



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 452**

51 Int. Cl.:  
**G06F 19/00** (2006.01)  
**A61B 5/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02765829 .3**  
96 Fecha de presentación : **11.07.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1414343**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2004**

54 Título: **Procedimiento para predecir el resultado de tratamientos.**

30 Prioridad: **11.07.2001 US 304628 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.11.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.11.2009**

73 Titular/es: **CNS Response, Inc.**  
**3750 East Anaheim Street**  
**Long Beach, California 90804, US**

72 Inventor/es: **Suffin, Stephen, C.;**  
**Emory, Hamlin, W. y**  
**Brandt, Leonard, J.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 329 452 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

Procedimiento para predecir el resultado de tratamientos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la electroencefalografía (EEG), y más específicamente incluye un procedimiento para seleccionar terapias para afecciones psiquiátricas con diagnóstico conductual y para predecir los resultados de las terapias.

10 **Antecedentes de la invención**

El tratamiento convencional para los trastornos mentales sigue un diagnóstico de acuerdo con un patrón después de lo cual se selecciona un tratamiento que se ha reseñado que es eficaz para ese diagnóstico particular. Habitualmente hay varias opciones de tratamiento disponibles. La selección de un tratamiento particular depende del criterio del médico. La validez de este criterio, a su vez, depende de la información disponible para el médico. La información disponible para el médico a menudo incluye riesgo de respuestas alérgicas y similares en el caso de que se administre una sustancia como parte del tratamiento. Sin embargo, hay poco más disponible para ayudar al médico a evitar recetar un tratamiento al que el paciente no responde, o peor, un tratamiento que empeore la enfermedad mental en lugar de controlarla. Por lo tanto, los médicos ensayan numerosas modalidades de tratamiento para determinar un tratamiento eficaz en un caso dado.

Es notoria la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento de la enfermedad mental diagnosticada. Por consiguiente, se han producido intentos de mejorar los procedimientos de diagnóstico para identificar grupos de trastornos mentales particulares que respondan de forma más homogénea. Sin embargo, a pesar de la mayor homogeneidad entre la enfermedad mental diagnosticada para cada médico y entre distintos médicos, la respuesta al tratamiento de los trastornos mentales continua siendo marcadamente heterogénea.

Actualmente, el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (“DSM”) proporciona unas directrices definitivas para diagnosticar y tratar los trastornos mentales. Véase por ejemplo, Nathan *et al.*: “Psychopathology: Description and Classification” en *Annual Reviews of Psychology*, 50: 79-107 (1999). El manual DSM, actualmente en su cuarta edición, denominado habitualmente “DSM-IV”, se organiza siguiendo diversos ejes. Por ejemplo, los trastornos del eje I incluyen depresión mayor y esquizofrenia; el eje II incluye trastornos de la personalidad; mientras que el eje III se refiere a trastornos físicos que contribuyen a síntomas psicológicos. Un vistazo conveniente a las entradas del DSM es de acuerdo con sus capítulos dado que están organizados por temas para evitar un exceso de detalles. Dichos detalles están dentro de la pluralidad de diagnósticos que se describen en cada uno de los capítulos. Los ejemplos de capítulos incluyen los de “trastornos de la infancia”, “trastornos de alimentación”, “trastornos relacionados con sustancias”, “ansiedad”, “trastornos del estado de ánimo” y similares.

Otro patrón alternativo para diagnosticar trastornos mentales es el conjunto de criterios que mantiene la Organización Mundial de la Salud (“OMS”) en la Clasificación internacional de enfermedades (“ICD”). La ICD se emplea más extensamente en Europa que en Norteamérica, aunque el DSM-IV sigue siendo el patrón internacional predominante para permitir a los profesionales sanitarios independientes realizar diagnósticos similares de un paciente particular a pesar de la naturaleza inherentemente subjetiva de las observaciones subyacentes.

La aplicación de las mencionadas técnicas de diagnóstico estándar requiere recopilar datos. Actualmente hay disponibles diversos procedimientos de recopilación de datos, como por ejemplo mediciones objetivas de la actividad cerebral o entrevistas con el paciente y observaciones del comportamiento estimulado o natural del sujeto. Por ejemplo, hace mucho tiempo que hay disponibles mediciones objetivas como por ejemplo registros de electrodos fijados sobre la cabeza de un sujeto, denominados electroencefalogramas (“EEG”). Sin embargo, han tenido un uso muy limitado fuera del contexto de monitorizar y controlar las crisis de epilepsia o de estudiar los trastornos relacionados con el sueño.

En particular, los sistemas conocidos para diagnosticar los trastornos mentales, como por ejemplo el DSM-IV, no emplean registros de EEG para ayudar o bien en el diagnóstico o bien en el tratamiento de un trastorno mental a parte del contexto de las crisis de epilepsia, muerte cerebral, monitorización intraoperatoria o demencia. Por ejemplo, un comité de expertos en un artículo, Hoffman *et al.*, *J. of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11:3 (1999), cita la American Academy of Neurology (“AAN”) que recomienda el EEG cuantitativo (“QEEG”) como que no presenta valor clínico en 1987 y en 1997 como que es de uso clínico limitado en (a) apoplejía, (b) demencia, (c) monitorización intraoperatoria, y (d) epilepsia. Sin embargo, la AAN no aceptó la utilidad clínica para la aplicación en (a) lesión cerebral por traumatismo, (b) trastornos psiquiátricos que incluyen discapacidades del aprendizaje, y (c) uso médico-legal. Aunque Hoffman *et al.* discrepan con las limitadas recomendaciones de la AAN para el uso del QEEG, no ofrecen alternativas concretas a la aplicación terapéutica del QEEG en el tratamiento de los trastornos mentales. Esto ilustra el desafío que representan los datos objetivos como por ejemplo la información neurométrica/neurofisiológica en general y los datos de EEG en particular en el tratamiento de los trastornos mentales.

La técnica neurofisiológica de EEG mide la actividad eléctrica del cerebro en función del tiempo de la variación de los potenciales espontáneos (SP) mediante un número de electrodos que se sitúan en zonas estándar del cuero

cabelludo. La información neurofisiológica obtenida a través del análisis por EEG se registra en forma de un conjunto de señales de la amplitud de los SP en función del tiempo para los electrodos del cuero cabelludo que tienen una referencia variable. Esta información análoga de EEG puede analizarse e interpretarse visualmente para detectar anomalías en las señales.

5

En los años 70 del siglo XX, el análisis cuantitativo de las señales de EEG proporcionó un acceso fácil y rápido a mediciones que extendían el procedimiento de EEG más allá de la detección visual cualitativa de la anomalía de las señales. Los estudios de EEG cuantitativo (QEEG) suponen la adquisición a través de canales múltiples, el procesamiento y el análisis de la actividad cerebral a través de, a menudo, pero no exclusivamente, ordenadores. Un ejemplo de un instrumento para EEG/QEEG es el sistema Easy Writer II, disponible de Caldwell Laboratories, Inc. (Kennewick, Washington).

10

En una versión los electrodos de registro de EEG/QEEG (al menos un electrodo, preferiblemente diecinueve electrodos y lo más preferiblemente 21 electrodos) se sitúan habitualmente en zonas estándar del cuero cabelludo usando el Sistema de colocación internacional 10/20. Entonces se realiza un registro multicanal de la actividad cerebral en estado alerta, despierto, con los ojos cerrados o en “ruido de fondo” y se analiza a menudo usando un procesamiento de señales por transformada rápida de Fourier (FFT). El procesamiento por FFT del EEG en bruto permite la medición y cuantificación de múltiples características de la actividad eléctrica cerebral. En este proceso, opcionalmente, se rechazan las señales debidas al movimiento muscular u ocular o al ruido ambiental, dejando la información referida a la neurofisiología para el análisis ulterior.

15

20

Los registros de EEG son habitualmente de calidad incierta y a menudo requieren la ayuda de un técnico experimentado. Véase, por ejemplo, Nuwer, Marc, “Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society” en *Neurology*, 49: 277-292 en la página 279 (1997). Aún así, hay procedimientos conocidos para obtener datos de EEG de forma fiable colocando los electrodos (satisfiriendo los límites de impedancia que se especifican) relativos a puntos de referencia del cráneo como por ejemplo el sistema internacional 10/20. La patente de Estados Unidos número 5.730.146 expedida a Itil *et al.* el 24 de marzo de 1998 describe un aparato para colocar los electrodos de forma reproducible, de acuerdo con el sistema internacional 10/20, sobre la cabeza de un sujeto y transmitir los datos de EEG a una localización remota mediante una conexión telefónica. La patente de Estados Unidos número 5.816.247 expedida a Douglas E. Maynard el 6 de octubre de 1998 describe un aparato y procedimiento para recoger señales de EEG de un sujeto y someter las señales a clasificación con ayuda de una red neural con formación adecuada.

25

30

No todas las personas con un EEG anormal tienen un trastorno mental asociado ni al revés. Aunque el EEG revela cambios groseros como por ejemplo picos y alteraciones que acompañan a una crisis de epilepsia o la falta de actividad cerebral asociada a la muerte, tiene mucho menos éxito para proporcionar una correlación con trastornos mentales conocidos tal como se definen en el DSM-IV o sus otras ediciones. Hay dificultades similares para correlacionar los hallazgos de EEG/QEEG con otros sistemas de diagnóstico de trastornos mentales, como por ejemplo la ICD.

35

El manual DSM-IV tiene muchos detractores que discrepan de diversos detalles metodológicos o sus conclusiones así como la estrategia básica que subyace el manual. Sin embargo, a la vista de la realidad de los trastornos mentales y el beneficio terapéutico posible con la administración de sustancias y terapia a un sujeto para tratar trastornos mentales esas críticas no proporcionan alternativas prácticas a la prescripción de sustancias o al tratamiento distinto del DSM-IV o un esquema de diagnóstico comparable. La anteriormente mencionada carencia de confianza en los registros de EEG para formular un diagnóstico refleja la falta de correlación entre un diagnóstico de acuerdo con los sistemas conocidos para diagnosticar los trastornos mentales, como por ejemplo DSM-IV, y los registros de EEG. En los pocos casos en los que es posible encontrar una correlación, como por ejemplo en la esquizofrenia avanzada, existen indicadores obvios de la enfermedad que eliminan la necesidad de realizar registros de EEG en vista del mayor coste y necesidades técnicas que presenta el EEG.

40

45

50

Además del EEG, las mediciones objetivas de la actividad cerebral incluyen técnicas como por ejemplo resonancia magnética (MRI), resonancia magnética funcional (fMRI), tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT), magnetoencefalografía (MEG), magnetoencefalografía cuantitativa (QMEG) y muchas otras. Todas estas técnicas tienen una significación limitada en el tratamiento real de los trastornos mentales por razones similares a las indicadas en el caso de los registros de EEG o por razones de coste o debido a la facilidad de uso o una combinación de las mismas.

55

En consecuencia, los intentos conocidos de integrar la información neurofisiológica con el el tratamiento empiezan por una DSM definitiva, o de forma similar, el diagnóstico seguido de un intento de identificar las variaciones en QEEG o EEG que muestran una correlación directa con el diagnóstico conocido. Un ejemplo de dicha estrategia en el contexto de un diagnóstico de síndrome de fatiga crónica puede encontrarse en la patente de Estados Unidos 5.267.570 expedida a Myra S. Preston el 7 de diciembre de 1993 por un “procedimiento para diagnosticar y tratar el síndrome de fatiga crónica”. De forma similar, en el contexto de un diagnóstico de la demencia por Alzheimer, se describe el uso de datos de EEG por la patente de Estados Unidos 5.230.346 expedida a Leuchter *et al.* el 27 de julio de 1993 por “Diagnóstico de afecciones cerebrales mediante electroencefalografía cuantitativa”. Otra patente de Estados Unidos con número 5.873.823 expedida a David Eidelberg el 23 de febrero de 1999 describe una estrategia más generalizada de detectar marcadores para ayudar a cribar pacientes para un diagnóstico y tratamiento tradicionales. La patente de Estados

60

65

Unidos número 5.083.571 concedida a Leslie S. Prichep el 28 de enero de 1992 describe el análisis discriminante y el análisis por grupos de datos de EEG en el diagnóstico de trastornos mentales.

5 Ninguna de las patentes mencionadas anteriormente enseña la integración de las definiciones conductuales de los trastornos psiquiátricos con los datos objetivos a la vista de la respuesta de un sujeto al tratamiento del estado mental del paciente independientemente del diagnóstico. En vez de ello, se centran en refinar el diagnóstico de los trastornos psiquiátricos conductuales tradicionales con ayuda de datos objetivos.

10 No es raro que una entidad terapéutica prescrita para un trastorno mental particular no consiga aliviar nada los síntomas o incluso que provoque más síntomas u otros diferentes. En otras palabras, además de una correlación entre los sistemas de diagnóstico tradicionales y los datos objetivos, la correlación entre el diagnóstico tradicional y los tratamientos también es significativamente menos que deseable.

15 La ausencia de una fuerte correlación entre los datos objetivos recopilados de un sujeto y las técnicas analíticas conocidas, como por ejemplo el DSM-IV, dificulta descubrir y utilizar la probable utilidad de una sustancia o terapia dada tras la administración a un sujeto. De hecho, el identificar a un sujeto como que tiene un perfil neurológico anormal requiere una base más objetiva que la que proporcionan los datos subjetivos para reducir los errores del tratamiento y mejorar la probabilidad de un resultado exitoso para una pauta de tratamiento.

20 Además, muchas sustancias conocidas y entidades terapéuticas actualmente disponibles presentan efectos útiles sobre el estado mental todavía desconocidos. Fiarse de datos de observación más subjetivos basados en la historia de casos narrados o en las observaciones a menudo enmascara las propiedades útiles de muchas sustancias conocidas. A menudo, al proporcionar información para modificar la conducta es difícil persuadir de forma anticipada a un sujeto de que el riesgo de daños o de adicción es mayor en el caso del sujeto que en la población general. Así, la generación de información neurofisiológica proporciona una herramienta útil para diseñar e implementar programas con mayor alcance.

30 Algunas sustancias son de considerable trascendencia social y política dado que los usuarios de dichas sustancias son una fracción muy pequeña de la población general, y en consecuencia sus necesidades se ven fácilmente superados por el coste de dar servicio y localizar a dichos usuarios. Aunque las actuales leyes alientan a esos usuarios a través de estipulaciones como por ejemplo identificar “fármacos huérfanos” para tratamiento especial, el coste de identificar incluso la afección a la que debe dirigirse un fármaco huérfano putativo supone un desafío. La mejor identificación de los fármacos huérfanos no solo mejoraría la disponibilidad del tratamiento, si no que realmente proporcionaría tratamiento a medida para un amplio espectro de sujetos.

35 Además, las sustancias adicionales presentan adicción asociada a su administración. Los ejemplos incluyen nicotina, que habitualmente se autoadministra mediante inhalación de humo, y muchas otras sustancias cuya venta está restringida o prohibida por la ley. Sin embargo, educar al público de los daños que suponen dichas sustancias es difícil en ausencia de una evaluación de riesgo a medida de las respuestas dañinas y de la propensión a provocar adicción. Actualmente, no existe ningún procedimiento ni sistema para proporcionar dicha información a medida aunque a la vez anticipada como parte de las campañas de educación pública y de cuidados preventivos.

40 John E. R. Am. J. EEG Tech. 30:254-266 (1990) se refiere al concepto básico de la electroencefalografía cuantitativa (QEEG) en la que el análisis por ordenador hace posible la detección y cuantificación de la organización cerebral anormal, para proporcionar una definición cuantitativa de la gravedad de la enfermedad cerebral, y para identificar subgrupos de anomalías patofisiológicas en grupos de pacientes con síntomas clínicos similares.

50 El documento US 6.223.074 se refiere a un procedimiento para diagnosticar la presencia de un trastorno neurológico o evaluar de otro modo la afección neurológica de un paciente. El también permite evaluar la pauta de tratamiento que usa el paciente. El procedimiento incluye la recogida y el análisis de datos de ERP. El procedimiento se inicia realizando una pluralidad de ensayos de ERP en un paciente. Los datos de los ensayos de ERP después se caracterizan para producir un único vector de señal de ERP para el paciente. Después se usan proyecciones para identificar la presencia o ausencia de un trastorno neurológico.

55 Los anteriores inconvenientes se ven superados con la presente invención, que se describe a continuación, además de las nuevas capacidades que se permiten en sus diversas realizaciones.

### Sumario de la invención

60 La invención proporciona un procedimiento tal como se define en la reivindicación 1. Otras características se definen en las reivindicaciones anexas. Entidad en la práctica clínica.

### Breve descripción de las figuras

65 La Fig. 1 es un esquema de una base de datos de tratamientos y respuestas que enseña la invención;

La Fig. 2 ilustra un procedimiento ejemplar para usar una base de datos de tratamientos y respuestas;

## ES 2 329 452 T3

La Fig. 3 ilustra la base de datos de tratamientos y respuestas para evaluar y generar tratamientos de forma anticipada;

5 La Fig. 4 representa la relación entre las entidades terapéuticas basándose en las reglas que comparten sus agrupaciones respectivas;

La Fig. 5 describe un procedimiento ejemplar para identificar los agentes para encontrar un tratamiento para un sujeto;

10 La Fig. 6 ilustra un procedimiento ejemplar para evaluar la información neurofisiológica de sujetos que tienen una respuesta conocida a un agente;

15 La Fig. 7 ilustra otro procedimiento ejemplar para reevaluar la información neurofisiológica de sujetos que tienen una respuesta conocida a un agente para determinar las respuestas beneficiosas al agente;

La Fig. 8 ilustra un procedimiento ejemplar para correlacionar un tratamiento distintivo con la información neurofisiológica de un sujeto;

20 La Fig. 9 ilustra un procedimiento ejemplar para evaluar a un sujeto para su inclusión en un ensayo clínico;

La Fig. 10 ilustra un procedimiento ejemplar para administrar una única entidad terapéutica

La Fig. 11 ilustra un procedimiento ejemplar para administrar múltiples entidades terapéuticas,

25 La Fig. 12 ilustra un procedimiento ejemplar para identificar un conjunto enriquecido de sujetos para identificar y aislar factores genéticos habituales que subyacen la respuesta a diversas afecciones que pueden tratarse con tratamientos habituales;

30 La Fig. 13 ilustra una multivariable y agrupación de datos en su contexto;

La Fig. 14 ilustra un dispositivo portátil basado en la pequeña huella que posibilita la identificación de reglas por el sistema y procedimiento de la invención; y

35 La Fig. 15 ilustra una realización para el tratamiento y evaluación a distancia mediante los procedimientos de la invención.

### **Descripción detallada de la invención**

40 La presente invención se refiere a un procedimiento para predecir el resultado del tratamiento de un sujeto. En un aspecto importante, la predicción es independiente del diagnóstico tradicional, y por lo tanto no se ve limitado por la exactitud del diagnóstico clínico ni de los datos conductuales que subyacen el diagnóstico clínico.

45 La presente invención se basa, en parte, en los descubrimientos de los inventores de que la información neurofisiológica cuantitativa, que preferiblemente incluye información electrofisiológica cuantitativa, es un indicador fiable por el que elegir terapias para individuos con afecciones psiquiátricas con diagnóstico por conducta y para predecir resultados a partir de las terapias seleccionadas. Se ha descubierto que dicha información cuantitativa es más fiable y útil para guiar el tratamiento de trastornos mentales que las clasificaciones de diagnóstico tradicionales a las que se llega mediante procedimientos psiquiátricos cualitativos estándar conocidos en la técnica, que se basan en gran medida en entrevistas, observación, y similares.

50 Los inventores creen, sin limitación, que la información electrofisiológica cuantitativa, como por ejemplo la obtenida mediante registros de electroencefalograma cuantitativos (QEEG), refleja mejor el funcionamiento fisiológico del sistema nervioso central subyacente (o, más específicamente, del cerebro) sobre el que actúan directamente las terapias, especialmente las terapias de entidades terapéuticas. De hecho, los datos de QEEG proporcionan información regional (anterior, central, posterior, izquierda, y derecha) sobre el funcionamiento del SNC que refleja la bien conocida regionalización y lateralización del funcionamiento del SNC. Por el contrario, se cree que la conducta reseñada u observada cualitativamente es el resultado neto de muchos factores de forma que cualquier conducta dada puede ser el único resultado de al menos varias constelaciones diferentes de funcionamiento fisiológico del SNC, donde cada constelación debería atacarse mediante terapias diferentes. Por consiguiente, se cree que la información neurofisiológica cuantitativa es más fiable para seleccionar la terapia que el diagnóstico conductual tradicional por sí solo.

65 Por lo tanto, las terapias para afecciones psiquiátricas con diagnóstico por conducta se seleccionan de acuerdo con las indicaciones de la información neurofisiológica cuantitativa. Antes de la presente invención, las terapias se seleccionaban principalmente basándose únicamente en el diagnóstico conductual, como por ejemplo un diagnóstico de acuerdo con un estándar como el DSM-IV. Es bien conocido, sin embargo, que las terapias así seleccionadas son a menudo ineficaces, o menos de lo suficientemente eficaces, o que realmente pueden exacerbar la dolencia original. Por lo tanto, los médicos esperaban unos significativos ensayo y error, efectos secundarios desagradables, coste, esfuerzo

por parte del paciente, etc. para llegar a una terapia eficaz. Por lo tanto, esta invención proporciona un procedimiento y sistema para mejorar la posibilidad de seleccionar un tratamiento eficaz la primera vez.

5 Hasta la presente invención, no se pensaba que los datos neurofisiológicos cuantitativos y de QEEG eran útiles para la selección del tratamiento debido a que la gran complejidad de estos datos escondían eficazmente la información que la presente invención es capaz de discernir. Originariamente, los datos de EEG se presentaban únicamente con formas de ondas análogas, que eran útiles sólo para detectar anomalías sorprendentes en el dominio del tiempo. Por lo tanto, los datos de EEG se han usado desde hace mucho para diagnosticar las epilepsias. Los datos analógicos no podrían usarse para detectar cambios sutiles en el funcionamiento fisiológico del SNC. Aunque las técnicas de EEG cuantitativo produjeron mediciones numéricas de la actividad de EEG, los datos de QEEG también esconden información útil en los muchos cientos a sustancialmente más de mil mediciones distintas de la estructura de EEG. Estas mediciones incluyen principalmente transformadas de Fourier, amplitudes, y correlaciones de datos unipolares, que se derivan de señales registradas a partir de derivaciones únicas de EEG, y datos bipolares, que se derivan de combinaciones de señales de dos derivaciones de EEG.

15 En vista de los descubrimientos básicos que subyacen la presente invención, los inventores han descubierto además procedimientos y sistemas para extraer información útil para la selección de la terapia a partir de esta masa de datos neurofisiológicos cuantitativos anteriormente inescrutables. Estos procedimientos novedosos se describen ahora de forma breve y general para preparar las descripciones específicas de realizaciones y aplicaciones particulares de estos procedimientos y sistemas que vienen posteriormente. La presente descripción es un resumen no limitante, mientras que las descripciones específicas posteriores presentan los detalles reales de las diversas realizaciones y aplicaciones de forma consistente y completa.

20 Por lo tanto, de forma general, el procedimiento de la presente invención comienza por la recopilación de datos para un cierto número de individuos, donde para cada individuo, los datos (denominados de forma colectiva, por ejemplo, una base de datos de terapia-respuesta) incluye al menos unos datos de QEEG iniciales, una terapia que se administra después, y una evaluación cuantitativa de la respuesta a la terapia. Los individuos de la base de datos tienen una afección psiquiátrica con diagnóstico por conducta; se QEEG inicial se toma en condiciones libres de entidad terapéutica; los datos de QEEG se transforman de forma que reflejen una desviación relativa de las observaciones que se han hecho en individuos sin síntomas psiquiátricos; y después se administra una única terapia. La base de datos, por supuesto, puede incluir datos adicionales de cada individuo, por ejemplo, el diagnóstico conductual tradicional.

30 Con fines únicamente descriptivos (y sin limitación en lo que se refiere a la puesta en práctica), el procedimiento de esta invención puede describirse y visualizarse en términos espaciales. Por lo tanto, la base de datos de terapia-respuesta puede representarse en forma de puntos en un espacio (espacio de QEEG). El espacio de QEEG tiene un gran número de dimensiones, habitualmente sustancialmente más de mil dimensiones, donde una dimensión registra los valores de cada medición de QEEG (normalizada y "en bruto"). Cada punto representa un individuo de la base de datos, el punto se posiciona de acuerdo con las mediciones de QEEG del individuo y marcadas tanto por la terapia del individuo como por si el individuo respondió o no a la terapia administrada. Después, tal como han descubierto los inventores, los puntos (es decir, los individuos) que responden a terapias particulares tienden a estar dispuestos en "agrupaciones", o en grupos "localizados" en el espacio de QEEG. Aunque estas agrupaciones o grupos pueden verse como, por ejemplo, "galaxias" de individuos que responden, las formas de estas galaxias no se limitan a regiones compactas, si no que muy menudo son regiones altamente, incluso inimaginablemente, complejas en este espacio de más de mil dimensiones.

45 A pesar de toda la complejidad, en una realización de la invención los límites de estas agrupaciones de puntos que responden definen las mediciones de QEEG, es decir las estructuras del EEG de un paciente nuevo, que predicen la respuesta probable de ese paciente a las terapias que definen las agrupaciones. En otras palabras, si el punto que representa el QEEG del paciente nuevo está dentro o cerca de una agrupación definida por una terapia particular, entonces se selecciona esa terapia para el nuevo paciente de acuerdo con la invención.

55 Es importante, y un aspecto principal de esta invención, que esta agrupación es en gran medida independiente del diagnóstico conductual. Las agrupaciones preferiblemente se definen porque responden sólo a terapias particulares; preferiblemente no se usan otras condiciones de la agrupación, como por ejemplo el diagnóstico. Si, en una realización, el diagnóstico es parte de la agrupación, sólo es útil la información más general del diagnóstico. Por ejemplo, puede ser útil agrupar por separado a los individuos cuya afección psiquiátrica diagnosticada conductualmente dependa de otras afecciones médicas de los que no tienen ese tipo de afecciones identificables. Dichas afecciones podrían incluir anomalías metabólicas debidas a enfermedad renal o hepática, tumor, traumatismo, y similares. Por el contrario, la técnica anterior enseña justo lo contrario, en concreto "agrupar" a individuos de acuerdo con su diagnóstico (es decir "diagnosticar" a los individuos) y después usando dichas agrupaciones de diagnóstico para seleccionar las terapias de forma convencional. El carácter con el que se han usado los datos de QEEG objetivamente en psiquiatría antes de la presente invención, ha sido para diagnosticar, seleccionando la terapia dependiendo del diagnóstico. Los presentes inventores han descubierto que los procedimientos opuestos a la técnica anterior son considerablemente más eficaces.

65 El procedimiento de esta invención ahora pasa a encontrar y representar los límites de las agrupaciones o grupos de puntos (individuos de la base de datos) que responden a una terapia particular. En una realización, la identificación y la representación de grupos se realiza directamente en el espacio de QEEG de más de mil dimensiones. Es muy

ventajoso porque las agrupaciones se representan de la forma más exacta sin aproximación en este espacio definido por el completo complemento de las mediciones que representan la estructura del EEG de un paciente. Es menos ventajoso porque la representación de formas y límites en un espacio de tantísimas dimensiones es laborioso. En este espacio, los límites de la agrupación pueden ser representados por funciones de más de mil dimensiones. Por ejemplo, una agrupación para la terapia T puede tener un límite representado por la función,  $f$ , de forma que para un punto de un paciente,  $p$ , si  $f(p) > 0$  entonces  $p$  está dentro de la agrupación. En este caso, T está indicada para el paciente  $p$ , y no está indicada para los pacientes  $q$  con  $f(q) < 0$ . Por lo tanto,  $f = 0$  puede considerarse como que define un “hiperplano” que divide los pacientes para los que está indicada T de los otros pacientes. Sin embargo, incluso si para un paciente  $q$ ,  $f(q) < 0$ , por ejemplo, la terapia T puede considerarse aún si el punto  $q$  está lo suficientemente “cerca” a la agrupación definida. Tal como se entiende de la forma más general, dichas funciones, que excluyen los límites de las agrupaciones, definen “variables indicadoras”, es decir variables que indican, o no, terapias particulares.

Por lo tanto, en las realizaciones preferidas, el espacio de QEEG se proyecta, o de forma más general, se mapea (o se proyecta y se mapea) en un espacio de QEEG reducido (simplemente, un espacio reducido) de dimensiones menores de tal forma que las agrupaciones o grupos de pacientes que responden se conservan sustancialmente. Preferiblemente, el espacio reducido tiene entre 50 y 200 dimensiones, y más preferiblemente, el espacio reducido tiene entre 50 y 100 dimensiones, mientras que menos preferiblemente, el espacio reducido tiene más de 200 dimensiones. El número real de dimensiones de una puesta en práctica viene limitado por la eficacia de las técnicas de agrupación disponibles y los recursos informáticos para realizar esta agrupación. Las proyecciones preferiblemente se definen descartando las mediciones de QEEG que se determina que contribuyen poco a una agrupación en el espacio reducido, donde la contribución de una medición puede determinarse analizando las sensibilidades de las agrupaciones en el espacio reducido a la medición particular.

Un mapeo preferiblemente se define combinando conjuntos separados de mediciones de QEEG múltiples en variables únicas que definen las coordenadas en el espacio reducido (por ejemplo, al combinar conjuntos de 10 mediciones de QEEG en variables únicas, 1000 dimensiones se reducen a 100 dimensiones). Preferiblemente, los conjuntos separados incluyen mediciones de QEEG que tienen una significación fisiológica relacionada. Por ejemplo, las señales monopares se combinan de forma que representen el espectro de potencia (dividido entre las bandas de frecuencia estándar de alfa, beta, delta, y theta) de las regiones anatómicas monopolar (anterior, central, posterior, izquierda, y derecha). Las señales bipolares se combinan de forma que representen el espectro de potencia de la actividad simultánea entre diversas regiones del cerebro, por ejemplo, por la línea media. Las mediciones de los conjuntos generalmente se combinan de acuerdo con funciones monotónicas en todas las variables, como por ejemplo combinaciones lineales, combinaciones lineales normalizadas de forma no lineal, funciones sigmoideas, etc.

En las siguientes descripciones detalladas, las mediciones de QEEG a menudo se denomina “mediciones unifactoriales”, o “unifactoriales”, o “univariantes”, etc. Las variables que definen el espacio reducido se denominan “mediciones multifactoriales”, o “multifactoriales”, o “multivariantes”, etc. En alternativas preferidas, ciertas dimensiones del espacio reducido se definen mediante univariantes únicas, o mediante mediciones de QEEG en bruto, como por ejemplo potencia absoluta. Los mapeos/proyecciones reales preferidos se representan en forma de tablas que definen las multivariantes en términos de univariantes. Además, los mapeos reales (así como el número de dimensiones de espacio reducido) pueden mejorarse mediante iteraciones al comparar agrupaciones o grupos en espacio de QEEG con las agrupaciones mapeadas en el espacio reducido de QEEG, y ajustando el mapeo de forma que las agrupaciones mapeadas reproduzcan las agrupaciones originarias con fidelidad sustancial.

Por lo tanto, en realizaciones preferidas, se determinan los límites de las agrupaciones y se representan en un espacio reducido de QEEG. Aquí, como en el espacio de QEEG, los límites de las agrupaciones pueden representarse mediante funciones, o variables “indicadoras”, que son más manejables siendo funciones de, preferiblemente, 100 o menos variables. En ambos espacios, las agrupaciones o grupos definidos por la respuesta a la terapia pueden determinarse mediante procedimientos de agrupación conocidos, por ejemplo, procedimientos estadísticos como por ejemplo agrupación en árboles, agrupación de medias de  $k$ , y similares. De forma alternativa, los límites de las agrupaciones (y las variables indicadoras) pueden encontrarse y representarse mediante redes neurales. También, los límites de las agrupaciones son habitualmente aproximados o “difusos”. Preferiblemente, se elige un límite de forma que un porcentaje determinado de los individuos que responden a la terapia que se están agrupando estén dentro del límite, mientras que un porcentaje determinado similar de todos los individuos que responden a la terapia están dentro del límite. Se ha encontrado que un porcentaje determinado práctico es 80%; también pueden usarse otros porcentajes, por ejemplo, 55%, 60%, 70%, 90%, 95% o más.

En una realización preferida adicional, un espacio reducido de QEEG puede simplificarse más, sin pérdida esencial de la agrupación, en lo que puede conceptualizarse como un cubo binario multidimensional (un espacio reducido de QEEG “binario”), es decir como el espacio  $\{0,1\}^N$  (“0” y “1” pueden representar, por ejemplo, “verdadero” y “falso”). En una realización preferida particular que se describe posteriormente,  $N = 72$ . Este espacio binario se realiza, por ejemplo, dividiendo el rango de cada coordenada, o multivariable progenitora, definiendo un espacio reducido en dos porciones de forma que una multivariable “reducida” correspondiente tenga el valor 1 si el valor de la multivariable progenitora está en la primera porción, y es 0 en el caso contrario. Por lo tanto un espacio reducido puede mapearse además en un espacio binario reducido. Un procedimiento preferido para dividir las multivariantes del rango es seleccionar una primera porción con valores más probables, o valores más normales, y una segunda porción con valores menos probables, o más anormales. Por ejemplo, más y menos probablemente puede elegirse sistemáticamente como 1 ó 2 desviaciones típicas de una media normal. En esta realización, las multivariantes reducidas se denominan

“reglas” a continuación, y el valor 1 o verdadero (o 0 o falso) se asigna a los valores menos (o más) probables. En realizaciones alternativas, los rangos de la multivariable progenitora pueden dividirse entre tres o más porciones.

Se ha encontrado que es posible, a través de un proceso iterativo o de ensayo y mejora, que la multivariable y sus rangos que definen un espacio binario reducido puedan elegirse de forma que los límites de las agrupaciones tengan una representación particularmente compacta, que se ilustra de la forma más conveniente mediante un ejemplo. Por lo tanto, se considera que  $R_i$  ( $i = 1, \dots, N$ ) son multivariadas reducidas, o reglas, que definen un espacio reducido; y también que, por ejemplo ( $R_i = 0$ ) es 1, o verdadero si  $R_i$  es de hecho “0”, y es 0 o falso si  $R_i$  es de hecho “1” (y a la inversa para ( $R_i = 1$ )). Entonces los límites de las agrupaciones podrían representarse mediante funciones booleanas ejemplares. Por ejemplo, una función booleana ejemplar es  $f(R_1, R_2, R_3, \dots, R_N) = (R_1 = 1) \text{ y } (R_2 = 0) \text{ y } (R_K = 0) \text{ y } (R_L = 1)$ , que podría definir la agrupación  $f > 0$  (donde  $f \leq 0$  no está en la agrupación). Las funciones booleanas, que representan combinaciones de reglas son una representación particularmente preferida de variables “indicadoras”. Por ejemplo, las funciones booleanas generales, quizá expresadas en formas normales de conjunción o disyunción, tienen capacidad de representar árboles de reglas con decisiones generales. Ciertas realizaciones particulares que se describen posteriormente, que expresan las agrupaciones en árboles de decisiones, por lo tanto podrían expresarse de forma alternativa con variables booleanas indicadoras.

Aunque esta invención se ha descrito en términos de agrupación de acuerdo con los resultados de las terapias individuales, las consideraciones de significación estadística y de complejidad de computación pueden hacer que sea preferible una agrupación de menor resolución. Por ejemplo, una base de datos de terapia-respuesta particular puede tener un número insuficiente de individuos sintomáticos para permitir determinar las agrupaciones para todas las terapias individuales con una significancia razonable. Ciertas terapias simplemente son escasas o están ausentes de la base de datos. De forma alternativa, el coste computacional de encontrar, definir y mapear todas esas agrupaciones puede ser demasiado elevado incluso si hubiera presentes suficientes individuos. En estas, las terapias por casos pueden agruparse y se determinan las agrupaciones de los individuos que responden a cualquier terapia del grupo. Habitualmente, las terapias se agrupan de acuerdo con la similitud fisiológica. Por ejemplo, todas las terapias que se sabe que afectan a un sistema neurotransmisor particular de una forma particular se agrupan juntas. Por lo tanto, la agrupación es de grados de resolución variables.

Resumiendo ahora esta descripción general, de acuerdo con la presente invención se seleccionan las terapias, y se seleccionan los resultados terapéuticos, para pacientes con afecciones psiquiátricas con diagnóstico por conducta no de acuerdo con el diagnóstico conductual, si no que en su lugar se compara con una base de datos de individuos sintomáticos que han presentado respuestas positivas a diversas terapias o clases de terapias. Entonces se seleccionan las terapias para un paciente que han tenido éxito en individuos similares. De acuerdo con la invención, la similitud se evalúa comparando la información neurofisiológica cuantitativa del paciente con la de los individuos de la base de datos. Preferiblemente, la información neurofisiológica cuantitativa comparada incluye datos de QEEG, y la comparación se realiza primero agrupando la información cuantitativa en agrupaciones o grupos con capacidad de predicción de la respuesta a las diversas terapias representadas en la base de datos.

