]				
Sexo ^b	-0,13	[-1,36; 1,09]				
tiempo implícito de onda b de bastones (int2)	-0,20	[-0,62; 0,02]				
SZ que toma abilify sin clozapina						
Mejor modelo de regresión logística múltiple (modelo 8)			0,28	0,84	80%	60%
			(FIG 3C)			
intercepción	7,85	[-1,23; 21,72]				
edad	-0,13	[-0,40; 0,05]				
Sexo ^b	1,11	[-0,70; 4,04]				
amplitud de onda a de bastones (Vmax)	-0,19	[-0,61; 0,02]				
Modelos de regresión logística simple						
Modelo 9a						
intercepción	3,66	[-3,06; 12,61]	0,13	0,68	60%	80%
edad	0,02	[-0,17; 0,25]				
Sexo ^b	-0,29	[-2,21; 1,29]				
amplitud de onda a de conos (Vmax)	-0,29	[-2,21; 1,29]				
Modelo 9 b						
intercepción	4,38	[-17,8; 33,9]	0,04	0,64	40%	60%
edad	-0,04	[-0,20; 0,11]				
Sexo ^b	0,13	[-1,27; 1,77]				
tiempo implícito de onda a de conos (Vmax)	-0,20	[-2,09; 1,28]				
Modelo 9 c						
intercepción	-3,38	[-17,6; 5,91]	0,18	0,72	60%	80%
edad	-0,01	[-0,19; 0,15]				
Sexo ^b	-0,44	[-2,72; 1,21]				
amplitud de onda b de conos (3-int)	0,05	[-0,02; 0,18]				
Modelo 9d						
intercepción	23,85	[-27,9; 91,5]	0,10	0,68	60%	80%
edad	-0,03	[-0,20; 0,12]				
Sexo ^b	0,12	[-1,27; 1,58]				
tiempo implícito de onda b de conos (int-1)	-0,77	[-3,05; 1,01]				
Modelo 9e						

(continuación)

SZ que toma abilify sin clozapina

intercepción	-23,21	[-107,3; 3,55]	0,30	0,84	60%	80%
edad	-0,16	[-0,62; 0,05]				
Sexo ^b	0,29	[-1,28; 2,39]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	1,19	[-0,05; 5,32]				
Modelo 9f intercepción	0,12	[-7,93; 7,75]	0,06	0,64	60%	60%
edad	-0,04	[-0,21; 0,10]				
Sexo ^b	-0,08	[-1,62; 1,43]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	0,01	[-0,02; 0,05]				
Modelo 9g						
intercepción	-1,72	[-10,21; 6,19]	0,16	0,64	60%	60%
edad	0,01	[-1,55; 1,60]				
Sexo ^b	-0,10	[-0,38; 0,07]				
tiempo implícito de onda b de bastones (Vmax)	0,08	[-0,04; 0,28]				

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la « **Vmax** », « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y « **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), « **Vmax** » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « **int2** » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

^b Mujer=1 y varón=0

^c Cuando fue posible más de un modelo se basa en el mismo número de parámetros ERG, solo se presenta el modelo que proporcionó la mayor precisión de acuerdo con AUC.

Tabla 6B: Predicción de buena respuesta a cualquier medicación en la muestra total de 150 pacientes SZ

Según lo predicho por las ERGs	Respuesta observada al tratamiento		OR=3,7
	Buena	Mala-intermedia	
<i>Buena respuesta</i>	61% (39)	29% (20)	
<i>Respuesta mala-intermedia</i>	39% (25)	71% (48)	
Total	64	68	

Tabla 6C: Predicción de buena respuesta a olanzapina sin tomar clozapina

Según lo predicho por las ERGs	Respuesta observada al tratamiento		OR=∞
	Buena	Mala-intermedia	
<i>Buena respuesta</i>	100% (15)	0%	
<i>Respuesta mala-intermedia</i>	0%	100% (10)	
Total	15	10	

Tabla 6D: Predicción de buena respuesta a quetiapina sin tomar clozapina

Según lo predicho por las ERGs	Respuesta observada al tratamiento		OR= 39
	Buena	Mala-intermedia	
<i>Buena respuesta</i>	87% (13)	14% (1)	
<i>Respuesta mala-intermedia</i>	13% (2)	86% (6)	
Total	15	7	

Tabla 6E: Predicción de buena respuesta aripiprazol (Abilify®) sin tomar clozapina

Según lo predicho por las ERGs	Respuesta observada al tratamiento		OR=6
	Buena	Mala-intermedia	
<i>Buena respuesta</i>	80% (4)	60% (3)	
<i>Respuesta mala-intermedia</i>	20% (1)	40% (2)	
Total	5	5	

5

Ejemplo 4: Perfil de ERG en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar

Sujetos de estudio para los estudios de esquizofrenia/trastorno bipolar. Las características de los sujetos afectados con SZ, BP y control se representan en la Tabla 7.

Tabla 7: Características de la muestra: 150 SZ, 151 BP y 150 controles (CT)

	casos SZ (N=150)	Casos BP1 (N=151)	Controles (N=150)
	Media (SD) o N (%)		
Edad	39,4 (9,9)	40,8 (10,1)	40,6(9,5)
%Varón***	80%	40%	62%
Edad de inicio***	25,0 (6,4)	28,7 (9,0)	-
Duración de la enfermedad*	13,8 (9,2)	11,6 (7,7)	-
GAS (T3) ^a	-	67,2 (7,4)	-
GAS (T 1) ^a	-	38,1 (12,2)	-
GAS-S (T3) ^a	52,5 (8,8)	-	-
GAS-S (T 1) ^a	29,4 (10,1)	-	-
Olanzapina	28 (19%)	17(11%)	0
Quetiapina	32 (21%)	45(30%)	0
Clozapina	45 (30%)	4(3%)	0
Risperidona	34 (23%)	21(14%)	0
Abilify	12 (8%)	23(15%)	0
Litio	7 (5%)	66 (44%)	0
Synthroid	1 (,7%)	26 (17%)	0

Valor p de la comparación entre grupos: *<0,05, **<0,01 ***<0,0001

^a GAS para escala de evaluación global de vida, GAS-S para la Escala global de evaluación de vida - Gravedad, en dos períodos diferentes: - el momento de la primera admisión o primer episodio de enfermedad (T1), - los últimos 6 a 24 meses antes del registro ERG (T3).

10 Las comparaciones univariantes de pacientes BP versus controles y pacientes SZ, en cada uno de los parámetros de ERG se representan en la Tabla 8. Como se puede ver en la sección "Tamaño de efecto (valor p)" de la Tabla 8,

los sujetos BP difieren significativamente ($p < .001$) de los controles en al menos seis parámetros de ERG (tiempo implícito de onda a de conos, tiempo implícito de onda b de conos, amplitud de onda a de bastones, tiempo implícito de onda a de bastones, amplitud de onda b de bastones y logK de cono) con tamaños de efecto que varían 0,46 a 1,23 (en valor absoluto). Además, los sujetos BP difieren significativamente ($p < .002$) de los sujetos con SZ en al menos cinco parámetros de ERG (amplitud de onda a de conos, tiempo implícito de onda a de conos, amplitud de onda b de conos, tiempo implícito de onda a de bastones y logK de bastón) con tamaños de efecto que varían de 0,37 a 0,68 (en valor absoluto).) Estos resultados univariantes muestran que el modelo de predicción basado en la regresión logística múltiple puede detectar un subconjunto acertado de parámetros ERG que predicen mejor la pertenencia al grupo, como se detalla a continuación.

10 **Tabla 8: Comparación intergrupo entre (i) BP y CT, y (ii) SZ y BP para los 8 parámetros de ERG (ajustados de sexo y edad)**

Parámetros de Intensidad de ERG	flash ^a	Media (SD)			Tamaño de efecto (valor p)			
		BP (N=151)	CTL (N=150)	SZ (N=150)	BP/CT	BP/SZ		
Conos								
amplitud de onda a	3-int	23,74 (5,2)	24,24 (5,1)	20,79 (5,6)	0,08	0,5018	0,68	<0,0001
Tiempo implícito de onda a	3-int	14,22 (1)	14,8 (0,9)	14,59 (1)	0,62	<0,0001	-0,37	0,0016
Amplitud de onda b	Int1	71,99 (17,5)	71,17 (18)	65,85 (19,7)	0,07	0,5318	0,38	0,0010
Tiempo implícito de onda b	3-int	32,67 (1,1)	31,22 (1,3)	32,93 (1,4)	-1,23	<0,0001	-0,12	0,2965
Bastones								
amplitud de onda a	int2	58,92 (24)	70,76 (24,3)	58,85 (26,6)	0,46	0,0001	0,13	0,2541
Tiempo implícito de onda a	int2	23,89 (1,3)	24,82 (1,6)	24,66 (1,7)	0,74	<0,0001	-0,46	0,0001
Amplitud de onda b	int2	173,09 (41,6)	203,10 (43)	175,26 (47,1)	0,70	<0,0001	0,02	0,8677
Tiempo implícito de onda b	Int2	48,34 (4,4)	47,63 (4,2)	48,74 (4,6)	-0,12	0,2807	-0,13	0,2676
logk	-	2,23 (0,2)	2,11 (0,2)	2,13 (0,2)	-0,80	<0,0001	0,50	<0,0001

Cabe señalar que todos los valores se ajustan por edad y sexo.

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la « **Vmax** », « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y « **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), «Vmax» se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « int2 » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

15 Para el modelo de predicción de sujetos BP versus control (CT), la regresión logística múltiple identificó un modelo basado en seis parámetros ERG que predijeron mejor si un sujeto tiene BP con una precisión total de 0,93, una sensibilidad del 86%, una especificidad del 87% (ver Tabla 9A) y un OR correspondiente de 43 (ver Tabla 9B). El modelo final (ver modelo 1 en la Tabla 9A se ajustó a la siguiente ecuación:

$$\text{Log}[P(\text{BP})/(1-P(\text{BP}))] = -14,15 + 0,57(\text{sexo}) - 0,002(\text{edad}) + 1,46(\text{phBlat}) - 1,24(\text{scAlat}) - 0,03(\text{scBamp}) + 0,17(\text{scBlat}) + 0,04(\text{phBamp}) - 0,55(\text{phAlat})$$

en la que:

20 sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón; phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (3-int);
 scAlat = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2);
 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m²(int2);
 scBlat = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2);
 phBamp = amplitud de onda b de conos, respuesta máxima pico (Vmax);
 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, promedio de tres intensidades (3-int).

El modelo de predicción de sujetos **SZ versus BP** identificó cuatro parámetros de ERG (amplitud de onda a de conos, tiempo implícito de onda a de bastones (int2), amplitud de onda b de bastones y tiempo implícito de onda a de bastones (Vmax)). El modelo presentó una precisión de 0,83, una sensibilidad de 78%, una especificidad de 76% (ver modelo 7 en la Tabla 9A) y un OR correspondiente de 11 (ver Tabla 9C). El modelo final (modelo 7 en la Tabla 9A) se ajustó a la siguiente ecuación:

$$\text{Log}[P(\text{SZ})/(1-P(\text{SZ}))] = -4,26 - 0,91(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) - 0,18(\text{phAamp}) + 0,08(\text{scAlat}) + 0,01(\text{scBamp}) + 0,22(\text{scAlat})$$

en la que:

- phAamp = amplitud de onda a de conos, promedio de tres intensidades (3-int)
- scAlat = tiempo implícito de onda a de bastones, respuesta máxima pico (Vmax)
- scBamp = amplitud de onda b de bastones, respuesta máxima pico (Vmax)
- scAlat = tiempo implícito de onda a de bastones, intensidad de flash de 1 cd x s/m² (int2)

La Tabla 9A también muestra que otros modelos que incluyen menos parámetros de ERG (estrictamente 1, o exactamente 2 o 3 o 4) también pueden predecir sujetos BP versus controle o con SZ, pero generalmente con menor precisión.

Tabla 9A: Estimaciones de parámetros de la regresión logística múltiple para predecir el grupo

Parámetro(Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI 95%				
BP Vs CT						
<i>Mejor modelo de regresión logística múltiple (modelo 1)</i>			0,52	0,93 (FIG. 2B)	86%	87%
intercepción	-14,15	[-26,2;-2,8]				
edad	-0,002	[-0,04; 0,04]				
Sexo ^b	0,57	[0,19; 0,97]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	1,46	[1,08; 1,90]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-1,24	[-1,69;-0,83]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	-0,03	[-0,04;-0,02]				
tiempo implícito de onda b de bastones (int2)	0,17	[0,06; 0,28]				
amplitud de onda b de conos (Vmax)	0,04	[0,01; 0,06]				
tiempo implícito de onda a de conos (3-int)	-0,55	[-0,99;-0,14]				
Modelos de regresión logística simple						
Modelo 2a intercepción	1,01	[-0,26; 2,31]	0,08	0,66	64%	62%
edad	0,01	[-0,01; 0,04]				
Sexo ^b	0,48	[0,25; 0,73]				
amplitud de onda a de conos (Vmax)	-0,06	[-0,11;-0,03]				
Modelo 2b intercepción	8,86	[5,2; 12,73]	0,13	0,71	66%	67%

ES 2 744 833 T3

(continuación)

Parámetro(Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI 95%				
BP Vs CT						
edad	0,02	[0;0,05]				
Sexo ^b	0,37	[0,13; 0,62]				
tiempo implícito de onda a de conos (3-int)	-0,67	[-0,95;- 0,41]				
Modelo 2c intercepción	1,49	[-0,17; 3,19]	0,07	0,66	61%	66%
edad	0,00	[-0,02; 0,03]				
Sexo ^b	0,54	[0,29; 0,79]				
amplitud de onda b de conos (3-int)	-0,02	[-0,03;0]				
Modelo 2d intercepción	-35,34	[-44,7;- 26,9]	0,31	0,83	75%	75%
edad	-0,04	[-0,07;- 0,01]				
Sexo ^b	0,56	[0,28; 0,84]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	1,16	[0,88; 1,47]				
Modelo 2e intercepción	1,50	[0,15; 2,9]	0,10	0,68	60%	66%
edad	0,00	[-0,03; 0,02]				
Sexo ^b	0,50	[0,26; 0,75]				
amplitud de onda a de bastones (int2)	-0,02	[-0,03;- 0,01]				
Modelo 2f intercepción	13,62	[8,89; 18,73]	0,16	0,74	70%	69%
edad	0,03	[0,01; 0,06]				
Sexo ^b	0,32	[0,07; 0,57]				
tiempo implícito de onda a de bastones-0,61 (int2)		[-0,83;- 0,41]				
Modelo 2g intercepción	2,98	[1,44; 4,61]	0,15	0,74	70%	68%
edad	0,01	[-0,02; 0,04]				
Sexo ^b	0,66	[0,4; 0,94]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	-0,02	[-0,02;- 0,01]				

ES 2 744 833 T3

(continuación)

Parámetro(Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI 95%				
BP Vs CT						
Modelo 2h						
intercepción	-0,98	[-2,56; 0,57]	0,05	0,63	60%	61%
edad	0,00	[-0,02; 0,03]				
Sexo ^b	0,46	[0,23; 0,7]				
tiempo implícito de onda b de bastones (Vmax)	0,01	[-0,01; 0,03]				
Modelo sobre la base de 2 parámetros de ERG (Modelo 3)^c						
intercepción	-21,90	[-32,21;-12,37]	0,43	0,89	79%	81%
edad	-0,01	[-0,05; 0,02]				
Sexo ^b	0,42	[0,11; 0,73]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	1,39	[1,06; 1,75]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-0,90	[-1,19;-0,63]				
Modelo sobre la base de 3 parámetros de ERG (Modelo 4)^c						
intercepción	-7,30	[-19,22; 4,37]	0,48	0,92	82%	87%
edad	-0,02	[-0,06; 0,02]				
Sexo ^b	0,48	[0,15; 0,83]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	1,34	[1,01; 1,73]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-1,30	[-1,69;-0,96]				
amplitud de onda a de bastones (int2)	-0,05	[-0,07;-0,03]				
Modelo sobre la base de 4 parámetros de ERG (Modelo 5)^c						
intercepción	-14,07	[-25,57;-3,1]	0,50	0,92	84%	87%
edad	0,00	[-0,04; 0,04]				
Sexo ^b	0,65	[0,29; 1,02]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-0,89	[-1,25;-0,56]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	-0,02	[-0,03;-0,01]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	1,49	[1,13; 1,92]				

(continuación)

Parámetro(Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI 95%				
BP Vs CT						
Tiempo implícito de onda a de conos (3-int)	-0,55	[-0,96;-0,15]				
<i>Modelo basado en 5 parámetros ERG (Modelo 6)^c</i>						
Intercepción	-	16,42	0,51	0,93	85%	88%
edad		0,01				
Sexo ^b		0,54				
Amplitud de onda b de conos (Vmax)		0,03				
Tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-0,92	[-1,28;-0,59]				
Amplitud de onda b de bastones (int2)	-0,03	[-0,04;-0,02]				
Tiempo implícito de onda a de conos (3-int)	-0,54	[-0,96;-0,14]				
Tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	1,53	[1,16;1,96]				
SZ Vs BP						
Mejor modelo de regresión logística múltiple (Modelo 7)			0,31	0,83 (FIG,2C)	78%	76%
intercepción	-4,26	[-9,08;0,42]				
edad	-0,04	[-0,07;-0,01]				
Sexo ^b	-0,91	[-1,21;-0,61]				
amplitud de onda a de conos (3-int)	-0,18	[-0,24;-0,11]				
Tiempo implícito de onda a de bastones (Vmax)	0,08	[0,01;0,16]				
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	0,01	[0,003;0,02]				
Tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	0,22	[0,01;0,44]				
<i>Modelos de la regresión logística múltiple</i>						
Modelo 8a						
Intercepción	3,81	[2,16;5,56]	0,25	0,80	75%	70%
edad	-0,02	[-0,05;0,01]				
sexo ^b	-0,92	[-1,2;-0,65]				
amplitud de onda a de conos (3-int)	-0,15	[-0,21;-0,1]				
Modelo 8b						