Esta agrupación y comparación se lleva a cabo en el espacio de datos de QEEG originales. Más preferiblemente, el espacio de QEEG original se mapea en forma de espacios reducidos que permiten una agrupación y comparación más simples a la vez que conserva las estructuras de los grupos presentes en el espacio de datos original. Dicho mapeo se realiza, por ejemplo, combinando las mediciones unifactoriales que definen el espacio de datos original en variables multifactoriales, donde cada variable multifactorial es una combinación (lineal o no lineal) de mediciones de datos que reflejan actividades fisiológicas similares del SNC. Además, un espacio reducido se “disgrega” especificando rangos para las variables multifactoriales que corresponden, por ejemplo, a normal y anormal (por ejemplo, en un sentido estadístico) y asignando valores discretos a las variables multifactoriales reducidas, conocidas como “reglas” en esta realización. La disgregación preferiblemente produce un espacio similar a un cubo binario de muchas dimensiones. En cualquiera que sea el espacio, los límites de las agrupaciones terapéuticas definen características de la información neurofisiológica cuantitativa de un paciente que predicen un resultado de respuesta a la terapia asociada. Estos límites son definidos mediante funciones, conocidas como variables indicadoras. En un espacio binario reducido, las funciones indicadoras son reglas y las combinaciones de reglas booleanas.

Estos ejemplos pueden aplicarse para llegar a resultados distintos de la selección de una terapia para un paciente. Por ejemplo, como se describe más adelante, estos procedimientos se usan para seleccionar politerapias; o se usan también para seleccionar pacientes que tienen probabilidad de responder a una terapia en pruebas. Además, una agrupación contiene información adicional. Dado que la agrupación o el agrupamiento es independiente del diagnóstico, una agrupación asociada con una probable respuesta a una terapia particular habitualmente contiene individuos que tienen muchos diagnósticos, aunque tengan características neurofisiológicas cuantitativas similares. Por consiguiente, los procedimientos de la presente invención llevan de forma natural al uso de terapias para nuevos diagnósticos, es decir, para pacientes con diagnósticos que hasta la fecha no se trataban con las terapias indicadas. Así, se amplía el arsenal terapéutico del profesional sanitario.

Finalmente, antes de una descripción más detallada de realizaciones particulares y aspectos de la presente invención, se explica el significado de ciertos términos útiles habituales. Habitualmente, estos significados quedan claros por el contexto, y corresponden a la noción de una persona de experiencia ordinaria en la técnica. El uso de estos términos con otro significado se indica cuando sea apropiado.

“Diagnosticado conductualmente” se toma como que se refiere a individuos que presentan dolencias psiquiátricas que se clasifican de acuerdo con un sistema de diagnóstico psiquiátrico, preferiblemente de acuerdo con un sistema estándar. Preferiblemente, las dolencias psiquiátricas y el diagnóstico conductual son primarios, y no secundarios a otras afecciones médicas como por ejemplo anormalidades metabólicas o lesiones anatómicas. La presente invención es aplicable a las personas con otras afecciones. Sin embargo, preferiblemente es un grupo de pacientes de ese tipo aparte de los que no presentan otras afecciones.

En mayor detalle, el diagnóstico conductual es un diagnóstico de enfermedad mental basado en indicios conductuales, tal como observan los psiquiatras y otros profesionales sanitarios y codificado por el DSM-IV, o sus otras ediciones (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Imbalances. *DSM IV, Cuarta Edición*. Washington, DC: American Psychiatric Association), o la International Classification of Diseases (ICD) (posteadó en <http://cedr.lbl.gov/icd9.html>, última visita 26 de enero de 2000) o sistemas de clasificación similares.

“Información neurofisiológica” es la información cuantitativa que se mide del cerebro o del SNC de forma general. Puede incluir mediciones cuantitativas de información anatómica referida al SNC de forma general, como por ejemplo la que se obtiene por resonancia magnética (MRI) o tomografía computerizada (CT). También puede incluir información que cuantifique procesos metabólicos u otros procesos biológicos que tienen lugar en el SNC, como por ejemplo la obtenida mediante MRI funcional, tomografía de positrones/electrones (PET), o tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT). Esta información neurofisiológica cuantitativa se distingue de la información conductual, en la que se basa para hacer un diagnóstico tradicional, obtenida en entrevistas, observación de la conducta, impresiones y referencias de impresiones de delirio, confusión, capacidad de respuesta, dexteridad y similares.

La naturaleza de la información neurofisiológica cuantitativa, especialmente las condiciones para su registro, se ha encontrado que es importante de forma que las terapias seleccionadas o las respuestas previstas reflejen con exactitud lo que se observará durante el funcionamiento diario rutinario de los pacientes. Simplemente es preferible que los datos se registren en pacientes no alterados y en un estado de conciencia normal. Por ejemplo, la conciencia no debería estar alterada por agentes sedantes, agentes hipnóticos, agentes anestésicos ni similares; tampoco los pacientes deberían estar dormidos ni somnolientos. Los pacientes deberían estar alerta normalmente y despiertos durante la recopilación de datos. Además, dado que se ha encontrado que el funcionamiento de fondo de todo el SNC refleja los resultados del tratamiento, los pacientes no deberían ser molestados durante la recopilación de datos.

Preferiblemente, por lo tanto, la información neurofisiológica cuantitativa incluye impulsos electrónicos o magnéticos que reflejan la actividad continuada del SNC en un paciente en un estado cómodo, descansado, pero alerta sin estímulos sensoriales. Los ojos deberían estar cerrados y el entorno libre de alteraciones. Se ha encontrado que la información así registrada refleja el funcionamiento de fondo útil en la presente invención.

Las realizaciones actuales más preferidas son datos de experimentos de EEG o magnetoencefalografía en los que el paciente está descansando, con los ojos cerrados, pero alerta. Actualmente, la más preferida es la información de QEEG, que es la información de EEG que había sido digitalizada y transformada con Fourier, y, posiblemente, expresada en términos de desviaciones de observaciones en pacientes sin afecciones psiquiátricas o médicas. Naturalmente, la información útil en esta invención habitualmente no incluye indicios biespectrales, potenciales evocados sensorialmente especiales ni datos de polisomnografía nocturna. Sin embargo, esto no se pretende que indique que los procedimientos de la presente invención no son útiles para mejorar el análisis de dicha información.

Esta información neurofisiológica cuantitativa se distingue de la información conductual, en la que se basa para hacer un diagnóstico tradicional, obtenida en entrevistas, observación de la conducta, impresiones y referencias de impresiones de delirio, confusión, capacidad de respuesta, dexteridad y similares.

“Distribución de referencia” es una distribución o un conjunto de valores útil para medir las desviaciones significativas de la normalidad al contrario que las variaciones aleatorias. Una distribución de referencia no tiene que obtenerse siempre a partir de datos obtenidos exclusivamente en sujetos asintomáticos. En una realización de la invención, una referencia comprende puntos de datos, que corresponden a controles “normales” o asintomáticos de la misma edad, que muestran una distribución gaussiana.

La “puntuación Z”, un tipo de normalización transformada, son puntuaciones de probabilidad diferencial uniformes. La diferencia entre un valor neurofisiológico observado y la media de referencia esperada, como por ejemplo la media “normal ajustada para la edad” dividida entre la desviación típica de referencia esperada, como por ejemplo la desviación típica “normal ajustada para la edad” arroja una puntuación Z que corresponde al valor neurofisiológico observado.

Un “resultado con magnitud” (o un resultado cuantitativo u objetivo) de un tratamiento es una puntuación de la magnitud relativa del cambio en una afección psiquiátrica de un paciente, en lugar de una descripción de sus detalles. Los resultados cuantitativos permiten comparar la misma terapia en diferentes afecciones o las diferentes terapias para la misma afección. Un ejemplo ilustrativo son las puntuaciones de mejoría clínica global (“CGI”) que proporcionan una puntuación numérica en el intervalo de [-1, 3] para indicar el efecto de un tratamiento. Por supuesto, se incluyen los cambios binarios de estado en dicho resultado indicador. Además, el resultado con magnitud incluye basarse en un estado estacionario durante un periodo de tiempo prescrito o usar tests que arrojan información que puede compararse con la de antes de administrar un tratamiento.

Una “multivariable” es una combinación de variables unifactoriales identificadas como que son significativas para describir o caracterizar una agrupación de sujetos. Las variables unifactoriales a menudo se escalan para preparar la combinación para asegurar que se hace referencia a una escala uniforme con la sensibilidad requerida. En particular, las multivariadas definen un mapeo o transformación de un espacio de datos habitualmente de muchas dimensiones a un espacio de menos dimensiones más fácil de tratar para realizar los procedimientos de esta invención.

Un “tratamiento” o “terapia” puede incluir cualquier terapia psiquiátrica conocida, que incluye por ejemplo terapia con una entidad terapéutica, psicoterapia, terapia convulsiva, fototerapia, etc. Preferiblemente, la presente invención se aplica a terapias que incluyen la administración de una entidad terapéutica o una combinación de entidades terapéuticas. En un sentido, un tratamiento incluye una clase de entidades terapéuticas y terapia mientras que en otro sentido incluye un agente específico.

Un “evento paroxístico” es una alteración rápida y breve del EEG de fondo que se visualiza fácilmente en el dominio del tiempo. A menudo está constituida por puntas y ondas de corta duración, que a menudo pero no siempre vienen acompañadas de un movimiento muscular repentino voluntario o involuntario.

Un “evento no paroxístico” es un EEG de fondo sin artefactos, siendo los artefactos puntas y ondas de corta duración que indican un evento paroxístico.

“Práctica autorizada” (o “práctica clínica autorizada” o “práctica terapéutica autorizada”) se refiere a los uso de las terapias, en particular de entidades terapéuticas, autorizadas por el órgano regulador relevante, que en los Estados Unidos es la Agencia del medicamento estadounidense (FDA). Dichos órganos reguladores habitualmente autorizan terapias para usar sólo después de que se haya establecido su seguridad, y habitualmente también sólo después de que se haya probado su eficacia en ensayos clínicos. En los Estados Unidos, la práctica autorizada está indicada en una etiqueta autorizada por la FDA, que para las entidades terapéuticas, está recogida en el Physician’s Desk Reference.

Volviendo a la descripción de la invención, la invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la información neurofisiológica puede y debe utilizarse más que la práctica habitual para tratar a los pacientes. Es habitual que un sujeto al que se diagnostica de acuerdo con un estándar como el DSM-IV se someta a un tratamiento sólo para descubrir que el tratamiento es ineficaz. Además, muchos tratamientos recomendados para el mismo diagnóstico del DSM-IV pueden en realidad agravar la dolencia original lo que provoca un significativo ensayo y error con sus desagradables efectos secundarios. En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento y sistema para mejorar la probabilidad de seleccionar un tratamiento eficaz con o sin un diagnóstico tradicional previo de un trastorno mental.

De forma más particular, el procedimiento de la invención emplea información neurofisiológica para evaluar, clasificar, analizar y generar recomendaciones de tratamiento para modular la función cerebral. La información neurofisiológica que se usa independientemente del diagnóstico tradicional permite una estimación independiente de la respuesta probable de un sujeto particular a un tratamiento de, entre otras cosas, trastornos mentales. De forma destacada, la invención tiene una amplia utilidad en proporcionar un procedimiento para modular la función cerebral en general.

Ahora se describen aspectos y realizaciones detallados de la presente invención. Se pretende que cada una de dichas realizaciones o aspectos se aplique por separado. En una realización de la invención, la información neurofisiológica que se recopila de un sujeto se transforma para permitir su comparación con datos similares de otros sujetos. La información neurofisiológica empleada en la presente invención se recopila con ayuda de instrumentos. Dicha información proporciona información objetiva en forma de señales de EEG/QEEG, señales de MRI, señales de PET, señales de SPECT, y similares que pueden distinguirse de las observaciones conductuales tradicionales de un sujeto para diagnosticar un trastorno mental.

De forma más particular, los procedimientos de la invención emplean información neurofisiológica para evaluar, clasificar, analizar y generar recomendaciones de tratamiento para modular la función cerebral. La información neurofisiológica que se usa independientemente del diagnóstico tradicional permite una estimación independiente de la respuesta probable de un sujeto particular a un tratamiento de, entre otras cosas, trastornos mentales.

Aunque la invención se describe en el presente documento en sus diversas realizaciones que permite un amplio espectro de datos neurofisiológicos, lo más preferiblemente incluye datos de EEG, para predecir resultados terapéuticos, debe entenderse que la presente invención puede aplicarse a otras categorías de enfermedades además de afecciones psiquiátricas con diagnóstico conductual. Una primera categoría incluye afecciones del sistema nervioso central (SNC) que se considera que están en el límite entre la psiquiatría y la neurología, considerándose o bien psiquiátricas o neurológicas. Por ejemplo, los síndromes de dolor central son ese tipo de afecciones. Las técnicas de la presente invención, en particular seleccionar la terapia basándose en una comparación de los datos neurofisiológicos de un paciente con una base de datos de pacientes similares que han presentado buenos resultados a una variedad de tratamientos, puede usarse con éxito a esta categoría.

Una segunda categoría son los pacientes que tienen trastornos neurológicos primarios con un componente psiquiátrico. La depresión secundaria a la pérdida de función debida a la apoplejía es una de esas afecciones. Para esta categoría preferiblemente se centra la atención en un paciente, y en los datos de EEG de individuos comparables. Aquí, las técnicas de la presente invención se aplican a los datos de EEG comparando los datos de EEG de un paciente con

una base de datos de los datos de EEG de individuos tratados con éxito (expresando la comparación preferiblemente también en forma de reglas, como se explica posteriormente). Finalmente, la presente invención es aplicable a pacientes con afecciones claramente neurológicas. Centrándose en los datos de EEG de estos pacientes, se recomiendan terapias de actividad central para aliviar parte, o una parte sustancial de sus síntomas.

5

En resumen, en una realización de la invención, la información neurofisiológica que se recopila de un sujeto se transforma para permitir su comparación con datos similares de otros sujetos. La información neurofisiológica que se emplea en la presente invención, recopilada con ayuda de instrumentos, proporciona información objetiva en forma de señales de EEG/QEEG, señales de MRI, señales de PET, señales de SPECT, y similares que pueden distinguirse de las observaciones conductuales tradicionales de un sujeto para diagnosticar un trastorno mental. En una realización de la invención, la información neurofisiológica se transforma con respecto a una distribución de referencia, por ejemplo, una transformación Z para calibrar la desviación de la distribución de referencia y permitir comparar entre diversas mediciones que comprenden información neurofisiológica.

10

En una realización ilustrativa de la invención, la información de EEG se recopila gracias a electrodos situados en localizaciones estándar del cuero cabelludo de un sujeto usando, por convención, el sistema internacional 10/20 para colocación de los electrodos. La información se digitaliza y después se somete a procesamiento de señales por transformada rápida de Fourier (FFT) proporcionando un espectro de QEEG. Además de cuantificar la potencia a cada frecuencia promediada entre el espectro de QEEG para cada electrodo, el procesamiento de las señales por FFT de la señal de EEG en bruto proporciona medición y cuantificación de otras características de la actividad eléctrica cerebral.

20

El espectro de QEEG se divide actualmente en cuatro bandas de frecuencia: delta (0,5-3,49 Hz); theta (3,5-7,49 Hz); alfa (7,5-12,49 Hz); y beta (12,5-35 Hz). El espectro también incluye los resultados de cada uno de los electrodos de EEG representados como mediciones de resultados cuantitativos para cada banda de frecuencia. Estos incluyen potencia absoluta en cada banda ( $\mu\text{-V}^2$ ); potencia relativa en cada banda (porcentaje de la potencia en cada canal); coherencia (una medición de la sincronización entre la actividad en dos canales); y simetría (la proporción de la potencia en cada banda entre un par simétrico de electrodos).

25

La relación entre estas mediciones unifactoriales y la actividad cerebral es la siguiente. La potencia absoluta es la cantidad de potencia media en cada banda de frecuencia y en el espectro total de las frecuencias de la información del EEG sin artefactos de cada electrodo, y se cree que es una medición de la intensidad de la actividad eléctrica cerebral. La potencia relativa es el porcentaje de la potencia total contribuido por un electrodo respectivo y una banda de frecuencia respectiva, y se cree que es una medición de cómo se distribuye la actividad cerebral. La simetría es la proporción de los niveles de actividad medidos entre regiones correspondientes de los dos hemisferios o regiones cerebrales de un hemisferio de cada banda de frecuencia y se cree que es una medición del equilibrio de la actividad cerebral observada. La coherencia es el grado de sincronización de los eventos eléctricos en regiones dadas de los dos hemisferios o en regiones de un hemisferio y se cree que es una medición de la coordinación de la actividad cerebral observada.

35

Usando lo mencionado anteriormente se calculan mediciones unifactoriales, puntuaciones Z unifactoriales, o puntuaciones de probabilidad diferencial uniformes. La puntuación Z unifactorial para una medición de un resultado cuantitativo se calcula dividiendo la diferencia entre un valor observado y la media del valor "normal" esperado entre la desviación típica del valor "normal" esperado. Los valores "normales" son proporcionados por una base de datos disponible comercialmente como por ejemplo la "Neurometric Analysis System" realizada por NxLink, Ltd., de Richland, WA. La información sobre este producto está actualmente accesible en la página web (<http://www.biof.com/nxlink.html>; última visita el 25 de enero de 2000). El proceso de transformación de Z escala toda la información que hace al caso en unidades de probabilidad (o unidades que reflejan la probabilidad), proporcionando una escala uniforme en todas las dimensiones que puede simplificar las posteriores comparaciones y evaluaciones de las relaciones entre elementos.

45

Un aparato de EEG/QEEG, como por ejemplo el Spectrum 32, fabricado por Caldwell Laboratories, Inc. (Kenne-  
wick, WA), ejecuta fácilmente estas transformaciones de Z neurométricas unifactoriales. Este aparato contiene normas definidas para la edad en bases de datos de las expresiones de regresión en base a la edad que definen una distribución de elementos en función de la edad en una población normal/asintomática. El aparato extrae de la base de datos el valor medio y la desviación típica esperada para cada elemento de un grupo de sujetos "normales" de la misma edad que el paciente. Después, automáticamente evalúa la diferencia entre el valor de cada elemento observado en el paciente y el valor apropiado para la edad previsto por las expresiones de regresión en base a la edad de la base de datos. El aparato posteriormente evalúa la probabilidad que el valor observado en el paciente pertenezca al grupo "normal", tomando en consideración la distribución de los valores del grupo "normal". Puede conseguirse un proceso completamente análogo usando una familia de diferentes aparatos de EEG digitales y programas neurométricos disponibles comercialmente, como por ejemplo el disponible de NxLink, Inc.

50

55

60

La base de datos con información neurofisiológica asintomática ejemplo incluye los QEEGs, es decir, la información neurofisiológica, de individuos de 6 a 92 años de edad que incorporan información de los electrodos situados de acuerdo con el sistema internacional 10/20. La base de datos de pacientes asintomáticos contiene más de 1000 mediciones de EEG cuantitativo. La puntuación Z, obtenida comparando la información de QEEG de un paciente individual con la información para la población asintomática de referencia, representa la desviación estadística del paciente de la base de datos de pacientes asintomáticos de referencia. Por lo tanto, si la puntuación Z de un paciente para una medición particular no presenta una desviación estadística de la población asintomática de referencia, debería determinarse

65

que el paciente es “asintomático” para esa medición. Sin embargo, si la puntuación Z de un paciente presenta una desviación estadística de la población asintomática de referencia, se determina que el paciente es sintomático para esa medición. De forma destacada, el mero examen de una puntuación Z revela la extensión de la desviación dado que un valor superior a uno indica una desviación de más de una desviación típica de la media esperada.

5 Se crea una base de datos de tratamientos y respuestas de individuos sintomáticos de acuerdo con la invención o se accede a una base de datos de tratamientos y respuestas fácilmente disponible, como por ejemplo la base de datos de resultados propiedad de CNS Response de Long Beach, CA EE. UU., para generar una o más variables indicadoras. De forma alternativa, en una realización ejemplar de la invención, las variables indicadoras se proporcionan direc-  
10 tamente para permitir el análisis de datos unifactoriales con la ayuda de reglas. Se pone en práctica una realización ejemplar con un dispositivo de mano o portátil, o un programa para ejecutar en ordenadores como por ejemplo organiza-  
dores personales, ordenadores personales o estaciones de trabajo, o incluso programas accesibles por Internet. A continuación se describe la generación de las reglas y la identificación de las variables indicadoras, como por ejemplo multivariadas, que subyace la práctica de la invención.

15 En una realización de la invención, se determina una variable indicadora a partir de la información neurofisiológica. La variable indicadora es una multivariable obtenida combinando diversas variables unifactoriales que describen una agrupación de información neurofisiológica.

20 Dichas multivariadas permiten buscar en una base de datos, por ejemplo, para identificar respuestas a un tratamiento particular, o un grupo de sujetos que presenten valores similares de las multivariadas (y sus tratamientos asociados) y similares. O, de forma alternativa, el análisis de las multivariadas aplicando las reglas permite evaluar el resultado del tratamiento en un sujeto particular. Habitualmente, se genera más de una multivariable y se compara el resultado de aplicar diversas reglas a los valores de las multivariadas respectivas con el resultado esperado para  
25 un tratamiento o resultado particular. Por lo tanto, puede estimarse el resultado de un tratamiento particular así como clasificar o meramente enumerar los posibles tratamientos para proporcionar al médico una predicción de la eficacia de las diversas opciones.

30 La información neurofisiológica inicial o previa al tratamiento, clasificada como anormal basándose en la comparación con los datos neurofisiológicos de una población de referencia, permite generar una base de datos de tratamientos y respuestas, por ejemplo, una base de datos de resultados en una realización de la invención. Esta base de datos de resultados del ejemplo contiene información neurofisiológica de individuos sintomáticos que muestran manifestaciones clínicas de trastornos psiquiátricos y un indicador de su respuesta un tratamiento que viene indicada por la información neurofisiológica con el tratamiento activo.

35 Una base de datos de tratamientos y respuestas típica 100 que se ilustra en la Fig. 1 comprende entradas que contienen información de identificación 105, historia de casos del sujeto que incluye historia de tratamientos previos 110, información neurofisiológica inicial o previa al tratamiento 115, resultado con magnitud de al menos uno de los tratamientos 120, otra medición del resultado del tratamiento 125, información neurofisiológica durante el tratamiento  
40 activo 130, inclusión en agrupaciones 135, información adicional como por ejemplo notas sobre diferentes entidades terapéuticas y sus interacciones conocidas o sospechadas 140, y reglas, variables indicadoras o resultados de aplicar las reglas 145. Por supuesto, no todas las realizaciones de la base de datos de tratamientos y respuestas 100 tienen que tener todas las entradas posibles enumeradas de forma no exhaustiva en la Fig. 1. Es de esperar que habitualmente las base de datos de tratamientos y respuestas 100 tendrán entradas que corresponden a al menos veinticinco  
45 sujetos, preferiblemente entradas que corresponden a al menos cien sujetos e incluso más preferiblemente entradas que corresponden a al menos trescientos sujetos. En una realización ejemplar de la invención la base de datos de tratamientos y respuestas 100 está distribuida dinámicamente. Por ejemplo, la interconexión de varias bases de datos pequeñas en diferentes ordenadores, cada una posiblemente compilada en el transcurso de diversos estudios por lo demás independientes, proporciona una realización de base de datos de tratamientos y respuestas 100 que enseña la  
50 invención. Cada una de las entradas que se representan en la Fig. 1 se describe brevemente a continuación para ilustrar más la naturaleza y el fin de la base de datos de tratamientos y respuestas 100.

55 La identificación de la información 105 incluye un marcador o mecanismo para conectar diferentes informaciones sobre el mismo sujeto. La identificación información ejemplar 105 incluye nombre, dirección, número de la seguridad social, número de carné de conducir y similares. La historia de tratamientos previos 110 preferiblemente incluye información suficiente para permitir determinar si el sujeto está adecuadamente libre de entidades terapéuticas. Esto es significativo no sólo desde el punto de vista de evitar reacciones cruzadas dañinas entre las diferentes entidades terapéuticas, si no también para aumentar la exactitud de las evaluaciones que posibilita la invención. Por ejemplo, la base de datos de resultados CNS Response incluye sólo los sujetos que no se han medicado durante al menos siete  
60 semividas de las entidades terapéuticas administradas previamente. Dichos sujetos proporcionan información neurofisiológica previa al tratamiento al contrario que una información neurofisiológica inicial. En algunas aplicaciones, a la vista de los efectos a largo plazo de algunas entidades terapéuticas, es deseable realizar predicciones de respuesta a un tratamiento con ayuda de la información neurofisiológica previa al tratamiento. Además, el uso de la información neurofisiológica inicial en realizaciones alternativas de la invención tomará en cuenta además la historia de entidades  
65 terapéuticas previas.

La información neurofisiológica inicial o previa al tratamiento 115 que se describe anteriormente es uno de los componentes clave de la base de datos de tratamientos y respuestas 100. Las predicciones del resultado del tratamiento

## ES 2 329 452 T3

se realizan emparejando dicha información. Habitualmente, la información neurofisiológica basada en el EEG incluye las mediciones unifactoriales de actividad cerebral que se describen anteriormente. Esta puede estar en forma de un conjunto de señales compuestas o en forma de valores transformados con Z que reflejan la distribución relativa con respecto a una a distribución de referencia.

5

Otro componente clave es el resultado con magnitud de un tratamiento 120 que refleja un criterio clínico de las consecuencias de una pauta de tratamiento. Por ejemplo, el índice global clínico (CGI) asigna una puntuación en el intervalo [-1, 3] a un tratamiento. Un valor de -1 indica empeoramiento de la afección, 0 indica sin cambios, 1 indica una mejora mínima, 2 indica una mejora moderada mientras que 3 indica ausencia de los síntomas originales, una recuperación o remisión total. Muchos esquemas alternativos que representan cambios en varios factores en una única o en pocas puntuaciones puede emplearse ventajosamente para proporcionar una medición habitual de la eficacia de los diferentes tratamientos.

15 La información neurofisiológica con el tratamiento activo 130 es necesaria para predecir una respuesta a un tratamiento. La información neurofisiológica con el tratamiento activo 130 proporciona una medición de una respuesta a un tratamiento, for ejemplo, después de comparar a la información neurofisiológica inicial o previa al tratamiento 115. La información neurofisiológica con el tratamiento activo 130 se usa para generar una medición similar a un resultado con magnitud 125, reflejando la normalización de las señales de EEG tras el tratamiento. Sin embargo, la normalización es de algunas variables unifactoriales seleccionada no de todas las variables unifactoriales.

20

En un aspecto de la invención, la información neurofisiológica previa al tratamiento o inicial 115 se agrupa mediante diversas técnicas de forma que cada agrupación corresponde a un o un conjunto de resultados seleccionados y uno o más tratamientos seleccionados. Además, se toman medidas para reducir los falsos negativos de cada agrupación a la vez que se asegura un cubrimiento máximo de la información neurofisiológica inicial o previa al tratamiento 115 de sujetos que tienen resultados de tratamientos similares. Al almacenar los resultados de un análisis agrupado se ahorra esfuerzo dado que sólo se necesita un análisis nuevo tras la adición de un número significativo de sujetos a la base de datos de tratamientos y respuestas 100.

25

Las anotaciones sobre diferentes entidades terapéuticas y sus interacciones conocidas o sospechadas 140 es otra entrada útil pero opcional. Dicha información permite que la base de datos de tratamientos y respuestas 100 genere recomendaciones de tratamientos para descartar interacciones dañinas al comienzo, en lugar de que el médico o la farmacia tengan que descubrir dichos accidentes o, todavía peor, antes de incurrir en el riesgo de reacciones cruzadas entre entidades terapéuticas. Dicha información puede estar en un conjunto de registros aparte o sólo de los registros pertinentes para los tratamientos que ha recibido o que va a recibir un sujeto o grupo de sujetos particular.

35

Finalmente, de forma ventajosa, de manera similar a la inclusión en agrupaciones 130, la base de datos de tratamientos y respuestas 100 incluye reglas, variables indicadoras o resultados de aplicar las reglas 145 para proporcionar una referencia lista para resultados significativos de un análisis por grupos. Aunque no es necesario para practicar la invención, dicha información permite una rápida búsqueda en las bases de datos y evaluación de las recomendaciones de tratamientos.

40

La Fig. 13 ilustra un límite de agrupación junto con una representación bidimensional de una regla. La Fig. 13 también ilustra la utilidad de la estrategia de agrupación para generar estrategias de tratamiento de forma anticipada. Se representa una multivariable en función del resultado del dimensional para ochenta y tres (83) pacientes tratados con D-anfetamina. Los cincuenta y cinco (55) pacientes de una agrupación de sesenta y un (61) pacientes, como se describe a continuación, fueron asignados a diversos diagnósticos según el DSM que incluían trastorno de ajuste con ansiedad; trastorno de ajuste con alteración de la conducta; anorexia nerviosa; trastorno de hiperactividad y déficit de atención de tipo combinado; trastorno de hiperactividad y déficit de atención del tipo predominantemente con falta de atención; trastorno depresivo sin especificar; trastorno distímico; trastorno depresivo mayor recurrente; trastorno depresivo mayor de episodio único; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de oposición desafiante; y tricotilomanía. El posterior análisis de los datos de EEG reveló que sesenta y uno (61) de los ochenta y tres (83) pacientes mostraban valores para una multivariable que definía una agrupación con un límite a "0". De estos sesenta y un (61) pacientes, cincuenta y cinco (55) mostraban una respuesta positiva mientras que seis (6) eran falsos positivos. Por otra parte, hubo cinco (5) falsos negativos y siete (7) de los ochenta y tres (83) pacientes fueron distinguido correctamente por la multivariable como que no pertenecían a la agrupación.

55

La Fig. 2 ilustra un procedimiento ejemplar ilustrativo para usar una base de datos de tratamientos y respuestas de acuerdo con la invención. Durante la etapa 200 se recopila información neurofisiológica de una fuente de datos. La fuente de datos podría ser un paciente al que se está evaluando o datos almacenados o transmitidos. Aunque, es probable que dichos datos sean datos de EEG/QEEG debido a su fácil disponibilidad en una forma adecuada, no es requisito para practicar la invención. Después, durante la etapa 205, la información neurofisiológica se representa en forma de variables unifactoriales.

60

En el caso de que sea necesaria una agrupación para satisfacer umbrales diferentes de los que se presumen o se proporcionan por defecto para que incluya los positivos verdaderos y para que excluya los falsos positivos, dichos umbrales se especifican durante la etapa 210. Un umbral conveniente requiere que debería incluirse en una agrupación al menos el ochenta por ciento de la información neurofisiológica previa al tratamiento de los sujetos que posteriormente presentan un resultado especificado a un tratamiento.

65

Durante la etapa 215, se generan una o más agrupaciones formando agregados de información neurofisiológica previa al tratamiento. En realizaciones alternativas de la invención, se agrupa la información neurofisiológica inicial. Se generan agrupaciones con una inserción o bien de una suposición fundamentada del número de agrupaciones o bien de datos del espacio multidimensional definido por las variables unifactoriales sin esos presupuestos *a priori*.

De forma destacada, muchas entidades terapéuticas corresponden a agrupaciones adyacentes dentro de una región común del espacio multidimensional. Además, puede pensarse que diferentes entidades terapéuticas definen una clase de entidades terapéuticas o tratamientos que es adecuada para una información neurofisiológica inicial o previa al tratamiento similar.

Es interesante observar que muchas entidades terapéuticas que en otras circunstancias no se consideraría que son similares y que habitualmente se recetan para diferentes diagnósticos tradicionales realmente forman una agrupación, mientras que entidades terapéuticas que habitualmente se recetan para el mismo diagnóstico tradicional no forman agrupaciones. Por lo tanto, la heterogeneidad que se encuentra en el tratamiento de diagnósticos tradicionales se refleja también en la agrupación. Por lo tanto, las agrupaciones permiten predecir la respuesta de un sujeto basándose en si la información neurofisiológica previa al tratamiento entra dentro de una agrupación, y por lo tanto reduciendo las estrategias de ensayo y error a las que actualmente están forzados los médicos con sus (ahora evitables) riesgos. Se posibilitan resultados similares en una realización ejemplar de la invención usando información neurofisiológica inicial adecuada.

Durante la etapa 220, se examina el límite que define una de las agrupaciones para identificar variables unifactoriales de interés. Este proceso puede ilustrarse por analogía con el familiar espacio tridimensional con una pluralidad de planos bidimensionales, líneas unidimensionales y puntos sin dimensiones embebidos en él. Por ejemplo, en el espacio tridimensional,  $y=0$  especifica un plano que incluye el origen, el eje  $x$  y el eje  $z$  en la notación habitual. En este ejemplo “ $y$ ” es una variable de interés. De forma similar, se identifican variables unifactoriales de interés. Si hay varias variables unifactoriales entonces es conveniente representarlas en una variable indicadora, por ejemplo, una única multivariable. Esto se consigue fácilmente con variables unifactoriales con transformación  $Z$ , por ejemplo, meramente sumándolas o computando una función que tenga diferentes variables unifactoriales como argumentos. Algunos ejemplos de variables o multivariables indicadoras deducidas de este modo se presentan en la Tabla 1 (más adelante) mientras que la Tabla 2 presenta las posiciones de los electrodos habituales correspondientes para información neurofisiológica con base de EEG/QEEG. Las colocaciones de electrodos alternativas y los modos de recopilación de datos en otras realizaciones de la invención se tratan de forma análoga. Las variables unifactoriales subyacentes se modifican adicionalmente en el uso real para ajustarse a la sensibilidad y facilidad de uso como se describe a continuación.

Por ejemplo, si el número de variables unifactoriales es grande, es posible que la multivariable combinada no sea sensible a los cambios que incluyen o excluyen un pequeño número de sujetos de la agrupación. Esto responde a la posible preocupación que surge del pretendido uso prospectivo de la agrupación proporcionando un mejor tratamiento. Además, la agrupación se identifica usando datos retrospectivos (y los datos que se van recopilando) es decir es susceptible de modificación por la adición de nuevos datos. Sin embargo, las elecciones de multivariables retrospectivas pueden responder igual de fácilmente a una necesidad percibida de mayor certidumbre.

Por consiguiente, la combinación de multivariables de las variables unifactoriales no tiene que ser una simple suma si no que se elige para que sea una función que muestre la sensibilidad requerida. La forma detallada de la función se determina ventajosamente de forma empírica aunque puede llegarse a formas más simples analíticamente. La Tabla 3 muestra algunas transformaciones ilustrativas útiles que no deberían interpretarse como limitación del alcance de la invención.

Por consiguiente, durante la etapa 225 si se toma una decisión de transformar las variables unifactoriales, entonces el control fluye a la etapa 230, durante la cual se lleva a cabo una transformación, por ejemplo una de las transformaciones que se presentan en la Tabla 3. Después el control se mueve a la etapa 235. De forma alternativa, si la variable indicadora tiene una variable unifactorial entonces el control fluye a la etapa 235 desde la etapa 225. Las multivariables se presentan en la Tabla 1 mientras que la Tabla 3 enumera algunas de las funciones que se han usado realmente. Estas listas no exhaustivas son principalmente ilustrativas de la invención en el contexto de la realización descrita.

Las variables de la Tabla 1 se representan mediante abreviaturas de cuatro letras. Las dos o tres letras primeras de las abreviaturas son los denominadores primarios. Los denominadores primarios RB, RM, GA, GE, FM, AA, y AE indican a qué tipo de medición de QEEG se hace referencia. Por ejemplo, el denominador primario “RM” representa potencia monopolar relativa. “RB” es potencia bipolar relativa. “CA” es coherencia intrahemisférica. “GEB” representa coherencia bipolar interhemisférica. “FM” representa frecuencia monopolar. “AA” representa asimetría intrahemisférica. Y, “AE” representa asimetría interhemisférica.

La una o dos letras últimas de las abreviaturas de las multivariables son los denominadores secundarios. Los denominadores secundarios indican los grupos de electrodos y bandas de frecuencia de los que se obtienen las mediciones. Las mediciones se obtienen de los electrodos de las regiones anterior (“A”), posterior (“P”) del cuero cabelludo, los lados izquierdo (“L”) o derecho (“R”) del cuero cabelludo. Las mediciones se realizan en las bandas de frecuencia delta (“D”), theta (“T”), alfa (“A”), o beta (“B”).

## ES 2 329 452 T3

De acuerdo con la Tabla 1, "RMAD" (potencia relativa monopolar anterior delta) es la potencia monopolar relativa en la frecuencia delta medida en los electrodos situados en la mitad anterior del cuero cabelludo. De forma similar "RBDL" es la potencia bipolar relativa medida por los electrodos de la mitad izquierda del cuero cabelludo para la banda de frecuencia delta. "CABL" es la coherencia intrahemisférica medida a partir de los electrodos de la región izquierda del cuero cabelludo en la banda de frecuencia beta. "CADR" es la coherencia intrahemisférica medida en los electrodos de la región derecha del cuero cabelludo para la banda de frecuencia delta. "AED" es la asimetría delta medida intrahemisféricamente en la banda de frecuencia delta.