ES 2 744 833 T3

(continuación)

SZ Vs BP						
intercepción	-4,89	[-8,44;-1,49]	0,19	0,75	78%	66%
edad	-0,03	[-0,05;0]				
Sexo ^b	-0,87	[-1,14;-0,61]				
tiempo implícito de onda a de conos (3-int)	0,40	[0,15;0,66]				
Modelo 8c						
intercepción	2,57	[0,85;4,34]	0,19	0,77	75%	62%
edad	-0,03	[-0,06;0]				
Sexo ^b	-0,80	[-1,08;-0,54]				
amplitud de onda b de conos (int1)	-0,02	[-0,04;-0,01]				
Modelo 8d						
intercepción	-9,38	[-15,1;-3,95]	0,20	0,76	79%	
edad	-0,03	[-0,06;-0,01]				
Sexo ^b	-0,82	[-1,09;-0,55]				
tiempo implícito de onda b de conos (int1)	0,36	[0,16;0,57]				
Modelo 8e						
intercepción	0,20	[-1,09;1,49]	0,16	0,73	81%	60%
edad	-0,01	[-0,04;0,01]				
Sexo ^b	-0,91	[-1,17;-0,65]				
amplitud de onda a de bastones (Vmax)	0,00	[-0,02;0,03]				
Modelo 8f						
intercepción	-7,62	[-12,05;-3,5]	0,21	0,77	78%	64%
edad	-0,03	[-0,06;-0,01]				
Sexo ^b	-0,81	[-1,09;-0,55]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	0,36	[0,18;0,56]				
Modelo 8g						
intercepción	0,42	[-1,13;1,97]	0,16	0,73	81%	60%
edad	-0,01	[-0,04;0,01]				
Sexo ^b	-0,90	[-1,17;-0,64]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	0,00	[-0,01;0,01]				

(continuación)

SZ Vs BP						
Modelo 8h						
intercepción	-1,05	[-3,68; 1,59]	0,17	0,74	81%	60%
edad	-0,02	[-0,04; 0,01]				
Sexo ^b	-0,89	[-1,16;-0,63]				
tiempo implícito de onda b de bastones (int2)	0,03	[-0,02; 0,09]				
<i>Modelo sobre la base de 2 parámetros de ERG (Modelo 9)^c</i>						
intercepción	0,64	[-1,75; 3,04]	0,29	0,82	77%	72%
edad	-0,03	[-0,06;0]				
Sexo ^b	-0,86	[-1,15;-0,58]				
tiempo implícito de onda a de bastones (Vmax)	0,13	[0,06; 0,2]				
amplitud de onda a de conos (3-int)	-0,15	[-0,21;-0,1]				
<i>Modelo sobre la base de 3 parámetros de ERG (Modelo 10)^c</i>						
intercepción	-6,01	[-11,13;-1,1]	0,30	0,83	77%	75%
edad	-0,04	[-0,07;-0,01]				
Sexo ^b	-0,95	[-1,26;-0,65]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	0,38	[0,18; 0,58]				
amplitud de onda a de conos (3-int)	-0,18	[-0,25;-0,12]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	0,01	[0;0,02]				

Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariable

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la “ **Vmax** », « **int1** » corresponden a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y “ **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), «Vmax » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « int2 » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

^b Mujer=1 y varón=0

^c Cuando fue posible más de un modelo se basa en el mismo número de parámetros ERG, solo se presenta el modelo que proporcionó la mayor precisión según las AUC

Tabla 9B: Predicción de casos BP versus controles

Según lo predicho por las ERG	Muestra del grupo		
	BP	CT	
BP	130 (86%)	19 (13%)	
CT	21 (14%)	131 (87%)	
Total	151	150	OR=43

Tabla 9C: Predicción de casos SZ versus BP

Según lo predicho por las ERG	Muestra del grupo		
	SZ	BP	
SZ	117 (78%)	36 (24%)	
BP	33 (22%)	115 (76%)	
Total	150	151	OR=11

Ejemplo 5: Perfil de ERG en pacientes con depresión mayor (MDD)

5 Los resultados basados en un grupo de 21 sujetos con MDD se presentan en la Tabla 10. La comparación univariante de pacientes con MDD con los controles, en cada uno de los parámetros ERG muestra que dos parámetros ERG distinguieron significativamente a estos dos grupos con valores de p por debajo de 0,01 (amplitud de onda a de bastones, ES=0,72, p=0,002; y amplitud de onda b de bastones, ES=0,64, p=0,007), y otros dos parámetros ERG, amplitud de onda a de conos y tiempo implícito de onda b de bastones, que muestran un valor p por debajo de 0,05. Cuando se compararon los MDD con los sujetos BP, nuevamente dos parámetros ERG mostraron diferencias con valores p inferiores a 0,01 (tiempo implícito de onda b de conos, ES=-0,71, p=0,003; tiempo implícito de onda a de bastones, ES=0,63, p=0,008). Al comparar sujetos con MDD con SZ, un parámetro ERG alcanzó un nivel significativo (tiempo implícito de onda b de conos, ES = -0,58, p = 0,013), y se observaron tres tamaños de efectos importantes por encima de 0,4, lo que sugiere que se podrían ver otras diferencias significativas en una muestra más grande. El modelo de predicción basado en la regresión múltiple no fue posible debido a la pequeña muestra de sujetos MDD (N = 21).

10

15

Tabla 10: Comparación intergrupo entre (i) MDD y CT, (ii) MDD y BP, y (iii) MDD y SZ para los 8 parámetros de ERG (ajustados por sexo y edad)

Parámetros ERG	Intensidad de flash ^a	MDD (N=21)	Media (SD)			Efecto de tamaño (valor p)		
			CTL(N=187)	MDD/CT	MDD/BP	MDD/SZ		
Conos								
amplitud de onda a	3-int	19,15 (5,1)	24,15 (5,3)	0,48 (0,042)	-0,12 (0,604)	0,45 (0,056)		
tiempo implícito de onda a	int1	16,04 (1,6)	15,69 (1,3)	-0,01 (0,955)	0,13 (0,579)	0,18 (0,431)		
amplitud de onda b	Vmax	82,43 (18,4)	91,38 (17,0)	0,11 (0,624)	0,27 (0,240)	0,45 (0,055)		
tiempo implícito de onda b	3-int	32,3 (1,5)	31,28 (1,1)	-0,36 (0,128)	-0,71 (0,003)	-0,58 (0,013)		
Bastones								
amplitud de onda a	int1	47,31 (23,6)	70,08 (25,6)	0,72 (0,002)	-0,16 (0,501)	-0,41 (0,079)		
tiempo implícito de onda a	int2	25,02 (1,8)	24,60 (1,4)	0,02 (0,947)	0,63 (0,008)	0,08 (0,723)		
amplitud de onda b	int1	174,5 (42,6)	199,50 (40,8)	0,64 (0,007)	0,18 (0,436)	0,13 (0,569)		
tiempo implícito de onda b	int2	48,84 (6,5)	47,55 (5,6)	0,26 (0,025)	-0,23 (0,323)	-0,26 (0,275)		

Cabe señalar que todos los valores se ajustan por edad y sexo.

^a En la ERG fotópica, la respuesta máxima pico corresponde a «Vmax», «int1» corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y «3-int» corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), «Vmax» se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y «int2» se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

Ejemplo 6: Perfil de ERG en descendientes (trastornos mentales)

Los descendientes jóvenes no afectados (HR) de alto riesgo de padres afectados por SZ o BP fueron el objetivo en familias multigeneracionales bien caracterizadas del este de Quebec (Maziade, 2005). Se enrolaron cincuenta y dos sujetos HR. Se seleccionó una muestra de sujetos de control sanos no relacionados, equilibrados por edad y sexo, de la misma población. Los autores compararon la descendencia HR con los sujetos de control en cada uno de los ocho parámetros ERG por medio de ANCOVA (análisis univariante; ver Tabla 11). Para abordar el posible efecto de la falta de independencia entre las observaciones debido a que algunos de los descendientes eran hermanos, se realizó un modelado multinivel utilizando la evaluación grupal (HR versus CT) como primer nivel y los hermanos anidados en el grupo como segundo nivel aleatorio. En este modelo multinivel (Goldstein, 1998), también se ajustaron la edad y el sexo. Este análisis univariante reveló que cuatro parámetros ERG (amplitud de onda a de bastones, ES=-0,59, p=0,003; tiempo implícito de onda a de bastones, ES=0,55, p=0,005; amplitud de onda b de bastones, ES=-0,7, p=0,0006; tiempo implícito de onda b de bastones, ES=0,68, p=0,0006) distinguió significativamente estos dos grupos.

Tabla 11: Comparación de 52 HR de pacientes SZ o BP con 57 controles en los parámetros de ERG

Parámetros de ERG ^a	Media (SD)				Tamaño de efecto	Valor p	
	Intensidad de flash ^b 52 HR		57 CT				
Conos							
amplitud de onda a	int1	14,84	(4)	16,65	(5,4)	-0,31	0,1086
tiempo implícito de onda a	vmax	14,27	(1,2)	14,42	(1,2)	-0,11	0,5759
Bastones							
amplitud de onda b	int1	81,30	(16,6)	83,58	(21,6)	-0,13	0,5007
tiempo implícito de onda b	int1	27,79	(1)	27,31	(0,8)	0,46	0,0200
Bastones							
amplitud de onda a	int2	61,36	(26)	77,32	(21)	-0,59	0,0032
tiempo implícito de onda a	int2	23,88	(2)	22,90	(1,1)	0,55	0,0054
amplitud de onda b	int2	165,77	(35,8)	192,77	(33,6)	-0,70	0,0006
tiempo implícito de onda b	vmax	70,07	(10,5)	63,32	(7,7)	0,68	0,0006

^a Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariables

^b En la ERG fotópica, la respuesta máxima pico corresponde a la “ **Vmax** », « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y “ **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), « **Vmax** » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) e « **int2** » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

El modelo de predicción (utilizando regresión logística múltiple) identificó un modelo basado en tres parámetros ERG que predicen mejor si un sujeto es HR con una precisión general de 0,86, una sensibilidad de 71%, una especificidad de 74% (ver modelo 1 en la Tabla 12A) y un OR correspondiente de 7 (ver Tabla 12B). La Tabla 12A también muestra que otros modelos que incluyen menos parámetros ERG (estrictamente 1, o exactamente 2) posiblemente pueden predecir sujetos HR versus control, pero con menor precisión.

Tabla 12A: Estimaciones de parámetros de la regresión logística múltiple para predecir descendencia HR en sujetos control

Parámetro (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI 95%				
<i>Mejor modelo de regresión logística múltiple (modelo 1)</i>						
intercepción	-16,35	[-27,5; -6,60]	0,36	0,86	71%	74%
edad	0,20	[0,10; 0,31]				
Sexo ^b	0,36	[-0,18; 0,94]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	- 0,05	[-0,07; -0,03]				

ES 2 744 833 T3

(continuación)

Parámetro (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI de 95%				
tiempo implícito de onda b de conos (Vmax)	0,50	[0,19; 0,85]				
amplitud de onda b de conos (Vmax)	0,07	[0,02; 0,12]				
<i>Modelos de regresión logística simple</i>						
Modelo 2a						
intercepción	-1,45	[-3,49; 0,49]	0,17	0,73	67%	72%
edad	0,14	[0,07; 0,22]				
Sexo ^b	0,22	[-0,22; 0,67]				
amplitud de onda a de conos (int1)	-0,09	[-0,19; 0,01]				
Modelo 2b						
intercepción	-3,74	[-8,04; -0,45]	0,14	0,72	63%	67%
edad	0,13	[0,06; 0,21]				
Sexo ^b	0,07	[-0,34; 0,48]				
tiempo implícito de onda a de conos (int1)	0,07	[-0,15; 0,34]				
Modelo 2c						
intercepción	-1,86	[-4,9; 1,06]	0,14	0,72	63%	68%
edad	0,13	[0,06; 0,21]				
Sexo ^b	0,16	[-0,31; 0,64]				
amplitud de onda b de conos (int1)	-0,01	[-0,04; 0,02]				
Modelo 2d						
intercepción	-20,38	[-35,1; -7,17]	0,19	0,76	69%	68%
edad	0,13	[0,06; 0,21]				
Sexo ^b	0,20	[-0,23; 0,65]				
tiempo implícito de onda b de conos (int1)	0,64	[0,16; 1,17]				
Modelo 2e						
intercepción	-0,75	[-2,67; 1,16]	0,22	0,77	63%	70%
edad	0,15	[0,07; 0,23]				
Sexo ^b	0,29	[-0,16; 0,75]				

(continuación)

(continuación)						
<hr/>						
Modelo 2e						
amplitud de onda a de bastones (int2)	-0,03	[-0,05; -0,01]				
<hr/>						
Modelo 2f						
Intercepción	-11,56	[-19,9; -4,93]	0,20	0,76	65%	74%
edad	0,14	[0,06; 0,22]				
Sexo ^b	0,09	[-0,33; 0,52]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	0,38	[0,10; 0,73]				
<hr/>						
Modelo 2g						
intercepción	0,86	[-1,63; 3,49]	0,24	0,79	75%	77%
edad	0,15	[0,07; 0,23]				
Sexo ^b	0,29	[-0,16; 0,75]				
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	-0,03	[-0,04; -0,01]				
<hr/>						
Modelo 2h						
intercepción	-8,47	[-12,9; -4,77]	0,23	0,79	71%	75%
edad	0,13	[0,06; 0,21]				
Sexo ^b	0,13	[-0,30; 0,57]				
tiempo implícito de onda b de bastones (Vmax)	0,09	[0,04; 0,15]				
<hr/>						
<i>Modelo sobre la base de 2 parámetros de ERG(modelo 3)^c</i>						
intercepción	-5,72	[-10,2; -1,35]	0,33	85	77%	82%
edad	0,14	[0,06; 0,23]				
Sexo ^b	0,35	[-0,13; 0,85]				
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	-0,03	[-0,04; -0,01]				
tiempo implícito de onda b de bastones (Vmax)	0,10	[0,05; 0,16]				

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la « **Vmax**», «**int1** » corresponde a una intensidad fijada de 7,5 cd x s/m² y « **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica),

«**Vmax**» se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « **int2** » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

^b Mujer=1 y varón=0

^c Cuando fue posible más de un modelo se basa en el mismo número de parámetros ERG, solo se presenta el modelo que proporcionó la mayor precisión de acuerdo con la AUC.

Tabla 12B: Predicción de descendencia HR versus sujetos control

Según lo predicho por las ERG	Muestra del grupo		
	HR	CT	
HR	37 (71%)	15 (26%)	
CT	15 (29%)	42 (74%)	
Total	52	57	OR=7

Ejemplo 7: perfil SZ y BP en pacientes con 5 años o menos de duración de la enfermedad

- 5 Una cuestión importante en la práctica psiquiátrica moderna sigue siendo que el clínico obtenga un diagnóstico confiable para su paciente: durante los primeros años después de la incidencia de la enfermedad, la presentación de la enfermedad hace que el diagnóstico sea difícil de establecer. Debido a que las decisiones de tratamiento dependen del diagnóstico, tales dificultades tienen un impacto en el pronóstico y la orientación del tratamiento del paciente.
- 10 Por lo tanto, se aplicó el mismo enfoque a pacientes más jóvenes, que tienen duraciones de enfermedad más cortas (≤ 5 años), es decir, reducir el período de enfermedad cuando el profesional de salud mental necesita la mayor ayuda para determinar el tratamiento adecuado del paciente. La Tabla 13 muestra una comparación de los ocho parámetros de ERG por medio de ANCOVA (análisis univariante) en 37 pacientes SZ con 5 años o menos de duración de la enfermedad y 37 controles apareados por edad.

Tabla 13: Comparación de parámetros de ERG en 37 pacientes SZ con 5 años o menos de duración de la enfermedad y 37 controles apareados por edad

Parámetros de ERG	Intensidad flash ^a	Media (SD)		Tamaño efecto	deValor p
		37 SZ	37 CT		
<i>Conos</i>					
amplitud de onda a*	int1	11,62 (5,3)	16,52 (4,6)	1,07	<0,0001
tiempo implícito de onda a	int1	14,58 (1,8)	15,68 (1,5)	0,70	0,0035
amplitud de onda	3-int	84,35(22,8)	91,27 (19,5)	0,35	0,1347
tiempo implícito de onda b	3-int	32,47 (1,5)	30,81 (1,2)	-1,32	<0,0001
<i>Bastones</i>					
amplitud de onda a	int2	62,66(30,2)	75,37 (25,7)	0,49	0,0391
tiempo implícito de onda a	deVmax	28,36(4,1)	30,58 (3,5)	0,62	0,0090
amplitud de onda b	Vmax	142,18(45,3)	161,73(38,5)	0,50	0,0343
tiempo implícito de onda b	de int2	47,37 (5,1)	45,82 (4,4)	-0,35	0,1345

Cabe señalar que solo el sexo se incluye como covariable en los modelos, ya que los controles se aparean para SZ por edad.

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la “ **Vmax** », « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y “ **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica),

«**Vmax**» se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « **int2** » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

* Este parámetro ERG mostró diferencias significativas entre SZ y CT, y SZ y BP en Balogh et al. (2008)

5 El modelo de predicción (usando regresión logística múltiple) identificó un modelo basado en cinco parámetros ERG que predicen mejor si un sujeto es SZ con una precisión general de 0,99, una sensibilidad de 95%, una especificidad de 92% (ver modelo 1 en la Tabla 14A) y un OR correspondiente de 198 (ver Tabla 14B). La Tabla 14A también muestra que otros modelos que incluyen menos parámetros ERG pueden predecir sujetos SZ versus control, pero con menor precisión.

Tabla 14A: Estimaciones de parámetros de la regresión logística múltiple para predecir pacientes SZ con 5 años o menos de duración de enfermedad

Parámetro (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI de 95%				
SZ con 5 años de o menos de duración de enfermedad versus CT apareados						
<i>Mejor modelo de regresión logística múltiple (modelo 1)</i>			0,65	0,99	95%	92%
			-	(. 10)FIG		
intercepción	-51,58	18,1]				
Sexo ^b	-0,17	[-2,0; 1,54]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	8,54	[4,51; 15,3]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-4,03	[-7,6;-1,96]				
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	-0,11	[-0,21;-0,05]				
tiempo implícito de onda b de conos (int1)	-3,96	[-7,22;-1,74]				
amplitud de onda b de conos (3-int)	0,09	[0,02;0,21]				
<i>Modelos de regresión logística simple</i>						
Modelo 2a						
intercepción	3,29	[1,34;5,64]	0,29	0,82	76%	78%
Sexo ^b	-0,60	0,09]				
amplitud de onda a de conos (int1)*	-0,27	[-0,43;-0,13]				
Modelo 2b						
		[2,16;				
intercepción	7,42	13,62]	0,19	0,73	89%	51%
Sexo ^b	-0,97	[-1,8;-0,31]				
tiempo implícito de onda a de conos;-(int1)	-0,52	[-0,93;0,17]				
Modelo 2c						
intercepción	1,35	[-1,01;3,79]	0,11	0,71	73%	57%
Sexo ^b	-0,54	[-1,26;0,11]				
amplitud de onda b de conos (3-int)	-0,02	[-0,05;0,01]				
Modelo 2d						
intercepción	-37,17	[-57,83;-21,06]	0,36	0,85	76%	78%
Sexo ^b	-0,29]	[-1,09;0,44]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	1,16	[0,65;1,82]				
Modelo 2e						
intercepción	0,76	[-0,61;2,19]	0,13	0,72	70%	51%

ES 2 744 833 T3

(continuación)

Modelo 2e						
Sexo ^b		[-1,26; 0,08]				
amplitud de onda a de bastón (Vmax)	-0,55 -0,05					
		[-0,11;0]				
Modelo 2f						
intercepción	6,07	[1,19; 12,13]	0,17	0,73	70%	51%
Sexo ^b	-0,78	[-1,48; 0,17]				
tiempo implícito de onda a de bastones (Vmax)	-0,22	[-0,42;- 0,06]				
Modelo 2g						
intercepción	1,82	[-0,31; 4,16]	0,14	0,72	70%	57%
Sexo ^b	-0,63	[-1,32; 0,02]				
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	-0,01	0,03;0]				
Modelo 2h						
intercepción	-4,71	[11,06; 0,77]	0,11	0,68	73%	46%
Sexo ^b	-0,61	[-1,31; 0,01]				
tiempo implícito de onda b de bastones (int2)	0,09	[-0,02; 0,23]				
<i>Modelo sobre la base de 2 parámetros de ERG (Modelo 3)^c</i>						
intercepción	-34,88	[-58,3; 16,64]	0,45	0,89	81%	86%
Sexo ^b	-0,37	[-1,27; 0,43]				
Tiempo implícito de onda a de bastones (Vmax)	-0,40	[-0,75;- 0,14]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	1,47	[0,83;2,33]				
<i>Modelo sobre la base de 3 parámetros de ERG (Modelo 4)^c</i>						
intercepción	-24,84	[-51,38;- 3,88]	0,54	0,94	84%	89%
Sexo ^b	-0,03	[-1,03; 0,94]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-1,67	[-2,83;- 0,84]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	-0,03	[0,06;- 0,01]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	2,24	[1,3;3,66]				
<i>Modelo sobre la base de 4 parámetros de ERG (Modelo 5)^c</i>						
intercepción	-25,53	[-53,57;- 3,68]	0,58	0,97	86%	95%
Sexo ^b	-0,67	[-2,23; 0,58]				

(continuación)

Modelo sobre la base de 4 parámetros de ERG (Modelo 5) ^c		
tiempo implícito de onda a de conos (int1)	-0,67	0,16]
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	-1,52	0,66]
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	-0,04	0,01]
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	2,46	[1,37;4,11]

Cabe señalar que solo el sexo se incluye como covariable en los modelos, ya que los controles se aparean por edad para SZ con cinco años o menos de enfermedad.

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la « **Vmax** », « **int1** » corresponde a una intensidad fijada de 7,5 cd x s/m² y « **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), « **Vmax** » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « **int2** » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

^b Mujer=1 y varón=0

^c Cuando fue posible más de un modelo se basa en el mismo número de parámetros ERG, solo se presenta el modelo que proporcionó la mayor precisión de acuerdo con la AUC.

* Este parámetro ERG mostró diferencias significativas entre SZ y CT, y SZ y BP en Balogh et al. (2008)

Tabla 14B. Predicción de SZ con 5 años o menos de duración de la enfermedad versus controles apareados

Según lo predicho por las ERG	Muestra del grupo		
	SZ	CT	
SZ	35 (95%)	3 (8%)	
CT	2 (5%)	34 (92%)	
Total	37	37	OR=198

5

Incidentalmente, en enfoque en esta submuestra de pacientes con duraciones más cortas de la enfermedad mejoró el modelo para la predicción de SZ con una AUC de 0,99, una sensibilidad de 95%, una especificidad de 92% y un OR de 198.

10 Las comparaciones univariadas de los 37 pacientes con SZ y 35 BP con una evolución de la enfermedad de 5 años o menos, en cada uno de los ocho parámetros ERG se muestran en la Tabla 15. La amplitud de la onda a de conos y la la amplitud de onda a de bastones distinguen significativamente a los pacientes SZ con cinco años o menos de evolución de la enfermedad de los CT con un valor p inferior a 0,0063 y 0,01 respectivamente (ES = 0,95, p = 0,0002 y ES = 0,65, p = 0,0071 respectivamente).

15

Tabla 15. Comparación de parámetros de ERG en los 37 pacientes SZ y 35 BP con 5 años o menos de duración de la enfermedad

parámetros de ERG	Intensidad flash ^a	Media (SD)		Tamaño de efecto	Valor p
		37 SZ	35 BP		
Conos					
Amplitud de onda a*	int1	11,58 (5,4)	16,78 (4,6)	0,95	0,0002
tiempo implícito de onda a	int1	14,5 (1,8)	15,42 (1,5)	0,52	0,0315
amplitud de onda b	3-int	71,38 (23,6)	82,66 (19,9)	0,47	0,0494
tiempo implícito de onda b	3-int	28,81 (1,5)	28,28 (1,3)	-0,35	0,1464

(continuación)

Bastones		53,21 (31,8)	74,31 (26,9)	0,65	0,0071
amplitud de onda a	int2				
tiempo implícito de onda a	Vmax	23,94 (2)	23,62 (1,7)	-0,16	0,4964
amplitud de onda b	Vmax int2	133,41 (45,3)	153,6 (38,3)	0,44	0,0666
tiempo implícito de onda b		75,16 (14,9)	67,09 (12,6)	-0,54	0,0263

Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariables

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la « **Vmax** », « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y « **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), « **Vmax** » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « **int2** » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

* Este parámetro ERG mostró diferencias significativas entre SZ y CT, y SZ y BP en Balogh et al. (2008)

5 El modelo de predicción (usando regresión logística múltiple) identificó un modelo basado en dos parámetros ERG que predicen menor si un sujeto es SZ versus BP con una precisión general de 0,94, una sensibilidad de 95%, una especificidad de 80% (ver modelo 1 en la Tabla 16A) y un OR correspondiente de 70 (ver Tabla 16B). La Tabla 16A también muestra que otros modelos, que incluyen menos parámetros ERG menos pueden predecir sujetos SZ versus BP, pero con menor precisión.

Tabla 16A. Estimaciones de parámetros de la regresión logística múltiple para predecir SZ versus BP con 5 o menos años de duración de enfermedad

Parámetro (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI de 95%				
SZ versus BP con 5 años o menos de duración de enfermedad						
<i>Mejor modelo de regresión logística múltiple (modelo 1)</i>						
intercepción	5,31	[0,67; 10,51]	0,52	0,94 (Figura 11)	95%	80%
edad	-0,20	[-0,36; 0,09]				
Sexo ^b	-1,37	[-2,35; 0,56]				
amplitud de onda a de conos		[-0,62; -				
(int1)	-0,36	0,16]				
tiempo implícito de onda b de bastones (Vmax)	0,08	[0,01;0,15]				
Modelos de regresión logística simple						
Modelo 2a						
intercepción	7,61	[3,88; 12,27]	0,48	0,91	89%	89%
edad	0,13 -	[-0,22; 0,05]				
Sexo ^b	1,39 -	[-2,26; 0,65]				
amplitud de onda a de conos (int1)*	0,30	[-0,5; -0,13]				

ES 2 744 833 T3

(continuación)

Modelo 2b	-					
Sexo ^b	1,82	[-2,74;-				
	-0,52	1,1]				
tiempo implícito de onda a de conos (int1)		[-1,06;-				
		0,06]				
Modelo 2c						
intercepción	6,73	[2,26;	0,41	0,88	89%	80%
		12,14]				
edad	-0,14	[-0,24;-				
		0,06]				
Sexo ^b	-1,32	[-2,11;-				
		0,64]				
amplitud de onda b de conos (int1)	-0,04	[-0,08;0]				
Modelo 2d						
intercepción	-8,59	[-23,33;	0,39	0,86	84%	83%
		5,32]				
edad	-0,12	[-0,21;-				
		0,05]				
Sexo ^b	-1,42	[-2,19;-				
		0,76]				
tiempo implícito de onda b de conos (int1)	0,42	[-0,09;				
		0,97]				
Modelo 2e						
intercepción	7,20	[3,09;	0,44	0,89	86%	80%
		12,51]				
edad	-0,16	[-0,28;-				
		0,07]				
Sexo ^b	-1,61	[-2,46;-				
		0,91]				
amplitud de onda a de bastones (int2)	-0,04	[-0,08;-				
		0,01]				
Modelo 2f						
intercepción	-0,51	[-9,38;	0,37	0,85	84%	80%
		8,16]				
edad	-0,10	[-0,19;-				
		0,03]				
Sexo ^b	-1,50	[-2,27;-				
		0,85]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	0,14	[-0,23;				
		0,54]				
Modelo 2g						
intercepción	6,20	[2,22;	0,41	0,88	89%	83%
		10,88]				
edad	-0,13	[-0,22;-				
		0,05]				
Sexo ^b	-1,64	[-2,5;-				
		0,95]				
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	-0,02	[-0,04;0]				

(continuación)

Modelo 2h						
intercepción	-0,30	[-3,9;3,24]	0,41	0,87	84%	80%
edad	-0,13	[-0,23;-0,05]				
Sexo ^b	-1,54	[-2,33;-0,88]				
tiempo implícito de onda b de bastones (Vmax)	0,06	[0,01;0,12]				

Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen como covariables en los modelos.

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la “ **Vmax**», « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y “ **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica),

« **Vmax** » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta

(intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « **int2** » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

^b Mujer=1 y varón=0

* Este parámetro ERG mostró diferencias significativas entre SZ y CT, y SZ y BP en Balogh et al. (2008)

5 El modelo para el diagnóstico diferencial mejoró mucho mediante este enfoque con una AUC de 0,94, una sensibilidad del 95%, una especificidad del 80%, correspondiente a un OR de 70 (ver Tabla 16B y curva ROC en la Figura 11).

Tabla 16B. Predicción de SZ versus BP con 5 años o menos de duración de la enfermedad

Según lo predicho por las ERG	Muestra del grupo		
	SZ	BP	
SZ	35 (95%)	7 (20%)	
BP	2 (5%)	28 (80%)	
Total	37	35	OR=70

10 Los resultados anteriores muestran que el diagnóstico de SZ y BP se puede mejorar enfocando el análisis en sujetos que tienen una duración más corta de la enfermedad (≤ 5 años), que es el período de la enfermedad cuando el profesional de la salud mental necesita la mayor ayuda para determinar el tratamiento adecuado del paciente.

Ejemplo 8: Perfil de ERG y respuesta al litio en pacientes BP

15 La Tabla 17 muestra un análisis univariante en cada parámetro ERG que compara respondedores buenos versus malos a la medicación con litio. Para los sujetos con BP que toman litio, se observó la diferencia más fuerte entre los que respondedores buenos y malos en el análisis univariante para el tiempo implícito de la onda a de bastones (ES=-0,78, valor p=0,08; ver Tabla 17). Estos resultados univariantes muestran que el modelo de predicción basado en la regresión logística múltiple puede detectar un subconjunto de parámetros ERG que predicen mejor la pertenencia al grupo, como se detalla a continuación.

Tabla 17: Comparación de parámetros de ERG en BP respondedores buenos versus malos al litio

parámetros de ERG	Intensidad flash ^a	Media (SD)		Tamaño de efecto	Valor p
		Buenos (N=38)	respondedoresMalos (N=6)		
Conos					
amplitud de onda a tiempo implícito de onda a	3-int	23,39 (5,3)	20,53 (5,2)	-0,54	0,2255
	int1	16,08 (1,1)	15,46 (1,1)	-0,58	0,1936
amplitud de onda b tiempo implícito de onda b	3-int	82,24 (17,2)	82,4 (16,8)	0,01	0,9826
	Vmax	32,62 (2,4)	33,6 (2,4)	0,40	0,3648

20

(continuación)

Bastones					
amplitud de onda a	int2	51,33 (25,4)	56,65 (24,9)	0,21	0,6357
tiempo implícito de onda a	int2	24,29 (1,8)	22,91 (1,7)	-0,78	0,0845
amplitud de onda b	Vmax	146,59 (31,7)	133,15 (31)	-0,43	0,3381
tiempo implícito de onda b	int2	49,04 (4,5)	47,73 (4,4)	-0,29	0,5102

Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariables

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la « **Vmax** », « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y « **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), « **Vmax** » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « **int2** » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

5 El modelo de predicción (usando regresión logística múltiple) identificó un modelo sobre la base de cinco parámetros de ERG que predijo mejor si un sujeto responde bien o mal al litio con una precisión general de 0,97, una sensibilidad de 97%, una especificidad de 50% (ver modelo 10 en la Tabla 18A) y un OR correspondiente de 37 (ver Tabla 18B). La Tabla 18A también muestra que otros modelos que incluyen menos parámetros ERG pueden predecir respondedores buenos versus malos a litio, pero con menor precisión.

Tabla 18A: Estimaciones de parámetros de la regresión logística múltiple para predecir una respuesta buena versus mala litio en pacientes BP

Parámetros de respuesta buena versus mala (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI de 95%				
BP que toma litio sin clozapina						
Mejor modelo de regresión logística múltiple (modelo 10)			0,34	0,97	97%	50%
intercepción	-61,12	[-277; 1787]		(FIG. 3F)		
edad	0,10	[-18,6; 3,00]				
Sexo ^b	3,12	[-101,2; 16,3]				
amplitud de onda a de conos (Vmax)	0,16	[-87,2; 13,85]				
tiempo implícito de onda a de conos (int1)	1,05	[-4,28; 25,15]				
tiempo implícito de onda b de conos (Vmax)	-2,49	[-87,2; 13,85]				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	0,77	[-87,2; 13,85]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	3,17	[-4,07; 23,10]				
Modelos de regresión logística simple						
Modelo 11a						
intercepción	-4,04	[-11,74; 3,08]	0,10	0,80	100%	0%
edad	0,08	[-0,04; 0,22]				
Sexo ^b	0,88	[-0,11; 2,14]				

ES 2 744 833 T3

(continuación)						
Parámetros de respuesta buena versus mala (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI de 95%				
amplitud de onda a de conos (3-int)	0,11	[-0,06; 0,31]				
Modelo 11 b						
intercepción	-6,97	[-20,25; 4,87]	0,09	0,73	17%	100%
edad	0,04	[-0,08; 0,17]				
Sexo ^b	0,91	[-0,07; 2,12]				
tiempo implícito de onda a de conos (int1)	0,45	[-0,32; 1,35]				
Modelo 11 c						
intercepción	-0,52	[-8,08; 7,11]	0,07	0,70	100%	0%
edad	0,06	[-0,05; 0,18]				
Sexo ^b	0,82	[-0,24; 2,09]				
amplitud de onda b de conos (3-int)	0,00	[-0,06; 0,06]				
Modelo 11 d						
intercepción	6,09	[-7,43; 19,45]	0,09	0,77	100%	0%
edad	0,08	[-0,04; 0,22]				
Sexo ^b	0,71	[-0,3; 1,94]				
tiempo implícito de onda b de conos (Vmax)	-0,23	[-0,69; 0,2]				
Modelo 11 e						
intercepción	-2,42	[-9,63; 4,12]	0,08	0,72	100%	0%
edad	0,08	[-0,04; 0,24]				
Sexo ^b	0,90	[-0,11; 2,23]				
amplitud de onda a de bastones (Vmax)	0,04	[-0,06; 0,17]				
Modelo 11 f						
intercepción	-8,09	[-18,95; 1,79]	0,12	0,80	17%	100%
edad	-0,01	[-0,16; 0,14]				
Sexo ^b	1,04	[0; 2,45]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	0,44	[-0,07; 1,04]				
Modelo 11 g						
intercepción	-2,64	[-9,17; 3,65]	0,09	0,75	0%	97%
edad	0,06	[-0,05; 0,18]				

ES 2 744 833 T3

(continuación)

Parámetros de respuesta buena versus mala (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI de 95%				
Sexo ^b	0,68	[-0,33; 1,92]				
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	0,02	[-0,01; 0,05]				
Modelo 11 h						
intercepción	-1,22	[-7,21;4,5]	0,07	0,75	100%	0%
edad	0,05	[-0,07; 0,18]				
Sexo ^b	0,81	[-0,15;2]				
tiempo implícito de onda b de bastones (Vmax)	0,01	[-0,06;0,1]				
Modelo sobre la base de 2 parámetros de ERG^c(Modelo 12)						
		[-10,05;				
intercepción	-2,83	3,41]	0,21	0,86	97%	50%
edad	0,02	[-0,1;0,15]				
sexo	0,34	[-0,79; 1,61]				
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	0,13	[0,03;0,27]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	-0,08	[-0,19;- 0,02]				
Modelo sobre la base de 3 parámetros ERG^c(Modelo 13)						
intercepción	-4,93	[-14,18; 2,24]	0,24	0,89	97%	50%
edad	-0,01	[-0,16; 0,13]				
sexo	0,55	[-0,64; 1,97]				
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	0,14	[0,04;0,28]				
amplitud de onda b de bastones (int2)	-0,09	[-0,2;-0,02]				
tiempo implícito de onda b de bastones (Vmax)	0,15	[-0,11; 0,43]				
Modelo sobre la base de 4 parámetros de ERG^c(Modelo 14)						
intercepción	-38,28	[-105,3;- 2,7]	0,29	0,93	97%	33%
edad	0,06	[-0,13; 0,33]				
sexo	2,24	[0,35;6,16]				
amplitud de onda a de conos (Vmax)	0,16	[-0,01; 0,43]				
tiempo implícito de onda b de conos (Vmax)	-1,58	[-4,29;- 0,32]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	0,70	[0,11;1,56]				

(continuación)

Parámetros de respuesta buena versus mala (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI de 95%				
		[-0,33;				
tiempo implícito de onda b de conos (3-int)	2,14	[0,26;5,96]				

Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariable

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la “ **Vmax** », « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y “ **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), « **Vmax** » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « **int2** » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

^b Mujer=1 y varón=0

^c Cuando fue posible más de un modelo se basa en el mismo número de parámetros ERG, solo se presenta el modelo que proporcionó la mayor precisión de acuerdo con AUC.