TABLA 1

NOMBRE	DESCRIPCION	NOMBRE	DESCRIPCION
RMAD	Potencia Relativa Monopolar Anterior Delta	CABL	Beta - Izquierda
RMPD	Posterior Delta	CABR	Beta - Derecha
RMAT	Anterior Theta	FMAD	Frecuencia Monopolar Anterior Delta
RMPT	Posterior Theta	FMPD	Posterior Delta
RMAA	Anterior alfa	FMAT	Anterior Theta
RMPA	Posterior alfa	FMPT	Posterior Theta
RMAB	Anterior Beta	FMAA	Anterior alfa
RMPB	Posterior Beta	FMPA	Posterior alfa
CEAD	Coherencia Interhemisférica Anterior Delta	FMAB	Anterior Beta
CEPD	Posterior Delta	FMPB	Posterior Beta
CEAT	Anterior Theta	AADL	Asimetría Intrahemisférica Delta - Izquierda
CEPT	Posterior Theta	AADR	Delta - Derecha
CEAA	Anterior alfa	AATL	Theta - Izquierda
CEPA	Posterior alfa	AATR	Theta - Derecha
CEAB	Anterior Beta	AAAL	Alfa - Izquierda
CEPB	Posterior Beta	AAAR	Alfa - Derecha
AEMD	Asimetría Interhemisférica Monopolar Delta	AABL	Beta - Izquierda
AEMT	Theta	AABR	Beta - Derecha
AEMA	Alfa	CEBD	Coherencia Interhemisférica Bipolar Delta

ES 2 329 452 T3

AEMB	Beta	CEBT	Theta
AEBD	Asimetría Interhemisférica Bipolar Delta	CEBA	Alfa
AEBT	Theta	CEBB	Beta
AEBA	Alfa	RBDL	Potencia Relativa Bipolar Delta Izquierda
AEBB	Beta	RBDR	Delta - Derecha
CADL	Coherencia intrahemisférica Delta- Izquierda	RBTL	Theta -izquierda
CADR	Delta - Derecha	RBTR	Theta - Derecha
CATL	Theta - Izquierda	RBAL	Alfa - Izquierda
CATR	Theta -derecha	RBAR	Alfa - Derecha
CAAL	Alfa - Izquierda	RBBL	Beta- Izquierda
CAAR	Alfa - Derecha	RBBR	Beta - Derecha

TABLA 2

VARIABLE INDICADORA	ELECTRODOS										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
RMAD	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
RMPD	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
RMAT	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
RMPT	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
RMAA	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
RMPA	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
RMAB	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
RMPB	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
CEAD	FP1/ FP2	F3/F4	F7/ F8	C3/C4							

ES 2 329 452 T3

	CEPD	T3/T4	T5/T6	P3/ P4	O1/O2							
5	CEAT	FP1/ FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4							
	CEPT	T3/T4	T5/T6	P3/ P4	O1/O2							
10	CEAA	FP1/ FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4							
	CEPA	T3/T4	T5/T6	P3/ P4	O1/O2							
15	CEAB	FP1/ FP2	F3/F4	F7/ F8	C3/C4							
	CEPB	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2							
	FMAD	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
25	FMPD	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
	FMAT	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
	FMPT	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
30	FMAA	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
	FMPA	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
	FMAB	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
35	FMPB	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
	AEMD	FP1/ FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2			
40	AEMT	FP1/ FP2	F3/F4	F7/ F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2			
	AEMA	FP1/ FP2	F3/F4	F7/ F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2			
50	AEMB	FP1/ FP2	F3/F4	F7/ F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2			
	AADL	F3/T5	F7/T5	F3/O1	F7/O1							
55	AADR	F4/T6	F8/T6	F4/O2	F8/O2							
	AATL	F3/T5	F7/T5	F3/O1	F7/O1							
60	AATR	F4/T6	F8/T6	F4/O2	F8/O2							
	AAAL	F3/T5	F7/T5	F3/O1	F7/O1							
65	AAAR	F4/T6	F8/T6	F4/O2	F8/O2							

ES 2 329 452 T3

	AABL	F3/T5	F7/T5	F3/O1	F7/O1															
	AABR	F4/T6	F8/T6	F4/O2	F8/O2															
5	CADL	Fp1/F3	T3/T5	C3/P3	F3/O1															
	CADR	Fp2/F4	T4/T6	C4/P4	F4/O2															
10	CATL	Fp1/F3	T3/T5	C3/P3	F3/O1															
	CATR	Fp2/F4	T4/T6	C4/P4	F4/O2															
	CAAL	Fp1/F3	T3/T5	C3/P3	F3/O1															
15	CAAR	Fp2/F4	T4/T6	C4/P4	F4/O2															
	CABL	Fp1/F3	T3/T5	C3/P3	F3/O1															
	CABR	Fp2/F4	T4/T6	C4/P4	F4/O2															
20	RBDL	C3/Cz	T3/T5	P3/O1	F7/T3															
	RBDR	C4/Cz	T4/T6	P4/O2	F8/T4															
25	RBTL	C3/Cz	T3/T5	P3/O1	F7/T3															
	RBTR	C4/Cz	T4/T6	P4/O2	F8/T4															
	RBAL	C3/Cz	T3/T5	P3/O1	F7/T3															
30	RBAR	C4/Cz	T4/T6	P4/O2	F8/T4															
	RBBL	C3/Cz	T3/T5	P3/O1	F7/T3															
	RBBR	C4/Cz	T4/T6	P4/O2	F8/T4															
35	AEBD	C3Cz/	T3T5/	P3O1/	F7T3/															
		C4Cz	T4T6	P4O2	F8T4															
40	AEBT	C3Cz/	T3T5/	P3O1/	F7T3/															
		C4Cz	T4T6	P4O2	F8T4															
	AEBA	C3Cz/	T3T5/	P3O1/	F7T3/															
45		C4Cz	T4T6	P4O2	F8T4															
	AEBB	C3Cz/	T3T5/	P3O1/	F7T3/															
50		C4Cz	T4T6	P4O2	F8T4															
	CEBD	C3Cz/	T3T5/	P3O1/	F7T3/															
		C4Cz	T4T6	P4O2	F8T4															
55	CEBT	C3Cz/	T3T5/	P3O1/	F7T3/															
		C4Cz	T4T6	P4O2	F8T4															
60	CEBA	C3Cz/	T3T5/	P3O1/	F7T3/															
		C4Cz	T4T6	P4O2	F8T4															
	CEBB	C3Cz/	T3T5/	P3O1/	F7T3/															
65		C4Cz	T4T6	P4O2	F8T4															

ES 2 329 452 T3

TABLA 3

Nombre	Descripción	Función de transformación y ponderadora
RMAX <sup>a</sup>	Potencia relativa monopolar anterior	$12/10 \sum_{10}^1 Electrode_1 \dots Electrode_{10}$
RMPX <sup>a</sup>	Potencia relativa monopolar posterior	$12/11 \sum_{11}^1 Electrode_1 \dots Electrode_{11}$
FMAX <sup>a</sup>	Frecuencia monopolar anterior	$12/10 \sum_{10}^1 Electrode_1 \dots Electrode_{10}$
FMPX <sup>a</sup>	Frecuencia monopolar posterior	$12/11 \sum_{11}^1 Electrode_1 \dots Electrode_{11}$
CEAX <sup>a</sup>	Coherencia interhemisférica anterior	$\sqrt[3.6]{\sum_4^1 Electrode_1^3 \dots Electrode_4^3}$
AEMX <sup>a</sup>	Asimetría interhemisférica monopolar	$\sqrt[3.6]{\sum_8^1 Electrode_1^3 \dots Electrode_8^3}$
AEBX <sup>a</sup>	Asimetría interhemisférica bipolar	$\sqrt[3.6]{\sum_4^1 Electrode_1^3 \dots Electrode_4^3}$
AAYX <sup>a</sup>	Asimetría intrahemisférica	$\sqrt[3.6]{\sum_4^1 Electrode_1^3 \dots Electrode_4^3}$
CEBX <sup>a</sup>	Coherencia interhemisférica	$\sqrt[3.6]{\sum_4^1 Electrode_1^3 \dots Electrode_4^3}$
RBYX <sup>a</sup>	Potencia relativa bipolar	$\sqrt[3.6]{\sum_4^1 Electrode_1^3 \dots Electrode_4^3}$
CAYX <sup>a</sup>	Coherencia intrahemisférica	$\sqrt[3.6]{\sum_4^1 Electrode_1^3 \dots Electrode_4^3}$
<sup>a</sup> X = D, T, A, B; <sup>a</sup> X = D, T, A, B; Y = L, R Electrode = electrodo		

## ES 2 329 452 T3

5 Durante la etapa 235 la multivariable se escala para proporcionar una escala de referencia uniforme para todas las multivariabes. Por ejemplo, en la realización descrita para proporcionar un valor en el intervalo [-40, 40] de tal forma que se cubran cuatro desviaciones típicas a cada lado de la media. Se emplean estrategias de escalado alternativas, por ejemplo, usando el intervalo [-10, 10] o un número variable de desviaciones típicas en realizaciones ejemplares alternativas de la invención. Además, las operaciones de transformación y escalado pueden realizarse en una única etapa si se desea, como se ilustra en la Tabla 4.

10 La Tabla 4 ilustra la transformación que se representa en la Tabla 3 para la multivariable CEAD (representada como la entrada CEAX). La Tabla 4 incluye tanto la transformación como el posterior escalado. La función ponderada representa la transformación mientras que las filas inferiores describen una posible operación de escalado. Por ejemplo, los componentes seorean mediante adición, se elevan al cuadrado por separado y después se añaden para obtener un número entero positivo. Este número se hace negativo si la suma de los términos generados por la transformación es negativo, si no se hace positivo. Habitualmente, se obtiene un número entre -40 y 40 y se truncan los valores que superan estos límites. Dado que la probabilidad de que la multivariable CEAD tenga un valor fuera del intervalo es bastante pequeña, la operación de truncado raramente se usa.

TABLA 4

	Componente 1	Componente 2	Componente 3	Componente 4
25 Par de electrodos	Fp1/Fp2	F3/F4	F7/F8	C3/C4
30 Puntuación unifactorial Z	-0,982	-1,036	-1,230	-0,249
35 Función ponderadora	0,985	-1,030	-1,188	-0,314
40 $* \sqrt[3]{\sum_{i=1}^4 \text{Electrode}_i^3}$				
Fp1/Fp2 + F3/F4		-2,015		
F7/F8 + C3/C4				-1,502
45 Cuadrado de los términos recabados		4,060		2,256
50 Suma de los cuadrados	6,316			
55 Corrección de los signos <sup>a</sup>	-1			
60 CEAD	6			

\*Electrode: electrodo

## ES 2 329 452 T3

La Tabla 5, a continuación, ilustra un esquema alternativo:

TABLA 5

	Componente	Componente	Componente	Componente
	1	2	3	4
Par de electrodos	Fp1/Fp2	F3/F4	F7/F8	C3/C4
Z Unifactorial	-0,982	-1,036	-1,230	-0,249
Función ponderadora, C3	-0,947	-1,112	-1,861	-0,015
Términos recabados				
Fp1/Fp2 + F3/F4		-2,059		
F7/F8 + C3/C4				-1,876
Cuadrado de los términos recabados		4,239		3,520
Suma de los cuadrados	7,760			
Corrección de los signos <sup>a</sup>	-1			
CEAD	-8			
<sup>a</sup> negativo si la suma de los términos es negativa				

La tabla 5 indica que la multivariable CEAD se calcula a partir de las lecturas recogidas en cuatro pares de electrodos, denominados por sus nombres según el sistema internacional 10/20. Los pares de electrodos se denominan componentes 1-4. Para cada par de electrodos se calculan las puntuaciones Z. Las puntuaciones Z se transforman mediante una función ponderadora, C<sup>3</sup>, tal como se indica en la Tabla 3. El proceso de transformación posibilita combinar matemáticamente las puntuaciones Z. Se calcula el cuadrado para la suma de cada uno de los componentes de CEAD. Después los valores se mapean en un intervalo de "decisión clínica" que varía de -40 a +40. Este mapeo crea una escala de números enteros de cambio uniforme para cada uno de los descriptores de las multivariadas. Por lo tanto, las puntuaciones Z ponderadas calculadas para los pares de electrodos del mismo hemisferio cerebral se sumaron (Fp1/Fp2 + F3/F4 = -2,059; F7/F8 + C3/C4 = -1,876), se elevaron al cuadrado, (-2,059<sup>2</sup> = 4,239; -1,876<sup>2</sup> = 3,520), y se sumaron (4,239 + 3,520 = 7,760). El signo del producto final se corrigió y se redondeó al número entero más próximo (-7,760 → -8).

## ES 2 329 452 T3

Como es claramente evidente, son posibles muchos esquemas alternativos, como por ejemplo elevar al cuadrado todos los términos después de la transformación y sumarlos, y se pretende que estén incluidas en el alcance de la invención.

5 Después del escalado, el control pasa a la etapa 240 aunque la ordenación de las etapas es claramente arbitraria y no implica una limitación del alcance de la invención. Durante la etapa 240 se genera una regla, que habitualmente describe el límite de la agrupación, de forma que la inclusión en una agrupación se prueba fácilmente aplicando un conjunto de reglas al conjunto de multivariantes o variables indicadoras correspondiente. Además, con la identificación de dichas reglas, se posibilita el uso de dispositivos manuales, de dispositivos portátiles y diversos grados de programas que evalúan las entidades terapéuticas, los tratamientos o el diseño de los estudios de análisis de las entidades terapéuticas. Si hay que procesar otra agrupación, entonces el control pasa a la etapa 220 desde la etapa 245. Si no, el procedimiento termina.

15 Además, la invención permite el uso de agrupaciones con límites "difusos". Tras la generación de las reglas de la etapa 240 de la Fig. 2, si la información neurofisiológica previa al tratamiento de un sujeto satisface una fracción sustancial de las reglas que definen una agrupación asociada a un tratamiento, entonces es probable que la información neurofisiológica previa al tratamiento pueda pertenecer a la agrupación. Por lo tanto, es posible predecir el efecto del tratamiento de acuerdo con la agrupación aunque no se satisfagan todas las reglas que definen el límite de la agrupación. Algunas reglas ejemplares se proporcionan en la Tabla 6, usando las multivariantes de las tablas 1-3.

25 TABLA 6

Índice	Regla
1	MEDIA DE LA POTENCIA ABSOLUTA EN EEG = >300 microvoltios cuadrados
2	MEDIA DE LA POTENCIA ABSOLUTA EN EEG = <300 y >40 microvoltios cuadrados
3	MEDIA DE LA POTENCIA ABSOLUTA EN EEG = <40 microvoltios cuadrados
4	INDICE DE PROGRESION LINEA MEDIA FRONTAL Fpz/Cz (Banda Alfa) $\geq 2,5$

ES 2 329 452 T3

5	INDICE DE PROGRESION LINEA MEDIA FRONTAL Fpz/Cz (Banda Alfa) $\leq 2,5$
6	INDICE DE PROGRESION LINEA MEDIA FRONTAL Fpz/Cz (Banda Alfa) $\geq 1$
7	INDICE DE PROGRESION LINEA MEDIA FRONTAL Fpz/Cz (Banda Alfa) $\leq 1$
8	PROPORCION DE LOS INDICES ALFA FRONTAL / POSTERIOR $\geq 4$
9	PROPORCION DE LOS INDICES ALFA FRONTAL / POSTERIOR $\leq 4$
10	PROPORCION THETA / BETA MEDIA DE LA LINEA MEDIA (Fpz $\theta$ /Fpz $\beta$ + Fz $\theta$ /Fz $\beta$ + Cz $\theta$ /Cz $\beta$ )/3 $\geq 2,5$
11	PROPORCION THETA / BETA MEDIA DE LA LINEA MEDIA (Fpz $\theta$ /Fpz $\beta$ + Fz $\theta$ /Fz $\beta$ + Cz $\theta$ /Cz $\beta$ )/3 $\leq 2,5$ y $> 1,5$
12	PROPORCION THETA / BETA MEDIA DE LA LINEA MEDIA (Fpz $\theta$ /Fpz $\beta$ + Fz $\theta$ /Fz $\beta$ + Cz $\theta$ /Cz $\beta$ )/3 $\leq 1,5$
13	RMAD $\geq 10$ O RMPD $\geq 10$
14	RMAD $\leq -10$ O RMPD $\leq -10$
15	RMAT $\geq 10$ O RMPT $\geq 10$
16	RMAT $\leq -10$ O RMPT $\leq -10$
17	RMAA $\geq 10$ O RMPA $\geq 10$
18	RMAA $\leq -10$ O RMPA $\leq -10$
19	RMAB $\geq 10$ O RMPB $\geq 10$
20	RMAB $\leq -10$ O RMPB $\leq -10$
21	CEAD $\geq 10$ O CEPD $\geq 10$
22	CEAD $\leq -10$ O CEPD $\leq -10$
23	CEAT $\geq 10$ O CEPT $\geq 10$
24	CEAT $\leq -10$ O CEPT $\leq -10$

ES 2 329 452 T3

25	$CEAA \geq 10$ O $CEPA \geq 10$
26	$CEAA \leq -10$ O $CEPA \leq -10$
27	$CEAB \geq 10$ O $CEPB \geq 10$
28	$CEAB \leq -10$ O $CEPB \leq -10$
29	$FMAD \geq 10$ O $FMPD \geq 10$
30	$FMAD \leq -10$ O $FMPD \leq -10$
31	$FMAT \geq 10$ O $FMPT \geq 10$
32	$FMAT \leq -10$ O $FMPT \leq -10$
33	$FMAA \geq 10$ O $FMPA \geq 10$
34	$FMAA \leq -10$ O $FMPA \leq -10$
35	$FMAB \geq 10$ O $FMPB \geq 10$
36	$FMAB \leq -10$ O $FMPB \leq -10$
37	$AADL \geq 10$ , O $AADR \geq 10$
38	$AADL \leq -10$ , O $AADR \leq -10$
39	$AATL \geq 10$ , O $AATR \geq 10$
40	$AATL \leq -10$ , O $AATR \leq -10$
41	$AAAL \geq 10$ , O $AAAR \geq 10$
42	$AAAL \leq -10$ , O $AAAR \leq -10$
43	$AABL \geq 10$ , O $AABR \geq 10$
44	$AABL \leq -10$ , O $AABR \leq -10$
45	$AED \leq -10$ , O $AED \geq 10$
46	$AET \leq -10$ , O $AET \geq 10$

ES 2 329 452 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

47	$AEA \leq -10, O AEA \geq 10$
48	$AEB \leq -10, O AEB \geq 10$
49	$AEBD \geq 10 O AEBD \leq -10$
50	$AEBT \geq 10 O AEBT \leq -10$
51	$AEBA \geq 10 O AEBA \leq -10$
52	$AEBB \geq 10 O AEBB \leq -10$
53	$CADL \geq 10, O CADL \leq -10$
54	$CADR \geq 10, O CADR \leq -10$
55	$CATL \geq 10, O CATL \leq -10$
56	$CATR \geq 10, O CATR \leq -10$
57	$CAAL \geq 10, O CAAL \leq -10$
58	$CAAR \geq 10, O CAAR \leq -10$
59	$CABL \geq 10, O CABL \leq -10$
60	$CABR \geq 10, O CABR \leq -10$
61	$CEBD \geq 10, O CEBD \leq -10$
62	$CEBT \geq 10, O CEBT \leq -10$
63	$CEBA \geq 10, O CEBA \leq -10$
64	$CEBB \geq 10, O CEBB \leq -10$
65	$RBDL \geq 10, O RBDR \geq 10$
66	$RBDL \leq -10, O RBDR \leq -10$
67	$RBAL \geq 10, O RBAR \geq 10$
68	$RBAL \leq -10, O RBAR \leq -10$

69	$RBTL \geq 10, O RBTR \geq 10$
70	$RBTL \leq -10, O RBTR \leq -10$
71	$RBBL \geq 10, O RBBR \geq 10$
72	$RBBL \leq -10, O RBBR \leq -10$

El procedimiento ejemplar de la presente invención aumenta el diagnóstico establecido y las pautas de tratamiento. La correlación de la entidad terapéutica con la base de datos de resultados de la presente invención es un auxiliar útil al tratamiento clínico que ayuda a descartar tratamientos que tienen poca probabilidad de ser útiles. En consecuencia, se evita a los pacientes experimentación y el riesgo que acompaña a la experimentación debido tanto a errores humanos como a las interacciones terapéuticas. Por ejemplo, un paciente que está tomando una primera entidad terapéutica que está contraindicada junto con una segunda entidad terapéutica para tratar el mismo diagnóstico por DSM-IV no puede cambiarse a la segunda entidad terapéutica. Es necesario un periodo intermedio, que habitualmente se mide en semividas de la primera entidad terapéutica, para permitir que la primera entidad terapéutica sea eliminada del sistema. Sin embargo, la semivida de una entidad terapéutica puede depender de la edad, raza, historia previa y similares del sujeto así como de la forma en la que se administró la primera entidad terapéutica. Por lo tanto, existe un considerable riesgo de errores como por ejemplo debido a que el paciente vuelva a tomar el fármaco restante o a un error en el cálculo del periodo de tiempo intermedio y similares.

La información neurofisiológica similar de sujetos individuales a los datos neurofisiológicos de individuos con resultados de respuesta conocidos a la entidad terapéutica genera una recomendación de tratamiento probable. De forma destacada, esta recomendación no depende de los detalles del diagnóstico tradicional inicial. De hecho, puede generarse una recomendación basándose en la existencia de un trastorno mental que todavía no se ha diagnosticado conductualmente.

De forma ilustrativa, cuando se expresa en puntuaciones Z, el valor medio de la información neurofisiológica se acerca a cero para los individuos asintomáticos. Debería observarse que el caso en el que la puntuación Z se acerca a cero no es siempre el único resultado de un tratamiento exitoso. Por ejemplo, aunque la puntuación Z para un conjunto de variables particular se acerca a cero, la puntuación Z para otras variables puede manifestar desviaciones mayores de la referencia acompañados todo el tiempo de mejoría clínica global. De forma destacada, las actuales entidades terapéuticas no necesitan ser evaluadas con el ojo puesto en producir un cambio deseado en el EEG de un sujeto.

Un procedimiento para identificar las variables indicadoras es identificar agrupaciones de información neurofisiológica inicial o previa al tratamiento de tal forma que cada agrupación, si fuera posible, corresponda a un resultado de un tratamiento. Los límites de estas agrupaciones identifican variables univariadas para formar multivariadas y reglas apropiadas para identificar agrupaciones apropiadas. En efecto, cada agrupación corresponde a un grupo de sujetos que comparte una respuesta común a un tratamiento.

Pueden interpretarse las distribuciones de elementos de dos grupos de sujetos (donde se cree que los grupos, es decir, las agrupaciones, difieren en algún modo, por ejemplo, se cree que pertenecen a diferentes categorías) como dos nubes de puntos en un espacio multidimensional en el que cada dimensión corresponde a un elemento como por ejemplo una variable univariada. Puede no haber diferencias significativas entre los dos grupos en algunas dimensiones (es decir, en algunos elementos) pero puede haber diferencias significativas en otras dimensiones. Si estas nubes de puntos tienen superposiciones (es decir, cuando no existe una diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a algunos elementos) puede ser posible definir un límite entre las nubes.

En una realización de la invención, después de determinar que un sujeto tiene probabilidad de padecer un trastorno cerebral diagnosticado conductualmente provoca que se evalúe si el sujeto también manifiesta desviaciones neurofisiológicas de una referencia como por ejemplo una distribución de referencia de individuos asintomáticos de la misma edad. Las puntuaciones Z correspondientes facilitan la detección y representación de dichas desviaciones. Debería observarse que el trastorno cerebral diagnosticado conductualmente tradicional es de poca significancia para detectar la información neurofisiológica anormal.

Principalmente, es la existencia de afecciones que conducen a dicho diagnóstico y no el diagnóstico real en sí lo que desencadena convenientemente una detección de información neurofisiológica anormal. Por lo tanto, el basarse en el elaborado sistema de diagnóstico tradicional, como por ejemplo el del DSM-IV, se ve muy reducido para llegar a una estrategia de tratamiento eficaz.

La notoria heterogeneidad de las respuestas a entidades terapéuticas asociada a las principales enfermedades psiquiátricas apoya la hipótesis de que bajo lo que parece el mismo trastorno subyace una neurofisiología variable. Además, aparentemente trastornos diferentes comparten uno o más determinantes neurofisiológicos comunes que son susceptibles a un tratamiento común. Con este fin, es útil considerar la información neurofisiológica inicial o previa al tratamiento para deducir la eficacia del potencial(es) tratamiento(s) en lugar de centrarse en clasificar los síntomas conductuales de la enfermedad.

La Fig. 3 es una ilustración de una base de datos de tratamientos y respuestas que se usa para evaluar y generar tratamientos. Después de recoger la información neurofisiológica de un sujeto durante la etapa 300, se representa en forma de variables unifactoriales durante la etapa 305. Durante la etapa 310, se busca en una base de datos de tratamientos y respuestas para identificar una nueva agrupación, es decir, un nuevo grupo de sujetos que tienen una información neurofisiológica similar. Si durante la etapa 315, no se identifica un grupo nuevo, entonces el control fluye a la etapa 320 con la impresión de un informe que enumera los tratamientos identificados, si los hubiera para la etapa 320. De forma alternativa, el control fluye a la etapa 325 desde la etapa 315. Durante la etapa 325, se identifica al menos un resultado del tratamiento asociado al grupo. Habitualmente, la etapa de agrupar que se usa para formar el grupo incluye la especificación del resultado, aunque esto no es necesario para practicar la invención. El resultado del tratamiento se usa para clasificar los tratamientos durante la etapa 330 y después el control fluye a la etapa 335 para actualizar el informe. El control después fluye de nuevo a la etapa 310 desde la etapa 335 para identificar un nuevo grupo asociado a la información neurofisiológica recabada del sujeto durante la etapa 300.

La Fig. 4 ilustra las relaciones entre algunas entidades terapéuticas. Tal como se ha explicado anteriormente, de forma ventajosa las reglas corresponden a un límite que especifica una agrupación. Por lo tanto, las entidades terapéuticas relacionadas en virtud de que ocupan la misma región o regiones adyacente del espacio multidimensional unifactorial también comparten límites comunes, aunque esto no es un requisito absoluto. Además, la misma afección unifactorial a menudo es susceptible a diversas entidades terapéuticas que son bastante diferentes en sus propiedades de agrupación. Habitualmente se confía en los agentes que se enumeran en la Fig. 4 para tratar la depresión aunque están en al menos tres clases de agrupaciones diferentes.

Los tratamientos 400, ocupan una región no contigua de espacio diferentes, que tiene clases definidas por regiones como por ejemplo agentes de Clase 1 405, agentes de Clase 2 410 y agentes de clase 3 415. Dentro de la clase 1 405 existen las subclases SSRI/SNRI 420 que además comprenden SNRI 425 y SSRI 430. SSRI además incluye las entidades terapéuticas familiares PROZAC 435 y EFFEXOR 440. De forma similar, la Clase 2 410 incluye MAOI 445 y la Clase 3 incluye Bupropión 450.

El examen del Physicians Desk Reference, 55ª edición (2001), publicado por Medical Economics Company de Montvale, NJ, para PROZAC 435 revela que (1) tiene una semivida de hasta 16 días tras la administración crónica (donde más del 7% de los usuarios metabolizan *incluso* más despacio, es decir, que tienen semividas incluso más largas para el principio activo fluoxetina clorhidrato), y (2) está contraindicado con la administración de MAOI 445 lo que requiere un tiempo intermedio de al menos 14 días después de la terapia con MAOI 445 y cinco semanas después de la administración de PROZAC 435. Por lo tanto, sin información MAOI 445 si un sujeto al que se le administraba PROZAC 435 no responde al tratamiento o tiene una respuesta adversa a él, entonces no puede prescribirse otra entidad terapéutica como por ejemplo un agente que se sabe que es un MAOI durante una cantidad de tiempo significativa. Esto requiere una experimentación a largo plazo, mientras que la invención proporciona una estrategia predictiva para elegir un agente eficaz. De forma similar, WELLBUTRINA, un agente de la subclase del bupropión 450 también está contraindicada con agentes MAOI 445. Por lo tanto, la capacidad de distinguir de forma anticipada entre dichos agentes permite una atención y tratamiento eficaces con menores riesgos de efectos perjudiciales.

El cribado previo es particularmente importante porque, debido a la presencia de reactividad cruzada, el cambio de un sujeto a una entidad terapéutica alternativa a menudo requiere una espera para que la entidad terapéutica original sea eliminada del sistema del sujeto. Esto hace que el sujeto tenga que sufrir innecesariamente o impone que haya que hacer un programa para probar diversas entidades terapéuticas en el paciente por orden de sus semividas. Además, a la vista de las incertidumbres inherentes en medicina, la probabilidad de error y de complicaciones graves también aumenta sin el beneficio del cribado previo.

La Fig. 5 es un procedimiento ejemplar para identificar agentes para diseñar una estrategia de tratamiento para la información neurofisiológica particular de un sujeto con ayuda de un listado de multivariables y sus reglas asociadas. La información neurofisiológica se obtiene en forma de variables unifactoriales durante la etapa 500. Después, se construye una multivariable a partir de las variables unifactoriales durante la etapa 505. Durante la etapa 510, se aplica una regla asociada con la multivariable al valor de la multivariable y el conjunto acumulado de consecuencias de aplicar las reglas se incluye en un resultado. Si el resultado es suficiente para indicar un tratamiento durante la etapa 515, entonces el control pasa a la etapa 520. Durante la etapa 520, se añade el tratamiento al listado. Si no, el control pasa a la etapa 525 desde la etapa 515 para analizar otra multivariable. Si durante la etapa 525 se determina que existe otra multivariable a analizar, entonces el control pasa a la etapa 505. Si no, el control pasa a la etapa 530 para clasificar los tratamientos identificados y después se termina del procedimiento.

La Fig. 6 ilustra las etapas de un procedimiento ejemplar para utilizar la estrategia de análisis por grupos para evaluar la información neurofisiológica de sujetos que tienen una respuesta conocida a un agente. Dichos datos pueden obtenerse o bien en un conjunto de procedimientos planificados o pueden cotejarse de diversos estudios para el análisis

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

ulterior. Durante la etapa 600, se obtiene la información neurofisiológica, durante la etapa 605, de sujeto(s) que muestra(n) una respuesta deseable a un tratamiento. Dichas respuestas deseables incluyen respuestas dañinas o mejorías clínicamente significativas o incluso la falta de respuesta, es decir, los pacientes que no responden dependiendo del contexto para la agrupación. La agrupación, durante la etapa 610, de la información neurofisiológica de los sujetos identificados durante la etapa 605 genera agrupaciones de información neurofisiológica inicial o previa al tratamiento aunque en algunas realizaciones de la invención también puede emplearse la información neurofisiológica con el tratamiento activo. Se identifica una agrupación que satisface condiciones límite adecuadas durante la etapa 615 de tal forma que incluya un umbral de sujetos prescrito que se identifica durante la etapa 605 mientras que, opcionalmente, se excluye al resto de los sujetos de tal forma que no se incluye más de una fracción prescrita de falsos positivos. Durante la etapa 620 se examina el límite de la agrupación para identificar un intervalo de valores permisible o bien para las variables unifactoriales o para las variables multifactoriales compuestas. Para los nuevos sujetos, el intervalo paramétrico identificado sirve como condición precedente para el cribado previo de sujetos para la administración del agente durante la etapa 625.

15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Además del análisis precedente, durante la etapa 630 las proporciones relativas de sujetos identificados durante la etapa 605 junto con las frecuencias de muestreo apropiadas permite determinar la fracción de sujetos esperada relativa a la población de los Estados Unidos (u otra referencia en jurisdicciones alternativas) que mostrará la respuesta deseable que se usó en la etapa 610. Dicha información es útil no sólo con fines de comercialización, si no que también proporciona una medición de la significación del agente para un grupo particular de potenciales sujetos. Dicha información es útil para identificar si una potencial formulación es un fármaco huérfano de acuerdo con los objetivos reglamentarios en jurisdicciones como por ejemplo los Estados Unidos que fomenta la comercialización de dichas entidades terapéuticas.

25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Durante la etapa 635, se realiza una determinación opcional de si los sujetos de la agrupación tienen una mayor susceptibilidad al tratamiento y después se termina el procedimiento. Dicha determinación tiene numerosas aplicaciones desde educar a los individuos que corren mayor riesgo de su susceptibilidad a una respuesta peor de lo esperada a drogas adictivas y de uso social a la planificación de programas de educación pública por los gobiernos locales, estatales y nacionales y otras organizaciones. Por supuesto, también proporciona un intervalo de predicción sobre la prevalencia esperada de una afección particular (no necesariamente dañina) en una población en conjunto.

30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

La Fig. 7 muestra las etapas en otro procedimiento ejemplar ilustrativo para reevaluar los datos, por ejemplo de un estudio que no encontró efecto beneficioso en una fracción umbral deseada de pacientes. Este es un suceso habitual con prometedoras entidades terapéuticas de laboratorio que no benefician a suficientes pacientes de forma que hace difícil incluso distinguir entre un placebo y la entidad terapéutica. En una característica adicional, existe un volumen de datos considerable de los pacientes que responden a un número de entidades terapéuticas, pero sus efectos deseables en el contexto de tratar un estado mental no se identifican fácilmente debido a la presencia de un número significativo de pacientes que no responden. Sin embargo, la identificación anticipada de pacientes que no responden tal y como enseña la invención permite descubrir esos usos novedosos y usos seguros de entidades terapéuticas conocidas.

40  
45  
50  
55  
60  
65

En resumen, con este fin permite identificar una o más condiciones precedentes para indicar el uso de una entidad terapéutica candidata que por lo demás no ha conseguido demostrar eficacia en un ensayo. Esto se desprende del descubrimiento de que muchas entidades terapéuticas son heterogéneas en su efecto dado que son eficaces contra más de una afección diagnosticada mientras que no son eficaces en todos los sujetos que comparten una afección diagnosticada común. Por lo tanto, una entidad terapéutica candidata parece ser ineficaz o incluso perjudicial en algunos sujetos si se administra en respuesta a un diagnóstico tradicional común. Sin embargo, el cribado previo de los sujetos gracias a la información neurofisiológica permite seleccionar los sujetos predispuestos a responder a la entidad terapéutica de una forma deseable a la vez que se evita la confusa presencia de pacientes que no responden o sujetos susceptibles a respuestas adversas.

50  
55  
60  
65

Durante la etapa 700 se obtienen los valores de variables unifactoriales para la información neurofisiológica de una pluralidad de sujetos para su análisis de acuerdo con la invención y, preferiblemente con ayuda de herramientas estadísticas y de bases de datos. La información neurofisiológica que corresponde a un resultado de interés se agrupa durante la etapa 705 de tal forma que una agrupación corresponde a un tratamiento y su resultado. La información neurofisiológica de una agrupación particular se evalúa durante la etapa 710 para determinar al menos una característica común. De forma significativa, este elemento no está necesariamente restringido a un límite que defina un conjunto de valores para las variables unifactoriales o para las multivariadas. Durante la etapa 715, se usa la característica común para generar una regla para la evaluación anticipada de nuevos sujetos. Finalmente, se determina la fracción de sujetos anticipada relativa a la población de los Estados Unidos (u otra jurisdicción de interés) que tenga capacidad de mostrar la respuesta deseable durante la etapa 720.

## ES 2 329 452 T3

La generalización del proceso de generación de multivariantes crea una tabla de mediciones derivadas de forma similar para un paciente individual. Una caracterización específica de entidad terapéutica y respuesta ejemplar de disfunción cerebral para un paciente individual se resume de acuerdo con cada multivariable de la Tabla 7.

5

TABLA 7

MULTIVARIABLE	VALOR	MULTIVARIABLE	VALOR
RMAD	-35	CABL	5
RMPD	-23	CABR	10
RMAT	-40	FMAD	-34
RMPT	-33	FMPD	-30
RMAA	40	FMAT	3
RMPA	27	FMPT	5
RMAB	-30	FMAA	33
RMPB	-21	FMPA	15
CEAD	4	FMAB	-4
CEPD	0	FMPB	10
CEAT	5	AADL	0
CEPT	5	AADR	1
CEAA	-1	AATL	3
CEPA	40	AATR	3
CEAB	10	AAAL	3
CEPB	20	AAAR	3
AEMD	-6	AABL	0
AEMT	-6	AABR	0
AEMA	9	CEBD	2
AEMB	-9	CEBT	2
AEBD	-1	CEBA	26
AEBT	-1	CEBB	3
AEBA	-5	RBDL	-13
AEBB	-1	RBDR	-10
CADL	2	RBTL	-18
CADR	1	RBTR	-21
CATL	1	RBAL	21
CATR	1	RBAR	22
CAAL	18	RBBL	-12
CAAR	11	RBBR	-11

En el ejemplo que se resume en la Tabla 7, el paciente tiene un valor de RMAA de 40. Este valor sería de esperar que se produjera en la población normal sólo 3 veces de cada 100.000 observaciones. Por lo tanto, la multivariable RMAA se desvía significativamente de su valor esperado. Un paciente con este valor de RMAA se considera que tiene un desequilibrio cerebral fisiológico de tipo RMAA y se clasifica en base a ello.

## ES 2 329 452 T3

Un resultado de aplicar reglas a multivariadas, como por ejemplo las representadas en la Tabla 7 se compara con el resultado esperado para un tratamiento particular. No todos los tratamientos requieren que todas las multivariadas tengan un intervalo de valores prescrito. Por el contrario, es posible identificar multivariadas que son significativas para distinguir entre diversos agentes y tratamientos. Por ejemplo, se evalúa una respuesta beneficiosa al PROZAC aplicando reglas que corresponden a los números de índice 1, 2, 4, 6, 8, 11, 12, 14, 16, 17, 19, 25, 27, 32, 33, 35, 41, 43, 57-60, 63-67 y 71 de la Tabla 6 con un total de 23 reglas. Estas reglas representan un distintivo para el PROZAC. Para otros tratamientos se determinan distintivos similares. De forma destacada, no debe satisfacerse todas las reglas de un distintivo de forma exacta. Por el contrario, es suficiente un acuerdo sustancial con las reglas para realizar una predicción y clasificar múltiples predicciones.