Tabla 18B: Predicción de buena respuesta al litio en sujetos BP que no toman clozapina

Según lo predicho por las ERGs	Respuesta observada al tratamiento	
	Buena	Mala
Buena respuesta	97% (37)	50% (3)
Respuesta mala	3% (1)	50% (3)
Total	38	6

OR = 37

5 Ejemplo 9: Perfil de ERG y respuesta a quetiapina en pacientes SZ y BP

La Tabla 19 muestra un análisis univariante en cada parámetro ERG que compara los respondedores buenos versus malos a quetiapina (sin clozapina) en pacientes con SZ y BP. Para los sujetos SZ y BP que toman quetiapina, dos parámetros ERG mostraron diferencias (valores de p por debajo de 0,05) entre los buenos y malos respondedores (tiempo implícito de onda b de conos, ES = -0,73, valor p = 0,04; tiempo implícito de onda a de bastones, ES=-0,76, valor p=0,03; ver Tabla 19). Estos resultados univariantes muestran que el modelo de predicción basado en la regresión logística múltiple puede detectar un subconjunto de parámetros ERG que predicen mejor la pertenencia al grupo, como se detalla a continuación.

Tabla 19: Comparación de parámetros de ERG en SZ y BP respondedores buenos versus malos a quetiapina (sin clozapina)

parámetros de ERG	Intensidad flash ^a	Media (SD)			Valor p
		Buenos respondedores (N=30)	Malos respondedores (N=12)	Tamaño de efecto	
Conos					
amplitud de onda a	3-int	20,49 (5,9)	24,12 (5,8)	0,62	0,0782
tiempo implícito de onda a	3-int	14,58(1,1)	14,02 (1)	-0,53	0,1309
amplitud de onda b	int1	66,12 (19,3)	73,21 (18,9)	0,37	0,2874
tiempo implícito de onda b	int1	29,4(1,1)	28,61 (1,1)	-0,73	0,0389
Bastones					
amplitud de onda a	int2	54,21 (18,5)	60,94 (18,1)	0,36	0,2923
tiempo implícito de onda a	int2	24,05 (1,2)	23,17(1,1)	-0,76	0,0316
amplitud de onda b	int2	170,85 (29,2)	161,45(28,6)	-0,32	0,3506
tiempo implícito de onda b	int2	47,92 (5,1)	49,19 (5)	0,25	0,4663

(continuación)

Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariables

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la « **Vmax**», « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y « **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), «Vmax» se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « int2 » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

5 El modelo de predicción (usando regresión logística múltiple) identificó un modelo basado en cinco parámetros ERG que predicen mejor si un sujeto BP o SZ es un respondedor bueno o malo a la quetiapina con una precisión general de 0,97, una sensibilidad de 97%, una especificidad de 92% (ver modelo 15 en la Tabla 20A) y un OR correspondiente de 319 (ver Tabla 20B). La Tabla 20A también muestra que otros modelos que incluyen menos parámetros ERG pueden predecir SZ y/o BP respondedores buenos o malos a quetiapina, pero con menor precisión.

Tabla 20A: Estimaciones de parámetros de la regresión logística múltiple para predecir una buena o mala respuesta a quetiapina en pacientes SZ y BP

Parámetros de respuesta buena versus mala (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI de 95%				
BP y SZ que toman litio sin clozapina						
<i>Mejor modelo de regresión logística múltiple (modelo 15)</i>						
		[-0,33;	0,54	0,97	97%	92%
intercepción	-69,38	[-160,4; 16,3]			(FIG 3G)	
edad	-0,44	[-1,08; -0,15]				
Sexo ^b	-2,73	[-5,72; 0,84]				
amplitud de onda a de conos (Vmax)	0,69	[0,15; 1,79]				
		[-0,72;-				
amplitud de onda b de conos (int1)	-0,31	0,11]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	4,61	[1,71; 9,94]				
		[0,04;				
amplitud de onda b de bastones (Vmax)	0,15	0,38]				
		[-1,51				
tiempo implícito de onda b de bastones (int2)	-0,66	;- 0,24]				
Modelos de regresión logística simple						
Modelo 16a						
intercepción	4,48	[0,28; 9,45]	0,12	0,71	97%	25%
edad	-0,03	[-0,11; 0,05]				
Sexo ^b	-0,53	[-1,3; 0,18]				

ES 2 744 833 T3

(continuación)

Parámetros de respuesta buena versus mala (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI de 95%				
amplitud de onda a de conos (3-int) Modelo 16b	-0,11	[-0,26; 0,01]				
intercepción	-5,39	[-16,23; 4,46]	0,10	0,70	90%	17%
edad	-0,04	[-0,13; 0,04]				
Sexo ^b	-0,40	[-1,14; 0,31]				
tiempo implícito de onda a de conos (3-int) Modelo 16c	0,57	[-0,13; 1,36]				
intercepción	4,15	[-0,77; 9,74]	0,08	0,67	100%	25%
edad	-0,04	[-0,13; 0,04]				
Sexo ^b	-0,39	[-1,12; 0,31]				
amplitud de onda b de conos (int1) Modelo 16d	-0,02	[-0,06; 0,02]				
intercepción	-13,22	[-32,72; 3,24]	0,12	0,77	90%	42%
edad	-0,07	[-0,17; 0,02]				
Sexo ^b	-0,54	[-1,32; 0,17]				
tiempo implícito de onda b de conos (Vmax) Modelo 16e	0,53	[-0,03; 1,21]				
intercepción	3,86	[-0,75; 9,27]	0,07	0,65	97%	17%
edad	-0,04	[-0,13; 0,04]				
Sexo ^b	-0,46	[-1,19; 0,23]				
amplitud de onda a de bastones (int2) Modelo 16f	-0,02	[-0,06; 0,02]				
intercepción	-21,14	[-46,24; -2,24]	0,19	0,76	93%	33%
edad	-0,08	[-0,2; 0,01]				
Sexo ^b	-0,57	[-1,4; 0,17]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2) Modelo 16g	1,08	[0,21; 2,27]				

ES 2 744 833 T3

(continuación)

Parámetros de respuesta buena versus mala (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI de 95%				
intercepción	-1,74	[-7,49; 3,7]	0,12	0,71	97%	17%
edad	-0,02	[-0,11; 0,06]				
Sexo ^b	-0,69	[-1,54; 0,06]				
amplitud de onda b de bastones (Vmax) Modelo 16h	0,03	[0;0,06]				
intercepción	3,34	[-1,64; 8,98]	0,06	0,70	93%	0%
edad	-0,02	[-0,11; 0,06]				
Sexo ^b	-0,45	[-1,17; 0,24]				
tiempo implícito de onda b de bastones (Vmax) <i>Modelo sobre la base de 2 parámetros de ERG^c(Modelo 17)</i>	-0,02	[-0,09; 0,04]				
intercepción	-23,79	[-49,07;-4,24]	0,26	0,88	97%	67%
edad	-0,09	[-0,2; 0,01]				
sexo	-0,86	[-1,91; 0]				
tiempo implícito de onda b de conos (Vmax)	1,39	[0,46; 2,68]				
tiempo implícito de onda b de bastones (int2) <i>Modelo sobre la base de 3 parámetros de ERG^c(Modelo 18)</i>	-0,33	[-0,66;-0,08]				
intercepción	17,47	[5,63; 32,04]	0,35	0,90	90%	50%
edad	-0,02	[-0,14; 0,09]				
sexo	-1,03	[-2,26;-0,1]				
amplitud de onda a de conos (Vmax)	0,46	[0,15; 0,91]				
tiempo implícito de onda b de bastones (int2)	-0,31	[-0,61;-0,08]				
amplitud de onda a de conos (3-int) <i>Modelo sobre la base de 4 parámetros de ERG^c (Modelo 19)</i>	-0,44	[-0,81;-0,19]				
intercepción	-18,10	[-54,43; 10,8]	0,47	0,95	93%	75%
edad	-0,10	[-0,27; 0,05]				

(continuación)

Parámetros de respuesta buena versus mala (Intensidad flash ^a)	Estimación del parámetro		R2	AUC	Sensibilidad	Especificidad
	Valor	CI de 95%				
sexo	-1,54	[-3,35;-0,34]				
amplitud de onda a de conos (Vmax)	0,57	[0,18;1,19]				
tiempo implícito de onda a de bastones (int2)	1,87	[0,49;3,94]				
tiempo implícito de onda b de bastones (int2)	-0,46	[-0,88;0,18]				
amplitud de onda a de conos (3-int)	-0,47	[-0,86;0,19]				

Cabe señalar que la edad y el sexo se incluyen en todos los modelos como covariable

^a En la ERG fototópica, la respuesta máxima pico corresponde a la “ **Vmax** », « **int1** » corresponde a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² y “ **3-int** » corresponde a un promedio de tres intensidades. Para la función de los bastones (ERG escotópica), « **Vmax** » se refiere a la amplitud de saturación observada en la primera meseta, donde los bastones solo están involucrados en la respuesta (intensidad de flash de 0,1 cd x s/m²) y « **int2** » se refiere a una intensidad de flash de 1 cd x s/m².

^b Mujer=1 y varón=0

^c Cuando fue posible más de un modelo se basa en el mismo número de parámetros ERG, solo se presenta el modelo que proporcionó la mayor precisión de acuerdo con AUC.

Tabla 20B. Predicción de buena respuesta a quetiapina en sujetos SZ y BP que no toman clozapina

Según lo predicho por las ERGs	Respuesta observada al tratamiento	
	Buena	Mala
Buena respuesta	97% (29)	8% (1)
Respuesta mala	3% (1)	92% (11)
Total	30	12

OR = 319

- 5 Aunque la presente invención se ha descrito anteriormente mediante realizaciones específicas de la misma, se puede modificar, sin apartarse de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. El alcance de las reivindicaciones no debe estar limitado por las realizaciones preferentes expuestas en los ejemplos, sino que se debe dar la interpretación más amplia consistente con la descripción en su conjunto. En las reivindicaciones, la palabra "que comprende" se usa como un término abierto, sustancialmente equivalente a la frase "que incluye, pero sin limitación". Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales correspondientes a menos que el contexto indique claramente lo contrario.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un sistema que comprende:

(a) un módulo de adquisición de datos configurado para producir un conjunto de datos que comprende uno o más valores de parámetro de ERG;

5 (b) un módulo de procesamiento de datos configurado para procesar el conjunto de datos mediante la aplicación de uno o más análisis de transformación en el conjunto de datos para producir una puntuación de probabilidad derivada estadísticamente, en el que dicha puntuación de probabilidad representa una probabilidad de que un sujeto sufra de una enfermedad psiquiátrica o tiene una predisposición a la misma a partir de uno o más parámetros de ERG previamente medidos, en el que la enfermedad psiquiátrica es esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (BP), o depresión mayor (MDD), y

10 (c) un módulo de visualización configurado para mostrar la puntuación de probabilidad derivada estadísticamente,

en el que el sistema está configurado para realizar un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de esquizofrenia (SZ) o tiene una predisposición a esta a partir de uno o más parámetros de ERG previamente medidos, comprendiendo dicho procedimiento:

15 (a) calcular, mediante un módulo de procesamiento de datos, una puntuación de probabilidad de SZ mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante uno omás análisis de transformación, y
(b) determinar si el sujeto sufre de esquizofrenia o tiene una predisposición a esta sobre la base de la puntuación de probabilidad,

20 en el que el uno o más análisis de transformación comprenden (i) ajustar el valor del uno o más de los parámetros ERG mediante los coeficientes de ponderación apropiados para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar la puntuación de probabilidad,

25 en el que el uno o más análisis de transformación comprenden aplicar el valor del uno o más de los parámetros ERG a un modelo de regresión logística predeterminado,

en el que el modelo de regresión logística se determinó usando valores de parámetros de ERG medidos en una primera población de sujetos con SZ y una segunda población de sujetos control,

en el que el modelo de regresión logística incluye edad, sexo, o edad y sexo, como covariables, en el que la puntuación de probabilidad de SZ se determina usando al menos uno de los siguientes modelos de regresión

30 logística:

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[-19,03 - 0,15(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,61(\text{phBlat}) - 0,86(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp}) - 0,11(\text{phAamp}) - 0,65(\text{phAlat}) + 0,10(\text{scBlat})] / (1 + \text{Exp}[-19,03 - 0,15(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,61(\text{phBlat}) - 0,86(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp}) - 0,11(\text{phAamp}) - 0,65(\text{phAlat}) + 0,10(\text{scBlat})])$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

35 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);

scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);

scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);

phAamp = amplitud de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1);

40 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int); y

scBlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m²(int2),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[2,56 - 0,35(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,14(\text{phAamp})] / (1 + \text{Exp}[2,56 - 0,35(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,14(\text{phAamp})]);$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

45 phAamp = amplitud de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[2,8 - 0,51(\text{sexo}) - 0,01(\text{edad}) - 0,17(\text{phAlat})] / (1 + \text{Exp}[2,8 - 0,51(\text{sexo}) - 0,01(\text{edad}) - 0,17(\text{phAlat})]);$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[3,26 - 0,31(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,03(\text{phBamp})]}{(1 + \text{Exp}[3,26 - 0,31(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,03(\text{phBamp})])};$$

5 en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBamp = amplitud de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[-39,25 - 0,23(\text{sexo}) - 0,06(\text{edad}) + 1,3(\text{phBlat})]}{(1 + \text{Exp}[-39,25 - 0,23(\text{sexo}) - 0,06(\text{edad}) + 1,3(\text{phBlat})])};$$

en la que

10 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[2,07 - 0,38(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,02(\text{scAamp})]}{(1 + \text{Exp}[2,07 - 0,38(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,02(\text{scAamp})])};$$

en la que

15 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scAamp = amplitud de onda a de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[2,18 - 0,48(\text{sexo}) - 0,01(\text{edad}) - 0,06(\text{scAlat})]}{(1 + \text{Exp}[2,18 - 0,48(\text{sexo}) - 0,01(\text{edad}) - 0,06(\text{scAlat})])};$$

en la que

20 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[3,43 - 0,26(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,02(\text{scBamp})]}{(1 + \text{Exp}[3,43 - 0,26(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,02(\text{scBamp})])};$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

25

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[-2,22 - 0,41(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) + 0,06(\text{scBlat})]}{(1 + \text{Exp}[-2,22 - 0,41(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) + 0,06(\text{scBlat})])};$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scBlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[-34,63 - 0,31(\text{sexo}) - 0,05(\text{edad}) + 1,49(\text{phBlat}) - 0,45(\text{scAlat})]}{(1 + \text{Exp}[-34,63 - 0,31(\text{sexo}) - 0,05(\text{edad}) + 1,49(\text{phBlat}) - 0,45(\text{scAlat})])};$$

30 en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

puntuación de probabilidad SZ = $\text{Exp}[-25,51 - 0,09(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,53(\text{phBlat}) - 0,72(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp})] / (1 + \text{Exp}[-25,51 - 0,09(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,53(\text{phBlat}) - 0,72(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp})])$;

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

puntuación de probabilidad SZ = $\text{Exp}[-24,92 - 0,07(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,55(\text{phBlat}) - 0,74(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp}) - 0,11(\text{phAamp})] / (1 + \text{Exp}[-24,92 - 0,07(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,55(\text{phBlat}) - 0,74(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp}) - 0,11(\text{phAamp})])$;