Además del PROZAC, otras varias entidades terapéuticas bien conocidas tienen distintivos adecuados. Se enumeran los distintivos ejemplares para proporcionar una muestra ilustrativa de las entidades terapéuticas adecuadas para su evaluación mediante el procedimiento y sistema de la invención. CLONAZAPAM está asociado a reglas que corresponden a los números de índice 2, 3, 10, 13, 15, 18, 20, 21, 23, 29, 31, 34, 36, 53-56, 61, y 62 de la Tabla 6 con un total de 19 reglas. DEPAKOTE está asociado a reglas que corresponden a los números de índice 2, 10, 15, 16, 19, 27, 34, 36, 57-60, y 71 de la Tabla 6 con un total de 15 reglas. EFFEXOR está asociado a reglas que corresponden a los números de índice 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 16-17, 19, 25, 27, 32, 34, 36, 41, 43, 57-60, 63-66, 69 y 71 de la Tabla 6 con un total de 27 reglas. LAMICTAL está asociado a reglas que corresponden a los números de índice 3, 12, 13, 15, 18, 20-21, 24, 30, 32, 34, 36, y 53-58 de la Tabla 6 con un total de 18 reglas. Litio está asociado a reglas que corresponden a los números de índice 1-2, 14, 16, 18-19, 25, 27, 30, 32-33, 35, 59-60, 63-64, y 71 de la Tabla 6 con un total de 17 reglas. PARNATO está asociado a reglas que corresponden a los números de índice 3, 5, 7, 9-10, 13, 15, 18, 20-24, 30-32, 34, 36, 53-56, 65, 67 y 69-72 de la Tabla 6 con un total de 28 reglas. Y, TEGRETOL está asociado a reglas que corresponden a los números de índice 1-2, 11, 14, 16-17, 20, 25, 32-33, 36, 57-58, 63-64, 69 y 72 de la Tabla 6 con un total de 17 reglas. Se adjuntan a esta memoria descriptiva fármacos adicionales y sus distintivos asociados en el Anexo 1.

Debería observarse que los distintivos que se describen anteriormente no son limitaciones del alcance de la invención, si no que por el contrario ilustran la invención para una elección particular de representación de multivariadas de agrupaciones de información neurofisiológica previa al tratamiento. Por lo tanto se pretende que las representaciones alternativas estén dentro del alcance de la invención.

La Fig. 8 ilustra un procedimiento ejemplar basado en la correlación entre un tratamiento distintivo y los datos neurofisiológicos. Después de adquirir la información neurofisiológica durante la etapa 800, se selecciona un tratamiento de un listado de tratamientos durante la etapa 805. El listado de tratamientos puede estar asociado a una agrupación o ser generado por un clínico que pretenda evaluar una o más entradas de tratamiento del mismo. La información neurofisiológica se compara con el distintivo del tratamiento seleccionado durante la etapa 810. Si la correlación entre la información neurofisiológica y el distintivo es menor que un umbral especificado, entonces el control vuelve a la etapa 825 para seleccionar un nuevo tratamiento del listado. El uso de un umbral permite ajustar la correspondencia con la regla para permitir correspondencias no perfectas, es decir, una correspondencia sustancial. Si no, control pasa a la etapa 820. Durante la etapa 820, el tratamiento seleccionado se añade a un listado de resultados durante la etapa 825, si hay tratamientos adicionales en el listado de tratamientos, entonces el control vuelve a la etapa 805. Si no, el control pasa a la etapa 830 en la que los tratamientos del resultado se clasifican si es necesario un orden diferente, completando así el procedimiento. La clasificación de los tratamientos proporciona una flexibilidad adicional al permitir, por ejemplo que se reflejen los resultados asociados a cada uno de los tratamientos del listado de tratamientos para el beneficio del clínico.

La Fig. 9 ilustra un ejemplo para evaluar a un sujeto para su inclusión en un ensayo clínico. En los ensayos clínicos, la elección apropiada de los sujetos de estudio se asegura de que los hallazgos del ensayo representen de forma exacta la respuesta al fármaco de la población diana. Habitualmente, un investigador que quiere estudiar la eficacia de una nueva entidad terapéutica empieza creando criterios de selección de inclusión y exclusión que definen la población a estudiar.

Realizar ensayos clínicos de nuevas entidades terapéuticas o de entidades terapéuticas conocidas que están indicadas para nuevos usos permite usar grupos "enriquecidos" de participantes de prueba. Los perfiles de respuesta a la entidad terapéutica capacidad de respuesta de los participantes de prueba con indicios de psicopatología definidos conductualmente y anormalidades de EEG/QEEG relacionadas puede calibrarse de forma exacta usando EEG/QEEG durante todo el periodo de ensayo clínico. Los cambios en las mediciones de resultados multifactoriales de QEEG pueden relacionarse después con una medición de resultados como por ejemplo puntuaciones de resultado CGI para hacer un seguimiento de la eficacia de la entidad terapéutica.

Se administra una entidad terapéutica candidata a sujetos que tienen una información neurofisiológica inicial conocida. Tras el tratamiento con la entidad terapéutica candidata, la información neurofisiológica con el tratamiento activo revela el efecto de la sustancia candidata. Este efecto de la sustancia, por ejemplo, se refleja en un aumento de los parámetros dependientes del rango de frecuencia alfa. Entonces la sustancia se considera adecuada para ser analizada para aliviar una o más afecciones mentales diagnosticadas de forma tradicional asociadas a una disminución en los parámetros dependientes del rango de frecuencia alfa en los datos de EEG. Por lo tanto, se seleccionan los sujetos que muestran un déficit en los parámetros dependientes del rango de frecuencia alfa, para estudiar el efecto terapéutico de la sustancia. Es posible una especificidad adicional evaluando la información neurofisiológica con una resolución más fina.

En psiquiatría, las características clínicas que tradicionalmente han contribuido a la definición de las características de inclusión se han basado en el diagnóstico conductual tal como se define en el DSM, el ICD, que se han citado anteriormente, o sistemas de clasificación similares conocidos en la técnica. En el procedimiento de la presente invención, se usa la información de EEG/QEEG junto con el diagnóstico conductual, como criterio de inclusión para guiar la selección de muestras.

Primero, el diagnóstico conductual habitualmente criba los sujetos muestra potenciales. Sin embargo, el procedimiento de la presente invención no requiere un diagnóstico conductual. Segundo, se elige un perfil deseado para los participantes en el estudio basado al menos en parte en patrones de anormalidad de EEG/QEEG y opcionalmente en las correlaciones de diagnóstico conductual. Y tercero, los potenciales participantes en el estudio con los patrones de anormalidad de EEG/QEEG deseados y con correlaciones conductuales se incluyen como participantes potenciales en el ensayo.

Pasando a la Fig. 9, la información neurofisiológica del sujeto se obtiene durante la etapa 900. En vista de la posibilidad de que pueda haber más de un conjunto de reglas, es decir, distintivos que corresponden a un tratamiento, se selecciona un distintivo de un listado de dichos distintivos durante la etapa 905. Por ejemplo, puede haber agrupaciones no contiguas asociadas al tratamiento o múltiples agrupaciones asociadas a diferentes resultados después del tratamiento, teniendo cada una su propio distintivo. Después, de forma análoga a las etapas 810 y 815 de la Fig. 8, durante las etapas 910 y 905, se realiza una determinación de la correlación entre la información neurofisiológica y el distintivo seleccionado. Si la correlación es menor que un umbral entonces el control pasa a la etapa 920 para evaluar otro distintivo neurofisiológico, que se selecciona durante la etapa 925 volviendo el a la etapa 910. Si no, el control pasa a la etapa 930 desde la etapa 915.

Durante la etapa 930, se evalúa el resultado asociado al tratamiento distintivo para determinar si es deseable (o indeseable) para el fin del ensayo propuesto. Si el resultado asociado evita que el sujeto sea incluido en el ensayo entonces el control pasa a la etapa 940. Si no, el control pasa a la etapa 935 durante la cual el sujeto se añade al ensayo clínico y el control pasa a la etapa 940. Cuando se determina que existe otro sujeto potencial durante la etapa 940 los resultados del control vuelven a la etapa 900 mediante la etapa 945 para obtener información neurofisiológica de un sujeto nuevo. Si no, el procedimiento termina.

Como se ha explicado anteriormente, la invención permite además un mejor tratamiento, al evaluar de forma anticipada los tratamientos putativos para los trastornos mentales diagnosticados. Algunos de dichos trastornos incluyen, sin limitarse al listado que se cita, los siguientes: agitación, déficit de atención e hiperactividad trastorno, asma atípico, enfermedad/demencia de Alzheimer, ansiedad, trastornos de pánico, y fobias, trastornos bipolares, trastorno de personalidad límite, problemas de control de la conducta, trastorno de dimorfismo corporal, arritmias cardíacas atípicas que incluyen variantes de taquicardia auricular, taquicardia auricular intermitente, bradicardia auricular y arritmia auricular, problemas cognitivos, dermatitis atípica, depresión, trastornos disociativos, trastornos alimentarios como por ejemplo bulimia, anorexia y trastornos alimentarios atípicos, alteraciones del apetito y problemas de peso, edema, fatiga, trastornos de cefaleas atípicas, trastornos de hipertensión atípica, hipo, problemas con el control de impulsos, irritabilidad, trastorno de intestino irritable atípico, problemas del estado de ánimo, problemas del movimiento, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del dolor, trastornos de la personalidad, trastorno de estrés posttraumático, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastorno afectivo estacional, trastornos sexuales, trastornos del sueño que incluyen apnea del sueño y trastornos de ronquidos, tartamudeo, abuso de sustancias, trastornos de tics/síndrome de la Tourette, lesión cerebral por traumatismo, tricotilomanía, o comportamientos violentos/autodestructivos.

En este aspecto de la invención, la invención guía las elecciones para tratar los anteriores trastornos psiquiátricos, médicos, cardíacos y neuroendocrinos con diversas pautas terapéuticas, que incluye, pero sin limitación: terapia con entidades terapéuticas, fototerapia (terapia con luz), terapia electroconvulsiva, terapia electromagnética, terapia de neuromodulación, terapia verbal, y otras formas de terapia.

Después del diagnóstico tradicional de un sujeto, es posible evaluar además los tratamientos tradicionales para determinar el conjunto de tratamientos que es probable que sea eficaz en vista de la información neurofisiológica obtenida del sujeto. Esta estrategia no sólo consigue una atención rápida, si no que también, disminuye el riesgo de efectos perjudiciales para el sujeto por la experimentación evitable.

Como beneficio añadido, la invención no sólo permite reevaluar los tratamientos tradicionales, si no que también sugiere tratamientos no tradicionales (novedosos o contra la intuición) que son adecuados para la información neurofisiológica del sujeto particular. La invención permite usar estrategias de tratamiento con referencias neurofisiológicamente diferentes que son seguras y eficaces para sujetos que comparten un diagnóstico común, porque cada estrategia de tratamiento es a medida de información neurofisiológica específica.

A la inversa, muchos sujetos que tienen diferentes diagnósticos conductuales responden bien al mismo tratamiento, mientras que los procedimientos de diagnóstico y tratamiento tradicionales están sesgados por la proporción de pacientes que responden bien a un conjunto común de tratamientos lo que suscita un tratamiento menos que eficaz de subgrupos más pequeños de pacientes.

Se comparan las puntuaciones Z unifactoriales de un sujeto directamente con la información contenida en una base de datos de tratamientos y respuestas. En el aspecto de terapia con la entidad terapéutica de la presente invención, esta

comparación identifica una agrupación, a su vez definida por multivariadas, con las que están relacionadas las puntuaciones Z unifactoriales del sujeto. Es posible identificar tratamientos que probablemente corrigen las anomalías de EEG/QEEG o bien haciendo un seguimiento del efecto de un tratamiento sobre la puntuación Z de un sujeto de forma directa o de la puntuación Z de un subconjunto de sujetos. Por ejemplo, el subconjunto se elige convenientemente de forma que incluya las variables unifactoriales que se incluyen en las definiciones del multivariadas que definen la agrupación. Por lo tanto, el efecto del tratamiento sobre la información neurofisiológica basada en el EEG/QEEG permite tanto evaluaciones de seguimiento como otra medición del resultado del tratamiento. Un clínico puede usar esta medición para guiar las elecciones terapéuticas adicionales.

Son posibles al menos dos tipos de análisis de acuerdo con el procedimiento de la presente invención: análisis de tipo uno y de tipo dos. El análisis de tipo uno considera que los sujetos están libres de entidades terapéuticas. El análisis de tipo dos, que se describe más adelante, considera que los pacientes que no estarán o no pueden estar libres de entidades terapéuticas. El estado de la entidad terapéutica preferiblemente duplica el de la distribución de referencia para calcular la puntuación Z. Los sujetos incluidos en la base de datos de resultados preferiblemente están libres de entidades terapéuticas durante al menos siete semividas de su anterior entidad terapéutica y sus metabolitos.

En el análisis de tipo uno, el EEG/QEEG inicial de un sujeto se empareja después con EEG/QEEG similares y sus resultados de entidades terapéuticas correspondientes en la base de datos de resultados. Tal como se indica, la base de datos de resultados incluye modalidades de tratamiento que convierten los parámetros multifactoriales anormales de estos pacientes hacia la normalidad. Después, se identifica una entidad terapéutica neuroactiva candidata en la base de datos de resultados de acuerdo con sus efectos fisiológicos sobre la función cerebral tal como se indica en la puntuación de CGI o una medición más directa del efecto de tratamiento sobre la información neurofisiológica. Dado que las agrupaciones de la base de datos de resultados están asociadas a un tratamiento y su resultado, cada entidad terapéutica se clasifica según su influencia sobre la información de EEG/QEEG. Este procedimiento proporciona al médico un enlace fisiológico entre las posibilidades terapéuticas y su efecto sobre la función cerebral entre diversas expresiones conductuales sintomáticas.

Después se determina la probabilidad de que un paciente responda a diferentes tipos de tratamientos. Estos tratamientos incluyen medicación, clases de entidades terapéuticas, psicoterapia o una combinación de las mismas que incluyen diversos antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes de control de efectos secundarios, tratamientos para el abuso de alcohol, estabilizadores del estado de ánimo, agentes contra ADD, antipsicóticos, agentes para el control de impulsos, agentes antihipertensores, antiarrítmicos, y agentes hipnóticos conocidos y supuestos.

Además, en un aspecto de la invención es posible clasificar los tratamientos basándose en las agrupaciones de información neurofisiológica previa al tratamiento que se sabe que da resultado para llegar a un resultado deseado. Actualmente, los presentes inventores califican dicho esquema de clasificación basándose en una respuesta a un tratamiento y no en un diagnóstico de una clasificación electroterapéutica. Como puede esperarse, dicho esquema realiza un seguimiento del efecto del tratamiento sobre elementos de información neurofisiológica.

Por ejemplo, en el caso de EEG que contienen información neurofisiológica, se conocen entidades terapéuticas que están asociadas a resultados como por ejemplo un déficit de alfa, un exceso de alfa, un exceso de beta, un exceso de delta, un exceso de theta, un exceso de energía o una coherencia anormal y sus combinaciones. En particular es útil considerar el siguiente listado no exhaustivo de clases electroterapéuticas descritas en términos del resultado:

Clase 1: Excesiva energía en la banda alfa de EEG provoca un exceso de alfa sobre el nivel asociado a la distribución referenciada a la edad. Este aumento en la energía se evalúa o bien en un único electrodo o en dos o más electrodos. Algunas variables indicadoras ejemplares que reflejan el exceso de energía alfa son las multivariadas RMAA o RMPA anteriormente descritas con valores superiores a 10 (regla 17 de la Tabla 6). Las entidades terapéuticas que entran dentro de esta clase incluyen PROZAC<sup>TM</sup> y EFFEXOR<sup>TM</sup>.

Clase 2: Exceso de energía en las bandas theta o delta. Esta viene indicada por el valor de las multivariadas ejemplares RMAT, RMAD, RMPD y RMPT de la Tabla 1. Las entidades terapéuticas ejemplares incluyen inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI) y estimulantes como por ejemplo Adderall. De forma destacada, la administración de MAOI aumenta la energía en la banda alfa.

Clase 3: Aumentos de energía en las bandas alfa y theta. Esta viene indicada por el valor de las multivariadas ejemplares RMAT, RMAA, RMPT, y RMPA de la Tabla 1. Las entidades terapéuticas ejemplares incluyen WELLBUTRINA<sup>TM</sup>.

Clase 4: Aumentos de energía en la banda beta. Esta viene indicada por el valor de las multivariadas ejemplares RMAB y RMPB de la Tabla 1. Las entidades terapéuticas ejemplares incluyen agentes que afectan al sistema cardiovascular como por ejemplo betabloqueantes.

Clase 5: Se ven afectadas las mediciones de coherencia en los EEG. Esta viene indicada por el valor de las multivariadas ejemplares CEAD y CEPB de la Tabla 1. Las entidades terapéuticas ejemplares incluyen litio y Lamictal.

Como es obvio, son posibles clasificaciones adicionales o alternativas sin perder la idea general. Las clases mencionadas anteriormente son útiles para proponer recomendaciones adicionales o alternativas, en particular en un en-

torno de toma de decisiones basándose en reglas donde las decisiones reflejan generalizaciones recogidas de una base de datos de tratamientos y respuestas en lugar de la búsqueda de la base de datos en sí. Además, el uso de agentes múltiples para tratar a un sujeto dado también se beneficia de la disponibilidad de clases de agentes proporcionando una amplia elección de agentes para dar cabida a combinaciones de entidades terapéuticas que están contraindicadas o que son indeseables debido a los efectos adversos o a otras razones.

La base de datos de resultados de una realización de la presente invención incluye entradas que corresponden a casi tres mil pacientes y doce mil episodios de tratamiento. Realiza un seguimiento de datos de tratamientos y respuestas basándose en la información de EEG/QEEG para una serie de entidades terapéuticas conocidas por sus nombres genéricos. Los ejemplos de dichas entidades terapéuticas incluyen: alprazolam, amantadina, amitriptilina, atenolol, betanecol, bupropión comprimidos normales y de liberación mantenida, buspirona, carbamazepina, clorpromazina, clordiazepóxido, citalopram, clomipramina, clonidina, clonazepam, clozapina, ciproheptadina, deprenilol, desipramina, dextroanfetamina comprimidos normales y de liberación modificada, diazepam, disulfiram, d/l anfetamina, divalproex, doxepina, etclorvinol, fluoxetina, fluvoxamina, felbamato, flufenazina, gabapentina, haloperidol, imipramina, isocarboxazid, lamotrigina, levotiroxina, liotironina, carbonato de litio, citrato de litio, lorazepam, loxapina, maprotilina, meprobamato, mesoridazina, metanfetamina, metilfenidato comprimidos normales y de liberación mantenida, midazolam, meprobamato, metoprolol normal y de liberación mantenida, mirtazepina, molindona, moclobemida, naltrexona, nefazodona, nicotina, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paroxetina, pemolina, perfenazina, fenelzina, pimizida, pindolol, prazepam, propranolol comprimidos normales y de liberación mantenida, protriptilina, quetlapina, reboxetina, risperidona, selegilina, sertralina, sertindol, trifluoperazina, trimipramina, temazepam, tiordazina, topiramato, tranilcipromina, trazodona, triazolam, trihexifenidilo, trimipramina, ácido valproico o venlafaxina.

Los datos de tratamiento y respuesta basados en la información de EEG/QEEG también son posibles para agentes medicinales que tienen las siguientes marcas ejemplares; Adapin, Altruline, Antabuse, Anafranil, Aropax, Aroxat, Artane, Ativan, Aurorix, Aventyl, BuSpar, Catapres, Celexa, Centrax, Cibalith-S, Cipramil, Clozaril, Cylert, Cytomel, Decadron, Depakene, Depakote, Deprax, Desoxyn, Desyrel, Dexedrine comprimidos, Dexedrine Spansules, Dextrostat, Dobupal, Dormicum, Dutonin, Edronax, Elavil, Effexor comprimidos, Effexor XR capsules, Eskalith, Eufor, Fevarin, Felbatol, Haldol, Helix, Inderal, Klonopin, Lamictal, Librium, Lithonate, Lithotabs, Loxitane, Ludiomil, Lustral, Luvox, Manerix, Marplan, Miltown, Moban, Nalorex, Nardil, Nefadar, Neurontin, Norpramin, Nortrilen, Orap, Pamelor, Parnato, Paxil, Periacin, Placidyl, Prisdal, Prolixin, Prozac, Psiquial, Ravotril, Remeron, ReVia, Risperdal, Ritalin comprimidos normales, Ritalin SR comprimidos, Saroten, Sarotex, Serax, Sercerin, Serlect, Seroquel, Seropram, Seroxat, Serzone, Symmetrel, Stelazine, Surmontil, Synthroid, Tegretol, Tenormin, Thorazine, Tofranil, Tolrest, Topamax, Toprol XR, Tranxene, Trilafon, Typtanol, Tryptizol, Urecholine, Valium, Verotina, Vestal, Vivactil, Wellbutrina SR comprimidos, Wellbutrina comprimidos normales, Xanax, Zolof, or Zyprexa. Las descripciones genéricas de estos agentes de marca y su fuente están disponibles en Physicians Desk Reference (New York: Medical Economics Company, 2001), cuyas descripciones se incorporan al presente documento por referencia.

La información de EEG/QEEG de la presente invención enlaza entidades terapéuticas a sus efectos sobre la función cerebral. La Tabla 6 contiene agentes seleccionados en la base de datos de la presente invención, clasificados electroterapéuticamente según 72 elementos de discriminación. Puede realizarse una predicción de la respuesta basándose en la magnitud de los parámetros de EEG/QEEG observados y el subconjunto de reglas que se enumera en la Tabla 6 que están asociadas a una terapia particular.

Los individuos que no pueden ser analizados debido a la dificultad de obtener información neurofisiológica en un estado libre de entidades terapéuticas se analizan en condiciones en las que se permiten entidades terapéuticas en curso. Este análisis de tipo dos reseña el impacto de las entidades terapéuticas sobre la información de EEG/QEEG. Se usan registros de seguimiento de EEG para hacer un seguimiento de los cambios producidos por la administración de entidades terapéuticas.

Por supuesto, cuando el análisis de tipo dos viene precedido por un análisis de tipo uno, es posible observar los cambios absolutos atribuibles a la entidad terapéutica y apreciar el espectro de acciones sobre el EEG/QEEG de una combinación de entidades terapéuticas dadas. Estos efectos pueden compararse con el conjunto de individuos inicialmente comparables y con su respuesta a la misma entidad terapéutica o entidades terapéuticas.

Para los pacientes analizados de acuerdo con el análisis de tipo dos sin un análisis de tipo uno anterior, la guía terapéutica se deriva del tratamiento de la información como si se derivara de un análisis de tipo uno y se ajustara la entidad terapéutica usando tanto la recomendación electroterapéutica de agentes como la información de la entidad terapéutica actual. Esta estrategia toma en consideración las posibles complicaciones conocidas de las interacciones de las entidades terapéuticas a la vez que se trata las acciones de entidades terapéuticas independientes como independiente. En ausencia de interacciones entre entidades terapéuticas, esta estrategia arroja una buena estimación de la acción de un fármaco y al menos un punto de partida para el ulterior análisis.

Además, es posible definir el tratamiento para que incluya la administración escalonada de más de una sustancia, permitiendo así que el procedimiento de agrupación descrito anteriormente prediga la respuesta de un sujeto, que incluye respuestas basadas en la información neurofisiológica inicial recogida durante el transcurso del tratamiento para deducir las opciones de inicial con ayuda de la base de datos de tratamientos y respuestas construida acuerdo con el análisis de tipo uno.

La Fig. 10 resume una realización típica del proceso de entidad terapéutica terapia única basado en el procedimiento de EEG/QEEG preferido de la presente invención. Durante la etapa 1000 de un proceso de terapia, uno o más clínicos establecen los parámetros iniciales para medir diversos cambios fisiológicos y conductuales. Después, durante la etapa 1005, se administra la entidad terapéutica elegida al paciente en una dosis basada en el análisis por EEG/QEEG de acuerdo con la invención. La elección de entidad terapéutica se guía por el resultado predicho por el procedimiento de la invención interpretando la información neurofisiológica previa al tratamiento o inicial. Además, se controla la respuesta al tratamiento, al menos en parte, examinando el efecto sobre la información neurofisiológica. Aunque no es un requisito para practicar la invención, la información neurofisiológica con el tratamiento activo a menudo refleja cambios en las variables indicadoras reduciendo la desviación a partir de las distribuciones de referencia de la misma edad. Por consiguiente, la dosis se cambia según sea necesario e indicado por el análisis por QEEG y las puntuaciones de CGI repetidos durante la etapa 1010.

Durante la etapa 1015, se realiza una determinación de si la afección es una afección crónica. Si la afección es crónica entonces el control fluye a la etapa 1020. Al alcanzar un estado estacionario, según se determina por mediciones de los resultados basadas en EEG y/o otras mediciones de los resultados como por ejemplo puntuaciones de CGI, se mantiene el estado estacionario para las afecciones crónicas. En el caso de afecciones no crónicas caracterizadas por episodios de duración limitada, el control fluye a la etapa 1025 desde la etapa 1015. Durante la etapa 1025, preferiblemente, las mediciones de los resultados basadas en EEG permiten reducir la dosis durante la etapa 1025.

La Fig. 11 resume un proceso de terapia con entidades terapéuticas con agentes múltiples. Debería observarse como asunto preliminar que es posible definir de forma adecuada un tratamiento que incluya más de un agente. Sin embargo, en vista de la escasez de datos es útil también mantener la capacidad de deducir una pauta de tratamiento de la base de datos de tratamientos y respuestas teniendo principalmente resultados de tratamientos únicos de sujetos que son aptos para el análisis de tipo uno. Esta estrategia reduce los posibles errores debidos a las interacciones inesperadas entre entidades terapéuticas a la vez que mantiene la capacidad de analizar las situaciones en las que los diferentes tratamientos no interfieren o incluso se suplementan los unos a los otros. Durante la etapa 1100, se obtiene información neurofisiológica para un sujeto. La información neurofisiológica así obtenida es o bien información neurofisiológica inicial o información neurofisiológica previa al tratamiento. Se recoge la información neurofisiológica adicional, cuando se desee, para controlar el efecto de un agente tras la administración y deducir la necesidad de agentes adicionales para lograr una mejoría deseada.

Al basarse en la información neurofisiológica, al menos en parte, se generan opciones de tratamiento de acuerdo con la invención durante la etapa 1105. Se generan múltiples opciones de tratamiento si la información neurofisiológica inicial pertenece, es decir, satisface las reglas de más de una agrupación. Durante la etapa 1110, se realiza una determinación si hay tratamientos múltiples. Si existe sólo un tratamiento o no se genera ninguno entonces el control fluye a la etapa 1115. Durante la etapa 1115 se administra el tratamiento indicado, si lo hubiera. La administración del tratamiento preferiblemente sigue las etapas 1010-1020 de la Fig. 10 de ajustar las dosis según sea necesario. Estas etapas se realizan de forma ventajosa con ayuda de un dispositivo portátil como por ejemplo un asistente personal programado de forma adecuada o incluso un dispositivo portátil dedicado para aplicar las reglas deducidas del análisis por grupos de los datos de la base de datos de tratamientos y respuestas. En vez de eso, un médico puede preferir la una escala de CGI o una medición alternativa de la mejoría o el cambio. Una vez realizado el ajuste adecuado de las dosis, el procedimiento termina.

Si hay tratamientos múltiples entonces el control pasa a la etapa 1120. Durante la etapa 1120, se selecciona uno de los tratamientos basándose en la fuerza de la correspondencia entre la información neurofisiológica inicial y las reglas/inclusión del agrupación que corresponden a un resultado deseado y el tratamiento seleccionado.

Las etapas 1125, 1130 y 1140 corresponden a las etapas 1015, 1025 y 1020 respectivamente de la Fig. 10 para ajustar la dosis del tratamiento. Después de dicho ajuste, el control fluye o bien de la etapa 1130 o de la etapa 1140 a la etapa 1135. Durante la etapa 1135, se obtiene información neurofisiológica de seguimiento o bien de las anteriores etapas de ajuste de las dosis o bien se obtiene un nuevo conjunto de datos. Esta información neurofisiológica se trata como información neurofisiológica inicial y el control vuelve a la etapa 1105 para la reevaluación de esta información neurofisiológica inicial. En algunos casos, no existe ninguna necesidad de tratamientos adicionales y el procedimiento converge rápidamente. Si no, se generan tratamientos adicionales que pueden suplementar o incluso sustituir al primer tratamiento seleccionado. Además, puede darse con un tratamiento más de una vez durante la ejecución de las etapas iterativas de la Fig. 11.

Durante la etapa 1120 de la Fig. 11 la selección del tratamiento incluye considerar las interacciones conocidas entre entidades terapéuticas. Además, se han desarrollado consideraciones de planificación para un mejor resultado de los tratamientos. Con este fin es ventajoso cuando uno se enfrenta a múltiples opciones de tratamiento administrar agentes de la clase 4 antes que los agentes de otras clases. Por supuesto, debería entenderse que un agente que tiene un resultado en más de una clase puede usarse de forma simultánea para tratar múltiples elementos si fuera posible. Al contrario que los agentes de la Clase 4, los agentes de la Clase 2 se administran los últimos. Cuando uno se enfrenta a una elección entre los agentes de Clase 1 y de Clase 5, es preferible administrar los agentes de Clase 1 primero. Sin embargo, cuando se debe elegir entre agentes de Clase 1 y una entidad terapéutica neuroléptica, primero se administra la entidad terapéutica neuroléptica.

La Fig. 14 ilustra dispositivos portátiles ejemplares posibilitados por la presente invención, en particular con la ayuda del rastreo de las reglas deducidas de la base de datos de tratamientos y respuestas. Además, la presente invención también posibilita y mejora versiones compactas de la base de datos de tratamientos y respuestas y el diagnóstico a distancia gracias a un enlace de comunicación con una sede central. El ordenador portátil 1400 y un dispositivo de mano PDA 1405 incluyen módulos para recibir datos, proporcionar un resultado, acceder a las reglas, averiguar correspondencias, y distribuciones de referencia para evaluar la información. Así mismo, también son posibles subconjuntos o versiones compactas de las bases de datos de tratamientos y respuestas que son realmente caras.

El ordenador portátil 1400 y la PDA 1405 pueden comunicarse con un equipo central 1410 mediante un enlace de comunicación que esté provisto de una conexión inalámbrica, infrarroja, óptica o eléctrica que incluye una combinación híbrida de las mismas. El equipo central proporciona herramientas analíticas extensas, un programa, amplias bases de datos para analizar y evaluar uno o más conjuntos de información neurofisiológica de interés. En particular, con los datos obtenidos usando técnicas distintas del EEG, el análisis de los datos probablemente requerirá más recursos informáticos incluso con los dispositivos informáticos tan espectacularmente mejorados disponibles hoy en día. Además, los derechos de autor y de propiedad intelectual no permiten cargar copias completas de esos programas en una PDA 1405 y un ordenador portátil 1400 de forma económica, lo que provoca que sea preferible el análisis a distancia de dichos datos si fuera necesario. Por lo tanto, la capacidad de formular reglas para reemplazar las bases de datos no sólo proporciona una realización de rastreo rápido y pequeño de la invención, si no que además permite que muchas variaciones de un programa adecuado proporcionen elecciones adicionales a los usuarios. Es más, los usuarios autorizados, en una realización ejemplar de la invención, se suscriben para obtener las reglas según se van redefiniendo con ayuda de datos adicionales que se están añadiendo continuamente a la base de datos de tratamientos y respuestas.

La Fig. 15 ilustra una realización ejemplar de la presente invención, en la que la obtención de los datos del paciente puede estar separada del procesamiento de los datos del paciente que se realiza de acuerdo con el procedimiento de esta invención, y donde tanto la obtención como el procesamiento de los datos pueden ser a distancia o requerir evaluación o valoración del paciente. Aquí se ilustra el enclave lugar de obtención de datos 1505 en el que se obtiene información neurológica cuantitativa, específicamente información de EEG, del paciente 1501 mediante un dispositivo de procesamiento 1503. Tal como se describe anteriormente, el dispositivo 1503 puede ser un dispositivo de EEG básico para registrar datos de EEG en bruto; o puede ser un dispositivo de QEEG capaz de cierto procesamiento (por ejemplo, en puntuación Z) de los datos registrados en bruto, y después transmitir los datos de forma remota de los resultados en bruto y previamente procesados; o puede ser un ordenador (como por ejemplo un ordenador de tipo PC) combinado con una interfaz para recibir datos neurológicos, como por ejemplo datos de EEG, que registra, opcionalmente preprocesa y transmite datos neurológicos registrados, o similares. En particular, el enclave 1505 puede ser el despacho de un doctor en el que la obtención de datos es supervisada por el médico del paciente 1501 (que no tiene que tener formación psiquiátrica), o puede ser en un entorno de laboratorio clínico supervisado por un técnico, o puede ser incluso la casa o la cama del paciente, o cualquier otro sitio.

Aunque el dispositivo 1503 de forma general está situado con el paciente 1501 en el enclave 1505, en general estos están localizados lejos del centro de procesamiento y valoración 1513 donde los datos obtenidos son procesados de acuerdo con el procedimiento de esta invención. Por consiguiente, los datos registrados del paciente 1501 (junto con otros datos de pacientes como por ejemplo datos demográficos, historia médica y de tratamientos, resultados de análisis previos, y similares) se transmite a un centro de procesamiento 1513. De la forma más simple, los datos pueden registrarse en un medio legible por ordenador 1507 que después se transporta o se envía por correo físicamente a un centro 1513. Sin embargo, estos datos preferiblemente se comunican 1509 por medios de comunicación en tiempo real, como por ejemplo mediante una red LAN, o por Internet, o mediante un enlace de comunicación como por ejemplo una conexión telefónica alquilada o conmutada, conexión vía satélite, o similares. La valoración de los resultados, las recomendaciones de tratamiento, y otros resultados de los procedimientos de esta invención pueden transmitirse después 1511 de vuelta al médico o técnico en el enclave 1505 mediante cualquiera de estos medios de transmisión.

En esta realización, los datos del paciente se procesan con el fin de valorar los tratamientos en el enclave 1513, que incluye al menos el ordenador 1515 y el dispositivo de la base de datos 1517. El ordenador 1515 por ejemplo puede ser una estación de trabajo o un servidor y el dispositivo de la base de datos 1517 puede ser hardware de almacenamiento masivo de datos conocido, como por ejemplo uno o más discos duros. El dispositivo 1517 puede almacenar programas contruidos usando tecnologías de programas conocidos y que cuando se ejecutan por ordenador 1515 provocan que realice los procedimientos de esta invención. Estos programas almacenados también pueden almacenarse en un medio legible por ordenador (o transmitirse por una red) para su distribución a otros sitios de valoración. El dispositivo 1517 también puede almacenar una base de datos de tratamientos y respuestas y cualquier otro dato empleado por los procedimientos de la invención para valorar los datos neurológicos de un paciente.

Los datos del procesamiento del paciente pueden ser supervisados y se puede realizar una revisión de calidad, preferiblemente, por un médico(s) con formación en psiquiatría que o bien está presente en el enclave 1513 (no se ilustra) o en un enclave a distancia 1519. Preferiblemente, dicho revisor(es) se asegura de que los datos del paciente recibidos son de calidad suficiente, que las diversas etapas de procesamiento realizadas en el enclave 1513 producen resultados clínicamente razonables a partir de los datos recibidos, y que cualquier valoración o recomendaciones de tratamiento finales a transmitir sean apropiados en vista de todos los datos del paciente. Un sistema de acceso (o más de uno) en el enclave 1519 hace que esa información esté disponible para el revisor según sea necesario para la revisión, y opcionalmente puede permitir que el revisor ajuste o controle los datos del procesamiento del paciente.

También se ilustra el enclave 1521 donde un usuario adicional (usando a sistema de acceso adicional) evalúa la información disponible del paciente. Dicho usuario adicional puede ser un médico especialista que, junto con un médico de atención primaria, también tiene que evaluar los datos del paciente y las valoraciones. También, dicho usuario adicional puede recoger datos adicionales de tratamientos y respuestas para añadir a la base de datos del sistema. De forma general, este usuario adicional puede acceder a los datos del sistema por razones apropiadas en los otros procedimientos de la presente invención, como por ejemplo para evaluar ensayos de un agente terapéutico (ya sea un agente nuevo o un uso nuevo para un agente conocido), o para evaluar a los pacientes para su incorporación a un ensayo planificado de un agente terapéutico, etc.

Debería entenderse que, dos o más de los lugares en los que se realizan diversos aspectos de los procedimientos de la presente invención, como por ejemplo los lugares ilustrados 1505, 1513, 1519, y 1521, pueden estar “situados a distancia” los unos de los otros, donde “situados a distancia” se refiere a lugares que pueden estar localizados por separado en una única ciudad, o que pueden estar localizados por separado en un único país o en un único continente o que pueden estar localizados por separado en diferentes países o en diferentes continentes, o que pueden estar localizados por separado con otras separaciones geográficas. De forma alternativa, cualesquiera dos o más de estos lugares que pueden estar localizados en “el mismo sitio”, donde “el mismo sitio” se refiere a lugares en la misma habitación o edificio, o de forma general en una única red de área local (como por ejemplo una Ethernet intrahospitalaria), etc.. En todos los casos, la transmisión de datos preferiblemente se realiza con la seguridad necesaria o requerida en vista de la modalidad de transmisión para proteger la confidencialidad del paciente.

Debería entenderse además que la presente invención incluye el procedimiento que se ilustra directa o indirectamente en la Fig. 15. Dicho procedimiento de forma general incluye transmitir, procesar y recibir localizados en lugares localizados a distancia o en el mismo sitio.

En otro aspecto de la invención, la Fig. 12 ilustra la utilidad de la invención para identificar rasgos heredados para la posterior identificación y aislamiento de los genes responsables de rutas que subyacen respuestas previstas compartidas a un tratamiento incluso cuando vienen acompañadas de un espectro distinto de síntomas conductuales. En resumen, la Fig. 12 representa la relación, en un árbol familiar, entre cuatro sujetos que presentaban EEG iniciales o previos al tratamiento similares medidos mediante variables unifactoriales. La paciente 1 1200, una mujer de 49 años de edad, casada, diestra, de raza blanca refería el conjunto de síntomas n.º 1. El conjunto de síntomas n.º 1 comprendía un primer episodio de inestabilidad del estado de ánimo, ansiedad, sentimientos de inutilidad, dificultad para concentrarse, letargo, irritabilidad, hiperreactividad e insomnio que había estado presente durante varios meses. No había ideas de suicidio ni uso de drogas ni alcohol. El examen del estado mental reveló una mujer agradable, cuyo aspecto, comportamiento y resultados cognitivos estaban dentro de los límites de la normalidad. La paciente 1 1200 cumplía los criterios del trastorno del estado de ánimo SAI (296.90) de acuerdo con el DSM.

El paciente 2 1205, hija de la paciente 1 1200, refería el conjunto de síntomas n.º 2. El conjunto de síntomas n.º 2 comprendía un episodio recurrente de estado de ánimo disfórico, cefaleas, inseguridad, crisis de llanto incontenible, anergia e hipersomnía que acompañaba a tres años de malos resultados académicos. No había uso de drogas ni alcohol y ninguna entidad terapéutica previa. El examen del estado mental reveló una adolescente sombría, que se despreciaba a sí misma, cuyas pruebas cognitivas demostraban errores por falta de atención en series de restas de siete e incapacidad de repetir más de 4 dígitos hacia atrás. La paciente 2 1205 cumplía los criterios de trastorno distímico, de inicio temprano (300.40), trastorno de déficit de atención provisional (314.00), trastorno del aprendizaje provisional SAI (315.9) de acuerdo con el DSM.

El paciente 3 1210, hijo de la paciente 1 1200, refería el conjunto de síntomas n.º 3. El conjunto de síntomas n.º 3 comprendía episodios recurrentes de creciente ansiedad y comportamiento de reclusión involuntaria. A pesar de las dificultades académicas crónicas, había conseguido terminar el instituto. Refería déficit de energía, estado de ánimo, sociabilidad, apetito y comprensión lectora. No refirió uso de fármacos ni alcohol, impulsividad, alteraciones del sueño ni mal genio. El examen del estado mental reveló a un varón frustrado y amigable que estaba preocupado con su autocrítica. El examen cognitivo mostró incapacidad de realizar una resta de siete en serie desde 100 y lentitud con discalculia durante la sustracción de treses a partir de 30. La retención de dígitos era de 5 adelante y atrás. Los diagnósticos fueron trastorno de ansiedad con síntomas obsesivos y fóbicos debidos a una discapacidad del aprendizaje (293.89), trastorno de déficit de atención (314.00), trastorno del aprendizaje SAI (315.9) de acuerdo con el DSM.

La paciente 4 1215, madre de la paciente 1 1200, refirió el conjunto de síntomas n.º 4. El conjunto de síntomas n.º 4 comprendía insomnio crónico, achacado a una incapacidad de tranquilizar su mente. Esta dolencia había demostrado ser resistente a múltiples hipnóticos y sólo respondía ligeramente a lorazepam. Admitió que en ocasiones sufría de frustración y mal genio, pero negó presentar disforia ni cambios en el estado de ánimo. Los miembros de la familia refirieron cambios crónicos en el estado de ánimo con agitación. El examen del estado mental reveló una mujer atractiva y optimista. El examen cognitivo estaba dentro de los límites normales. Se le diagnosticó trastorno de disomnia SAI (307.47) de acuerdo con el DSM [los datos familiares sugería trastorno bipolar atípico (296.8)].

A pesar de los diferentes diagnósticos conductuales de acuerdo con los conjuntos de criterios que presenta el DSM, la paciente 1 1200, la paciente 2 1205, el paciente 3 1210, y la paciente 4 1215 compartían patrones de EEG similares y respondieron positivamente a los mismos agentes que incluían carbamazepina y bupropión. Por el contrario, dos miembros de la familia, una hermana de la paciente 1 1200 y una nieta de la paciente 1 no mostraban los déficits en la frecuencia alfa. A la hermana se le diagnosticó trastorno distímico, inicio temprano (300.40). A la nieta se le

diagnosticó con un EEG que estaba dentro de una variación normal con un trastorno de déficit de atención 314.0 aproximadamente 1,5 años después. Su EEG era ligeramente lento para su edad y el QEEG mostró un exceso theta difuso. Se le trató con éxito con aminoácidos: L-tirosina, L-glutamina y L-glutamina y dio buenos resultados.

5 Por lo tanto, las tres generaciones que se representan en la Fig. 12 comparten una respuesta común a tratamientos comunes lo que indica un rasgo heredado representado por uno o más genes. Sin embargo, los sujetos individuales presentaban diferentes síntomas individuales lo que provocaba múltiples diagnósticos. Estos síntomas heterogéneos reflejan la interacción de un conjunto de genes compartidos con una multitud de otros genes. Por lo tanto, el aislamiento de una población que comparte un conjunto común de genes de significancia terapéutica no es posible en general  
10 mediante procedimientos basados en procedimientos de diagnóstico basados en el DSM. Por otra parte, la base de datos de resultados de esta ilustración del procedimiento de la invención identificó fácilmente un conjunto enriquecido de sujetos para el cribado adicional para aislar los genes responsables y desarrollar mejores agentes para modular su acción.

15 Muchos agentes se dirigen contra múltiples receptores y otras proteínas. Los agentes antiinflamatorios como por ejemplo aspirina, ibuprofeno y similares presentan unos de esos ejemplos. Estos agentes se dirigen contra los receptores COX-1 y COX-2. Sin embargo, para el tratamiento del dolor sin efectos secundarios como por ejemplo úlceras de estómago, es deseable dirigirse sólo contra los receptores COX-2. Las entidades terapéuticas más novedosas como por ejemplo VIOXX proporcionan esa especificidad. De forma similar, para desarrollar agentes dirigidos para tratar  
20 las enfermedades mentales es necesario que haya procedimientos y sistemas para hacer un seguimiento en detalle de la respuesta a la entidad terapéutica basado en el efecto sobre la enfermedad o función mental. La base de datos de tratamientos y respuestas tal y como la emplea la presente invención permite hacer esto dado que no sólo predice la respuesta a un tratamiento, sino que hace un seguimiento de una entidad terapéutica por la respuesta a la misma que incluye posibles efectos secundarios. Además, permite un análisis de estructura fina al identificar agrupaciones  
25 que comparten una respuesta particular, como por ejemplo falta de un efecto secundario indeseable a la vez que por lo demás mantiene una respuesta positiva. Dicho análisis de la estructura fina requiere que haya un gran número de sujetos incluidos en la base de datos de tratamientos y respuestas de la invención junto con la facilidad de realizar repetidamente análisis por grupos para definir mejor las diferentes poblaciones de interés de forma eficiente.

30 La presente invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos que se pretende que sean meramente ilustrativos, dado que numerosas modificaciones y variaciones serán obvias para los expertos en la técnica. El primer ejemplo describe el uso de la utilidad de la invención para guiar el tratamiento tras un diagnóstico tradicional de acuerdo con un patrón como el DSM. El segundo ejemplo ilustra la identificación de elementos asociados a resultados exitosos y no exitosos de un tratamiento. El tercer ejemplo ilustra el gran número de usos novedosos para entidades  
35 terapéuticas conocidas identificadas por el procedimiento y sistema de la presente invención.

Se estudiaron pacientes ejemplares con trastorno depresivo mayor crónico (MDD), que no respondían a al menos dos pautas terapéuticas previas de dosis y duración adecuadas. Su falta de respuesta a los repetidos esfuerzos clínicos previos proporcionó una línea de base clara desde la que observar cualquier aumento en la eficacia del tratamiento con la información de EEG/QEEG. Estos pacientes fueron asignados a los grupos de tratamiento de control (D) y experimental (D+E). Uno de cada dos pacientes que cumplían los criterios del estudio se trató solamente según  
40 la decisión conjunta del residente psiquiátrico y de un profesor de psicofarmacología supervisor. El otro grupo de pacientes fue tratado usando las recomendaciones terapéuticas dirigidas por el EEG por los mismos clínicos. Se evaluó a los pacientes para excluir enfermedades concurrentes y el estado de la medicación. Después de estas valoraciones, un clínico que no estaba ni iba a estar implicado en el tratamiento del paciente evaluó al paciente proporcionando una base para la futura valoración de la respuesta al tratamiento por este clínico. Este médico que realizaba las evaluaciones no desempeñó ningún papel en la selección de la entidad terapéutica, no tuvo contacto con el paciente hasta que evaluó el resultado del tratamiento, no tuvo conocimiento de a qué grupo experimental pertenecía el paciente, ni ninguna información sobre los hallazgos de los EEG/QEEG. Este clínico llevó a cabo todas las valoraciones clínicas que se  
45 usaron en los análisis.

A cada paciente se le realizó un EEG convencional digital con veintiún electrodos. Un clasificador basado en las reglas analizó los periodos normalizados sin artefactos del EEG convencional. A los médicos que trataban al grupo de D + E se les comunicó una predicción de los resultados de la entidad terapéutica, que contenían las respuestas correlacionadas a entidades terapéuticas de las clases de antidepresivos, anticonvulsivos y estimulantes. Las predicciones de  
55 los resultados de las entidades terapéuticas para los pacientes del grupo D se sellaron hasta el final del estudio. Después de seis semanas con una entidad terapéutica(s) a la dosis máxima tolerada, el médico valorador independiente evaluó la eficacia del tratamiento usando la escala CGI.

60 El resultado del estudio también se evaluó usando la Escala de valoración de la depresión de Hamilton [HDRS] así como el Inventario de la depresión de Beck [BOI]. La HDRS media para el grupo D previa al tratamiento fue de 24 y con el tratamiento activo fue de 18. El BDI para el grupo D previo al tratamiento fue de 22 y con el tratamiento activo fue de 20. La HDRS media para el grupo D+E previa al tratamiento fue de 23 y con el tratamiento activo fue de 9. El BDI para el grupo D+E previo al tratamiento fue de 26 y con el tratamiento activo fue de 13. Estos cambios en  
65 las puntuaciones de las pruebas entre los dos grupos de tratamiento son altamente significativa (ANOVA Friedman  $\chi^2$  (N=13; df=3)  $P < 0,009$ ).

## ES 2 329 452 T3

En el grupo D+E, 6 de los 7 pacientes presentaron un cambio en el CGI de 2 o más; además 4 de estos 7 pacientes lograron un CGI de 3 lo que indica que no hay indicios de enfermedad. En el grupo D 1 de los 6 pacientes presentó un cambio en el enfermedad de 2 o más y 5 de los 6 pacientes presentaron un cambio en el CGI de 0 lo que indicaba que no hubo mejoría ( $p = 0,02$ ; prueba exacta de Fisher).

5 Cuando se combinan las predicciones positivas y negativas, doce de las trece predicciones eran correctas ( $p = 0,015$ ; prueba exacta de Fisher). Esto corresponde a una probabilidad del 86 por ciento de pacientes con resultados positivos con cada predicción y un índice Youden de 0,8 (Youden WJ. Index for rating diagnostic test. Cancer 1950; 3: 32-35).

10 Se aceptó en este estudio a pacientes ejemplares con trastorno depresivo mayor crónico (MDD), determinado por dos profesores de la facultad, que no respondían a al menos dos pautas terapéuticas previas de dosis y duración adecuadas a partir de evaluaciones consecutivas de pacientes externos en el Veterans Administration Medical Center, Sepulveda. Su falta de respuesta a los repetidos esfuerzos clínicos previos proporcionó una línea de base clara desde la que observar cualquier aumento en la eficacia del tratamiento con la información de EEG/QEEG. Se obtuvo una autorización del protocolo por el Comité de sujetos humanos. Se obtuvo un consentimiento informado de todos los participantes en el estudio.

20 Estos pacientes fueron asignados a los grupos de tratamiento de control y experimental. Uno de cada dos pacientes que cumplían los criterios del estudio se trató solamente según la decisión conjunta del residente psiquiátrico y de un profesor de psicofarmacología supervisor. No se informó concurrentemente de estas elecciones al personal de este estudio ni el personal de este estudio tomó parte en la selección de la entidad terapéutica de estos pacientes. Este grupo se denominó DIRIGIDO POR DSM.

25 Un residente psiquiátrico y su profesor de psicofarmacología supervisor, que accedieron a seguir las recomendaciones de entidades terapéuticas basándose en la correlación del EEG/QEEG, trataron a los pacientes no asignados al grupo DIRIGIDO POR DSM. Este grupo se denominó DIRIGIDO POR DSM + EEG.

30 Los pacientes que tomaban otras entidades terapéuticas aparte de agentes antihipertensores o de sustitución hormonal fueron inhabilitados porque los grupos de control se eligieron usando estos criterios. También se excluyó a los sujetos con un diagnóstico presente o pasado psicótico primario, con historia de terapia neuroléptica intramuscular, lesión cerebral cerrada documentada con pérdida de conciencia, historia de craneotomía, historia de accidente cerebrovascular, diagnóstico actual de desequilibrios con ataques, diagnóstico actual de demencia, presencia de retraso mental o abuso de sustancia activas.

35 Se requirió a todos los pacientes que estuvieran libres de entidades terapéuticas (al menos siete semividas de la entidad terapéutica con mayor duración) y libres de sustancias ilícitas (corroborado mediante una prueba de detección en orina para determinar la presencia de drogas el día del EEG).

40 Antes de ser admitidos en el estudio, se evaluó a los pacientes para excluir una enfermedad concurrente. La evaluación incluía un examen físico con estudios de laboratorio constituidos por un hemograma, una tanda de pruebas bioquímicas, hormona estimulante tiroidea, una prueba de detección en orina para determinar la presencia de drogas,  $\beta$ -HCG (en las mujeres) y un EKG. Después el médico tratante entrevistó a los pacientes. Durante estas entrevistas se obtuvieron las puntuaciones de depresión de Hamilton-D (HAMD) y las puntuaciones en la escala de Beck (BECK).

45 Después de estas valoraciones, un clínico que no estaba ni iba a estar implicado en el tratamiento del paciente evaluó al paciente. Este proceso inicial proporcionó una base para la futura valoración de la respuesta al tratamiento por este clínico. Este médico que realizaba las evaluaciones no desempeñó ningún papel en la selección de la entidad terapéutica, no tuvo contacto con el paciente hasta que evaluó el resultado del tratamiento, no tuvo conocimiento de a qué grupo experimental pertenecía el paciente, ni ninguna información sobre los hallazgos de los EEG/QEEG. Todas las valoraciones clínicas presentes fueron realizadas por este clínico.

50 El grupo DIRIGIDO POR DSM (N=6) tenía 4 varones y 2 mujeres, con una media de edad de 45. De forma similar el grupo DIRIGIDO POR DSM + EEG (N=7) tenía 5 varones y 2 mujeres y una media de edad de 41. Todos los pacientes presentaban tipos y frecuencia de psicoterapia similares que se mantuvo durante todo el estudio. La Tabla 8 resume la composición de la población de los pacientes.

TABLA 8

DIRIGIDO POR DSM	Número de pacientes	Media/24 h en mg
Fluoxetina	2	40
Nefazodona	1	300
Sertralina	2	175
Clonazepam	1	2
Litio	2	1050
Valproato	2	1125
<b>Número medio de medicaciones/paciente</b>	<b>1,8</b>	

TABLA 9

DIRIGIDO POR DSM + EEG	Número de pacientes	Media/24 h en mg
Valproato	2	1000
Litio	2	750
Paroxetina	1	30
Fluoxetina	2	35
Metilfenidato	2	27,5
Carbamazepina	2	850
Sertralina	1	100
<b>Número medio de medicaciones/paciente</b>	<b>1,7</b>	

A cada paciente se le realizó un EEG digital convencional registrado con veintinueve electrodos aplicados de acuerdo con el sistema internacional 10/20. Después, se registró un EEG de 10 a 20 minutos con ojos cerrados, despierto y en reposo en un Spectrum 32 (Cadwell Laboratories, Kennewick, WA), con referencia a los de las orejas enlazadas. Se revisó el EEG convencional para excluir eventos paroxístmicos, picos, ondas bruscas, alteraciones focales y otras anomalías obvias con inspección visual. Los periodos libres de artefactos de los EEG convencionales, seleccionados por un técnico, se basaron en la regla de que debían incluirse todos los segmentos libres de artefactos en la muestra hasta que se obtuvieran al menos 32 periodos de 2,5 segundos. Se rechazaron los registros de EEG *a priori* como inadecuados para el análisis ulterior debido a una proporción desfavorable entre señal y ruido [menor de o igual a 3:1] o si la potencia frontal media era inferior a  $9 \mu V^2$ .

Se usó un clasificador basado en las reglas usando el actual perfil de información neurofisiológica del paciente como se describe anteriormente y la base de datos de la población de pacientes del inventor para revisar la información de EEG/QEEG previa al tratamiento de cada paciente del estudio. Una predicción de los resultados de las entidades terapéuticas según el EEG/QEEG, que contenía las respuestas a las entidades terapéuticas de las clases de antidepresivos, anticonvulsivos y estimulantes fue enviada al oficial de control de pacientes. Esta información se distribuyó sólo al médico que trataba al paciente individual DIRIGIDO POR DSM + EEG, como se describe anteriormente. Las predicciones de los resultados de las entidades terapéuticas para todos los demás pacientes se sellaron hasta el final del estudio.

El médico que trataba y su profesor supervisor para ambos grupos experimentales controlaron el tratamiento en sesiones de seguimiento semanales. El seguimiento medio para los grupos del estudio fue de 25 semanas. Después de seis semanas con la entidad terapéutica(s) con la dosis máxima tolerada, la eficacia del tratamiento fue valorada por el médico evaluador, ciego al estado del paciente [DIRIGIDO POR DSM o DIRIGIDO POR DSM + EEG] y a la pauta de entidad terapéutica, que había valorado al paciente antes del tratamiento. El conocimiento previo de este médico del paciente permitió usar las clasificaciones de mejoría clínica global (CGI).

Dos pacientes, uno de cada uno de los grupos de DIRIGIDO POR DSM y DIRIGIDO POR DSM + EEG, presentaban registros de EEG que mostraban una potencia frontal media de menos de  $9 \mu V^2$ . Por lo tanto, no se realizó ninguna predicción de entidades terapéuticas por EEG/QEEG para estos pacientes.

Los once pacientes restantes se clasificaron en conjuntos de EEG/QEEG basándose en características espectrales objetivas. Los conjuntos de EEG/QEEG incluían excesos de frecuencia theta relativa, es decir, que se había predicho que respondían a un tratamiento con agentes de Clase 2. El exceso de theta se refiere al porcentaje de potencia total que aporta la banda de frecuencia theta por encima de la esperada entre la población de referencia de la misma edad observada anteriormente. De forma similar, un exceso relativo en la frecuencia alfa predecía una respuesta al tratamiento con agentes de Clase 1; y la hipercoherencia e hipocoherencia interhemisférica predecía una respuesta a tratamiento con agentes de Clase 5.

Después se evaluó el resultado del estudio para determinar las diferencias significativas o su carencia entre el tratamiento dirigido por DSM y el tratamiento dirigido por DSM + EEG. La HAM-D para el grupo DIRIGIDO POR DSM mostró una puntuación media previa al tratamiento de 24 comparada con una puntuación media con el tratamiento de 18. La escala de BECK mostró una puntuación media previa al tratamiento de 22 comparada con una puntuación media con el tratamiento de 20. La HAM-D para el grupo DIRIGIDO POR DSM + EEG mostró una puntuación media previa al tratamiento de 23 comparada con una puntuación media con el tratamiento de 9. La escala de BECK mostró una puntuación media previa al tratamiento de 26 comparada con una puntuación media con el tratamiento de 13. Estos cambios en las puntuaciones de las pruebas entre los dos grupos de tratamiento son altamente significativa (ANOVA Friedman  $\chi^2(N=13; df=3) P < 0,009$ ).

En el grupo DIRIGIDO POR DSM + EEG, 6 de los 7 pacientes presentaron un cambio en el CGI de 2 o más; además 4 de estos 7 pacientes lograron un CGI de 3 lo que indica que no hay indicios de enfermedad. En el grupo DIRIGIDO POR DSM 1 de los 6 pacientes presentó un cambio en el enfermedad de 2 o más y 5 de los 6 pacientes presentaron un cambio en el CGI de 0 lo que indicaba que no hubo mejoría ( $p = 0,02$ ; prueba exacta de Fisher).

Todos menos un paciente (baja potencia) del grupo DIRIGIDO POR DSM presentaba el resultado de las entidades terapéuticas predicho a partir de la información de EEG/QEEG previa al tratamiento, pero esta información no fue enviada a los médicos encargados del tratamiento. Cuando el estudio terminó, la predicción fue examinada con respecto a la respuesta clínica del paciente.

Los pacientes DIRIGIDOS POR DSM + EEG fueron tratados con los agentes que se había predicho según la información de EEG/QEEG que producían un resultado clínico favorable. Seis de los siete pacientes de este grupo respondían a la información de EEGI QEEG predicha *a priori*. Cuando se combinan las predicciones positivas y negativas *a priori*, diez de las doce predicciones eran correctas ( $p = 0,015$ ; prueba exacta de Fisher). Esto corresponde a una probabilidad del 86 por ciento de pacientes con resultados positivos con cada predicción y un índice Youden de 0,8 (Youden WJ. Index for rating diagnostic test. Cancer 1950; 3: 32-35).

Por lo tanto, los pacientes tratados en el grupo DIRIGIDO POR DSM presentaban una menor respuesta a la farmacoterapia. Solo uno de seis pacientes demostró mediciones mejoradas de resultados conductuales y clínicos según las valoraciones por HAM-D, BECK y CGI. Por comparación, seis de siete pacientes del grupo DIRIGIDO POR DSM + EEG respondieron con una valoraciones mejoradas de HAM-D, BECK y CGI. Además, cuatro de siete pacientes lograron la remisión de los síntomas o una valoración de CGI de 3 del grupo DIRIGIDO POR DSM + EEG. Estas mejorías terapéuticas no podrían anticiparse en vista de la naturaleza crónica y resistente a tratamiento del desequilibrio en esta población seleccionada.

Este estudio muestra además que la respuesta a las entidades terapéuticas en pacientes aparentemente resistentes al tratamiento puede predecirse mediante la información de EEG/QEEG. También se demostró la capacidad de los médicos psiquiatras de incorporar la información de EEG/QEEG con la correlación con entidades terapéuticas como prueba de laboratorio en la práctica clínica que produce mejores resultados en los pacientes.

En otra realización ejemplar del procedimiento y sistema de la invención se incluyó en un estudio a ciento tres (101) pacientes consecutivos con alteración dle estado de ánimo y trastorno de atención. Los análisis retrospectivos identificaron los elementos neurofisiológicos asociados a resultados de farmacoterapia.

La población con déficit de atención se trató inicialmente con una entidad terapéutica de Clase 2, principalmente metilfenidato a una dosis no superior a 1,0 mg/kg de peso corporal al día. Si el paciente no lograba una puntuación de mejoría clínica global de 2 (mejoría global moderada) o 3 (mejoría global marcada) después de un mes con la entidad terapéutica, se interrumpía el estimulante y se iniciaba un tratamiento secundario con una entidad terapéutica de Clase

1. Si el paciente no lograba una puntuación de mejoría clínica global de 2 ó 3 después de seis semanas con la entidad terapéutica, se aumentaba la entidad terapéutica de Clase 1 con un tratamiento terciario constituido por una entidad terapéutica de Clase 5 (carbamazepina, ácido valproico) o una entidad terapéutica de Clase 2.

5 Los pacientes con trastornos afectivos sin historia de manía se trataron inicialmente con un agente de Clase 1 (antidepresivo heterocíclico hasta 3,0 mg/kg/día) o un inhibidor de la recaptación de serotonina). Si para las seis semanas el paciente no lograba una puntuación de CGI de 2 ó 3, entonces se administraba un tratamiento secundario con un agente de Clase 5. Si no existía mejoría después de tres semanas con niveles terapéuticos en plasma se instituían mediciones terciarias, lo más frecuentemente una exposición a un agente de Clase 2. Si la exposición demostraba  
10 respuesta, se añadía un ensayo terapéutico a la pauta del paciente.

La población se dividía heurísticamente en cuatro grupos basándose en elementos espectrales objetivos. Estos grupos incluían los que mostraban, respectivamente, exceso relativo de frecuencia alfa, exceso relativo de frecuencia theta, hipercoherencia interhemisférica, o pacientes cuya información neurofisiológica no demostraba ninguno de los  
15 anteriores perfiles. En los cuatro grupos había pacientes identificados con trastornos de atención y con trastornos afectivos. La sorprendente similitud electrofisiológica del grupo de más y menos de dieciocho años de edad con trastornos afectivos demostró la robustez de estos hallazgos entre los grupos de edad.

Como demuestran los hallazgos [Tabla 10 y Tabla 11], las muestras de pacientes de cada una de las categorías de  
20 diagnóstico según el DSM estudiadas no fueron homogéneas en su respuesta a la medicación. Estos subgrupos podían distinguirse por la información neurofisiológica en cada categoría del DSM; es más, los subgrupos eran cualitativamente similares entre las categorías de diagnóstico del DSM. La frecuencia relativa de los subgrupos difería entre las categorías examinadas así como entre los grupos de edad dentro de la población con trastornos afectivos. Los análisis retrospectivos de los resultados clínicos demuestra una respuesta diferenciada a las clases de agentes farmacológicos  
25 seleccionadas. Los resultados demuestran que los subgrupos con similares elementos neurofisiológicos respondían a la misma clase de agente farmacológico a pesar del paradigma del impacto del tratamiento clínico y de que la clasificación del paciente por DSM presentara problemas. Es decir, la presencia del patrón de exceso alfa frontal estaba asociada a la respuesta a los agentes de clase 1 (antidepresivos) independientemente de que apareciera en un paciente con elementos conductuales acordes con trastorno depresivo según el DSM o en un paciente con elementos conduc-  
30 tuales acordes con trastorno de atención según el DSM. En este estudio, también se encontró que los pacientes con hipercoherencia respondían a agentes de Clase 5 (anticonvulsivos/litio) independientemente del diagnóstico por DSM. Estos hallazgos demuestran la utilidad clínica de la presente invención. El reconocimiento de un elemento fisiológico común a los pacientes esquizofrénicos, con trastornos afectivos y de atención resistentes a tratamiento, reducirá la morbilidad con la práctica de la invención en un entorno clínico.

35 En otra realización ejemplar del procedimiento y sistema de la invención, se admitió a pacientes con diagnósticos acordes al DSM-III-R de 296.xx, 311.00, y 314.xx prospectivamente en un estudio de evaluaciones consecutivas. En este estudio se realizó el análisis retrospectivo de las relaciones entre la capacidad de respuesta clínica y las características neurofisiológicas para identificar a aquellos cuyas características neurofisiológicas se asociaban a resultados  
40 fallidos y exitosos de la farmacoterapia.

Se identificaron dos muestras de pacientes libres de entidades terapéuticas (sin medicamentos durante siete se-  
45 mividas del agente con la mayor semivida): los que presentaban diagnósticos de desequilibrio emocional (296.xx o 311.00) y los que presentaban diagnósticos de desequilibrio de atención (314.xx) mediante examen de la historia y clínico. Estos diagnósticos se confirmaron después en una revisión por un segundo clínico experimentado. Se incluyó a ciento tres (103) individuos consecutivos en el estudio de entre los pacientes que se consideraron apropiados para el procedimiento del análisis. Se excluyó a dos pacientes del estudio debido a la falta de resultados de laboratorio (Chem. 24, CBC, TSH, UDS, y HCG) o a la ausencia de seguimiento durante al menos seis meses después de la iniciación de la farmacoterapia.

50 La muestra con trastornos de atención estaba formada por 46 pacientes, 34 varones y 12 mujeres, con una edad media de 12,4 años. La población con trastornos afectivos estaba formada por 54 pacientes, 20 varones y 34 mujeres, con una edad media de 13,5 años en la población adolescente y una edad media de 40,4 años en la población adulta.

55 El cincuenta por ciento de la población con trastornos de atención había sido diagnosticada previamente y clasificada como resistente al tratamiento por el clínico que los derivaba. En la población con trastornos afectivos había un exceso de cuatro veces de pacientes unipolares según los criterios del DSM-III-R. Sólo un adolescente recibió el diagnóstico de desequilibrio bipolar.

60 El tratamiento se controló en sesiones semanales, bimensuales o mensuales usando las puntuaciones de mejoría clínica global (CGI). Los CGI tomados en la presentación inicial del paciente se generaron usando información obtenida a partir de las escalas de Conner en padres y profesores, en entrevistas con el paciente y los padres, del contacto con profesores y de la valoración de los clínicos encargados del tratamiento para la población con trastornos de  
65 atención.

La población con déficit de atención se trató inicialmente con una entidad terapéutica de Clase 2, principalmente metilfenidato a una dosis no superior a 1,0 mg/kg de peso corporal al día. Si el paciente no lograba una puntuación de

## ES 2 329 452 T3

mejoría clínica global de 2 (mejoría global moderada) o 3 (mejoría global marcada) después de un mes con la entidad terapéutica, se interrumpía el estimulante y se iniciaba un tratamiento secundario con una entidad terapéutica de Clase 1. Si el paciente no lograba una puntuación de mejoría clínica global de 2 ó 3 después de seis semanas con la entidad terapéutica, se aumentaba la entidad terapéutica de Clase 1 con un tratamiento terciario constituido por una entidad terapéutica de Clase 5 (carbamazepina, ácido valproico) o una entidad terapéutica de Clase 2.

Los pacientes con trastornos afectivos sin historia de manía se trataron inicialmente con un agente de Clase 1 (antidepresivo heterocíclico (hasta 3,0 mg/kg/día) o un inhibidor de la recaptación de serotonina). Si para las seis semanas el paciente no lograba una puntuación de CGI de 2 ó 3, entonces se administraba un tratamiento secundario con un agente de Clase 5. Si no existía mejoría después de tres semanas con niveles terapéuticos en plasma se instituían mediciones terciarias, lo más frecuentemente una exposición a un agente de Clase 2. Si la exposición demostraba respuesta, se añadía un ensayo terapéutico a la pauta del paciente.

La población se dividía heurísticamente en cuatro grupos basándose en elementos espectrales objetivos. Estos grupos incluían los que mostraban, respectivamente, exceso relativo de frecuencia alfa, exceso relativo de frecuencia theta, hipercoherencia interhemisférica, o pacientes cuya información neurofisiológica no demostraba ninguno de los anteriores perfiles. En los cuatro grupos había pacientes identificados con trastornos de atención y con trastornos afectivos. La sorprendente similitud electrofisiológica del grupo de más y menos de dieciocho años de edad con trastornos afectivos demostró la robustez de estos hallazgos entre los grupos de edad. Se observó además que todos estos grupos comparten el elemento de déficit relativo de potencia de la frecuencia delta y el veinticinco por ciento (25%) de los pacientes con trastornos de atención demostró hipercoherencia interhemisférica principalmente en la región frontal.

El subgrupo con exceso de theta de los pacientes con trastornos afectivos demostró un espectro con déficit global de frecuencia delta, una theta máxima de +2,2 unidades medias en la región polar frontal, una segunda theta máxima de +2,4 unidades medias en la región frontal posterior, y un descenso en la potencia theta relativa de la región posterior. El subgrupo con exceso alfa de los pacientes con trastornos afectivos demostró un espectro con déficit global de frecuencia delta, un máximo alfa de +2,2 unidades medias en la región polar frontal, una meseta frontal alfa amplia de aproximadamente +2,0 unidades medias, y una segunda meseta relativa de potencia alfa más pequeña posteriormente de + 1,0 unidades medias. Se observó hipercoherencia interhemisférica en el treinta y seis por ciento (36%) de los grupos de adolescentes con trastornos afectivos y cincuenta y siete por ciento (57%) de los adultos, principalmente entre las regiones frontales.

La frecuencia relativa de cada uno de estos subgrupos electrofisiológicos difiere entre estas categorías de diagnóstico según el DSM-III-R y por edad (Tabla 10) de una forma estadísticamente significativa.

TABLA 10

Categorías de diagnóstico según DSM-III-R	EXCESO ALFA FRONTAL	OTROS	EXCESO THETA FRONTAL
Con trastornos de atención	25 [54%]	7 [15%]	14 [31%]
Con trastornos afectivos y menos de 18 años	18 [72%]	4 [16%]	3 [12%]
Con trastornos afectivos con 18 años y más	17 [58%]	8 [29%]	4 [13%]

A los seis meses después de iniciar el tratamiento, se dividieron las puntuaciones de CGI para los subgrupos con exceso alfa y theta frontal en pacientes que respondían al tratamiento y pacientes que no respondían al tratamiento.

## ES 2 329 452 T3

La respuesta clínica se analizó en función de los hallazgos espectrales neurofisiológicos y de la(s) clase(s) de agente(s) farmacoterapéutico(s) para los grupos normocoherentes como se muestra en la Tabla 11. El subgrupo con exceso alfa frontal/normocoherente respondió en un 87% o más a agentes de Clase 1 independientemente de si el paciente presentaba clínicamente síntomas de atención o afectivos. El subgrupo con exceso theta frontal/normocoherente apareció únicamente en la población clínica con trastornos de atención. En esa población, el 100% respondió a agentes de Clase 2.

TABLA 11

	<b>EXCESO ALFA FRONTAL QUE RESPONDE A ANTIDEPRESIVOS</b>	<b>EXCESO THETA FRONTAL QUE RESPONDE A ESTIMULANTES</b>
<b>CON TRASTORNOS AFECTIVOS</b>	9/10 [90%]	0 [0%]
<b>CON TRASTORNOS DE ATENCIÓN</b>	13/15 [87%]	7/7 [100%]

La respuesta clínica en función de los hallazgos espectrales neurofisiológicos y de la(s) clase(s) de agente(s) farmacoterapéutico(s) para las poblaciones hipercoherentes se muestra en la Tabla 12. Aquí, el subgrupo con exceso alfa frontal/hipercoherente respondió en un 85% o más a agentes de Clase 5 independientemente de si el paciente presentaba clínicamente síntomas de atención o afectivos. El subgrupo con exceso theta frontal/hipercoherente representó sólo un total de 5 pacientes, 4 de los cuales (80%) respondió a agentes de Clase 5.

TABLA 12

	<b>EXCESO ALFA FRONTAL QUE RESPONDE A AGENTES DE CLASE 5</b>	<b>EXCESO THETA FRONTAL QUE RESPONDE A AGENTES DE CLASE 5</b>
<b>CON TRASTORNOS AFECTIVOS</b>	17/20 [85%]	2/2 [100%]
<b>CON TRASTORNOS DE ATENCIÓN</b>	5/5 [100%]	2/3 [67%]

Como demuestran los hallazgos, las muestras de pacientes de cada una de las categorías de diagnóstico según el DSM-III-R estudiadas no fueron homogéneas. Estos subgrupos podían distinguirse por la información neurofisiológica en cada categoría del DSM-III; es más, los subgrupos eran cualitativamente similares entre las categorías de diagnóstico del DSM-III-R. La frecuencia relativa de los subgrupos difería entre las categorías examinadas así como entre los grupos de edad dentro de la población con trastornos afectivos.

Los análisis retrospectivos de los resultados clínicos demuestra una respuesta diferenciada a las clases de agentes farmacológicos seleccionadas. Los resultados demuestran que los subgrupos con similares elementos neurofisiológicos respondían a la misma clase de agente farmacológico a pesar del paradigma del impacto del tratamiento clínico y de que la clasificación del paciente por DSM-III-R presentara problemas. Es decir, la presencia del patrón de exceso alfa frontal estaba asociado a la respuesta a los agentes de clase 1 (antidepresivos) independientemente de que apareciera en

un paciente con características conductuales acordes con desequilibrio depresivo según el DSM-III-R o en un paciente con características conductuales acordes con desequilibrio de atención según el DSM-III-R.

En este estudio, también se encontró que los pacientes con patrones neurométricos hipercoherentes respondían a agentes de Clase 5 (anticonvulsivos/litio) independientemente del diagnóstico según el DSM-III-R. Estos hallazgos demuestran la utilidad clínica de la presente invención. El reconocimiento de un elemento fisiológico común a los pacientes esquizofrénicos, con trastornos afectivos y de atención resistentes a tratamiento, reducirá la morbilidad con la práctica de la invención en un entorno clínico.

La población con exceso theta podía dividirse en dos subtipos: un grupo con exceso theta frontal y un grupo con exceso theta global. El grupo con exceso theta frontal respondía a agentes de Clase 2, mientras que el grupo con exceso theta global respondía a agentes de Clase 5. Los hallazgos son acordes con la conocida heterogeneidad que subyace las categorías de diagnóstico del DSM-III-R que requiere una experimentación significativa con entidades terapéuticas para identificar una entidad terapéutica eficaz.

En una realización de la invención, diversas categorías del DSM, organizadas por ejemplo por los capítulos del DSM, se hacen corresponder con los agentes que se ha encontrado que son eficaces según el procedimiento y sistema que enseña la presente invención. Dicha comparación se presenta en la Tabla 13 donde los tratamientos conocidos y aceptados correspondientes a las entradas se marcan como "C" y las entidades terapéuticas nuevas o novedosas que se ha encontrado que son eficaces en los subgrupos adecuados de sujetos se marcan como "N". Como es obvio de un vistazo, hay muchos usos novedosos posibles para las entidades terapéuticas conocidas que son desconocidos debido a la falta de un procedimiento sistemático y a un sistema para descubrirlos. La presente invención proporciona dicho procedimiento y sistema.