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
 phAamp = amplitud de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1),

puntuación de probabilidad SZ = $\text{Exp}[-21,65 - 0,17(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,62(\text{phBlat}) - 0,62(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp}) - 0,12(\text{phAamp}) - 0,58(\text{phAlat})] / (1 + \text{Exp}[-21,65 - 0,17(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,62(\text{phBlat}) - 0,62(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp}) - 0,12(\text{phAamp}) - 0,58(\text{phAlat})])$;

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
 phAamp = amplitud de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1);
 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int),

o usando uno de los modelos de regresión logística que tiene la siguiente fórmula:

puntuación de probabilidad SZ = $\text{Exp}[-51,58 - 0,17(\text{sexo}) + 8,54(\text{phBlat}) - 4,03(\text{scAlat}) - 0,11(\text{scBamp}) - 3,96(\text{phBlat}^*) + 0,09(\text{phBamp})] / (1 + \text{Exp}[-51,58 - 0,17(\text{sexo}) + 8,54(\text{phBlat}) - 4,03(\text{scAlat}) - 0,11(\text{scBamp}) - 3,96(\text{phBlat}^*) + 0,09(\text{phBamp})])$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax);
 phBlat* = tiempo implícito de onda b de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1); y
 phBamp = amplitud de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);

puntuación de probabilidad SZ = $\text{Exp}[3,29 - 0,6(\text{sexo}) - 0,27(\text{phAamp})] / (1 + \text{Exp}[3,29 - 0,6(\text{sexo}) - 0,27(\text{phAamp})])$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

phAamp = amplitud de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[7,42 - 0,97(\text{sexo}) - 0,52(\text{phALat})] / (1 + \text{Exp}[7,42 - 0,97(\text{sexo}) - 0,52(\text{phALat})])$$

5 en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[1,35 - 0,54(\text{sexo}) - 0,02(\text{phBamp})] / (1 + \text{Exp}[1,35 - 0,54(\text{sexo}) - 0,02(\text{phBamp})])$$

en la que

10 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

phBamp = amplitud de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[-37,17 - 0,29(\text{sexo}) + 1,16(\text{phBlat})] / (1 + \text{Exp}[-37,17 - 0,29(\text{sexo}) + 1,16(\text{phBlat})])$$

en la que

15 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[0,76 - 0,55(\text{sexo}) - 0,05(\text{scAamp})] / (1 + \text{Exp}[0,76 - 0,55(\text{sexo}) - 0,05(\text{scAamp})])$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

scAamp = amplitud de onda a de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax),

$$20 \text{ puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[6,07 - 0,78(\text{sexo}) - 0,22(\text{scAlat})] / (1 + \text{Exp}[6,07 - 0,78(\text{sexo}) - 0,22(\text{scAlat})])$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[1,82 - 0,63(\text{sexo}) - 0,01(\text{scBamp})] / (1 + \text{Exp}[1,82 - 0,63(\text{sexo}) - 0,01(\text{scBamp})])$$

25 en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[-4,71 - 0,61(\text{sexo}) + 0,09(\text{scBlat})] / (1 + \text{Exp}[-4,71 - 0,61(\text{sexo}) + 0,09(\text{scBlat})])$$

en la que

30 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

scBlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m²(int2),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[-34,88 - 0,37(\text{sexo}) - 0,4(\text{scAlat}) + 1,47(\text{phBlat})] / (1 + \text{Exp}[-34,88 - 0,37(\text{sexo}) - 0,4(\text{scAlat}) + 1,47(\text{phBlat})])$$

en la que

35 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;

scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax);

phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[-24,84 - 0,03(\text{sexo}) - 1,67(\text{scAlat}) - 0,03(\text{scBamp}) + 2,24(\text{phBlat})] / (1 + \text{Exp}[-24,84 - 0,03(\text{sexo}) - 1,67(\text{scAlat}) - 0,03(\text{scBamp}) + 2,24(\text{phBlat})])$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
 5 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[-25,53 - 0,67(\text{sexo}) - 0,67(\text{phAlat}) - 1,52(\text{scAlat}) - 0,04(\text{scBamp}) + 2,46(\text{phBlat})] / (1 + \text{Exp}[-25,53 - 0,67(\text{sexo}) - 0,67(\text{phAlat}) - 1,52(\text{scAlat}) - 0,04(\text{scBamp}) + 2,46(\text{phBlat})])$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 10 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1);
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax);
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int).

2. Un sistema que comprende:

15 (a) un módulo de adquisición de datos configurado para producir un conjunto de datos que comprende uno o más valores de parámetro de ERG;
 (b) un módulo de procesamiento de datos configurado para procesar el conjunto de datos mediante la aplicación de uno o más análisis de transformación en el conjunto de datos para producir una puntuación de probabilidad derivada estadísticamente, en el que dicha puntuación de probabilidad representa una probabilidad de que un
 20 sujeto sufra de una enfermedad psiquiátrica o tiene una predisposición a la misma a partir de uno o más parámetros de ERG previamente medidos, en el que la enfermedad psiquiátrica es esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (BP), o depresión mayor (MDD), y
 (c) un módulo de visualización configurado para mostrar la puntuación de probabilidad derivada estadísticamente,

25 en el que el sistema está configurado para realizar un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de un trastorno bipolar (BP) o tiene una predisposición a esta a partir de uno o más parámetros de ERG previamente medidos, comprendiendo dicho procedimiento:

(a) calcular, mediante un módulo de procesamiento de datos, una puntuación de probabilidad BP mediante el
 30 ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante análisis de transformación, y
 (b) determinar si el sujeto sufre del trastorno bipolar o tiene una predisposición a esta sobre la base de la puntuación de probabilidad,

en el que el uno o más análisis de transformación comprenden (i) ajustar el valor del uno o más de los parámetros ERG mediante los coeficientes de ponderación apropiados para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar la puntuación de
 35 probabilidad,

en el que el uno o más análisis de transformación comprenden aplicar el valor del uno o más de los parámetros ERG a un modelo de regresión logística predeterminado,

en el que el modelo de regresión logística se determinó usando valores de parámetros de ERG medidos en una primera población de sujetos con BP y una segunda población de sujetos control,

40 en el que el modelo de regresión logística incluye edad, sexo, o edad y sexo, como covariables,

en el que la puntuación de probabilidad de SZ se determina usando al menos uno de los siguientes modelos de regresión logística:

$$\text{puntuación de probabilidad BP} = \text{Exp}[-14,15 + 0,57(\text{sexo}) - 0,002(\text{edad}) + 1,46(\text{phBlat}) - 1,24(\text{scAlat}) - 0,03(\text{scBamp}) + 0,17(\text{scBlat}) + 0,04(\text{phBamp}) - 0,55(\text{phAlat})] / (1 + \text{Exp}[-14,15 + 0,57(\text{sexo}) - 0,002(\text{edad}) + 1,46(\text{phBlat}) - 1,24(\text{scAlat}) - 0,03(\text{scBamp}) + 0,17(\text{scBlat}) + 0,04(\text{phBamp}) - 0,55(\text{phAlat})])$$

en la que:

45 sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (3-int);
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);

scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m²(int2);
 scBlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
 phBamp = amplitud de onda b de conos, respuesta máxima pico (Vmax);
 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, promedio de tres intensidades (3-int),

puntuación de probabilidad BP = $\text{Exp}[1,01 + 0,48(\text{sexo}) + 0,01(\text{edad}) - 0,06(\text{phAamp})] / (1 + \text{Exp}[1,01 + 0,48(\text{sexo}) + 0,01(\text{edad}) - 0,06(\text{phAamp})]);$

5

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phAamp = amplitud de onda a de conos, respuesta máxima pico (Vmax),

puntuación de probabilidad BP = $\text{Exp}[8,86 + 0,37(\text{sexo}) + 0,02(\text{edad}) - 0,67(\text{phAlat})] / (1 + \text{Exp}[8,86 + 0,37(\text{sexo}) + 0,02(\text{edad}) - 0,67(\text{phAlat})]);$

10

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int),

puntuación de probabilidad BP = $\text{Exp}[1,49 + 0,54(\text{sexo}) + 0,0(\text{edad}) - 0,02(\text{phBamp})] / (1 + \text{Exp}[1,49 + 0,54(\text{sexo}) + 0,0(\text{edad}) - 0,02(\text{phBamp})]);$

en la que

15

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBamp = amplitud de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int),

puntuación de probabilidad BP = $\text{Exp}[-35,34 + 0,56(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,16(\text{phBlat})] / (1 + \text{Exp}[-35,34 + 0,56(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) + 1,16(\text{phBlat})]);$

en la que

20

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int),

puntuación de probabilidad BP = $\text{Exp}[1,5 + 0,5(\text{sexo}) + 0,0(\text{edad}) - 0,02(\text{scAamp})] / (1 + \text{Exp}[1,5 + 0,5(\text{sexo}) + 0,0(\text{edad}) - 0,02(\text{scAamp})]);$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scAamp = amplitud de onda a de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

puntuación de probabilidad BP = $\text{Exp}[13,62 + 0,32(\text{sexo}) + 0,03(\text{edad}) - 0,61(\text{scAlat})] / (1 + \text{Exp}[13,62 + 0,32(\text{sexo}) + 0,03(\text{edad}) - 0,61(\text{scAlat})]);$

25

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

puntuación de probabilidad BP = $\text{Exp}[2,98 + 0,66(\text{sexo}) + 0,01(\text{edad}) - 0,02(\text{scBamp})] / (1 + \text{Exp}[2,98 + 0,66(\text{sexo}) + 0,01(\text{edad}) - 0,02(\text{scBamp})]);$

30

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

puntuación de probabilidad BP= $\text{Exp}[-0,98 + 0,46(\text{sexo}) + 0,0(\text{edad}) + 0,01(\text{scBlat})] / (1 + \text{Exp}[-0,98 + 0,46(\text{sexo}) + 0,0(\text{edad}) + 0,01(\text{scBlat})])$;

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
scBlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m²(Vmax),

puntuación de probabilidad BP = $\text{Exp}[-21,9 + 0,42(\text{sexo}) - 0,01(\text{edad}) + 1,39(\text{phBlat}) - 0,9(\text{scAlat})] / (1 + \text{Exp}[-21,9 + 0,42(\text{sexo}) - 0,01(\text{edad}) + 1,39(\text{phBlat}) - 0,9(\text{scAlat})])$;

5

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

puntuación de probabilidad BP = $\text{Exp}[-7,3 + 0,48(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) + 1,34(\text{phBlat}) - 1,3(\text{scALat}) - 0,05(\text{scAamp})] / (1 + \text{Exp}[-7,3 + 0,48(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) + 1,34(\text{phBlat}) - 1,3(\text{scALat}) - 0,05(\text{scAamp})])$;

10

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
scAamp = amplitud de onda a de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

15

puntuación de probabilidad BP = $\text{Exp}[-14,07 + 0,65(\text{sexo}) + 0,0(\text{edad}) + 1,49(\text{phBlat}) - 0,55(\text{phAlat}) - 0,89(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp})] / (1 + \text{Exp}[-14,07 + 0,65(\text{sexo}) + 0,0(\text{edad}) + 1,49(\text{phBlat}) - 0,55(\text{phAlat}) - 0,89(\text{scAlat}) - 0,02(\text{scBamp})])$;

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

20

puntuación de probabilidad BP= $\text{Exp}[-16,42 + 0,54(\text{sexo}) + 0,01(\text{edad}) + 1,53(\text{phBlat}) - 0,54(\text{phAlat}) + 0,03(\text{phBamp}) - 0,92(\text{scAlat}) - 0,03(\text{scBamp})] / (1 + \text{Exp}[-16,42 + 0,54(\text{sexo}) + 0,01(\text{edad}) + 1,53(\text{phBlat}) - 0,54(\text{phAlat}) + 0,03(\text{phBamp}) - 0,92(\text{scAlat}) - 0,03(\text{scBamp})])$;

25

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
phBamp = amplitud de onda b de conos, respuesta máxima pico (Vmax);
scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2).

30

3. Un sistema que comprende:

(a) un módulo de adquisición de datos configurado para producir un conjunto de datos que comprende uno o más valores de parámetro de ERG;

35

- (b) un módulo de procesamiento de datos configurado para procesar el conjunto de datos mediante la aplicación de uno o más análisis de transformación en el conjunto de datos para producir una puntuación de probabilidad derivada estadísticamente, en el que dicha puntuación de probabilidad representa una probabilidad de que un sujeto sufra de una enfermedad psiquiátrica o tiene una predisposición a la misma a partir de uno o más parámetros de ERG previamente medidos, en el que la enfermedad psiquiátrica es esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (BP), o depresión mayor (MDD), y
- (c) un módulo de visualización configurado para mostrar la puntuación de probabilidad derivada estadísticamente,

en el que el sistema está configurado para realizar un procedimiento para determinar si un sujeto sufre de una enfermedad psiquiátrica o tiene una predisposición a esta a partir de uno o más parámetros de ERG previamente medidos, en el que la enfermedad psiquiátrica es una esquizofrenia (SZ) o un trastorno bipolar, comprendiendo dicho procedimiento:

- (a) calcular, mediante un módulo de procesamiento de datos, una puntuación de probabilidad BP mediante el ajuste del valor de uno o más de los parámetros ERG mediante análisis de transformación, y
- (b) determinar si el sujeto sufre de la enfermedad psiquiátrica o tiene una predisposición a esta sobre la base de la puntuación de probabilidad,

en el que el uno o más análisis de transformación comprenden (i) ajustar el valor del uno o más de los parámetros ERG mediante los coeficientes de ponderación apropiados para producir una puntuación ponderada para cada valor de ERG, y (ii) combinar la puntuación ponderada para cada valor de ERG para generar la puntuación de probabilidad,

en el que el uno o más análisis de transformación comprenden aplicar el valor del uno o más de los parámetros ERG a un modelo de regresión logística predeterminado,

en el que el modelo de regresión logística se determinó usando valores de parámetros de ERG medidos en una primera población de sujetos con BP y una segunda población de sujetos control,

en el que el modelo de regresión logística incluye edad, sexo, o edad y sexo, como covariables,

en el que la puntuación de probabilidad de SZ o BP se determina usando al menos uno de los siguientes modelos de regresión logística:

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[-4,26 - 0,91(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) - 0,18(\text{phAamp}) + 0,08(\text{scAlat}) + 0,01(\text{scBamp}) + 0,22(\text{scAlat})] / (1 + \text{Exp}[-4,26 - 0,91(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) - 0,18(\text{phAamp}) + 0,08(\text{scAlat}) + 0,01(\text{scBamp}) + 0,22(\text{scAlat})])$$

en la que:

- Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
- phAamp = amplitud de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
- scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, amplitud de saturación en la primera meseta, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax);
- scBamp = amplitud de onda b de bastones, amplitud de saturación en la primera meseta, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax);
- scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[3,81 - 0,92(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,15(\text{phAamp})] / (1 + \text{Exp}[3,81 - 0,92(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) - 0,15(\text{phAamp})]);$$

en la que

- Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
- phAamp = amplitud de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \text{Exp}[-4,89 - 0,87(\text{sexo}) - 0,03(\text{edad}) + 0,4(\text{phAlat})] / (1 + \text{Exp}[-4,89 - 0,87(\text{sexo}) - 0,03(\text{edad}) + 0,4(\text{phAlat})]);$$

en la que

- Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
- phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int),

puntuación de probabilidad $SZ = \text{Exp}[2,57 - 0,8(\text{sexo}) - 0,03(\text{edad}) - 0,02(\text{phBamp})] / (1 + \text{Exp}[2,57 - 0,8(\text{sexo}) - 0,03(\text{edad}) - 0,02(\text{phBamp})])$;

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
phBamp = amplitud de onda b de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1),

puntuación de probabilidad $SZ = \text{Exp}[-9,38 - 0,82(\text{sexo}) - 0,03(\text{edad}) + 0,36(\text{phBlat})] / (1 + \text{Exp}[-9,38 - 0,82(\text{sexo}) - 0,03(\text{edad}) + 0,36(\text{phBlat})])$;

5

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1),

puntuación de probabilidad $SZ = \text{Exp}[-0,20 - 0,91(\text{sexo}) - 0,01(\text{edad}) - 0,00(\text{scAamp})] / (1 + \text{Exp}[-0,20 - 0,91(\text{sexo}) - 0,01(\text{edad}) - 0,00(\text{scAamp})])$;

10 en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
scAamp = amplitud de onda a de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax),

puntuación de probabilidad $SZ = \text{Exp}[-7,62 - 0,81(\text{sexo}) - 0,03(\text{edad}) + 0,36(\text{scAlat})] / (1 + \text{Exp}[-7,62 - 0,81(\text{sexo}) - 0,03(\text{edad}) + 0,36(\text{scAlat})])$;

en la que

15 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

puntuación de probabilidad $SZ = \text{Exp}[0,42 - 0,9(\text{sexo}) - 0,01(\text{edad}) + 0,0(\text{scBamp})] / (1 + \text{Exp}[0,42 - 0,9(\text{sexo}) - 0,01(\text{edad}) + 0,0(\text{scBamp})])$;

en la que

20 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

puntuación de probabilidad $SZ = \text{Exp}[-1,05 - 0,89(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) + 0,03(\text{scBlat})] / (1 + \text{Exp}[-1,05 - 0,89(\text{sexo}) - 0,02(\text{edad}) + 0,03(\text{scBlat})])$;