La presente invención tiene aplicaciones importantes además de relacionar pacientes particulares con terapias particulares. En las aplicaciones centradas en las terapias, esta invención proporciona, entre otros, una abundancia de usos nuevos para terapias conocidas, usos para nuevas terapias (en particular terapias que todavía no se aplican con un diagnóstico por afección conductual aunque ya se usen para otras afecciones médicas), así como nuevos procedimientos para determinar indicaciones para las terapias.

Las aplicaciones terapéuticas, comenzando por nuevos usos para terapias conocidas, se describen haciendo referencia principalmente al resumen general de introducción de la presente invención. Debido a que las agrupaciones o grupos de individuos sintomáticos que se han descrito anteriormente se seleccionan basándose en la capacidad de respuesta a una terapia particular y sin considerar un diagnóstico conductual individual, cada agrupación o grupo habitualmente contendrá individuos con una amplia variedad de diagnósticos. Además, debido a que se recomienda una terapia particular para un paciente cuando los datos neurofisiológicos de ese paciente están dentro o cerca de la agrupación o grupo, lo que se determina en un espacio de datos neurofisiológicos, de individuos que responden a esa terapia, habitualmente las terapias se seleccionarán como eficaces para pacientes con diagnósticos que todavía no son parte de la práctica clínica localmente autorizada para esa terapia. De hecho, dicho resultado es lo más probable porque los ensayos clínicos que se usan para establecer la eficacia hasta la fecha habitualmente se han realizado sin observación ni análisis de la información neurofisiológica cuantificada de los participantes en el ensayo de acuerdo con la presente invención. De ese modo, se determinan nuevos usos eficaces de terapias conocidas, en particular de entidades terapéuticas conocidas.

Además, incluso si una entidad terapéutica, u otra terapia, no está todavía presente en una base de datos de tratamientos y respuestas particular, pueden aplicarse las realizaciones de la presente invención descritas anteriormente a pacientes y diagnósticos seleccionados que probablemente responderán a esta entidad terapéutica. Por ejemplo, puede determinarse un perfil de capacidad de respuesta para la entidad terapéutica todavía no presente (no incluida en la base de datos) y compararse con los perfiles de capacidad de respuesta de entidades terapéuticas ya presente en la base de datos (incluidas en la base de datos). La entidad terapéutica no incluida probablemente será eficaz en las mismas situaciones, es decir, para los mismos pacientes y los mismos diagnósticos, que la entidad terapéutica incluida. Si ninguna entidad terapéutica incluida tiene un perfil de capacidad de respuesta similar a la entidad terapéutica no incluida, la presente invención todavía podría indicar los pacientes y diagnósticos para los que la entidad terapéutica no incluida probablemente será eficaz, del mismo modo que se describe en las realizaciones particulares previas que seleccionan a los pacientes para ensayos clínicos. Es decir, se indican los pacientes junto con sus diagnósticos, si su neurofisiología cuantificada es casi complementaria a aspectos significativos del perfil de capacidad de respuesta de las entidades terapéuticas no incluidas.

Además, pueden evaluarse entidades terapéuticas que no se consideran tradicionalmente para las terapias psiquiátricas. Por ejemplo, se ha determinado que las entidades terapéuticas cardíacas que afectan al funcionamiento electrofisiológico del corazón son eficaces para pacientes con perfiles neurofisiológicos o electrofisiológicos particulares.

La determinación de las agrupaciones o grupos y la similitud de la información neurofisiológica cuantificada (que incluye, preferiblemente, datos de QEEG) preferiblemente, está en un espacio reducido. En realizaciones preferidas particulares, la similitud y la agrupación se definen en un espacio binario reducido de datos de QEEG mediante reglas que incluyen multivariables y combinaciones booleanas de dichas reglas. La similitud o agrupación difusa o aproximada, se define de forma similar mediante funciones booleanas "difusas". Por ejemplo, una disyunción es verdadero en un sentido "difuso" si la mayoría de sus términos son verdaderos (por ejemplo más del 50%, o 75%, o similar,

## ES 2 329 452 T3

son verdaderos). En esta realización, las indicaciones de diagnóstico individuales y grupales se expresan de forma compacta como reglas dependiendo de los datos de EEG cuantitativos u otros datos neurofisiológicos cuantitativos.

Además, esta invención incluye no sólo estos procedimientos descritos para determinar las indicaciones novedosas para entidades terapéuticas, sino que también incluye los usos terapéuticos de estas entidades terapéuticas en sí mismos en los pacientes indicados o en los pacientes con los diagnósticos indicados. En ciertas realizaciones, las indicaciones para una terapia pueden incluir simplemente la presencia de un diagnóstico conductual no asociado ni autorizado hasta la fecha con el uso de la terapia particular. En otras realizaciones, las indicaciones pueden incluir criterios neurofisiológicos cuantificados en lugar de o junto con información de diagnóstico, como por ejemplo una clase de diagnóstico o un diagnóstico particular. Preferiblemente, estas indicaciones dependen de datos de QEEG, y lo más preferiblemente se expresan en un espacio reducido de QEEG, como por ejemplo mediante reglas en un espacio binario reducido.

La Tabla 13 presenta un listado no exhaustivo de indicaciones para entidades terapéuticas o para clases de entidades terapéuticas en particular afecciones psiquiátricas con diagnóstico por conducta, o en clases de dichas afecciones. Algunas indicaciones (que se destacan de forma apropiada) se cree que ya son conocidas como parte de la práctica clínica autorizada o que están en desarrollo para la futura autorización. Otras indicaciones (también destacadas de forma apropiada) se cree que no son conocidas actualmente. Ciertas indicaciones se cree que no solo son conocidas, sino que también son sorprendentes a la vista del conocimiento científico actual. Debe entenderse que la presente invención cubre de forma individual todos los usos novedosos indicados en la Tabla 13, independientemente de que la novedad esté indicada correctamente en esta tabla. Por lo tanto, cada entrada de la Tabla 13 que no sea actualmente parte de la práctica clínica autorizada (por ejemplo, como se presenta en la Physician's Desk Reference) está cubierta de forma individual, y esta cubierta como parte de un grupo, con las condiciones que sean necesarias para excluir los usos que no sean novedosos. Las indicaciones de la Tabla 13 pueden suplementarse como resultado de aplicaciones adicionales de los procedimientos de esta invención.

TABLA 13

	GABA	GLUTAMINA	FENILALANINA
300.00 Trastorno de ansiedad SAI	N	N	N
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado	N	N	N
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico	N	N	N

ES 2 329 452 T3

5	<b>300.23</b> <b>Fobia social</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
	<b>300.29</b> <b>Fobia específica</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
10	<b>300.0</b> <b>Trastorno</b> <b>obsesivo</b> <b>compulsivo</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
15	<b>309.81</b> <b>Trastorno de</b> <b>estrés</b> <b>postraumático</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
20	<b>Trastorno de</b> <b>pánico</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
25	<b>299.00</b> <b>Trastorno</b> <b>autista</b>		<b>N</b>	<b>N</b>
30				

35 La Tabla 13 contiene una muestra (se adjuntan datos adicionales en el ANEXO 2 de esta descripción) donde los tratamientos novedosos se indican mediante una entrada “N” en la tabla. El tratamiento convencional está indicado con una entrada “C” en la celda apropiada. Los listados que se proporcionan en el presente documento no se pretende que sean una limitación del alcance de la invención que se reivindica. En vez de eso es una ilustración de la utilidad de la invención. También ilustra que muchos agentes conocidos son útiles para tratar las afecciones diagnosticadas de forma tradicional. El no reconocimiento de ese uso refleja los limitados procedimientos de cribado disponibles y los riesgos asociados a ellos.

45 Estas indicaciones de uso para diagnóstico individuales están condicionadas en realizaciones preferidas o particulares por datos neurofisiológicos (QEEG). Dichas afecciones se expresan preferiblemente como reglas conexas para cada indicación. En la Tabla 6 se presenta un listado no exhaustivo de dichas reglas. Aquí, cada fila representa una regla formada por la disyunción (preferiblemente difusa) disyunción de las multivariantes de las columnas indicadas.

50 Además, estas indicaciones, aunque preferiblemente son aplicables a pacientes con afecciones psiquiátricas con un diagnóstico por conducta, también pueden aplicarse a los pacientes actualmente asintomáticos que presentan datos de QEEG (o, de forma general, datos neurofisiológicos cuantificados) que en otros casos requieren terapia. Dichos usos se denominan “profilácticos”.

55 La administración de la terapia de forma general se realiza con las formulaciones y las dosis de acuerdo con las directrices clínicas y farmacéuticas conocidas. Para las entidades terapéuticas ya existentes, pueden usarse las formulaciones ya autorizadas en dosis terapéuticamente eficaces.

Los siguientes ejemplos no están cubiertos por las reivindicaciones.

60 Los ejemplos también engloban un procedimiento para identificar un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica previa al tratamiento del sujeto y un resultado deseado, comprendiendo el procedimiento las etapas de: escalar la información neurofisiológica previa al tratamiento para permitir comparar con información neurofisiológica almacenada obtenida de una fuente de datos; construir agrupaciones de información neurofisiológica previa al tratamiento en una base de datos de tratamientos y respuestas que comprende información neurofisiológica previa al tratamiento y puntuar la respuesta asociada y la información neurofisiológica con el tratamiento activo para cada uno de una pluralidad de sujetos considerando la información neurofisiológica previa al tratamiento asociada al resultado deseado; identificar al menos una agrupación a la que pertenece la información neurofisiológica previa al tratamiento del sujeto, donde la al menos una agrupación define un intervalo de información neurofisiológica; e identificar al menos un tratamiento asociado con la al menos una agrupación. Opcionalmente, la información neuro-

## ES 2 329 452 T3

fisiológica comprende registros de electroencefalograma registrados por los electrodos colocados de acuerdo con el sistema internacional 10/20.

5 Opcionalmente, el procedimiento para identificar un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica previa al tratamiento del sujeto y un resultado deseado incluye además enumerar los tratamientos asociados a la al menos una agrupación.

10 Opcionalmente, el procedimiento para identificar un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica previa al tratamiento del sujeto y un resultado deseado además incluye enumerar tratamientos asociados a cada agrupación a la que pertenece la información neurofisiológica previa al tratamiento del sujeto.

15 Opcionalmente, el procedimiento para identificar un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica previa al tratamiento del sujeto y un resultado deseado además incluye especificar al menos una regla que define la agrupación. Opcionalmente, la al menos una regla que define la agrupación especifica que cada agrupación, asociada a al menos un tratamiento, incluye al menos 80% de sujetos que tienen una información neurológica previa al tratamiento asociada al resultado deseado. Opcionalmente, la al menos una regla que define la agrupación especifica además que preferiblemente no más de 10%, incluso más preferiblemente 15%, y lo más preferiblemente 20% de los sujetos que tienen una información neurofisiológica previa al tratamiento dentro de los límites de cada agrupación, asociada a al menos un tratamiento, están asociados a un tratamiento diferente del asociado a cada una de las otras agrupaciones. Opcionalmente, la al menos una regla que define la agrupación especifica además que los falsos positivos no superan un umbral.

20 Opcionalmente, el procedimiento para identificar un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica previa al tratamiento del sujeto y un resultado deseado además incluye recibir información neurofisiológica previa al tratamiento desde un enclave a distancia a través de un enlace de comunicación.

30 Opcionalmente, el procedimiento para identificar un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica previa al tratamiento del sujeto y un resultado deseado además incluye enviar un mensaje que describa el al menos un tratamiento a través de un enlace de comunicación a un enclave a distancia.

Opcionalmente, el procedimiento para identificar un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica previa al tratamiento del sujeto y un resultado deseado además incluye cribar una pluralidad de sujetos que tienen su información neurofisiológica respectiva previa al tratamiento en la misma agrupación para encontrar un determinante genético común. Opcionalmente, al menos algunos de la pluralidad de sujetos están relacionados genéticamente y están incluidos en un árbol familiar que abarca al menos dos generaciones y no más de veinte generaciones.

40 Los ejemplos también engloban un procedimiento de construir una base de datos de tratamientos y respuestas para facilitar predecir tratamientos que tienen un resultado deseable, evitando tratamientos ineficaces o dañinos, y definiendo afecciones basadas en el tratamiento, comprendiendo el procedimiento las etapas de: almacenar la información neurofisiológica inicial asociada a un sujeto junto con un tratamiento administrado al sujeto, una información neurofisiológica con el tratamiento activo asociada al sujeto y un resultado con magnitud del tratamiento asociado al sujeto, donde el resultado con magnitud refleja la cuantía del cambio y no el cambio en una característica particular por lo que puede compararse el efecto del tratamiento sobre diferentes enfermedades mentales que tienen características distintivas diversas; y obtener dicha información de al menos un número de sujetos específico.

45 Opcionalmente, el procedimiento de construir una base de datos de tratamientos y respuestas para facilitar la predicción de los tratamientos que tienen un resultado deseable, evitar tratamientos ineficaces o dañinos, y definir afecciones basadas en el tratamiento además incluye asociar el resultado con magnitud del tratamiento asociado al sujeto al tratamiento comparando la información neurofisiológica con el tratamiento activo y la información neurofisiológica inicial asociada al sujeto.

50 Opcionalmente, la información neurofisiológica inicial es la información neurofisiológica previa al tratamiento que corresponde a un estado del sujeto libre de tratamiento. Opcionalmente, el estado del sujeto libre de tratamiento requiere que al sujeto no se le haya administrado el tratamiento durante un tiempo anterior de al menos siete semividas y media del tratamiento por lo que se eliminan los efectos anteriores del tratamiento.

55 Opcionalmente, el procedimiento de construir una base de datos de tratamientos y respuestas para facilitar la predicción de tratamientos que tienen un resultado deseable, evitando tratamientos ineficaces o dañinos, y definir afecciones basadas en el tratamiento además incluye insertar, en la base de datos de tratamientos y respuestas, un identificador para una agrupación de información neurofisiológica inicial permitiendo así la búsqueda posterior de la base de datos de tratamientos y respuestas para al menos una agrupación de información neurofisiológica inicial similar a la información neurofisiológica inicial que se busca.

60 Opcionalmente, el procedimiento de construir una base de datos de tratamientos y respuestas para facilitar la predicción de tratamientos que tienen un resultado deseable, evitando tratamientos ineficaces o dañinos, y definir afecciones basadas en el tratamiento además incluye identificar un perfil neurofisiológico inicial en una entrada de información neurofisiológica; identificar un tratamiento administrado a un sujeto asociado a la entrada de la información neurofisiológica; e identificar un resultado con magnitud del tratamiento que corresponde al sujeto asociado a la entrada de la

## ES 2 329 452 T3

información neurofisiológica añadiendo así una entrada de información neurofisiológica de un nuevo sujeto a la base de datos de tratamientos y respuestas.

5 Opcionalmente, el procedimiento de construir una base de datos de tratamientos y respuestas para facilitar la predicción de tratamientos que tienen un resultado deseable, evitando tratamientos ineficaces o dañinos, y definir afecciones basadas en el tratamiento además incluye determinar si un sujeto asociado a la entrada neurofisiológica satisface un criterio umbral.

10 Los ejemplos también engloban una base de datos de tratamientos y respuestas que comprende: información neurofisiológica inicial para cada uno de una pluralidad de sujetos; información del tratamiento para cada uno de una pluralidad de sujetos; e indicador de resultado del tratamiento clínico para cada uno de una pluralidad de sujetos. Opcionalmente, la pluralidad de sujetos incluye al menos cien sujetos.

15 Opcionalmente, la base de datos de tratamientos y respuestas además incluye un identificador asociado a al menos una agrupación de información neurofisiológica previa al tratamiento en la que la al menos una agrupación incluye información neurofisiológica previa al tratamiento de sujetos que tienen respuestas similares a un tratamiento.

20 Los ejemplos también engloban un procedimiento para identificar una afección para la que hay disponible un tratamiento, comprendiendo el procedimiento las etapas de: obtener información neurofisiológica inicial de una pluralidad de sujetos; obtener la información neurofisiológica con el tratamiento activo para la pluralidad de sujetos tras la administración a cada uno de la pluralidad de sujetos un tratamiento; obtener un resultado para cada uno de la pluralidad de sujetos tras el tratamiento; agrupar la información neurofisiológica inicial de sujetos que muestran un resultado deseable tras el tratamiento para obtener al menos una agrupación, en la que una agrupación está limitada por valores de información neurofisiológica; e identificar un intervalo de valores de información neurofisiológica que define la al menos una agrupación como una condición precedente que debe satisfacerse por una nueva información neurofisiológica inicial de un nuevo sujeto antes de la administración del tratamiento.

30 Opcionalmente, el procedimiento para identificar una afección para la que hay disponible un tratamiento además incluye especificar un umbral para definir una agrupación. Opcionalmente, la al menos una agrupación no tiene más de una fracción umbral de falsos positivos limitando así los sujetos que tienen información neurofisiológica inicial que se incluye dentro de la al menos una agrupación aunque los sujetos no muestren el resultado tras el tratamiento deseable.

35 Opcionalmente, el procedimiento para identificar una afección para la que está disponible un tratamiento además incluye identificar el intervalo de valores de información neurofisiológica como una afección que responde al tratamiento.

40 Opcionalmente, el procedimiento para identificar una afección para la que hay disponible un tratamiento además incluye diagnosticar a nuevo sujeto como que padece la afección que responde al tratamiento basándose en una información neurofisiológica inicial del nuevo sujeto que entra dentro de la al menos una agrupación.

45 Opcionalmente, el procedimiento para identificar una afección para la que hay disponible un tratamiento además incluye estimar la fracción de la pluralidad de sujetos que tienen información neurofisiológica inicial que entra dentro de la al menos una agrupación para estimar el número de personas en los Estados Unidos que responden al tratamiento. Opcionalmente, la estimación incluye emplear una frecuencia de muestreo asociada a la pluralidad de sujetos. Opcionalmente, el procedimiento además incluye determinar si el número de personas en los Estados Unidos que responden al tratamiento es menor de un umbral cualificador. Opcionalmente, el umbral cualificador es de 200.000.

50 Los ejemplos también engloban un procedimiento para estimar la función de una entidad terapéutica sobre un sujeto de interés, comprendiendo el procedimiento las etapas de: recibir una información neurofisiológica del sujeto; identificar agrupaciones de información neurofisiológica, estando cada una de las agrupaciones definida por un intervalo de valores para la información neurofisiológica, en una base de datos de tratamientos y respuestas que comprende información neurofisiológica y el efecto de los tratamientos sobre ellos, de tal forma que la información neurofisiológica del sujeto satisfaga intervalos respectivos de las agrupaciones identificadas; identificar tratamientos asociados a las agrupaciones identificadas; determinar si cualquiera de los tratamientos es similar a una administración de la entidad terapéutica; e inferir la función de la entidad terapéutica basándose en la función de los tratamientos identificados.

60 Opcionalmente, el procedimiento para estimar una función de una entidad terapéutica sobre un sujeto de interés además incluye inferir la falta de un efecto deseable de la entidad terapéutica sobre el sujeto en respuesta a un fallo en la identificación de un tratamiento similar a la entidad terapéutica en agrupaciones adicionales asociadas al efecto deseable en la base de datos de tratamientos y respuestas.

65 Opcionalmente, el procedimiento para estimar la función de una entidad terapéutica sobre un sujeto de interés además incluye transmitir información neurofisiológica a un enclave a distancia para su análisis; y recibir una respuesta a ella.

Los ejemplos también engloban un procedimiento para reevaluar los datos de pruebas de entidades terapéuticas, que no relevan un efecto deseado de una entidad terapéutica sobre los sujetos, para identificar al menos una afección

## ES 2 329 452 T3

para usar la entidad terapéutica en al menos un subconjunto de sujetos, comprendiendo el procedimiento las etapas de: identificar sujetos que tienen información neurofisiológica inicial y una respuesta deseada a la entidad terapéutica en los datos de pruebas de la entidad terapéutica; agrupar la información neurofisiológica inicial que corresponde a los sujetos que tienen una respuesta deseable a la administración de la entidad terapéutica; identificar al menos una agrupación que satisface al menos uno del conjunto constituido por un umbral prescrito; identificar un intervalo de un parámetro que define la al menos una agrupación; y especificar el intervalo del parámetro como condición para el cribado previo de sujetos para la administración de la entidad terapéutica, asegurándose así de que los sujetos a los que se administra la entidad terapéutica también tienen información neurofisiológica que pertenece a la al menos una agrupación.

Opcionalmente, el umbral prescrito se selecciona del conjunto constituido por un número de falsos positivos, un número de falsos negativos, y una proporción entre falsos positivos y falsos negativos. Opcionalmente, se sabe que la entidad terapéutica es segura en los seres humanos. Opcionalmente, se sabe que la entidad terapéutica tiene al menos un uso conocido. Opcionalmente, los datos de las pruebas de la entidad terapéutica son para identificar aplicaciones adicionales de la entidad terapéutica.

Opcionalmente, el procedimiento para reevaluar los datos de las pruebas de las entidades terapéuticas, que no muestran un efecto deseado de una entidad terapéutica sobre los sujetos, para identificar al menos una afección para usar la entidad terapéutica al menos en un subconjunto de sujetos además incluye estimar el al menos un subconjunto de sujetos como fracción de los sujetos para estimar el número de personas de una jurisdicción que responden al tratamiento. Opcionalmente, la estimación incluye emplear una frecuencia de muestreo asociada a la pluralidad de sujetos.

Opcionalmente, el procedimiento para reevaluar los datos de las pruebas de las entidades terapéuticas, que no muestran un efecto deseado de una entidad terapéutica sobre los sujetos, para identificar al menos una afección para usar la entidad terapéutica al menos en un subconjunto de sujetos además incluye determinar si el número de personas de los Estados Unidos que responden al tratamiento es menor que un umbral cualificador. Opcionalmente, el umbral cualificador es de 200.000.

Los ejemplos también engloban un procedimiento para generar reglas para predecir la adecuación de un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica del sujeto y no en un diagnóstico tradicional de un trastorno mental, comprendiendo el procedimiento las etapas de: agrupar la información neurofisiológica inicial de una pluralidad de sujetos de tal forma que cada agrupación esté asociada a al menos un resultado del tratamiento; evaluar la información neurofisiológica de una agrupación para determinar al menos una característica de la información neurofisiológica que sea común a la agrupación; y generar una regla basándose en el al menos un elemento para determinar si una nueva información neurofisiológica inicial de un nuevo sujeto pertenece a la agrupación prediciendo así el mismo resultado para el tratamiento que el asociado a la agrupación.

Opcionalmente, la información neurofisiológica se recoge usando una técnica neurofisiológica que se selecciona del conjunto constituido por electroencefalografía, potenciales evocados, potenciales relacionados con eventos, registros directos de los electrodos, resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones, tomografía computerizada de emisión de fotón único, electromagnetocefalografía y cualquier combinación de las mismas. Opcionalmente, la información neurofisiológica está en forma de variables unitarias que definen un espacio multidimensional de tal forma que una agrupación ocupe una región contigua definida por los valores de las variables unitarias incluidas en ella.

Opcionalmente, el procedimiento para generar reglas para predecir la adecuación de un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica del sujeto y no el diagnóstico tradicional de un trastorno mental además incluye describir la agrupación por el elemento que comprende al menos una de las multivariantes del conjunto constituido por potencia absoluta media del EEG, índice de progresión en la línea media frontal, índice de progresión en la línea media posterior, proporción entre los índices alfa frontal y posterior, proporción Theta/Beta media en la línea media, RMAD, RMPD, RMAT, RMPT, RMAA, RMPA, RMAB, RMPB, CEAD, CEPD, CEAT, CEPT, CEEA, CEPA, CEAB, CEPB, FMAD, FMPD, FMAT, FMPT, FMAA, FMPA, FMAB, FMPB, AADL, AADR, AATL, AATR, AAAL, AAAR, AABL, AABR, AED, AET, AEA, AEB, AEBD, AEBT, AEBA, AEBB, CADL, CADR, CATL, CATR, CAAL, CAAR, CABL, CABR, CEAD, CEAT, CEBA, CEBB, RBDL, RBDR, RBTL, RBTR, RBAL, RBAR, RBBL, y RBBR.

Opcionalmente, el procedimiento para generar reglas para predecir la adecuación de un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica del sujeto y no en un diagnóstico tradicional de un trastorno mental además incluye describir la agrupación especificando un intervalo para cada uno de los elementos: potencia absoluta media del EEG, índice de progresión en la línea media posterior, proporción entre los índices alfa frontal y posterior, proporción Theta/Beta media en la línea media, RMAB, RMPB, CEEA, CEPA, CEAB, CEPB, FMAA, FMPA, FMAB, FMPB, CAAL, CAAR, CABL, CABR, CEBA, y CEBB.

Opcionalmente, el procedimiento para generar reglas para predecir la adecuación de un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica del sujeto en lugar de en un diagnóstico tradicional de un trastorno mental además incluye identificar la nueva información neurofisiológica inicial del nuevo sujeto como que pertenece a la agrupación en respuesta a determinar una correlación sustancial entre la nueva información neurofisiológica inicial e intervalos para los elementos que describen la agrupación.

## ES 2 329 452 T3

Los ejemplos también engloban un procedimiento de usar una base de datos de tratamientos y respuestas que comprende un tratamiento, información neurofisiológica inicial, información neurofisiológica con el tratamiento activo y un resultado del tratamiento, comprendiendo el procedimiento las etapas de: convertir en mediciones unifactoriales; extraer multivariantes de interés a partir de las mediciones unifactoriales; y almacenar las multivariantes en la base de datos de tratamientos y respuestas facilitando así las posteriores búsquedas en la base de datos.

Los ejemplos también engloban un dispositivo portátil para evaluar y sugerir un tratamiento, comprendiendo el dispositivo: un módulo de inserción de datos para recibir información neurofisiológica de un sujeto; un módulo de reglas para proporcionar reglas para una variable específica en la información neurofisiológica; un módulo de correspondencia para detectar una correspondencia entre el resultado de aplicar reglas a variables de la información neurofisiológica y el resultado esperado para un tratamiento; y un módulo de resultado para indicar un resultado para al menos un tratamiento.

Opcionalmente, la información neurofisiológica comprende una pluralidad de variables unifactoriales y la variable específica incluye al menos una variable unifactorial. Opcionalmente, el dispositivo portátil además incluye al menos una distribución de referencia para escalar la información neurofisiológica con respecto a ella. Opcionalmente, el dispositivo portátil además incluye una base de datos de tratamientos y respuestas para facilitar la predicción de los tratamientos que tienen un resultado deseable, evitando tratamientos ineficaces o dañinos, y para definir afecciones basándose en el tratamiento realizando un reanálisis de los datos incluidos en ella.

La invención también engloba un procedimiento de establecer un uso autorizado de un agente terapéutico para tratar a pacientes que tienen un trastorno, en el que dicho agente no ha sido autorizado hasta la fecha para el tratamiento de dicho trastorno en la práctica clínica autorizada, comprendiendo el procedimiento: indicar dicho agente para el tratamiento de dicho trastorno donde la información neurofisiológica obtenida de uno o más pacientes que tienen dicha afección indica que dicho agente tiene eficacia terapéutica en los pacientes de referencia, independientemente de si los pacientes de referencia han sido diagnosticados con dicho trastorno.

Opcionalmente, el procedimiento además incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho agente indicado a uno o más pacientes, y verificar que dicho agente es eficaz en al menos un paciente. Opcionalmente, el procedimiento además incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que el procedimiento de la reivindicación 87 indica que es eficaz para tratar pacientes con dicho trastorno. El procedimiento incluye situaciones en las que dicho trastorno diagnosticado conductualmente es anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, u otro trastorno alimentario, y en el que dicho agente se selecciona del grupo constituido por metilfenidato y dextroanfetamina. El procedimiento también incluye situaciones de tratar a un paciente que tiene un trastorno psiquiátrico diagnosticado conductualmente distinto de un trastorno de déficit de atención e hiperactividad, que comprende: administrar una dosis terapéuticamente eficaz de metilfenidato.

Los ejemplos engloban un procedimiento para tratar a un paciente que tiene anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, un otro trastorno alimentario diagnosticados conductualmente, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco que se selecciona del grupo constituido por metilfenidato y dextroanfetamina.

Los ejemplos también engloban un procedimiento de recomendar un tratamiento para un paciente que tiene un trastorno psiquiátrico diagnosticado conductualmente, que comprende: indicar uno o más agentes terapéuticos dependiendo de la información neurofisiológica obtenida con dicho paciente, en el que los agentes terapéuticos se indican independientemente de la identidad de dicho trastorno, y recomendar uno o más de los agentes terapéuticos indicados en el que dicho paciente no presenta una patología anatómica observable externamente.

Opcionalmente, el uno o más agentes terapéuticos indicados comprenden agentes de una única clase de agentes, en el que una clase de agentes comprende agentes con efectos fisiológicos similares sobre un sistema orgánico diana. Opcionalmente, la clase de agentes se selecciona del grupo constituido por agentes de Clase 1, agentes de Clase 2, agentes de Clase 3, agentes de Clase 4, y agentes de Clase 5.

El procedimiento también engloba tratar a un paciente que tiene un trastorno psiquiátrico diagnosticado conductualmente, que comprende: administrar uno o más agentes terapéuticos recomendados.

Los ejemplos también engloban un procedimiento de recomendar un tratamiento para un paciente que tiene un trastorno psiquiátrico diagnosticado conductualmente, que comprende: indicar agentes terapéuticos comparando la información neurofisiológica cuantificada obtenida del paciente con la información neurofisiológica cuantificada obtenida de individuos en una o más poblaciones de individuos de referencia, en el que la información de al menos una población de referencia incluye modalidades de tratamiento para individuos con trastornos psiquiátricos diagnosticados conductualmente, y recomendar uno o más de los agentes terapéuticos indicados.

Opcionalmente, el procedimiento incluye administrar uno o más agentes terapéuticos recomendados. Opcionalmente, el procedimiento incluye situaciones en las que el diagnóstico conductual comprende un diagnóstico realizado de acuerdo con criterios psiquiátricos aceptados profesionalmente.

Los ejemplos también engloban un procedimiento de recomendar un tratamiento para un paciente que tiene un trastorno psiquiátrico diagnosticado conductualmente, que comprende: determinar los efectos de uno o más agentes

terapéuticos sobre la información neurofisiológica cuantificada obtenida de individuos en una o más poblaciones de individuos de referencia, y recomendar uno o más agentes terapéuticos independientemente de la comparación de información neurofisiológica cuantificada obtenida de dicho paciente con dichos efectos determinados de uno o más agentes terapéuticos, en el que los agentes terapéuticos se recomiendan independientemente de la identidad de dicho trastorno.

Opcionalmente, la comparación indica un agente terapéutico si los efectos determinados de dicho agente sustancialmente corrigen las anomalías de dicha información neurofisiológica obtenida de dicho paciente. Opcionalmente, el procedimiento también engloba tratar a un paciente que tiene un trastorno psiquiátrico diagnosticado conductualmente, que incluye: administrar uno o más agentes terapéuticos recomendados.

Los ejemplos también engloban un procedimiento de correlacionar a un paciente con agentes terapéuticos, en el que dichos pacientes tienen trastornos psiquiátricos diagnosticados conductualmente, comprendiendo el procedimiento: para cada paciente antedicho y dicho agente antedicho, determinar un nivel de correlación entre dicho paciente y dicho agente indicando un nivel relativamente alto de correlación entre dicho paciente y dicho agente si la información neurofisiológica cuantificada obtenida de dicho paciente se correlaciona con la información neurofisiológica cuantificada obtenida de al menos un individuo de referencia de una o más poblaciones de referencia de individuos, en el que la información de al menos una población de referencia incluye modalidades de tratamiento para individuos, y en el que la información para al menos una modalidad de tratamiento para dicho individuo de referencia indica que dicho individuo de referencia fue tratado de forma relativamente eficaz con dicho agente, e indicando un nivel relativamente bajo de correlación entre dicho paciente y dicho agente si la información neurofisiológica cuantificada obtenida de dicho paciente se correlaciona con la información neurofisiológica cuantificada obtenida de al menos un individuo de referencia de una o más poblaciones de individuos de referencia, y en el que la información para al menos una modalidad de tratamiento para dicho individuo de referencia indica que dicho individuo de referencia fue tratado de forma relativamente ineficaz con dicho agente.

Opcionalmente, los ejemplos engloban un procedimiento de recomendar un tratamiento para un paciente que tiene un trastorno psiquiátrico diagnosticado conductualmente que incluye recomendar agentes correlacionados con dicho paciente de acuerdo con el procedimiento de correlacionar a un paciente con agentes terapéuticos.

Opcionalmente, los ejemplos engloban un procedimiento de recomendar a un paciente para un ensayo de un agente terapéutico en ensayo incluye recomendar a pacientes correlacionados con al menos un agente terapéutico similar de acuerdo con el procedimiento de correlacionar a un paciente con agentes terapéuticos, y en el que un agente es similar a dicho agente en ensayo si los efectos de dicho agente y dicho agente en ensayo sobre la información neurofisiológica cuantificada obtenida de individuos de una o más poblaciones de individuos de referencia es muy similar.

Los ejemplos también engloban un procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos, que comprende: comparar la información neurofisiológica cuantificada de un paciente con la información neurofisiológica de una población de individuos de referencia para producir un grupo de diferencias para el paciente, organizar dichas diferencias mediante mediciones de resultados neurofisiológicos proporcionando un perfil de diferencias del estado fisiológico de la función cerebral del paciente, comparar dicho perfil de diferencias del paciente con la información neurofisiológica de una segunda población de referencia que es sintomática para desequilibrios cerebrales fisiológicos produciendo un grupo de similitudes para el paciente, organizar dichas similitudes mediante mediciones de resultados neurofisiológicos para proporcionar un perfil de similitudes del estado fisiológico de la función cerebral del paciente, correlacionar dicho perfil de similitudes del paciente con una serie de modalidades de tratamiento para el segundo grupo de referencia para producir una recomendación de tratamiento.

Opcionalmente, la modalidad de tratamiento es farmacoterapia, y en la que el fármaco se selecciona del grupo constituido por alprazolam, amantadina, amitriptilina, atenolol, betanecol, bupropión, buspirona, carbamazepina, clorpromazina, clordiazepóxido, citalopram, clomipramina, clonidina, clonazepam, clozapina, ciproheptadina, dexametasona, divalproex, deprenilo, desipramina, dexametasona, dextroanfetamina, diazepam, disulfiram, divalproex, doxepina, etclorvinol, fluoxetina, fluvoxamina, felbamato, flufenazina, gabapentina, haloperidol, imipramina, isocarboxazid, lamotrigina, levotiroxina, liotironina, carbonato de litio, citrato de litio, lorazepam, loxapina, maprotilina, meprobamato, mesoridazina, metanfetamina, midazolam, meprobamato, mirtazapina, molindona, moclobemida, molindona, naltrexona, fenelzina, nefazodona, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paroxetina, pemolina, perfenazina, fenelzina, pimozida, pindolol, prazepam, propranolol, protriptilina, quetiapina, reboxetina, risperidona, selegilina, sertralina, sertindol, trifluoperazina, trimipramina, temazepam, tioridazina, topiramato, tranilcipromine, trazodona, triazolam, trihexifenidilo, trimipramina, ácido valproico, venlafaxina, y cualquier combinación de los mismos.

Opcionalmente, el desequilibrio cerebral fisiológico acompaña a un trastorno de pánico y la modalidad de tratamiento es farmacoterapia usando un fármaco que se selecciona del grupo constituido por ácido valproico, clonazepam, carbamazepina, metilfenidato y dextroanfetamina.

Opcionalmente, el desequilibrio cerebral fisiológico acompaña a un trastorno alimentario y la modalidad de tratamiento es farmacoterapia usando un fármaco que se selecciona del grupo constituido por metilfenidato y dextroanfetamina.

## ES 2 329 452 T3

Opcionalmente, el desequilibrio cerebral fisiológico acompaña a un trastorno del aprendizaje y la modalidad de tratamiento es farmacoterapia usando un fármaco que se selecciona del grupo constituido por amantadina, ácido valproico, clonazepam y carbamazepina.

5 Opcionalmente, el procedimiento incluye obtener información neurofisiológica de seguimiento para hacer un seguimiento de los cambios fisiológicos producidos por la administración de modalidades de tratamiento, y realizando cambios en la pauta de la terapia basándose en la información neurofisiológica de seguimiento y una herramienta de valoración del paciente.

10 Opcionalmente, el procedimiento incluye situaciones en las que el desequilibrio cerebral fisiológico está asociado a patologías cerebrales diagnosticadas conductualmente o no conductualmente patologías cerebrales.

Opcionalmente, el procedimiento incluye situaciones en las que la patología cerebral se selecciona del grupo constituido por agitación, desequilibrio de déficit de atención e hiperactividad, abuso, enfermedad/demencia de Alzheimer, ansiedad, pánico, y trastornos de fobias, trastorno bipolar, trastorno de personalidad límite, problemas de control de la conducta, trastornos de dimorfismo corporal, problemas cognitivos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, trastornos disociativos, problemas alimentarios, de apetito y de peso, edema, fatiga, hipo, problemas con el control de impulsos, irritabilidad, jet lag, problemas del estado de ánimo, problemas del movimiento, trastorno obsesivo/compulsivo, dolor, trastornos de la personalidad, trastorno de estrés postraumático, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastorno afectivo estacional, trastorno sexual, trastorno del sueño, tartamudeo, abuso de sustancias, trastorno de tic, síndrome de La Tourette, lesión cerebral por traumatismo, tricotilomanía, enfermedad de Parkinson, conductas violentas/autodestructivas, y cualquier combinación de las mismas.