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
scBlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m²(int2),

puntuación de probabilidad $SZ = \text{Exp}[0,64 - 0,86(\text{sexo}) - 0,03(\text{edad}) - 0,15(\text{phAamp}) + 0,13(\text{scALat})] / (1 + \text{Exp}[0,64 - 0,86(\text{sexo}) - 0,03(\text{edad}) - 0,15(\text{phAamp}) + 0,13(\text{scALat})])$;

25

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
phAamp = amplitud de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[-6,01 - 0,95(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) - 0,18(\text{phAamp}) + 0,38(\text{scAlat}) + 0,01(\text{scBamp})]}{(1 + \text{Exp}[-6,01 - 0,95(\text{sexo}) - 0,04(\text{edad}) - 0,18(\text{phAamp}) + 0,38(\text{scAlat}) + 0,01(\text{scBamp})])};$$

en la que

- 5 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phAamp = amplitud de onda a de conos, promedio de tres intensidades (13,33, 23,71 y 50 cd.s/m²; 3-int);
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2);
 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

o usando un modelo de regresión logística que tiene la siguiente fórmula:

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[5,31 - 1,37(\text{sexo}) - 0,20(\text{edad}) - 0,36(\text{phAamp}) + 0,08(\text{scBlat})]}{(1 + \text{Exp}[5,31 - 1,37(\text{sexo}) - 0,20(\text{edad}) - 0,36(\text{phAamp}) + 0,08(\text{scBlat})])}$$

en la que:

- 10 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phAamp = amplitud de onda a de conos, a una intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1);
 scBlat = tiempo implícito de onda b de bastones, amplitud de saturación en la primera meseta, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[7,61 - 1,39(\text{sexo}) - 0,13(\text{edad}) - 0,3(\text{phAamp})]}{(1 + \text{Exp}[7,61 - 1,39(\text{sexo}) - 0,13(\text{edad}) - 0,3(\text{phAamp})])}$$

- 15 en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phAamp = amplitud de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[9,91 - 1,82(\text{sexo}) - 0,08(\text{edad}) - 0,52(\text{phAlat})]}{(1 + \text{Exp}[9,91 - 1,82(\text{sexo}) - 0,08(\text{edad}) - 0,52(\text{phAlat})])}$$

en la que

- 20 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phAlat = tiempo implícito de onda a de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[6,73 - 1,32(\text{sexo}) - 0,14(\text{edad}) - 0,04(\text{phBamp})]}{(1 + \text{Exp}[6,73 - 1,32(\text{sexo}) - 0,14(\text{edad}) - 0,04(\text{phBamp})])}$$

en la que

- 25 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBamp = amplitud de onda b de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[-8,59 - 1,42(\text{sexo}) - 0,12(\text{edad}) + 0,42(\text{phBlat})]}{(1 + \text{Exp}[-8,59 - 1,42(\text{sexo}) - 0,12(\text{edad}) + 0,42(\text{phBlat})])}$$

en la que

- 30 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 phBlat = tiempo implícito de onda b de conos, intensidad fija de 7,5 cd x s/m² (int1),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[7,2 - 1,61(\text{sexo}) - 0,16(\text{edad}) - 0,04(\text{scAamp})]}{(1 + \text{Exp}[7,2 - 1,61(\text{sexo}) - 0,16(\text{edad}) - 0,04(\text{scAamp})])}$$

en la que

ES 2 744 833 T3

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scAamp = amplitud de onda a de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[-0,51 - 1,5(\text{sexo}) - 0,1(\text{edad}) + 0,14(\text{scAlat})]}{(1 + \text{Exp}[-0,51 - 1,5(\text{sexo}) - 0,1(\text{edad}) + 0,14(\text{scAlat})])}$$

en la que

5 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scAlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 1 cd x s/m² (int2),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[6,2 - 1,64(\text{sexo}) - 0,13(\text{edad}) - 0,02(\text{scBamp})]}{(1 + \text{Exp}[6,2 - 1,64(\text{sexo}) - 0,13(\text{edad}) - 0,02(\text{scBamp})])}$$

en la que

10 Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scBamp = amplitud de onda b de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m² (Vmax),

$$\text{puntuación de probabilidad SZ} = \frac{\text{Exp}[-0,3 - 1,54(\text{sexo}) - 0,13(\text{edad}) + 0,06(\text{scBlat})]}{(1 + \text{Exp}[-0,3 - 1,54(\text{sexo}) - 0,13(\text{edad}) + 0,06(\text{scBlat})])}$$

en la que

Sexo = 1 si el sujeto es una mujer y 0 si el sujeto es un varón;
 scBlat = tiempo implícito de onda b de bastones, intensidad del flash de 0,1 cd x s/m²(Vmax).

15

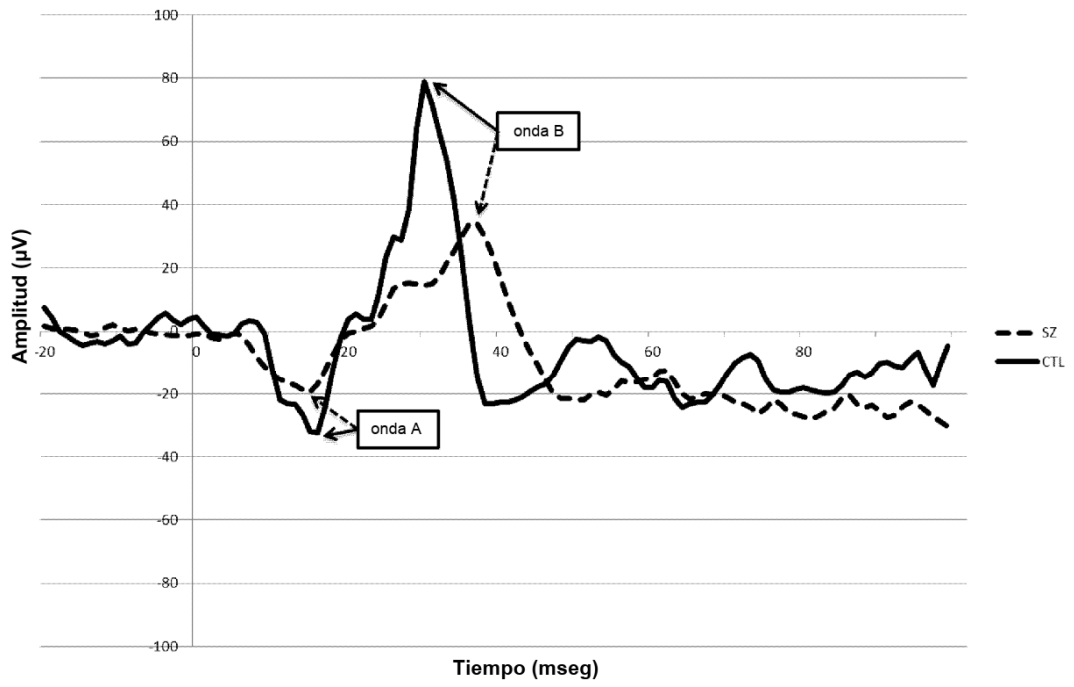


FIG. 1

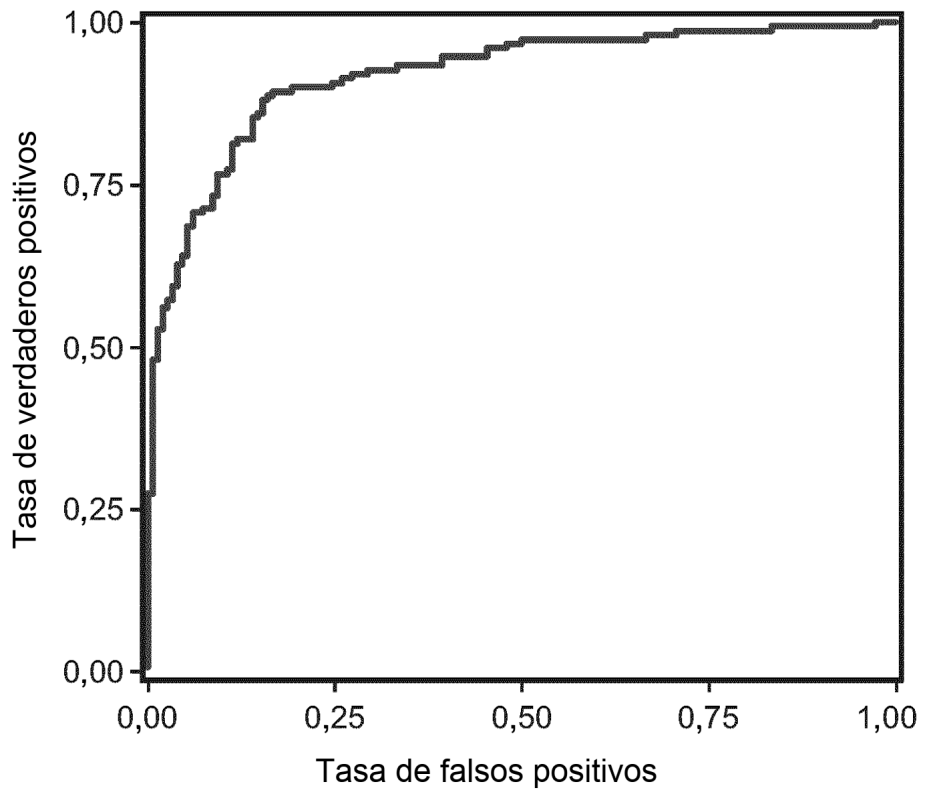


FIG. 2A

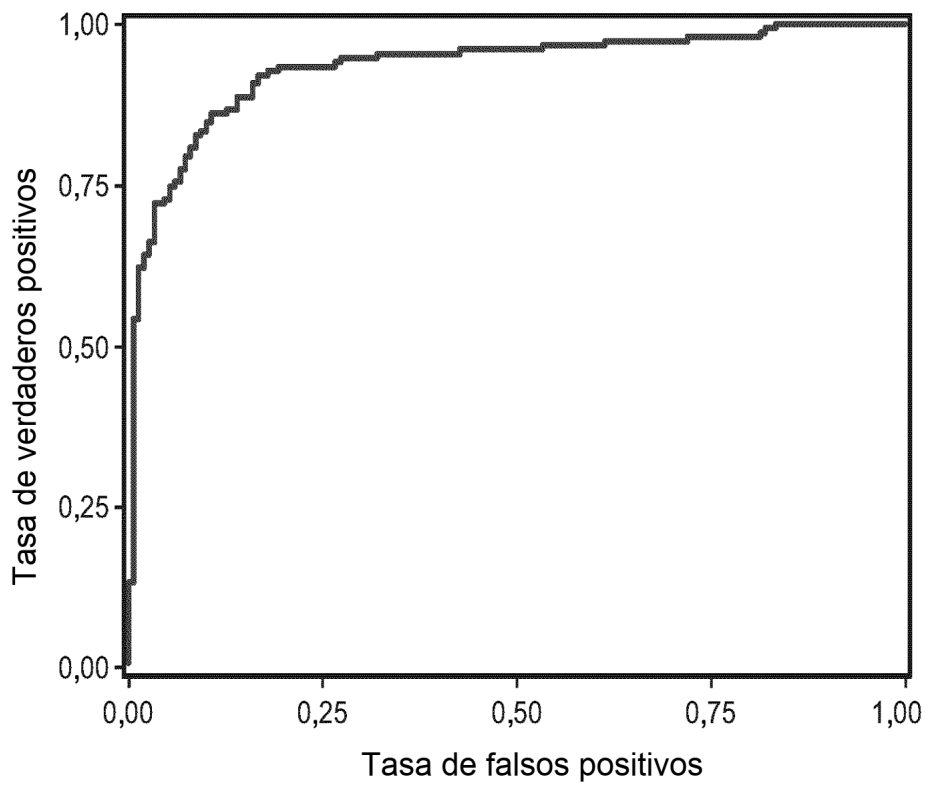


FIG. 2B

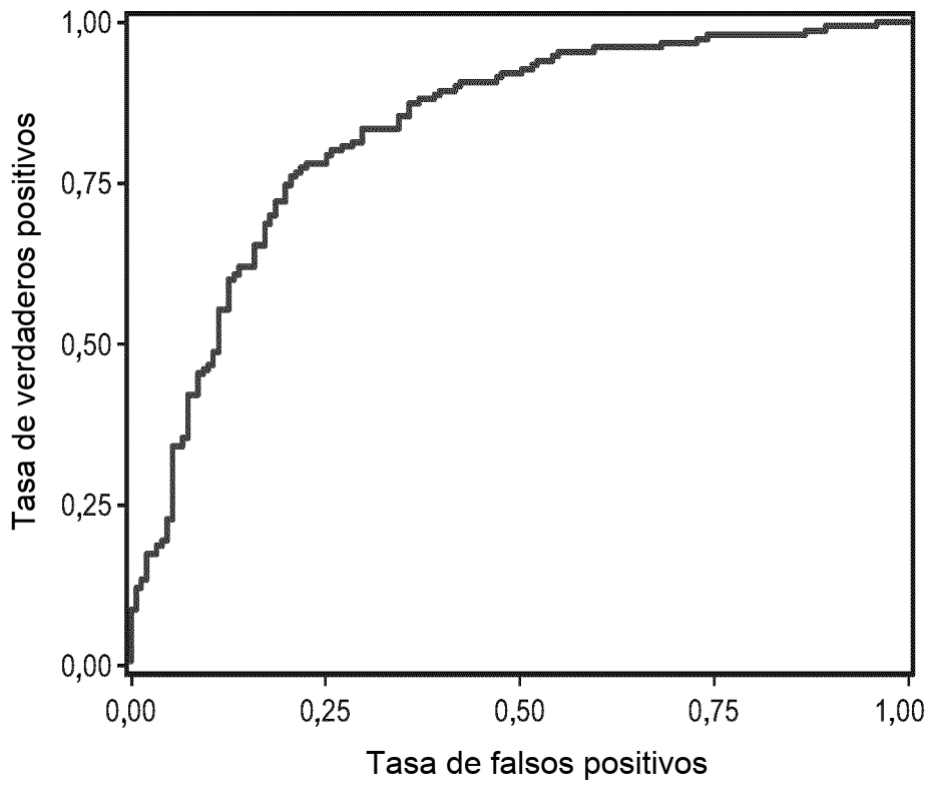


FIG. 2C

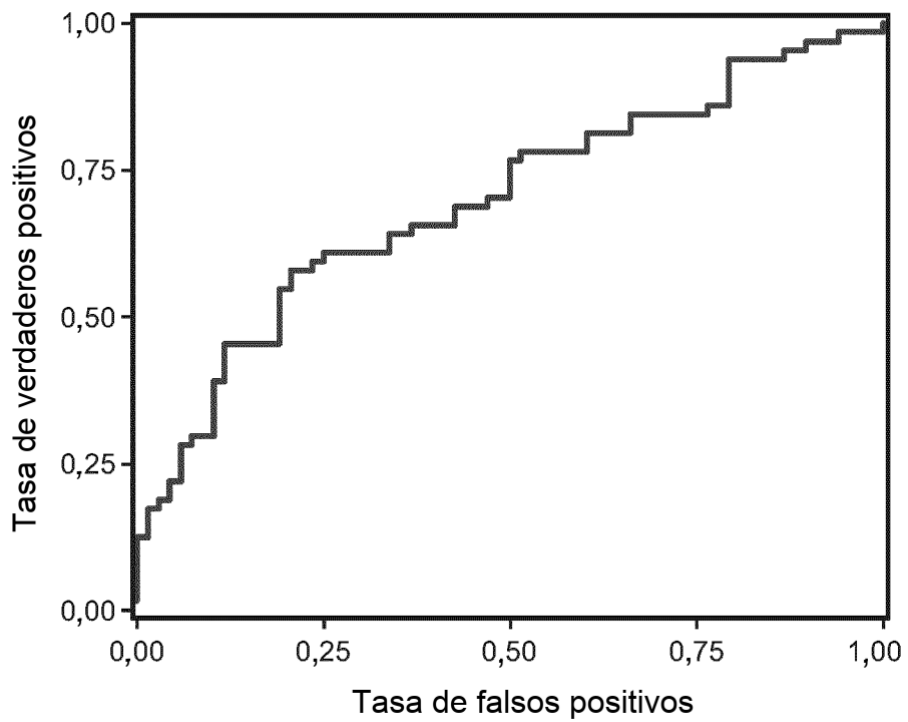


FIG. 3A

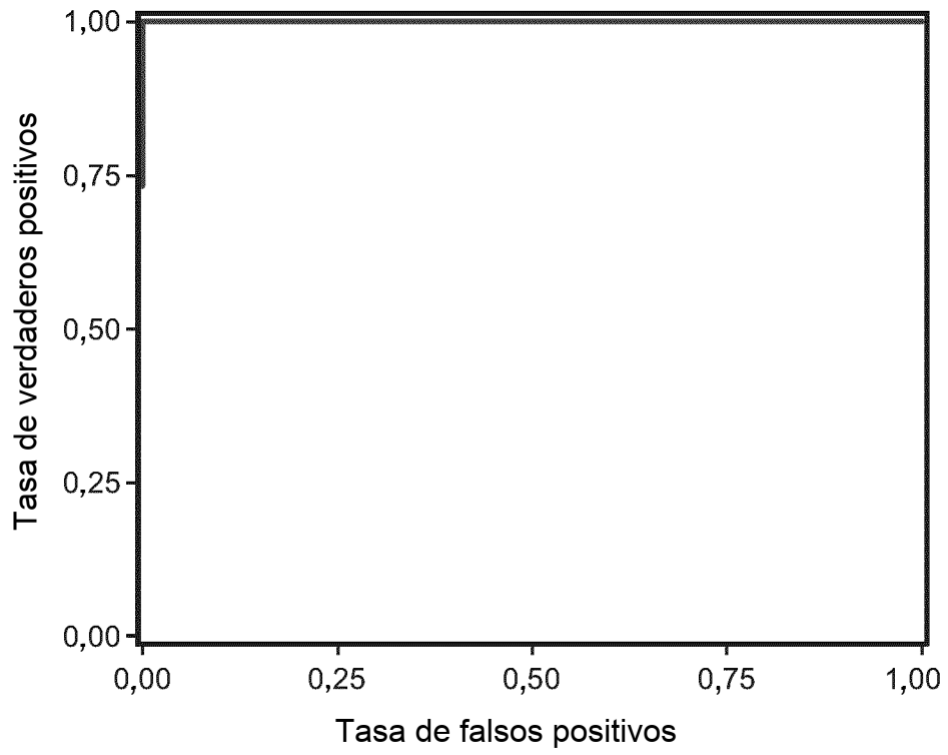


FIG. 3B

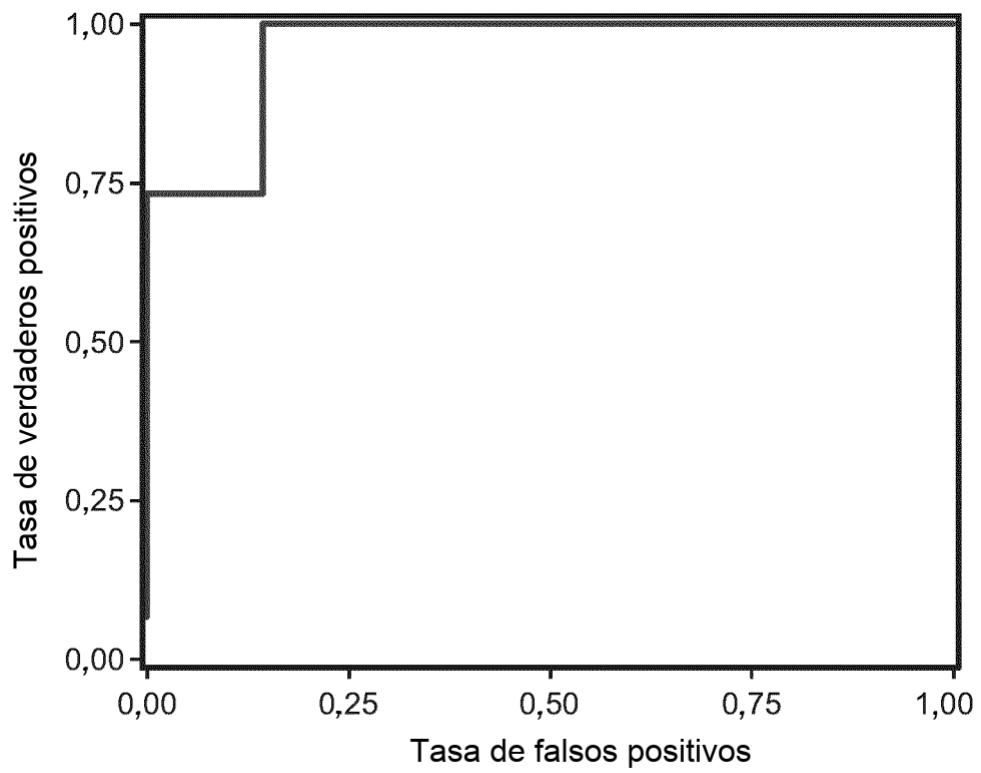


FIG. 3C

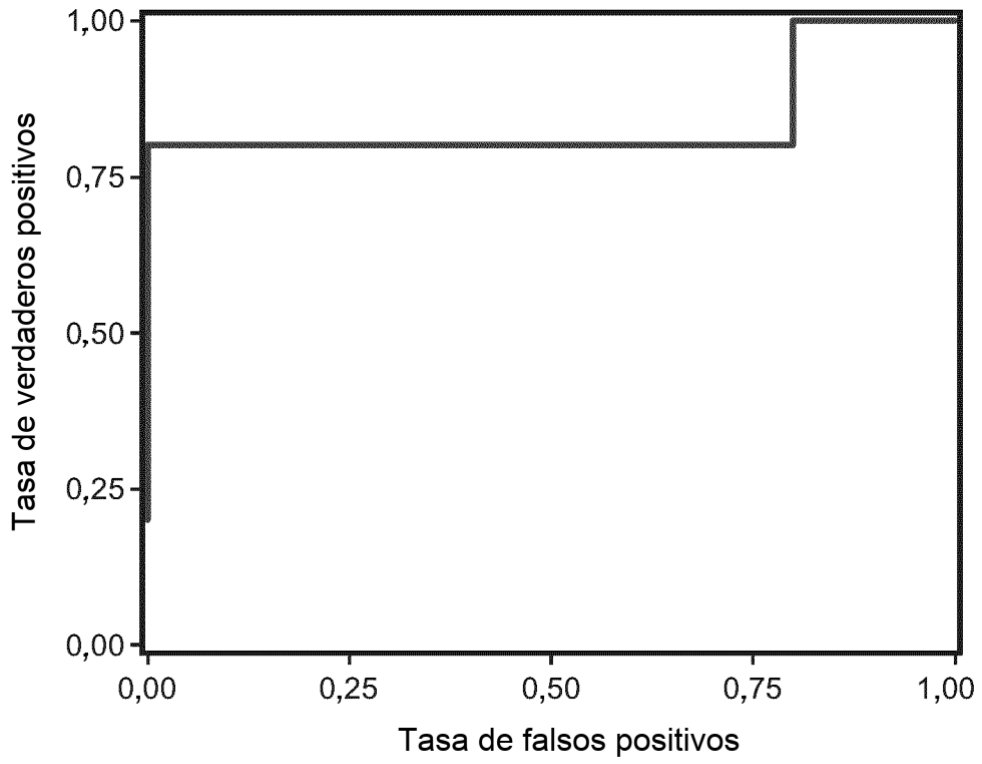


FIG. 3D

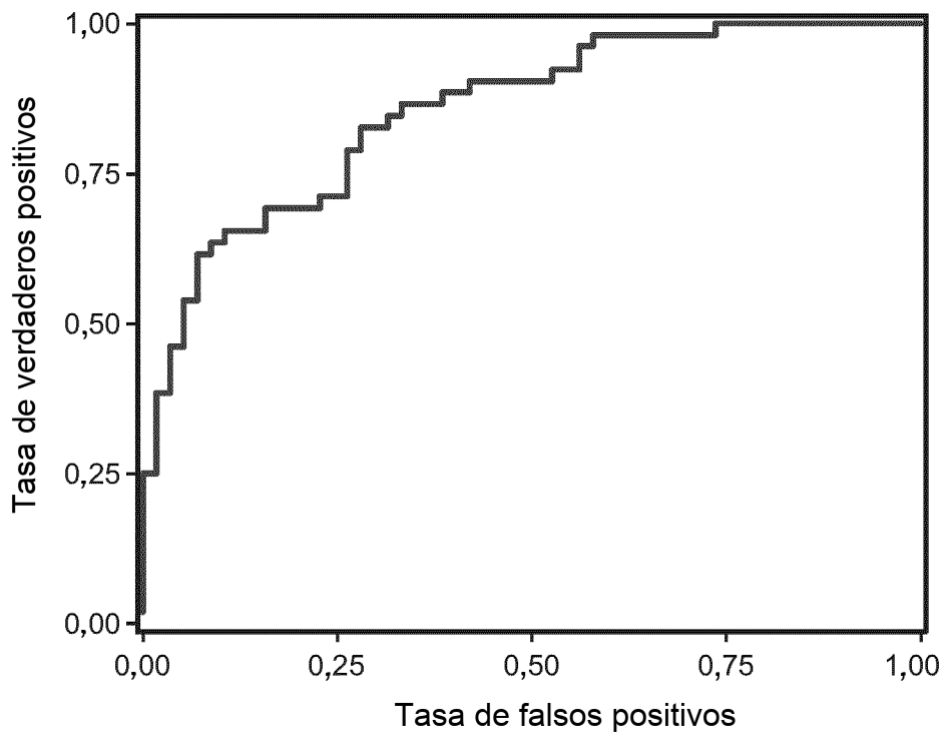


FIG. 3E

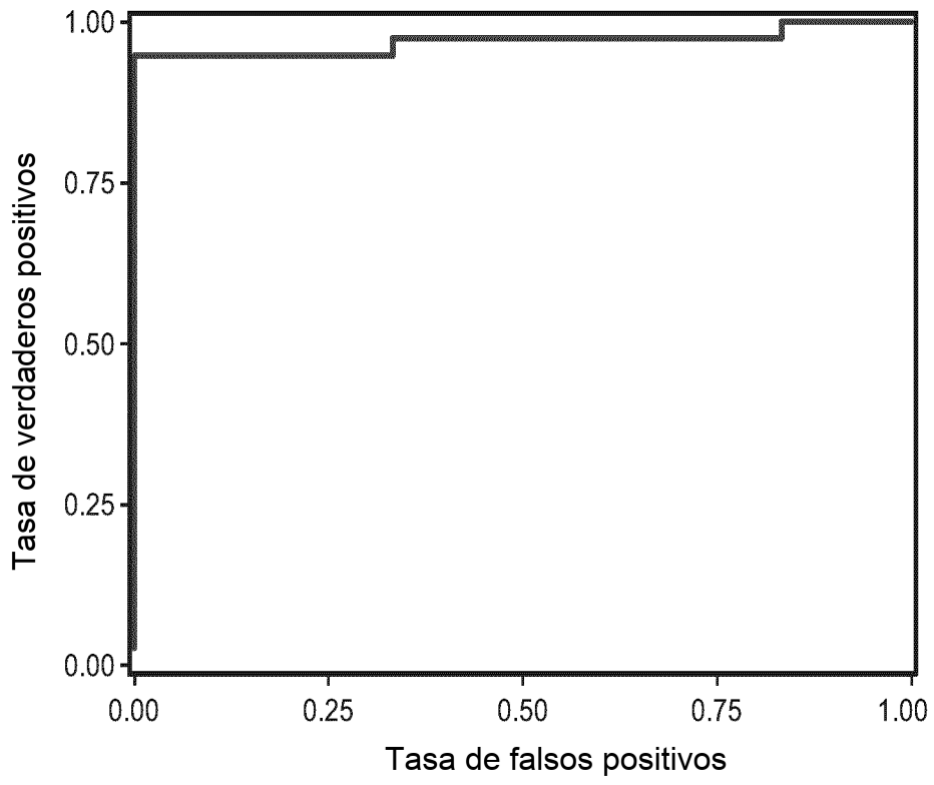


FIG. 3F

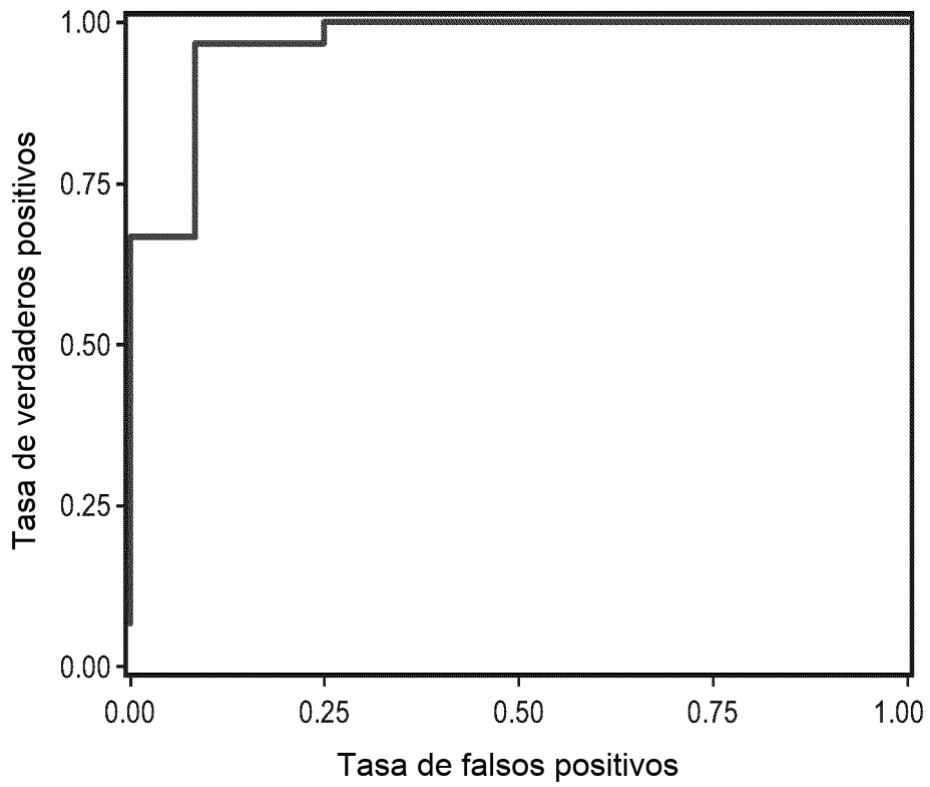


FIG. 3G

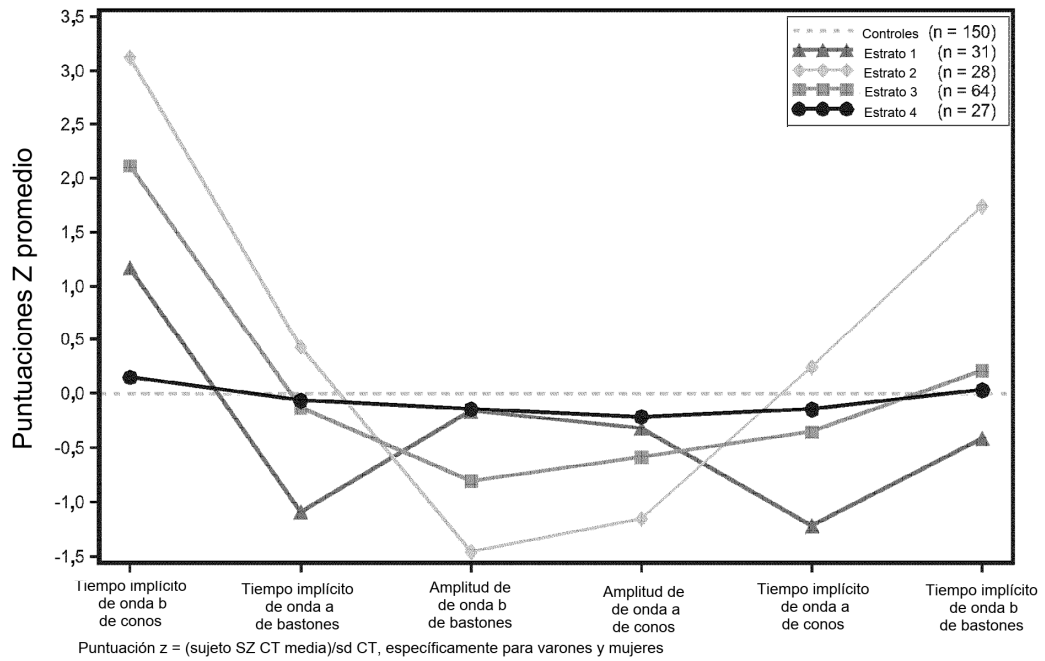