Los ejemplos engloban un procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos, que comprende: 25 comparar información neurofisiológica cuantificada de un paciente con información neurofisiológica de una población de individuos de referencia para producir un grupo de diferencias para el paciente, y organizar las diferencias mediante mediciones de los resultados neurofisiológicos para proporcionar un perfil de diferencias del estado fisiológico de la función cerebral del paciente.

30 Opcionalmente el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que la información neurofisiológica cuantificada es electroencefalografía cuantitativa por transformada rápida de Fourier.

35 Opcionalmente el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que la información neurofisiológica cuantificada es no paroxística.

Opcionalmente el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que la información neurofisiológica cuantificada es al menos en parte paroxística.

40 Opcionalmente el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que la información neurofisiológica es información de electroencefalografía cuantitativa general o FFT (QEEG).

45 Opcionalmente el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que la información neurofisiológica cuantificada de un paciente y de una población de referencia es mediciones de resultados multifactoriales de QEEG general o FFT.

50 Opcionalmente el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que las mediciones de resultados multifactoriales de QEEG general o FFT se seleccionan de un grupo constituido por potencia absoluta, potencia relativa, frecuencia, coherencia intrahemisférica, coherencia interhemisférica, asimetría intrahemisférica, y asimetría interhemisférica, y proporciones o combinaciones de las mismas.

55 Opcionalmente el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que las mediciones de resultados multifactoriales de QEEG general o FFT se determinan a partir de combinaciones de electrodos de EEG que se encuentran en las regiones anterior, posterior, hemisferio derecho, hemisferio izquierdo del cuero cabelludo.

60 Opcionalmente el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que las mediciones de resultados multifactoriales de QEEG general o FFT se determinan a partir de electrodos o combinaciones de electrodos en las bandas de frecuencia de EEG delta, theta, alfa, o beta.

Opcionalmente el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que las puntuaciones Z se determinan para cada una de las mediciones de resultados multifactoriales de QEEG general o FFT.

65 Opcionalmente el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que las mediciones de resultados multifactoriales de QEEG general o FFT se expresan en términos de puntuaciones Z.

## ES 2 329 452 T3

Opcionalmente el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que la población de referencia se extrae a partir de individuos que son asintomáticos para desequilibrios cerebrales fisiológicos.

5 Opcionalmente, los ejemplos también engloban un procedimiento para tratar desequilibrios cerebrales fisiológicos de un paciente, que comprende correlacionar el perfil de diferencias del paciente de acuerdo con el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos con una serie de modalidades de tratamiento para producir una recomendación de tratamiento.

10 Los ejemplos también engloban un procedimiento para analizar desequilibrios cerebrales fisiológicos de un paciente, que comprende: comparar el perfil de diferencias del paciente de acuerdo con la reivindicación 104 con información neurofisiológica de una segunda población de individuos de referencia que son sintomáticos para desequilibrios cerebrales fisiológicos para producir un grupo de similitudes para el paciente; y organizar las similitudes mediante las mediciones de resultados neurofisiológicos para proporcionar un perfil de similitudes del estado fisiológico de la función cerebral del paciente.

Opcionalmente, los ejemplos también engloban un procedimiento para tratar desequilibrios cerebrales fisiológicos de un paciente, que comprende: correlacionar el perfil de similitudes del paciente de acuerdo con el procedimiento para analizar desequilibrios cerebrales fisiológicos de un paciente con una serie de modalidades de tratamiento para el segundo grupo de referencia para producir una recomendación de tratamiento.

25 Los ejemplos también engloban un procedimiento para analizar desequilibrios cerebrales fisiológicos de un paciente, que comprende: comparar información neurofisiológica cuantificada del paciente con información neurofisiológica de una población de individuos de referencia que son sintomáticos para desequilibrios cerebrales fisiológicos para producir un grupo de similitudes para el paciente, y organizar las similitudes mediante mediciones de resultados neurofisiológicos para proporcionar un perfil de similitudes del estado fisiológico de la función cerebral del paciente.

Opcionalmente, el procedimiento para analizar desequilibrios cerebrales fisiológicos de un paciente incluye situaciones en las que los pacientes sintomáticos de los que se recogen las mediciones de resultados neurofísicos muestran indicios conductuales de desequilibrios cerebrales fisiológicos.

Opcionalmente, el procedimiento para analizar desequilibrios cerebrales fisiológicos de un paciente incluye situaciones en las que los pacientes sintomáticos de los que se recogen las mediciones de resultados neurofisiológicos muestran indicios no conductuales de desequilibrios cerebrales fisiológicos.

35 Los ejemplos también engloban un procedimiento para tratar desequilibrios cerebrales fisiológicos de un paciente, que comprende: correlacionar el perfil de similitudes del paciente de acuerdo con el procedimiento para analizar desequilibrios cerebrales fisiológicos de un paciente con una serie de modalidades de tratamiento para el grupo de referencia para producir una recomendación de tratamiento.

40 Los ejemplos también engloban un procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos, que comprende: comparar información neurofisiológica cuantificada de un paciente con información neurofisiológica de una población de individuos de referencia para producir un grupo de diferencias para el paciente, y organizar las diferencias mediante mediciones de los resultados neurofisiológicos para proporcionar un perfil de diferencias del estado fisiológico de la función cerebral del paciente.

50 Los ejemplos también engloban un procedimiento para analizar desequilibrios cerebrales fisiológicos de un paciente, que comprende: comparar el perfil de diferencias del paciente con información neurofisiológica de una segunda población de referencia que son sintomáticos para desequilibrios cerebrales fisiológicos para producir un grupo de similitudes para el paciente; y organizar las similitudes mediante las mediciones de resultados neurofisiológicos para proporcionar un perfil de similitudes del estado fisiológico de la función cerebral del paciente.

55 Los ejemplos también engloban un procedimiento para tratar los desequilibrios cerebrales fisiológicos analizados de un paciente, que comprende correlacionar el perfil de similitudes del paciente con una serie de modalidades de tratamiento para el segundo grupo de referencia para producir una recomendación de tratamiento.

Los ejemplos también engloban un procedimiento en el que el desequilibrio cerebral fisiológico analizado está asociado a patologías cerebrales diagnosticadas conductualmente o no conductualmente. Opcionalmente, la patología cerebral se selecciona del grupo constituido por agitación,, desequilibrio de déficit de atención e hiperactividad, abuso, enfermedad /demencia de Alzheimer, ansiedad, pánico, y trastornos de fobias, trastorno bipolar, trastorno de personalidad límite, problemas de control de la conducta, trastornos de dimorfismo corporal, problemas cognitivos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, trastornos disociativos, problemas alimentarios, de apetito y de peso, edema, fatiga, hipo, problemas de el control de impulsos, irritabilidad, jet lag, problemas del estado de ánimo, problemas del movimiento, trastorno obsesivo/compulsivo, dolor, trastornos de la personalidad, trastorno de estrés posttraumático, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastorno afectivo estacional, trastorno sexual, trastorno del sueño, tartamudeo, abuso de sustancias, trastorno de tic, síndrome de La Tourette, lesión cerebral por traumatismo, tricotilomanía, enfermedad de Parkinson, conductas violentas/autodestructivas, y cualquier combinación de las mismas.

Los ejemplos también engloban un procedimiento en el que la modalidad de tratamiento se selecciona del grupo constituido por farmacoterapia, terapia de electroconvulsión, terapia electromagnética, terapia de neuromodulación, psicoterapia, y cualquier combinación de las mismas. Opcionalmente, la modalidad de tratamiento es farmacoterapia y el fármaco se selecciona del grupo constituido por un agente psicotrópico, un agente neurotrópico, un agente psicotrópico o un agente neurotrópico múltiple, y cualquier combinación de los mismos. Opcionalmente, el fármaco tiene un efecto directo o indirecto sobre el SNC del paciente y, opcionalmente, el fármaco se selecciona del grupo constituido por alprazolam, amantadina, amitriptilina, atenolol, betanecol, bupropión, buspirona, carbamazepina, clorpromazina, clordiazepóxido, citalopram, clomipramina, clonidina, clonazepam, clozapina, ciproheptadina, dexametasona, divalproex, deprenilo, desipramina, dexametasona, dextroanfetamina, diazepam, disulfiram, divalproex, doxepina, etclorvinol, fluoxetina, fluvoxamina, felbamato, flufenazina, gabapentina, haloperidol, imipramina, isocarboxazid, lamotrigina, levotiroxina, liotironina, carbonato de litio, citrato de litio, lorazepam, loxapina, maprotilina, meprobamato, mesoridazina, metanfetamina, midazolam, meprobamato, mirtazapina, molindona, moclobemida, molindona, naltrexona, fenelzina, nefazodona, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paroxetina, pemolina, perfenazina, fenelzina, pimozida, pindolol, prazepam, propranolol, protriptilina, quetiapina, reboxetina, risperidona, selegilina, sertralina, sertindol, trifluoperazina, trimipramina, temazepam, tioridazina, topiramato, tranilcipromine, trazodona, triazolam, trihexifenidilo, trimipramina, ácido valproico, venlafaxina, y cualquier combinación de los mismos.

Opcionalmente, el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye obtener información neurofisiológica cuantificada de seguimiento para hacer un seguimiento de los cambios fisiológicos producidos por la administración de modalidades de tratamiento; y realizar cambios en la pauta de terapia basándose en la información neurofisiológica de seguimiento y una herramienta de valoración del paciente.

Opcionalmente, el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que el desequilibrio cerebral fisiológico acompaña a un trastorno de pánico y la modalidad de tratamiento es farmacoterapia usando un fármaco que se selecciona del grupo constituido por ácido valproico, clonazepam, carbamazepina, metilfenidato y dextroanfetamina.

Opcionalmente, el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que el desequilibrio cerebral fisiológico acompaña a un trastorno alimentario y la modalidad de tratamiento es farmacoterapia usando un fármaco que se selecciona del grupo constituido por metilfenidato y dextroanfetamina.

Opcionalmente, el procedimiento para clasificar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que el desequilibrio cerebral fisiológico acompaña trastorno del aprendizaje y la modalidad de tratamiento es farmacoterapia usando un fármaco que se selecciona del grupo constituido por amantadina, ácido valproico, clonazepam y carbamazepina.

Los ejemplos también engloban un procedimiento para la clasificación, diagnóstico, y tratamiento de un desequilibrio cerebral fisiológico de un paciente en un enclave a distancia, que comprende: enviar la información neurofisiológica del paciente desde un enclave a distancia a un enclave de procesamiento central, comparar la información enviada al enclave de procesamiento central con las mediciones multifactoriales de resultados neurofisiológicos recopilados de una población de individuos de referencia para obtener un perfil cerebral, asociar en el enclave de procesamiento central el perfil cerebral a perfiles cerebrales indicadores de patologías cerebrales para producir una asociación, y enviar al enclave a distancia una recomendación de tratamiento basándose en la asociación.

Los ejemplos también engloban un procedimiento adecuado para determinar el efecto de un fármaco nuevo o conocido sobre el SNC de un paciente, que comprende: seleccionar al menos un paciente, administrar el fármaco al paciente, obtener la información neurofisiológica del paciente después de la administración, y analizar la información neurofisiológica del paciente después de la administración para determinar el efecto del fármaco sobre el SNC del paciente.

El procedimiento adecuado para determinar el efecto de un fármaco nuevo o conocido sobre el SNC de un paciente incluye situaciones en las que la etapa de analizar incluye comparar la información neurofisiológica del paciente post administración con la información neurofisiológica obtenida en una población de individuos de referencia para producir un perfil de similitudes para el paciente. Opcionalmente, el perfil de similitudes se usa para determinar el efecto del fármaco.

El procedimiento adecuado para determinar el efecto de un fármaco nuevo o conocido sobre el SNC de un paciente incluye situaciones en las que se obtienen información neurofisiológica anterior a la administración del paciente. Opcionalmente, la información neurofisiológica anterior a la administración también se compara con la información neurofisiológica de la población de referencia. Opcionalmente, el efecto del fármaco sobre el paciente se determinan comparando los conjuntos de información neurofisiológica del paciente anterior y posterior a la administración.

Los ejemplos también engloban un procedimiento para el cribado de participantes individuales para su inclusión en ensayos clínicos de fármacos para tratar desequilibrios cerebrales fisiológicos, que comprende: determinar si un participante individual potencial muestra una patología conductual, determinar si ese participante individual potencial tiene información neurofisiológica anormal, y establecer un conjunto de participantes individuales de entre esos participantes individuales potenciales que muestran una patología conductual y una información neurofisiológica anormal asociada a la patología conductual.

## ES 2 329 452 T3

El procedimiento para cribar participantes individuales para su inclusión en ensayos clínicos de fármacos para tratar desequilibrios cerebrales fisiológicos incluye situaciones en las que el fármaco que se está sometiendo a pruebas clínicas es un compuesto nuevo o el fármaco que se somete a pruebas clínicas es un compuesto conocido para el que está indicado un nuevo uso.

5

Los ejemplos también engloban un procedimiento para tratar desequilibrios cerebrales fisiológicos, que comprende: obtener información neurofisiológica de un paciente, cuantificar la información neurofisiológica, y correlacionar la información neurofisiológica con los perfiles de capacidad de respuesta a la terapia.

10 Opcionalmente, el procedimiento para tratar desequilibrios cerebrales fisiológicos además incluye determinar a partir del perfil de capacidad de respuesta a la terapia un tratamiento del desequilibrio cerebral fisiológico del paciente.

Opcionalmente, el procedimiento para tratar desequilibrios cerebrales fisiológicos además incluye situaciones en las que la información neurofisiológica se recopila usando una técnica neurofisiológica que se selecciona del grupo  
15 constituido por electroencefalografía, resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones, tomografía computarizada de emisión de fotón único, y cualquier combinación de las mismas. Opcionalmente, la técnica neurofisiológica es electroencefalografía. Opcionalmente, la electroencefalografía es electroencefalografía cuantitativa por transformada rápida de Fourier digitalizada. Opcionalmente, la información neurofisiológica se almacena en una base de datos. Opcionalmente, las correlaciones entre la información neurofisiológica y los perfiles de capacidad de respuesta a la  
20 terapia se almacenan en una base de datos.

Los ejemplos también engloban un procedimiento de prescribir múltiples tratamientos a un sujeto con ayuda de una base de datos de tratamientos y respuestas, comprendiendo el procedimiento las etapas de: obtener información neurofisiológica del sujeto; identificar al menos una opción de tratamiento con ayuda de la base de datos de tratamientos  
25 y respuestas; seleccionar un primer tratamiento, en respuesta a la identificación de múltiples opciones de tratamiento, un tratamiento; administrar el primer tratamiento al sujeto; ajustar el primer tratamiento de acuerdo con un efecto del tratamiento sobre la información neurofisiológica del sujeto; y seleccionar un segundo tratamiento de acuerdo con un efecto del tratamiento sobre la información neurofisiológica del sujeto. Opcionalmente, el procedimiento incluye seleccionar, en respuesta a una elección entre agentes de Clase 4 y otros agentes, un tratamiento que incluye al menos  
30 uno de los agentes de Clase 4. Opcionalmente, el procedimiento incluye seleccionar, en respuesta a una elección entre agentes de Clase 2 y otros agentes, un tratamiento que incluye al menos uno de los otros agentes. Opcionalmente, el procedimiento incluye seleccionar, en respuesta a una elección entre agentes de Clase 1 y agentes de Clase 5, un tratamiento que incluye al menos uno de los agentes de Clase 1. Opcionalmente, la base de datos de tratamientos y respuestas está representada por un conjunto de reglas que representa los límites de las agrupaciones para identificar  
35 al menos un tratamiento adecuado.

Los ejemplos también engloban un procedimiento de generar un informe que refleja una estimación anticipada de una respuesta a un tratamiento, comprendiendo el procedimiento las etapas de: comunicar una clase de un agente junto con agentes específicos dentro de la clase de tal forma que los agentes específicos estén indicados para el tratamiento  
40 de un sujeto basándose en una información neurofisiológica del sujeto y una base de datos de tratamientos y respuestas; ordenar múltiples clases en orden de significación; representar la capacidad de respuesta a al menos un tratamiento en el informe mediante un código de capacidad de respuesta; y ordenar múltiples agentes según el orden del código de la capacidad de respuesta. Opcionalmente, el código de la capacidad de respuesta tiene un código de color para mayor facilidad de identificación. Opcionalmente, el código de la capacidad de respuesta incluye una pluralidad de  
45 niveles que representan un abanico de respuestas en el intervalo definido por una respuesta positiva y la resistencia a un tratamiento. Opcionalmente, el intervalo incluye respuestas adversas a un tratamiento. Opcionalmente, el informe incluye un efecto de un tratamiento particular sobre la información neurofisiológica del sujeto. Opcionalmente, el informe incluye la identificación de tratamientos menos caros que un tratamiento especificado de tal forma que los tratamientos menos caros prospectivamente tengan una respuesta sustancialmente similar al tratamiento especificado.  
50 Opcionalmente, el informe incluye tratamientos ordenados que se ordenan de acuerdo con el coste de cada uno de los tratamientos ordenados. Opcionalmente, el informe se presenta mediante una interfaz para el usuario electrónica. Opcionalmente, el informe se genera en respuesta a una petición electrónica.

Los ejemplos también engloban un procedimiento de establecer un uso autorizado de un agente terapéutico para tratar a pacientes que tienen un trastorno, en el que dicho agente no ha sido autorizado hasta la fecha para el tratamiento  
55 de dicho trastorno en la práctica clínica autorizada, comprendiendo el procedimiento: indicar dicho agente para el tratamiento de dicho trastorno donde la información de EEG obtenida de uno o más pacientes que tienen dicha afección indica que dicho agente tiene eficacia terapéutica en los pacientes de referencia, independientemente de si los pacientes de referencia han sido diagnosticados con dicho trastorno.  
60

Los ejemplos también engloban un procedimiento de procesar datos que corresponden a información neurofisiológica, que comprende: enviar información neurofisiológica que corresponde a uno o más sujetos a un procesador, estando dicho procesador configurado para: i) comparar dicha información con información neurofisiológica de una población de referencia para producir a grupo de diferencias, y ii) organizar dichas diferencias según las mediciones de  
65 resultados para proporcionar un perfil de diferencias, de forma que se cree información procesada. Opcionalmente, el procedimiento además incluye recibir dicha información procesada. Opcionalmente, el procedimiento además incluye usar dicha información procesada para predecir el resultado del tratamiento de dicho uno o más sujetos con uno o más fármacos antes de administrar dicho uno o más fármacos. Opcionalmente, el procedimiento además incluye usar dicha

información procesada para desarrollar un fármaco para generar información de desarrollo del fármaco, en el que la información de desarrollo del fármaco incluye, a no ser que se indique lo contrario, cualquier tipo de información que requiera la FDA que incluye datos para probar la seguridad/eficacia, información del prospecto, etc. Opcionalmente, el procedimiento además incluye presentar dicha información de desarrollo del fármaco a una agencia reguladora gubernamental. Opcionalmente, el procedimiento además incluye comercializar o vender un fármaco asociando dicho perfil de diferencias a dicho fármaco, en el que el término "asociar" incluye asociaciones directas o indirectas (por ejemplo utilidad comercial)). Opcionalmente, la información neurofisiológica comprende registros de electroencefalograma registrados por los electrodos colocados de acuerdo con el sistema internacional 10/20. Opcionalmente, el envío se realiza a través de una red de comunicaciones electrónica, en el que la red de comunicaciones electrónica incluye cualquier sistema de transmisión que incluye Internet, teléfono, satélite, etc. Opcionalmente, el envío se realiza a través de Internet o de transmisión telefónica o por satélite. Opcionalmente, el envío se realiza en un primer enclave y el procesador está localizado en un segundo enclave, posiblemente los enclaves están en diferentes países. Opcionalmente, la recepción comprende acceder a dicha información procesada desde un enclave de almacenamiento de datos, en el que dicho enclave de almacenamiento de datos comprende un tercer enclave.

De forma similar, los ejemplos también engloban un procedimiento de recibir información procesada que corresponde a la información neurofisiológica, que comprende: recibir información neurofisiológica procesada de un procesador, teniendo dicho procesador i) comparar la información neurofisiológica que corresponde a uno o más sujetos con la información neurofisiológica de una población de referencia para producir un grupo de diferencias, y ii) organizar dichas diferencias por mediciones de los resultados para proporcionar un perfil de diferencias, para así crear información procesada.

Debe entenderse que los ejemplos también engloban procedimientos para la realización a distancia de todos los procedimientos anteriores junto con sistemas para realizar estos procedimientos anteriores a distancia (como se ilustra en la Fig. 15). Los siguientes ejemplos son ilustrativos de dichos procedimientos y sistemas adicionales. Para mayor concisión, sin limitación, se han omitido los ejemplos y sistemas de procesamiento a distancia que corresponden a los otros procedimientos y sistemas de ese tipo.

Los ejemplos también engloban un procedimiento para identificar un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica previa al tratamiento del sujeto y en un resultado deseado, comprendiendo el procedimiento las etapas de: transmitir información desde un primer enclave, donde la información transmitida comprende la información neurofisiológica previa al tratamiento y el resultado deseado; y recibir información en un segundo enclave, en el que la información recibida comprende una indicación de al menos un tratamiento que se determina mediante el procedimiento de la reivindicación 29 a partir de la información transmitida.

Opcionalmente, en el procedimiento anterior, la información se transmite y se recibe desde un enclave de procesamiento que realiza el procedimiento de la reivindicación 29; donde el enclave de procesamiento está situado a distancia del primer y el segundo enclave; o donde el enclave de procesamiento está localizado en el mismo lugar que el primer o el segundo enclave; o el primer y el segundo enclave están localizados en el mismo lugar; o el segundo enclave está localizado a distancia.

Opcionalmente el anterior procedimiento comprende además transmitir al menos parte de la información recibida y al menos parte de la información transmitida a un enclave de revisión; y revisar la calidad de la información transmitida a la vista de la información recibida.

Los ejemplos también engloban un sistema para identificar un tratamiento para un sujeto basándose en la información neurofisiológica previa al tratamiento del sujeto y en un resultado deseado, comprendiendo el procedimiento: un dispositivo de transmisión en un primer enclave, para transmitir información que comprende la información neurofisiológica previa al tratamiento y el resultado deseado; y un dispositivo de recepción en un segundo enclave, para recibir información que comprende una indicación de al menos un tratamiento que se determinó según el procedimiento de la reivindicación 29 a partir de la información transmitida.

Finalmente, los ejemplos también engloban productos de programas que comprenden un medio legible por ordenador que tiene instrucciones codificada para hacer que un sistema informático realice cualquiera o todos los procedimientos de los ejemplos.

Aunque la descripción de la invención precedente está en el contexto de las realizaciones que se describen en el presente documento, no se pretende que las realizaciones sean una limitación del alcance de la invención. Como fácilmente reconocerá una persona de experiencia ordinaria en la técnica, la invención descrita engloba las realizaciones descritas junto con otras realizaciones que proporcionan variaciones sobre la elección de variables indicadoras y unifactoriales, distribuciones de referencias, estrategias de agrupación, puesta en práctica de programas y de tratamiento a distancia y similares sin separarse de la forma de las enseñanzas que se describen en el presente documento.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARÁMETROS DE EEG	MEDIA DE LA POTENCIA ABSOLUTA EN EEG = >300 microvoltios cuadrados	MEDIA DE LA POTENCIA ABSOLUTA EN EEG = <300 y >40 microvoltios cuadrados	MEDIA DE LA POTENCIA ABSOLUTA EN EEG = <40 microvoltios cuadrados	INDICE DE PROGRESIÓN LINEA MEDIA POSTERIOR Fpz/Cz (Banda Alfa) ≥ 2,5	INDICE DE PROGRESIÓN LINEA MEDIA POSTERIOR Fpz/Cz (Banda Alfa) ≤ 2,5	INDICE DE PROGRESIÓN LINEA MEDIA POSTERIOR Oz/Cz (Banda Alfa) ≥ 1
Benzodiazepina		Benzodiazepina	Benzodiazepina			
Beta bloqueante		Beta bloqueante	Beta bloqueante			
Wellbutrina		Wellbutrina	Wellbutrina		Wellbutrina	
Carbamazepina		Carbamazepina				
Clonidina	Clonidina	Clonidina				
Litio	Litio	Litio				
MAOI		MAOI	MAOI			
SNRI	SNRI	SNRI		SNRI	SNRI	SNRI
SSRI	SSRI	SSRI		SSRI	SSRI	SSRI
Estimulante		Estimulante	Estimulante			
TCA	TCA	TCA		TCA	TCA	TCA
Valproato		Valproato				Valproato
Prozac	Prozac	Prozac		Prozac		Prozac
Effexor	Effexor	Effexor		Effexor		Effexor
Lamictal			Lamictal			
Adderall		Adderall	Adderall		Adderall	Adderall

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARAMETROS DE rEEG	INDICE DE PROGRESIÓN DE LA LINEA MEDIA FRONTAL POSTERIOR	PROPORCIÓN DE LOS ÍNDICES ALFA FRONTAL / POSTERIOR $\geq 4$	PROPORCIÓN DE LOS ÍNDICES ALFA POSTERIOR $\leq 4$	PROPORCIÓN THETA / BETA MEDIA DE LA LINEA MEDIA (Fpz, Fz, Cz) $\geq 2,5$	PROPORCIÓN THETA / BETA MEDIA DE LA LINEA MEDIA (Fpz, Fz, Cz) $\leq 2,5$ y $> 1,5$	PROPORCIÓN THETA / BETA MEDIA DE LA LINEA MEDIA (Fpz, Fz, Cz) $\leq 1,5$
Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina		
Beta bloqueante	Beta bloqueante	Beta bloqueante	Beta bloqueante	Beta bloqueante		
Wellbutrina	Wellbutrina	Wellbutrina	Wellbutrina	Wellbutrina		
Carbamazepina					Carbamazepina	
Clonidina					Clonidina	Clonidina
Lito						
MAOI	MAOI	MAOI	MAOI	MAOI		
SNRI	SNRI	SNRI			SNRI	SNRI
SSRI	SSRI	SSRI			SSRI	
Estimulante	Estimulante	Estimulante	Estimulante	Estimulante		
TCA	TCA	TCA	TCA	TCA	TCA	TCA
Valproato	Valproato	Valproato	Valproato			
Prozac	Prozac	Prozac			Prozac	Prozac
Effexor	Effexor	Effexor			Effexor	
Lamictal						Lamictal
Adderall	Adderall	Adderall	Adderall			

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARAMETROS DE EEG	RMAD $\geq 10$ O RMPD $\geq 10$	RMAD $\leq -10$ O RMPD $\leq -10$	RMAT $\geq 10$ O RMPT $\geq 10$	RMAT $\leq -10$ O RMPT $\leq -10$	RMAA $\geq 10$ O RMPA $\geq 10$	RMAA $\leq -10$ O RMPA $\leq -10$
Benzodiazepina			Benzodiazepina			
Beta bloqueante						
Wellbutrina		Wellbutrina	Wellbutrina		Wellbutrina	
Carbamazepina				Carbamazepina	Carbamazepina	
Clonidina		Clonidina		Clonidina	Clonidina	
Litio						
MAOI	MAOI		MAOI			MAOI
SNRI		SNRI		SNRI	SNRI	
SSRI		SSRI		SSRI	SSRI	
Estimulante			Estimulante			Estimulante
TCA		TCA		TCA	TCA	
Valproato						Valproato
Prozac		Prozac		Prozac	Prozac	
Effexor		Effexor		Effexor	Effexor	
Lamictal			Lamictal			Lamictal
Adderall			Adderall			Adderall

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARAMETROS DE EEG	RMAB $\geq 10$ O RMPB $\geq 10$	RMAB $\leq -10$ RMPB $\leq -10$	CEAD $\geq 10$ CEPD $\geq 10$	CEAD $\leq -10$ CEPD $\leq -10$	CEAT $\geq 10$ CEPT $\geq 10$	CEAT $\leq -10$ CEPT $\leq -10$
Benzodiazepina		Benzodiazepina	Benzodiazepina		Benzodiazepina	
Beta bloqueante	Beta bloqueante					
Wellbutrina		Wellbutrina				
Carbamazepina				Carbamazepina		Carbamazepina
Clonidina						
Litio	Litio			Litio		Litio
MAOI		MAOI				
SNRI	SNRI					
SSRI	SSRI					
Estimulante		Estimulante				
TCA	TCA					
Valproato	Valproato		Valproato		Valproato	
Prozac	Prozac					
Effexor	Effexor					
Lamictal	Lamictal		Lamictal		Lamictal	
Adderall	Adderall	Adderall	Adderall		Adderall	

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARAMETROS DE rEEG	CEAA $\geq 10$ O CEPA $\geq 10$	CEAA $\leq 10$ O CEPA $\leq 10$	CEAB $\geq 10$ O CEPB $\geq 10$	CEAB $\leq 10$ O CEPB $\leq 10$	FMAD $\geq 10$ O FMPD $\geq 10$	FMAD $\leq 10$ O FMPD $\leq 10$
Benzodiazepina				Benzodiazepina		
Beta bloqueante	Beta bloqueante		Beta bloqueante			
Wellbutrina						
Carbamazepina	Carbamazepina		Carbamazepina			
Clonidina						
Litio	Litio		Litio			
MAOI				MAOI		
SNRI	SNRI		SNRI		SNRI	
SSRI	SSRI		SSRI		SSRI	
Estimulante				Estimulante		
TCA	TCA		TCA		TCA	
Valproato			Valproato			
Prozac	Prozac		Prozac			
Effexor	Effexor		Effexor			
Lamictal				Lamictal		
Adderall				Adderall		

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARAMETROS DE rEEG	FMAT $\geq 10$ FMPT $\geq 10$	FMAT $\leq -10$ FMPT $\leq -10$	FMAA $\geq 10$ FMFA $\geq 10$	FMAA $\leq -10$ FMFA $\leq -10$	FMAB $\geq 10$ FMFB $\geq 10$	FMAB $\leq -10$ FMFB $\leq -10$
Benzodiazepina	Benzodiazepina		Benzodiazepina	Benzodiazepina		Benzodiazepina
Beta bloqueante			Beta bloqueante			
Wellbutrina	Wellbutrina			Wellbutrina		Wellbutrina
Carbamazepina	Carbamazepina		Carbamazepina			
Clonidina			Clonidina			
Litio					Litio	
MAOI	MAOI			MAOI		MAOI
SNRI				SNRI		SNRI
SSRI	SSRI		SSRI			SSRI
Estimulante	Estimulante			Estimulante		Estimulante
TCA	TCA		TCA			
Valproato						Valproato
Prozac	Prozac		Prozac		Prozac	
Effexor	Effexor			Effexor		Effexor
Lamictal	Lamictal			Lamictal		Lamictal
Adderall	Adderall			Adderall		Adderall

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARAMETROS DE rEEG	$AADL \geq 10$ , $AADR \geq 10$	$AADL \leq -10$ , $AADR \leq -10$	$AATL \geq 10$ , $AATR \geq 10$	$AATL \leq -10$ , $AATR \leq -10$	$AAAL \geq 10$ , $AAAR \geq 10$	$AAAL \leq -10$ , $AAAR \leq -10$
Benzodiazepina						
Beta bloqueante						
Wellbutrina			Wellbutrina			
Carbamazepina						Carbamazepina
Clonidina						
Litio						
MAOI	MAOI		MAOI			MAOI
SNRI		SNRI		SNRI	SNRI	
SSRI		SSRI		SSRI	SSRI	
Estimulante	Estimulante		Estimulante			
TCA		TCA		TCA	TCA	
Valproato						
Prozac					Prozac	
Effexor					Effexor	
Lamictal						
Adderall						

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARAMETROS DE REEG	AABL $\geq$ 10, O AABR $\geq$ 10	AABL $\leq$ - 10, O AABR $\leq$ -10	AED $\leq$ -10, O AED $\geq$ 10	AET $\leq$ -10, O AET $\geq$ 10	AEA $\leq$ -10, O AEA $\geq$ 10	AEB $\leq$ -10, O AEB $\geq$ 10
Benzodiazepina			Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina
Beta bloqueante						
Wellbutrina						
Carbamazepina		Carbamazepina			Carbamazepina	Carbamazepina
Clonidina					Litio	Litio
Litio						
MAOI						
SNRI	SNRI					
SSRI	SSRI					
Estimulante						
TCA	TCA					
Valproato						Valproato
Prozac	Prozac					
Effexor	Effexor					
Lamictal						
Adderall						

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARAMETROS DE rEEG	AEBD $\geq 10$ O AEBD $\leq -10$	AEBT $\geq 10$ O AEBT $\leq -10$	AEBA $\geq 10$ O AEBA $\leq -10$	AEBB $\geq 10$ O AEBB $\leq -10$	CADL $\geq 10$ O CADL $\leq -10$	CADR $\geq 10$ O CADR $\leq -10$
Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina
Beta bloqueante						
Wellbutrina						
Carbamazepina						
Clonidina						
Litio	Litio	Litio	Litio	Litio		
MAOI						
SNRI						
SSRI						
Estimulante						
TCA						
Valproato			Valproato	Valproato	Valproato	Valproato
Prozac						
Effexor						
Lamictal					Lamictal	Lamictal
Adderall						

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARAMETROS DE rEEG	CATL $\geq$ 10, O CATL $\leq$ -10	CATR $\geq$ 10, O CATR $\leq$ -10	CAAL $\geq$ 10, O CAAL $\leq$ -10	CAAR $\geq$ 10, O CAAR $\leq$ -10	CABL $\geq$ 10, O CABL $\leq$ -10	CABR $\geq$ 10, O CABR $\leq$ -10
Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina				
Beta bloqueante			Beta bloqueante	Beta bloqueante	Beta bloqueante	Beta bloqueante
Wellbutrina						
Carbamazepina			Carbamazepina	Carbamazepina		
Clonidina						
Litio						
MAOI						
SNRI						
SSRI						
Estimulante						
TCA						
Valproato	Valproato	Valproato				Valproato
Prozac			Prozac	Prozac	Prozac	Prozac
Effexor			Effexor	Effexor	Effexor	Effexor
Lamictal	Lamictal	Lamictal	Lamictal	Lamictal		
Adderall						

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARAMETROS DE rEEG	CEBD $\geq 10$ , O CEBD $\leq -10$	CEBT $\geq 10$ , O CEBT $\leq -10$	CEBA $\geq 10$ , O CEBA $\leq -10$	CEBB $\geq 10$ , O CEBB $\leq -10$	RBDL $\geq 10$ , O RBDL $\geq 10$	RBDL $\leq -10$ , O RBDL $\leq -10$
Benzodiazepina	Benzodiazepina	Benzodiazepina				
Beta bloqueante			Beta bloqueante	Beta bloqueante		
Wellbutrina						
Carbamazepina			Carbamazepina			
Clonidina						
Litio						
MAOI					MAOI	
SNRI						SNRI
SSRI						SSRI
Estimulante					Estimulante	
TCA						TCA
Valproato	Valproato	Valproato		Valproato		
Prozac			Prozac	Prozac	Prozac	Prozac
Effexor			Effexor	Effexor	Effexor	Effexor
Lamictal						
Adderall					Adderall	

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

PARAMETROS DE rEEG	RBAL $\geq 10$ , O RBAR $\geq 10$	RBAL $\leq -10$ , O RBAR $\leq -10$	RBTL $\geq 10$ , O RBTR $\geq 10$	RBTL $\leq -10$ , O RBTR $\leq -10$	RBBL $\geq 10$ , O RBBR $\geq 10$	RBBL $\leq -10$ , O RBBR $\leq -10$
Benzodiazepina						
Beta bloqueante						
Wellbutrina	Wellbutrina					
Carbamazepina						
Cionidina						
Litio					Litio	
MAOI	MAOI			MAOI		MAOI
SNRI		SNRI			SNRI	
SSRI		SSRI			SSRI	
Estimulante	Estimulante			Estimulante		Estimulante
TCA		TCA			TCA	
Valproato						
Prozac			Prozac		Prozac	
Effexor			Effexor		Effexor	
Lamictal						
Adderall	Adderall			Adderall		Adderall

ANEXO I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	GABA	Glutamina	Fenilalanina	Tirosina	Amitriptilina	Bupropión (de acción prolongada)
Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG	64	67	68	63	47	85
300.00 Trastorno de ansiedad SAI	N	N	N	N	C	N
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado	N	N	N	N		N
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico	N	N	N	N	C	N
300.23 Fobia social	N	N	N	N	C	N
300.29 Fobia específica	N	N	N	N		N
300.3 Trastorno obsesivo-compulsivo	N	N	N	N		N
309.81 Trastorno de estrés posttraumático	N	N	N	N	C	N
Trastorno de pánico	N	N	N	N		N
299.00 Trastorno autista	N	N	N	N		N
299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI						N
307.20 Trastorno de tics SAI						
307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal	N					
307.23 Trastorno de la Tourette						
307.9 Trastorno de comunicación SAI						N
309.21 Trastorno de ansiedad por separación	N	N	N	N		N

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Bupropión (comp. Normales)	Buspirona	Citalopram	Ciomipramina	Desipramina	Doxepina
Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG	87	38	82	42	25	24
300.00 Trastorno de ansiedad SAI	N	C	N	C	C	C
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado	N	C	N			C
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico	N	C	N		N	
300.23 Fobia social	N	C			C	C
300.29 Fobia específica	N	C			C	C
300.3 Trastorno obsesivo-compulsivo	N			C		
309.81 Trastorno de estrés posttraumático	N	C	C		C	C
Trastorno de pánico	N	C	C		C	C
299.00 Trastorno autista						
299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI	N				N	
307.20 Trastorno de tics SAI					N	
307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal					N	