FIG. 4

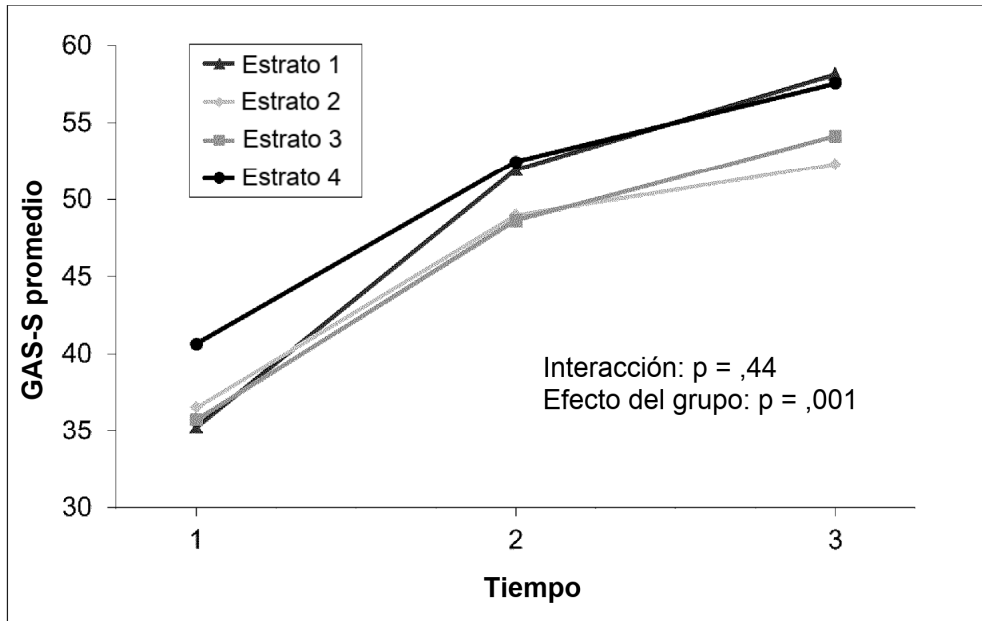


FIG. 5A

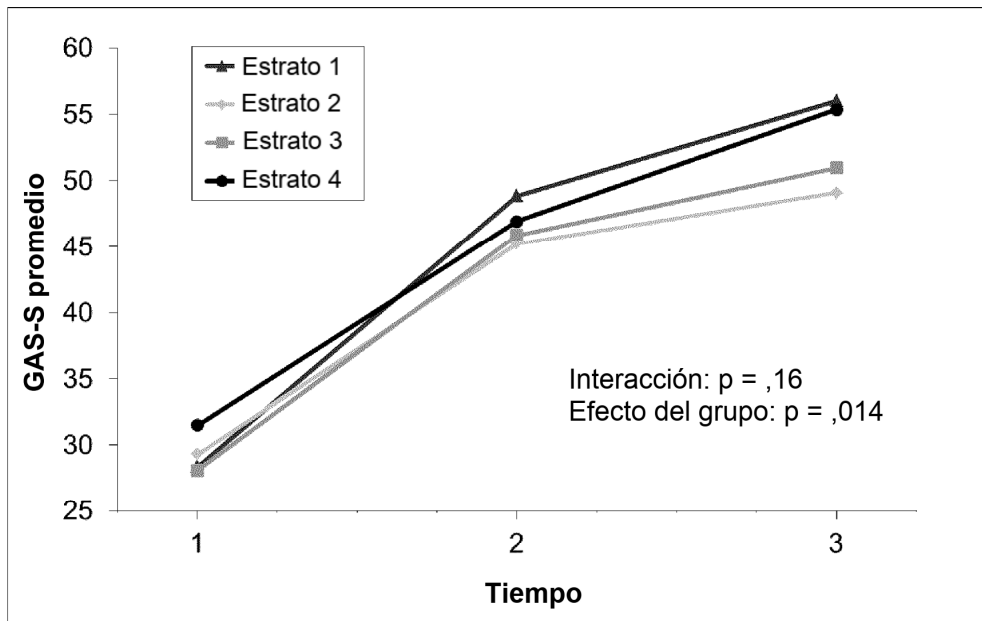


FIG. 5B

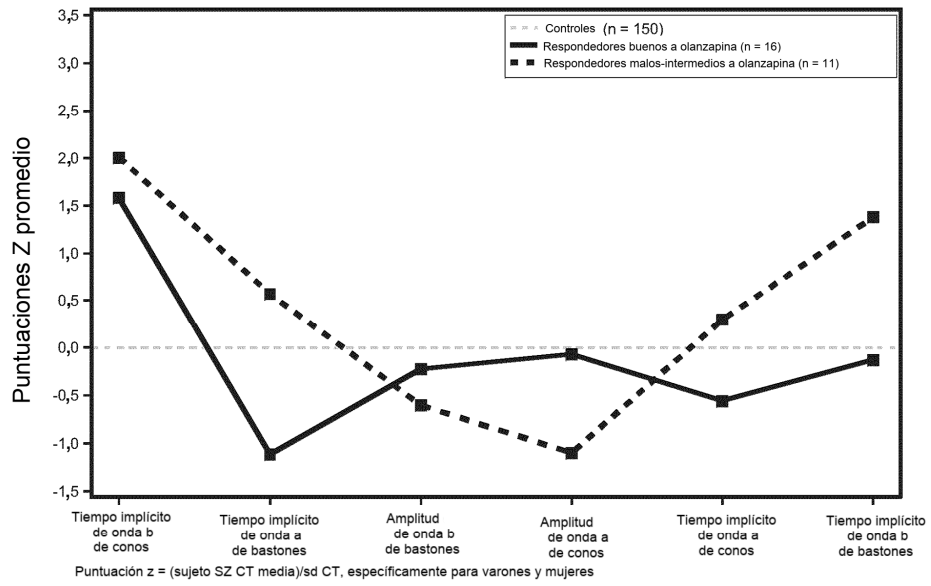


FIG. 6

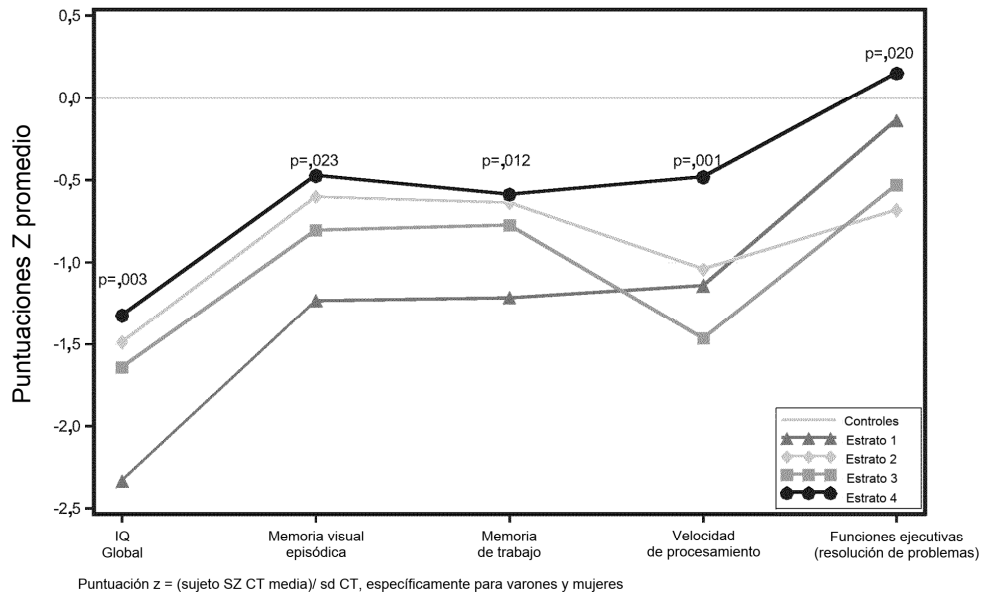


FIG. 7

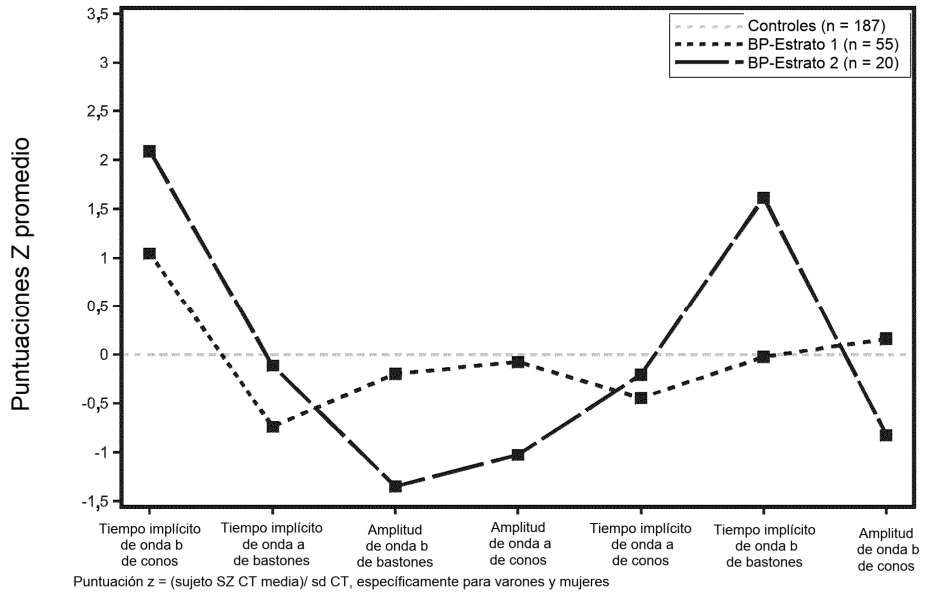


FIG. 8A

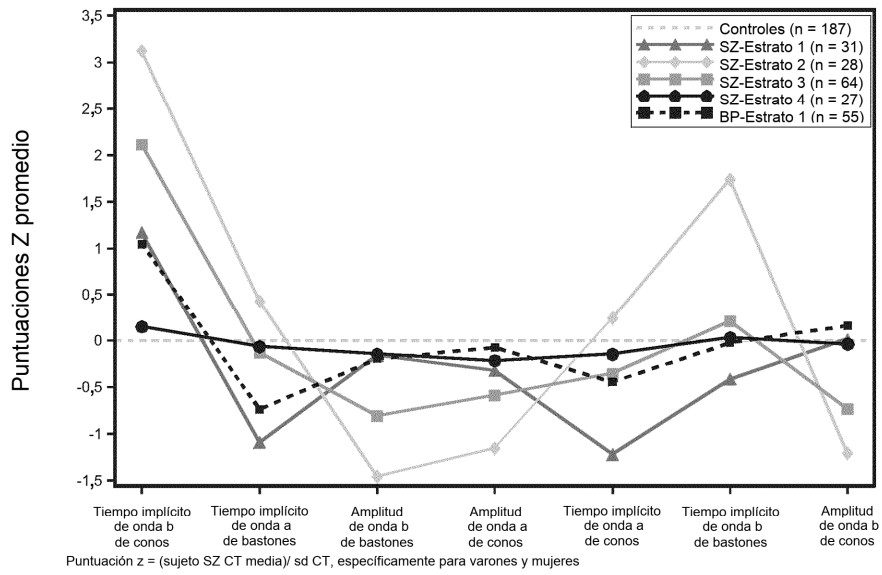


FIG. 8B

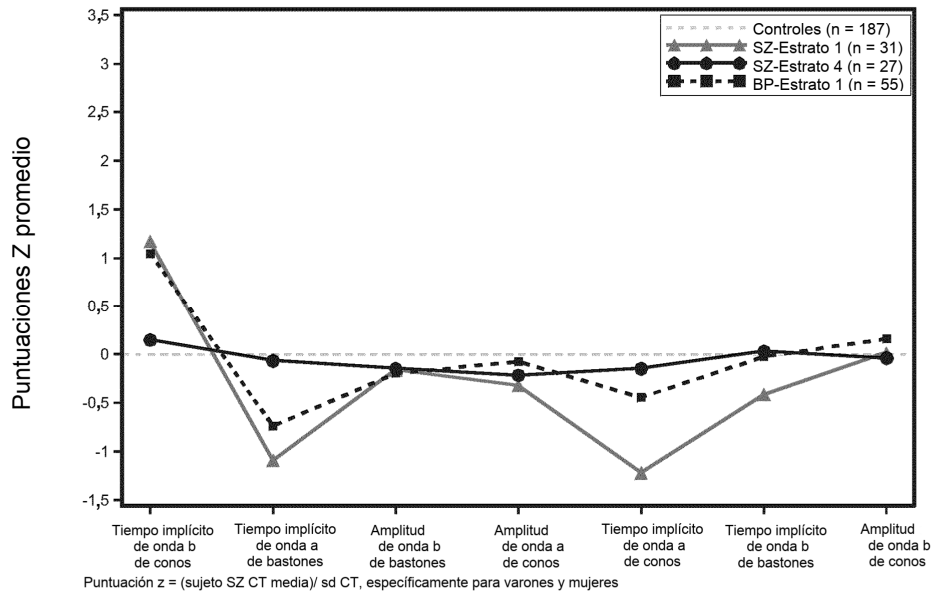


FIG. 8C

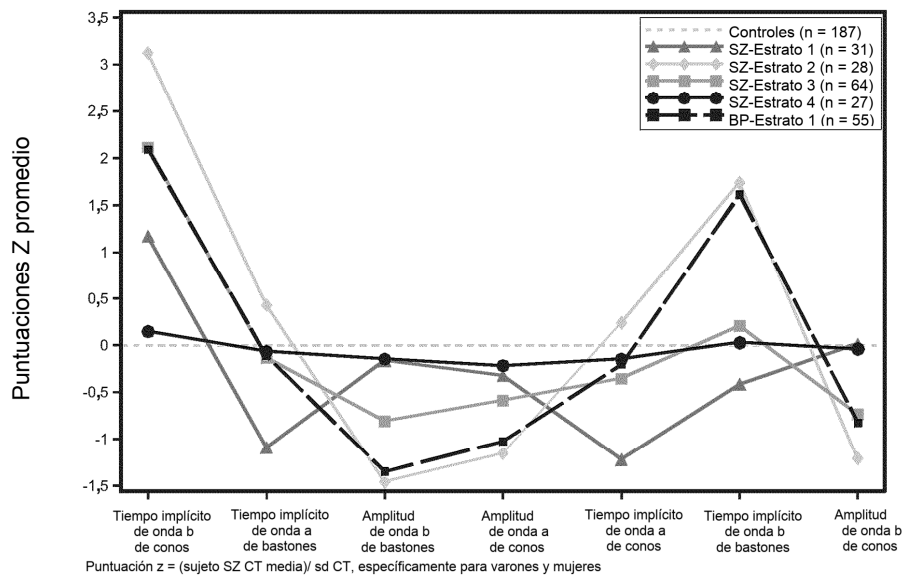


FIG. 8D

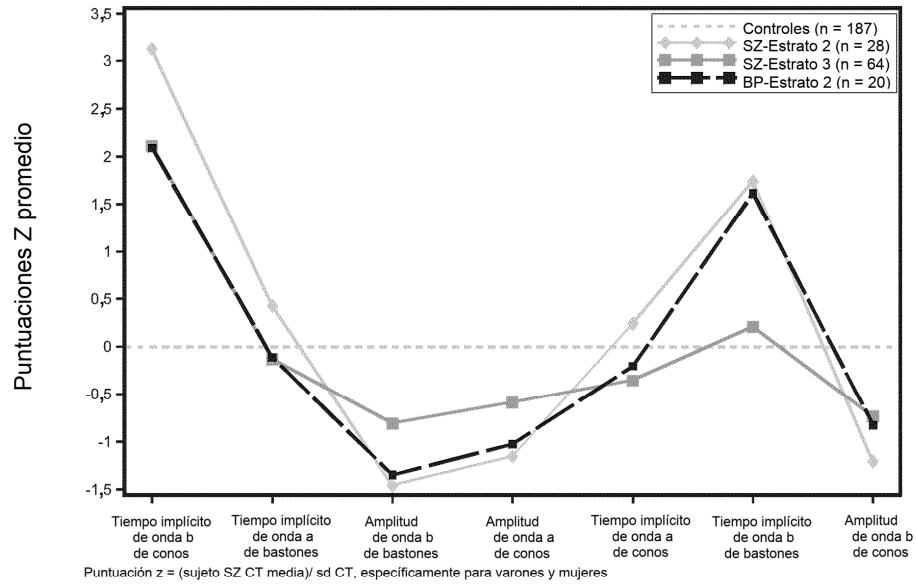


FIG. 8E

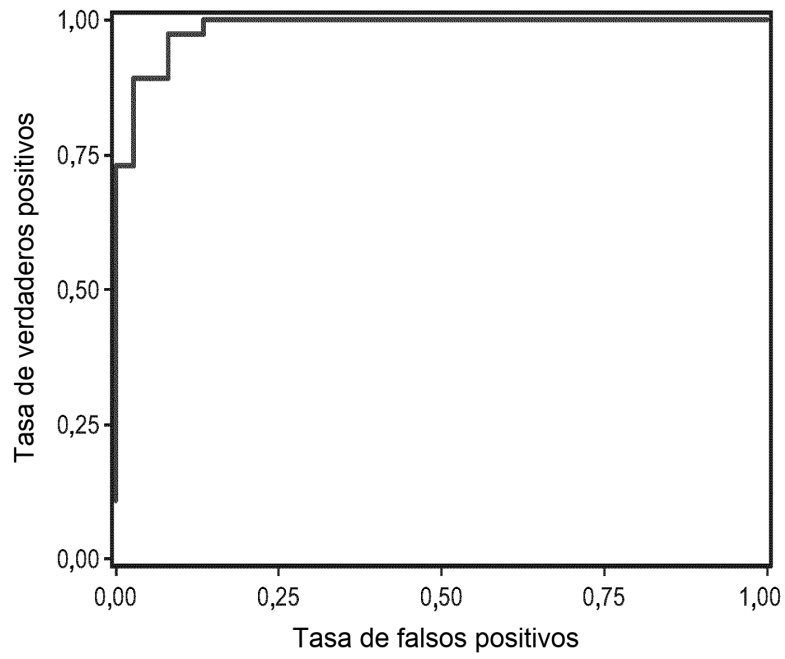


FIG. 10

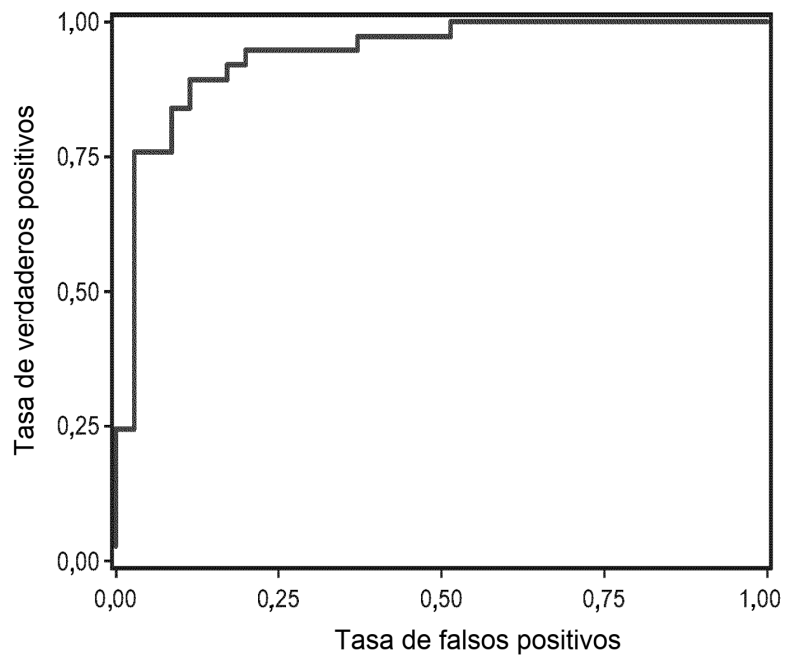


FIG. 11