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI	N	C		N	
307.20 Trastorno de tics SAI		C			
307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal	N				
307.23 Trastorno de la Tourette					
307.9 Trastorno de comunicación SAI					
309.21 Trastorno de ansiedad por separación	N	C		N	

	Nortriptilina	Pamato	Paroxetina	Fenalzina	Seligenlina	Sertralina
Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG	30	41	9	48	82	12
300.00 Trastorno de ansiedad SAI		N	C	N	N	C
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado	C	N	C			
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico	C	N	C	N	N	C
300.23 Fobia social	C	N	C	N	N	C
300.29 Fobia específica	C	N	C	N	N	C



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Trazodona	Venlafaxina	Venlafaxina Comp.	Carbamazepina	Difenilhidantoina	Divalproex
Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG	18	8	93	7	27	2
300.00 Trastorno de ansiedad SAI	C	N	N	N		N
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado	C	C	C			N
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico		N	N	N		N
300.23 Fobia social	C	N	N	N		N
300.29 Fobia específica	C	N	N	N		N
300.3 Trastorno obsesivo-compulsivo		N	N	N		N
309.81 Trastorno de estrés posttraumático	C	N	N	N	N	N
Trastorno de pánico	C	N	N	N	N	N
299.00 Trastorno autista				N	N	N
299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI				N	N	N
307.20 Trastorno de tics SAI				N	N	N
307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal				N	N	N
307.23 Trastorno de la Tourette				N	N	N

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

307.9 Trastorno de comunicación SAI		N	N				N
309.21 Trastorno de ansiedad por separación		N	N	N			N

	Gabapentina	Lamotrigina	Guanfacina HCl	Clonidina	Alprazolam	Clonazepam
Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG	79	76	13	17	20	23
300.00 Trastorno de ansiedad SAI	N	N			C	C
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado	N	N	N	N	C	C
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico	N	N			C	C
300.23 Fobia social	N	N			C	C
300.29 Fobia específica	N	N			C	C
300.3 Trastorno obsesivo-compulsivo	N	N			C	C
309.81 Trastorno de estrés postraumático	N	N				N
Trastorno de pánico	N	N			C	C
299.00 Trastorno autista	N	N			C	C
299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI	N	N	N	N		

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

307.20 Trastorno de tics SAI	N	N				C	C
307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal	N	N	N	C		N	N
307.23 Trastorno de la Tourette	N	N				C	C
307.9 Trastorno de comunicación SAI		N					
309.21 Trastorno de ansiedad por separación	N	N				C	C

	Clorazepato	Diazepam	Flurazepam	Lorazepam	Oxazepam	Quazepam
Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG	35	57	51	1	50	32
300.00 Trastorno de ansiedad SAI	C	N		C	C	C
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado	C	C		C	C	C
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico	C	C		C	C	C
300.23 Fobia social	C	C		C	C	C
300.29 Fobia específica	C	C		C	C	C
300.3 Trastorno obsesivo-compulsivo		N				

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

309.81 Trastorno de estrés posttraumático	C	C	C	C				
Trastorno de pánico	C	C	C	C				C
299.00 Trastorno autista								
299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI								
307.20 Trastorno de tics SAI	N	N	C	C				
307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal	N	N	N	N	N			N
307.23 Trastorno de la Tourette	N	N	C	C				
307.9 Trastorno de comunicación SAI	N	N	N	N				
309.21 Trastorno de ansiedad por separación	N	N						

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Temazepam	Triazolam	Atenolol	Metoprolol	Propranolol	Litio
Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG	37	46	75	74	31	14
300.00 Trastorno de ansiedad SAI			N	N	N	N
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado			N	N	N	
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico			N	N	N	N
300.23 Fobia social			N	N	N	
300.29 Fobia específica						
300.3 Trastorno obsesivo-compulsivo			N	N	N	N
309.81 Trastorno de estrés posttraumático		C	N	N	N	N
Trastorno de pánico			N	N	N	N
299.00 Trastorno autista			N	N	N	
299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI			N	N	N	N
307.20 Trastorno de tics SAI			N	N	N	
307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal			N	N	N	N

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

307.23 Trastorno de la Tourette	N	N	N	N	N
307.9 Trastorno de comunicación SAI					
309.21 Trastorno de ansiedad por separación	N	N	N	N	N

	Gingko Biloba	Kava Kava	Hierba de San Juan	Flufenazina	Haloperidol	Loxapina
Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG	84	97	73	43	34	3
300.00 Trastorno de ansiedad SAI	N	N	N			
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado	N	N	N			
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico	N	N	N			
300.23 Fobia social	N	N	N			
300.29 Fobia específica	N	N	N			
300.3 Trastorno obsesivo-compulsivo	N		N			
309.81 Trastorno de estrés postraumático	N	N	N			
Trastorno de pánico		N				
299.00 Trastorno autista	N					

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI	N						
307.20 Trastorno de tics SAI		N					
307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal		N					
307.23 Trastorno de la Tourette		N					
307.9 Trastorno de comunicación SAI	N						
309.21 Trastorno de ansiedad por separación	N						

	Olanzapina	Pimozida	Risperidona	Seroquel	Tioridazina	Tiotixina
Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG	78	19	33	92	16	44
300.00 Trastorno de ansiedad SAI			C			
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado						
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico			N			
300.23 Fobia social						
300.29 Fobia específica						

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

300.3 Trastorno obsesivo-compulsivo									
309.81 Trastorno de estrés posttraumático									
299.00 Trastorno autista									
299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI									
307.20 Trastorno de tics SAI									
307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal						C			
307.23 Trastorno de la Tourette									
307.9 Trastorno de comunicación SAI									
309.21 Trastorno de ansiedad por separación									

	Trifluoperazina	Hidroxizina	Silbramina	Amantadina	Fototerapia 10.000 lux	Zolpidem
5						
10						
15		52	80	5	86	45
20				N	N	
25						
30						
35						
40						
45						
50		28				
55						
60						
65						
	Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG					
	300.00 Trastorno de ansiedad SAI			N		
	300.02 Trastorno de ansiedad generalizado					
	300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico				N	
	300.23 Fobia social				N	
	300.29 Fobia específica					
	300.3 Trastorno obsesivo-compulsivo				N	
	309.81 Trastorno de estrés posttraumático			N	N	
	Trastorno de pánico			N		
	299.00 Trastorno autista					
	299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI					
	307.20 Trastorno de tics SAI			N		
	307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal		N			

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

307.23 Trastorno de la Tourette						
307.9 Trastorno de comunicación SAI						
309.21 Trastorno de ansiedad por separación			N			

	Adderall	Dexedrina	Metanfetamina	Metilfenidato	Modafinilo	Pemolina
Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG	70	21	71	10	95	22
300.00 Trastorno de ansiedad SAI	N	N	N	N		N
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado				N		N
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico	N	N	N	N	N	N
300.23 Fobia social	N	N	N	N		N
300.29 Fobia específica	N	N	N	N		N
300.3 Trastorno obsesivo-compulsivo	N	N	N	N		N
309.81 Trastorno de estrés postraumático	N	N	N	N		N
Trastorno de pánico	N	N	N	N		N
299.00 Trastorno autista	N	N	N	N		N

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI	N	N	N	N	N	N
307.20 Trastorno de tics SAI						
307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal	N	N	N	N	N	N
307.23 Trastorno de la Tourette						
307.9 Trastorno de comunicación SAI						N
309.21 Trastorno de ansiedad por separación	N	N	N	N	N	N

	Fentermina	Metilfenidato
Código: C = Uso común; N= Nuevo uso por características de rEEG; N/? y ? = posible uso por características de rEEG	29	88
300.00 Trastorno de ansiedad SAI		N
300.02 Trastorno de ansiedad generalizado		N
300.22 Agorafobia sin historia de trastorno de pánico		N
300.23 Fobia social		N
300.29 Fobia específica		N
300.3 Trastorno obsesivo-compulsivo		N

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

309.81 Trastorno de estrés postraumático			N
Trastorno de pánico			N
299.00 Trastorno autista			N
299.80 Trastorno generalizado del desarrollo SAI		N	
307.20 Trastorno de tics SAI			
307.22 Trastorno motor crónico o tic vocal		N	
307.23 Trastorno de la Tourette			
307.9 Trastorno de comunicación SAI		N	
309.21 Trastorno de ansiedad por separación		N	

	GABA	Glutamina	Fenilalanina	Tirosina	Amitriptilina	Bupropión (de acción prolongada)
312.8 Trastorno de la conducta		N	N	N		N
313.81 Trastorno de oposición desafiante	N	N	N	N		N
315.9 Trastorno del aprendizaje SAI		N	N	N		N
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad		N	N	N		N
294.8 Trastorno de amnesia		N	N	N		N

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

294.9 Trastorno cognitivo SAI	N		N		N		N
Demencia de tipo Alzheimer			N		N		
307.1 Anorexia nerviosa	N	C	N		N		
307.50 Trastorno alimentario SAI			N		N		
307.51 Bulimia nerviosa			N		N		
312.30 Trastorno con control de impulsos SAI							
312.31 Ludopatía							
312.34 Trastorno explosivo intermitente			N		N		
312.39 Tricotilomanía			N		N		
296.89 Trastorno bipolar II			N		N		
296.90 Trastorno del estado de ánimo SAI		C	N		N		C
300.4 Trastorno distímico		C					C
301.13 Trastorno ciclotímico			N		N		N

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Bupropión (comp. Normales)	Buspirona	Citalopram	Clomipramina	Desipramina	Doxepina
312.8 Trastorno de la conducta	N		N			
313.81 Trastorno de oposición desafiante	N				C	
315.9 Trastorno del aprendizaje SAI	N				N	
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad	N				C	
294.8 Trastorno de amnesia	N	C				
294.9 Trastorno cognitivo SAI	N					
Demencia de tipo Alzheimer						
307.1 Anorexia nerviosa	N	C	C	C	C	C
307.50 Trastorno alimentario SAI	N	C	C	N	N	C
307.51 Bulimia nerviosa	N	C	C	N	N	C
312.30 Trastorno con control de impulsos SAI	N					C
312.31 Ludopatía						C
312.34 Trastorno explosivo intermitente	N	C	N		N	C
312.39 Tricotilomanía	N	C				C
296.89 Trastorno bipolar II	N				N	
296.90 Trastorno del estado de ánimo SAI	C		C		C	C

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

300.4 Trastorno distímico	C	C	C	C	C	C	C
301.13 Trastorno ciclotímico	N						

	Fluoxetina	Fluvoxamina	Imipramina	Mirtazapina	Moclobemida	Nefazodona
312.8 Trastorno de la conducta	N		C		N	
313.81 Trastorno de oposición desafiante	N		C		N	
315.9 Trastorno del aprendizaje SAI	N		C		N	
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad	N		C		N	
294.8 Trastorno de amnesia					N	
294.9 Trastorno cognitivo SAI						
Demencia de tipo Alzheimer						
307.1 Anorexia nerviosa	C	C	C	C	N	C
307.50 Trastorno alimentario SAI	C	C	C	C	N	
307.51 Bulimia nerviosa	C	C	C	C	N	C
312.30 Trastorno con control de impulsos SAI					N	
312.31 Ludopatía	C	C			N	
312.34 Trastorno explosivo intermitente	N		C		N	N
312.39 Tricotilomanía	C		C		N	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

296.89 Trastorno bipolar II	N	N			C	N		
296.90 Trastorno del estado de ánimo SAI	C	N	C		C	N		C
300.4 Trastorno distímico	C	C	C		C	N		C
301.13 Trastorno ciclotímico	N	N				N		

	Nortriptilina	Parnato	Paroxetina	Fenaizina	Seligenlina	Sertralina
312.8 Trastorno de la conducta	C	N		N	N	N
313.81 Trastorno de oposición desafiante	N	N	N		N	N
315.9 Trastorno del aprendizaje SAI	C	N		N		
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad	C	N		N		
294.8 Trastorno de amnesia				N		
294.9 Trastorno cognitivo SAI		N		N	N	
Demencia de tipo Alzheimer						
307.1 Anorexia nerviosa	C	N	C	N	N	C
307.50 Trastorno alimentario SAI	C	N	C	N	N	C
307.51 Bulimia nerviosa		N	C	N	N	C
312.30 Trastorno con control de impulsos SAI		N				
312.31 Ludopatía		N	C	N	N	C

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

312.34 Trastorno explosivo intermitente	C	N	N	N	N	N	N
312.39 Tricotilomania		N		C			C
296.89 Trastorno bipolar II	N	N	N	N			
296.90 Trastorno del estado de ánimo SAI	C	N	N	C			C
300.4 Trastorno distímico	C	N	N	C			C
301.13 Trastorno ciclotímico		N	N				N

	Trazodona	Venlafaxina	Venlafaxina Comp.	Carbamazepina	Difenilhidantoína	Divalproex
312.8 Trastorno de la conducta		N	N	N		N
313.81 Trastorno de oposición desafiante		N	N	N	N	N
315.9 Trastorno del aprendizaje SAI		N	N	N		N
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad		N	N	N		N
294.8 Trastorno de amnesia						
294.9 Trastorno cognitivo SAI		N	N	N		N
Demencia de tipo Alzheimer						
307.1 Anorexia nerviosa	C	N	N	N		N
307.50 Trastorno alimentario SAI	C	N	N	N	N	N
307.51 Bulimia nerviosa	C	N	N	N		N





5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Clorazepato	Diazepam	Flurazepam	Lorazepam	Oxazepam	Quazepam
312.8 Trastorno de la conducta						
313.81 Trastorno de oposición desafiante						
315.9 Trastorno del aprendizaje SAI						
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad						
294.8 Trastorno de amnesia				C		
294.9 Trastorno cognitivo SAI	C			N		
Demencia de tipo Alzheimer						
307.1 Anorexia nerviosa						C
307.50 Trastorno alimentario SAI	C	N				
307.51 Bulimia nerviosa	N	N		N		
312.30 Trastorno con control de impulsos SAI		N		C		
312.31 Ludopatía		N		N		
312.34 Trastorno explosivo intermitente		C		C	C	
312.39 Tricotilomanía		C				
296.89 Trastorno bipolar II		N		N		
296.90 Trastorno del estado de ánimo SAI		C				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

300.4 Trastorno distímico	N					
301.13 Trastorno ciclotímico	C	N				

	Temazepam	Triazolam	Atenolol	Metoprolol	Propranolol	Litio
312.8 Trastorno de la conducta			N	N	N	N
313.81 Trastorno de oposición desafiante			N	N	N	N
315.9 Trastorno del aprendizaje SAI			N	N	N	
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad			N	N	N	
294.8 Trastorno de amnesia						
294.9 Trastorno cognitivo SAI			N	N	N	
Demencia de tipo Alzheimer						
307.1 Anorexia nerviosa			N	N	N	N
307.50 Trastorno alimentario SAI			N	N	N	N
307.51 Bulimia nerviosa			N	N	N	N
312.30 Trastorno con control de impulsos SAI			N	N	N	N
312.31 Ludopatía			N	N	N	C
312.34 Trastorno explosivo intermitente			N	N	N	N



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

312.30 Trastorno con control de impulsos SAI								
312.31 Ludopatía								
312.34 Trastorno explosivo intermitente	N		C		C			C
312.39 Tricotilomanía		N						
296.89 Trastorno bipolar II	N		C					
296.90 Trastorno del estado de ánimo SAI				N				
300.4 Trastorno distímico					N			
301.13 Trastorno ciclotímico								

	Olanzapina	Pimozida	Risperidona	Seroquel	Tionidazina	Tiotixina
312.8 Trastorno de la conducta						
313.81 Trastorno de oposición desafiante						
315.9 Trastorno del aprendizaje SAI						
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad						
294.8 Trastorno de amnesia						
294.9 Trastorno cognitivo SAI						
Demencia de tipo Alzheimer						
307.1 Anorexia nerviosa			C			

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

307.50 Trastorno alimentario SAI	C							
307.51 Bulimia nerviosa	C		C					
312.30 Trastorno con control de impulsos SAI								
312.31 Ludopatía								
312.34 Trastorno explosivo intermitente	C		C					C
312.39 Tricotilomanía								
296.89 Trastorno bipolar II	C		C					
296.90 Trastorno del estado de ánimo SAI								
300.4 Trastorno distímico								
301.13 Trastorno ciclotímico								

ES 2 329 452 T3

	Trifluoperazina	Hidroxizina	Silbtramina	Amantadina	Fototerapia 10.000 lux	Zolpidem
312.8 Trastorno de la conducta				N		
313.81 Trastorno de oposición desafiante				N	N	
315.9 Trastorno del aprendizaje SAI				N		
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad				N		
294.8 Trastorno de amnesia					N	
294.9 Trastorno cognitivo SAI						
Demencia de tipo Alzheimer						
307.1 Anorexia nerviosa					N	
307.50 Trastorno alimentario SAI					N	
307.51 Bulimia nerviosa					N	
312.30 Trastorno con control de impulsos SAI				N		
312.31 Ludopatía						
312.34 Trastorno explosivo intermitente	C		N	N		
312.39 Tricotilomanía					N	
296.89 Trastorno bipolar II					N	
296.90 Trastorno del estado de ánimo SAI					N	



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

296.89 Trastorno bipolar II	N	N	N	N	N	N
296.90 Trastorno del estado de ánimo SAI	N	N	N	N	N	N
300.4 Trastorno distímico	N	N	N	N	N	N
301.13 Trastorno ciclotímico	N	N	N	N	N	N

	Fentermina	Metilfenidato
312.8 Trastorno de la conducta	N	N
313.81 Trastorno de oposición desafiante		N
315.9 Trastorno del aprendizaje SAI		N
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad		
294.8 Trastorno de amnesia		N
294.9 Trastorno cognitivo SAI	N	N
Demencia de tipo Alzheimer		N
307.1 Anorexia nerviosa		N
307.50 Trastorno alimentario SAI	N	N
307.51 Bulimia nerviosa		N
312.30 Trastorno con control de impulsos SAI		N
312.31 Ludopatía		N
312.34 Trastorno explosivo intermitente		N
312.39 Tricotilomanía		N

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

296.89 Trastorno bipolar II	N
296.90 Trastorno del estado de ánimo SAI	N
300.4 Trastorno distímico	N
301.13 Trastorno ciclotímico	N

	GABA	Glutamina	Fenilalanina	Tirosina	Amitrip-ilina	Bupropión (de acción prolongada)
311 Trastorno depresivo SAI		N	N	N		N
Trastorno bipolar I						N
Trastorno depresivo mayor recurrente		N	N	N	C	C
Trastorno depresivo mayor de episodio único		N	N	N	C	C
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, síndrome de intestino irritable					C	
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, asma atípica		N	N	N		N
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, trastorno de hipertensión SAI						
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, neurodermatitis	N				C	N
301.20 Trastorno de personalidad esquizoide		N	N	N		N
301.22 Trastorno de personalidad esquizotípica		N	N	N		N

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

301.4 Trastorno de personalidad obsesiva compulsiva	N	N	N	N	N	N
301.50 Trastorno de personalidad histriónica		N	N	N	N	N
301.6 Trastorno de personalidad dependiente		N	N	N	N	N
301.7 Trastorno de personalidad antisocial	N	N	N	N	N	N
301.82 Trastorno de personalidad evasiva	N	N	N	N	N	N
301.83 Trastorno de personalidad límite	N	N	N	N	N	N
302.71 Deseo sexual hipoactivo						N
307.42 Insomnio primario	N					C

	Bupropión (comp. Normales)	Buspirona	Citalopram	Clomipramina	Desipramina	Doxepina
311 Trastorno depresivo SAI	N					C
Trastorno bipolar I	N				N	
Trastorno depresivo mayor recurrente	C		C		C	C
Trastorno depresivo mayor de episodio único	C		C		C	C
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, síndrome de intestino irritable		C	N	N		C
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, asma atípica	N					
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, trastorno de hipertensión SAI						C



	Fluoxetina	Fluvoxamina	Imipramina	Mirtazapina	Moclobemida	Nefazodona
311 Trastorno depresivo SAI	N		C	C	N	C
Trastorno bipolar I	N	N			N	
Trastorno depresivo mayor recurrente	C	N	C	C	N	C
Trastorno depresivo mayor de episodio único	C	N	C	C	N	C
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, síndrome de intestino irritable	C		C		N	
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, asma atípica					N	
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, trastorno de hipertensión SAI	N				N	
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, neurodermatitis	N	N	N		N	
301.20 Trastorno de personalidad esquizoide	N				N	
301.22 Trastorno de personalidad esquizotípica						
301.4 Trastorno de personalidad obsesiva compulsiva	C	C			N	
301.50 Trastorno de personalidad histriónica					N	
301.6 Trastorno de personalidad dependiente	N				N	
301.7 Trastorno de personalidad antisocial			C		N	
301.82 Trastorno de personalidad evasiva	N		C		N	
301.83 Trastorno de personalidad límite	C				N	
302.71 Deseo sexual hipoaactivo					N	
307.42 Insomnio primario	N	N	C		N	

	Nortriptilina	Parnato	Paroxetina	Fenalzina	Seligenlina	Sertralina
311 Trastorno depresivo SAI		N		N	N	
Trastorno bipolar I	N	N	N	N	N	
Trastorno depresivo mayor recurrente	C	N	C	N	N	C
Trastorno depresivo mayor de episodio único	C	N	C	N	N	C
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, síndrome de intestino irritable			C			C
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, asma atípica		N		N	N	
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, trastorno de hipertensión SAI						
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, neurodermatitis	N	N	N	N	N	N
301.20 Trastorno de personalidad esquizoide		N		N	N	N
301.22 Trastorno de personalidad esquizotípica						
301.4 Trastorno de personalidad obsesiva compulsiva		N		N	N	N
301.50 Trastorno de personalidad histriónica	C	N	C	N	N	
301.6 Trastorno de personalidad dependiente	N	N		N	N	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

301.7 Trastorno de personalidad antisocial		N		N				
301.82 Trastorno de personalidad evasiva		N		N				
301.83 Trastorno de personalidad límite		N		N				C
302.71 Deseo sexual hipoactivo		N		N				
307.42 Insomnio primario		N		N				N

	Trazodona	Venlafaxina	Venlafaxina Comp.	Carbamazepina	Difenilhidantoína	Divalproex
311 Trastorno depresivo SAI		N	N	N	N	N
Trastorno bipolar I		N	N	C	N	C
Trastorno depresivo mayor recurrente	C	C	C	N	N	N
Trastorno depresivo mayor de episodio único	C	C	C	N	N	N
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, síndrome de intestino irritable		N	N	N		N
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, asma atípica		N	N	N		N
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, trastorno de hipertensión SAI						
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, neurodermatitis		N	N	N		N
301.20 Trastorno de personalidad esquizoide		N	N	N		N





5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Clorazepato	Diazepam	Flurazepam	Lorazepam	Oxazepam	Quazepam
311 Trastorno depresivo SAI	N	N				
Trastorno bipolar I				N		
Trastorno depresivo mayor recurrente		C				
Trastorno depresivo mayor de episodio único		C				
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, síndrome de intestino irritable	C	C		C	C	
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, asma atípica						
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, trastorno de hipertensión SAI						
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, neurodermatitis	C	C		C	C	C
301.20 Trastorno de personalidad esquizoide				C	C	
301.22 Trastorno de personalidad esquizotípica						
301.4 Trastorno de personalidad obsesiva compulsiva		N				
301.50 Trastorno de personalidad histriónica						
301.6 Trastorno de personalidad dependiente	N	N				

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

301.7 Trastorno de personalidad antisocial	C							
301.82 Trastorno de personalidad evasiva								
301.83 Trastorno de personalidad límite		N						
302.71 Deseo sexual hipocactivo								
307.42 Insomnio primario				C			C	C

	Temazepam	Triazolam	Atenolol	Metoprolol	Propranolol	Litio
311 Trastorno depresivo SAI			N	N	N	N
Trastorno bipolar I			N	N	N	C
Trastorno depresivo mayor recurrente			N	N	N	N
Trastorno depresivo mayor de episodio único			N	N	N	N
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, síndrome de intestino irritable			N	N	N	
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, asma atípica						
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, trastorno de hipertensión SAI			N	N	N	
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, neurodermatitis			N	N	N	
301.20 Trastorno de personalidad esquizoide			N	N	N	N

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

301.22 Trastorno de personalidad esquizotípica	N	N	N	N	N	N	N	N	N
301.4 Trastorno de personalidad obsesiva compulsiva	N	N	N	N	N	N	N	N	N
301.50 Trastorno de personalidad histriónica	N	N	N	N	N	N	N	N	N
301.6 Trastorno de personalidad dependiente	N	N	N	N	N	N	N	N	N
301.7 Trastorno de personalidad antisocial	N	N	N	N	N	N	N	N	N
301.82 Trastorno de personalidad evasiva	N	N	N	N	N	N	N	N	N
301.83 Trastorno de personalidad límite	N	N	N	N	N	N	N	N	N
302.71 Deseo sexual hipoactivo									
307.42 Insomnio primario								C	C

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Gingko Biloba	Kava Kava	Hierba de San Juan	Flufenazina	Haloperidol	Loxapina
311 Trastorno depresivo SAI	N		N			
Trastorno bipolar I	N	N		C		
Trastorno depresivo mayor recurrente			N			
Trastorno depresivo mayor de episodio único			N			
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, síndrome de intestino irritable		N	N			
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, asma atípica	N	N				
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, trastorno de hipertensión SAI						
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, neurodermatitis	N	N	N			
301.20 Trastorno de personalidad esquizoide	N	N	N		C	C
301.22 Trastorno de personalidad esquizotípica			N		C	C
301.4 Trastorno de personalidad obsesiva compulsiva	N		N			
301.50 Trastorno de personalidad histriónica						
301.6 Trastorno de personalidad dependiente	N					
301.7 Trastorno de personalidad antisocial	N					

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

301.82 Trastorno de personalidad evasiva	N	N	N	N	N	
301.83 Trastorno de personalidad límite	N				C	C
302.71 Deseo sexual hipoactivo						
307.42 Insomnio primario		N				

	Olanzapina	Pimozida	Risperidona	Seroquel	Tioridazina	Tiotixina
311 Trastorno depresivo SAI						
Trastorno bipolar I	C		C			
Trastorno depresivo mayor recurrente						
Trastorno depresivo mayor de episodio único						
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, síndrome de intestino irritable						
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, asma atípica						
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, trastorno de hipertensión SAI						
316 Factores psicol. que afectan a una afeción médica, neurodermatitis						
301.20 Trastorno de personalidad esquizoide	C		C		C	



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Trifluoperazina	Hidroxizina	Sibtramina	Amantadina	Fototerapia 10.000 lux	Zolipidem
311 Trastorno depresivo SAI					N	
Trastorno bipolar I					N	
Trastorno depresivo mayor recurrente					N	
Trastorno depresivo mayor de episodio único					N	
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, síndrome de intestino irritable						
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, asma atípica					N	
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, trastorno de hipertensión SAI						
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, neurodermatitis				N	N	
301.20 Trastorno de personalidad esquizoide					N	
301.22 Trastorno de personalidad esquizotípica						
301.4 Trastorno de personalidad obsesiva compulsiva					N	
301.50 Trastorno de personalidad histriónica						
301.6 Trastorno de personalidad dependiente						



5	N	N	N	N	N	N	N
10							
15							
20	N	N		N	N	N	N
25							
30	N			N	N	N	N
35							
40	N	N	N	N	N	N	N
45	N	N	N	N	N	N	N
50	301.4 Trastorno de personalidad obsesiva compulsiva	301.50 Trastorno de personalidad histriónica	301.6 Trastorno de personalidad dependiente	301.7 Trastorno de personalidad antisocial	301.82 Trastorno de personalidad evasiva	301.83 Trastorno de personalidad límite	302.71 Deseo sexual hipoactivo
55							
60							307.42 Insomnio primario
65							

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Fentermina	Metilfenidato
311 Trastorno depresivo SAI	N	N
Trastorno bipolar I		N
Trastorno depresivo mayor recurrente		N
Trastorno depresivo mayor de episodio único		N
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, síndrome de intestino irritable		
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, asma atípica	N	N
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, trastorno de hipertensión SAI		
316 Factores psicol. que afectan a una afección médica, neurodermatitis		N
301.20 Trastorno de personalidad esquizoide		N
301.22 Trastorno de personalidad esquizotípica		
301.4 Trastorno de personalidad obsesiva compulsiva		N
301.50 Trastorno de personalidad histriónica	N	N
301.6 Trastorno de personalidad dependiente		N
301.7 Trastorno de personalidad antisocial		N
301.82 Trastorno de personalidad evasiva		

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

301.83 Trastorno de personalidad límite	N
302.71 Deseo sexual hipoaditivo	
307.42 Insomnio primario	N

	GABA	Glutamina	Fenilalanina	Tirosina	Amitriptilina	Bupropión (de acción prolongada)
307.44 Hipersomnia relacionada con... (indicar trastorno del Eje I ó II)	N	N	N	N		N
307.44 Hipersomnia primaria		N	N	N		N
307.45 Trastorno del sueño del ritmo circadiano	N				C	N
307.47 Disomnia SAI	N				C	N
307.47 Parasomnia SAI					C	N
780.59 Trastorno del sueño relacionado con la respiración		N	N	N		N
300.7 Trastorno corporal dismórfico	N	N	N	N		N
300.7 Hipocondría		N	N	N		N
300.81 Trastorno de somatización	N	N	N	N	C	N
300.81 Trastorno somatoforme SAI	N	N	N	N		N
Trastorno del dolor 307.89 Dolor asociado a factores psicológicos y a una afección médica general					C	N
Abuso y dependencia del alcohol	N	N	N	N	C	N



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Bupropión (comp. Normales)	Buspirona	Citalopram	Ciomiopramina	Desipramina	Doxepina
307.44 Hipersomnia relacionada con... (indicar trastorno del Eje I ó II)	N					
307.44 Hipersomnia primaria	N					
307.45 Trastorno del sueño del ritmo circadiano	N					C
307.47 Disomnia SAI	N	N	N			C
307.47 Parasomnia SAI	N		N			
780.59 Trastorno del sueño relacionado con la respiración	N				N	
300.7 Trastorno corporal dismórfico	N			C		
300.7 Hipocondría	N		N			C
300.81 Trastorno de somatización	N	C			C	C
300.81 Trastorno somatoforme SAI	N	C			C	C
Trastorno del dolor 307.89 Dolor asociado a factores psicológicos y a una afección médica general	N		N		C	C
Abuso y dependencia del alcohol	N	C	C	C	C	C
Abuso y dependencia de anfetaminas	N	C	C		C	C
Abuso y dependencia de cannabis	N				N	
Abuso y dependencia de cocaína	N					
Abuso y dependencia de sust. inhaladas						
Dependencia de nicotina	C					
Abuso y dependencia de opiáceos	N					
Abuso y dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos	N		N	C	C	C

	Fluoxetina	Fluvoxamina	Imipramina	Mirtazapina	Moclobemida	Nefazodona
307.44 Hipersomnia relacionada con... (indicar trastorno del Eje I ó II)					N	
307.44 Hipersomnia primaria					N	
307.45 Trastorno del sueño del ritmo circadiano		N			N	
307.47 Disomnia SAI	N		C		N	
307.47 Parasomnia SAI	N		C		N	
780.59 Trastorno del sueño relacionado con la respiración					N	
300.7 Trastorno corporal dismórfico	C	N			N	
300.7 Hipocondría	C	N			N	
300.81 Trastorno de somatización	C				N	
300.81 Trastorno somatoforme SAI	C				N	
Trastorno del dolor 307.89 Dolor asociado a factores psicológicos y a una afección médica general	C		C		N	
Abuso y dependencia del alcohol	N	N	C		N	C
Abuso y dependencia de anfetaminas	C		C		N	
Abuso y dependencia de cannabis	N	N			N	
Abuso y dependencia de cocaína						
Abuso y dependencia de sust. inhaladas						



5								
10								
15		N	N	N			N	N
20								
25		N	N	N			N	N
30								C
35								
40		N	N	N			N	N
45								
50								
55	Abuso y dependencia de anfetaminas							
60	Abuso y dependencia de cannabis							
65	Abuso y dependencia de cocaína							
	Abuso y dependencia de sust. inhaladas							
	Dependencia de nicotina							
	Abuso y dependencia de opiáceos							
	Abuso y dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos							

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Trazodona	Venlafaxina	Venlafaxina Comp.	Carbamazepina	Difenilhidantoina	Divalproex
307.44 Hipersomnia relacionada con... (indicar trastorno del Eje I ó II)						
307.44 Hipersomnia primaria		N	N			
307.45 Trastorno del sueño del ritmo circadiano				N	N	N
307.47 Disomnía SAI	C	N	N	N	N	N
307.47 Parasomnía SAI						
780.59 Trastorno del sueño relacionado con la respiración						
300.7 Trastorno corporal dismórfico		N	N	N		N
300.7 Hipocondría		C	C	N		N
300.81 Trastorno de somatización	C	N	N	N		N
300.81 Trastorno somatoforme SAI	C	N	N	N		N
Trastorno del dolor 307.89 Dolor asociado a factores psicológicos y a una afección médica general		N	N	N	N	N
Abuso y dependencia del alcohol	C	N	N	N	N	N
Abuso y dependencia de anfetaminas		N	N	N		N
Abuso y dependencia de cannabis				N	N	N
Abuso y dependencia de cocaína		N	N	N		N
Abuso y dependencia de sust. inhaladas				N	N	N



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Abuso y dependencia de anfetaminas	N	N	N			C	C
Abuso y dependencia de cannabis	N	N	N	N		N	N
Abuso y dependencia de cocaína	N	N	N			N	C
Abuso y dependencia de sust. inhaladas	N	N	N				
Dependencia de nicotina	N	N	N				
Abuso y dependencia de opiáceos	N	N	N				
Abuso y dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos	N	N	N			C	C

	Clorazepato	Diazepam	Flurazepam	Lorazepam	Oxazepam	Quazepam
307.44 Hipersomnia relacionada con... (indicar trastorno del Eje I ó II)						
307.44 Hipersomnia primaria						
307.45 Trastorno del sueño del ritmo circadiano	C		C	C	C	C
307.47 Disomnia SAI	N	C	C	C	C	C
307.47 Parasomnia SAI		C	C			
780.59 Trastorno del sueño relacionado con la respiración						
300.7 Trastorno corporal dismórfico		N		N		
300.7 Hipocondría		N				
300.81 Trastorno de somatización	C	C		C	C	C

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

300.81 Trastorno somatoforme SAI	C	C	C	C	C	C	C	C
Trastorno del dolor 307.89 Dolor asociado a factores psicológicos y a una afección médica general	N	N	N	N	N	N	N	N
Abuso y dependencia del alcohol	C	C	C	C	C	C	C	C
Abuso y dependencia de amfetaminas	C	C	C	C	C	C	C	C
Abuso y dependencia de cannabis	N	N	N	N	N	N	N	N
Abuso y dependencia de cocaína	C	C	C	C	C	C	C	C
Abuso y dependencia de sust. inhaladas	N	N	N	N	N	N	N	N
Dependencia de nicotina								
Abuso y dependencia de opiáceos								
Abuso y dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos	C	C	C	C	C	C	C	C

	Temazepam	Triazolam	Atenolol	Metoprolol	Propranolol	Lito
307.44 Hipersomnia relacionada con... (indicar trastorno del Eje I ó II)						
307.44 Hipersomnia primaria						
307.45 Trastorno del sueño del ritmo circadiano	C	C	N	N	N	N
307.47 Disomnía SAI	C	C	N	N	N	N
307.47 Parasomnía SAI		C				



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Gingko Biloba	Kava Kava	Hierba de San Juan	Flufenazina	Haloperidol	Loxapina
307.44 Hipersomnia relacionada con... (indicar trastorno del Eje I ó II)						
307.44 Hipersomnia primaria	N					
307.45 Trastorno del sueño del ritmo circadiano		N				
307.47 Disomnia SAI		N	N			
307.47 Parasomnia SAI						
780.59 Trastorno del sueño relacionado con la respiración	N					
300.7 Trastorno corporal dismórfico	N		N		C	
300.7 Hipocondría			N			
300.81 Trastorno de somatización	N	N	N			
300.81 Trastorno somatoforme SAI	N	N	N			
Trastorno del dolor 307.89 Dolor asociado a factores psicológicos y a una afección médica general	N	N				
Abuso y dependencia del alcohol	N	N				
Abuso y dependencia de anfetaminas	N	N				
Abuso y dependencia de cannabis			N			
Abuso y dependencia de cocaína	N					
Abuso y dependencia de sust. inhaladas						

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

		N
		N
		N
Dependencia de nicotina		
Abuso y dependencia de opiáceos		
Abuso y dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos		

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Olanzapina	Pimozida	Risperidona	Seroquel	Tioridazina	Tiotixina
307.44 Hipersomnia relacionada con... (indicar trastorno del Eje I ó II)						
307.44 Hipersomnia primaria						
307.45 Trastorno del sueño del ritmo circadiano						
307.47 Disomnia SAI						
307.47 Parasomnia SAI						
780.59 Trastorno del sueño relacionado con la respiración						
300.7 Trastorno corporal dismórfico	C					
300.7 Hipocondría						
300.81 Trastorno de somatización						
300.81 Trastorno somatoforme SAI						
Trastorno del dolor 307.89 Dolor asociado a factores psicológicos y a una afección médica general						
Abuso y dependencia del alcohol						
Abuso y dependencia de anfetaminas		C				
Abuso y dependencia de cannabis						
Abuso y dependencia de cocaína						
Abuso y dependencia de sust. inhaladas						

5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55	Dependencia de nicotina		
60	Abuso y dependencia de opiáceos		
65	Abuso y dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos		

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Trifluoperazina	Hidroxizina	Silbitramina	Amantadina	Fototerapia 10.000 lux	Zolipidem
307.44 Hipersomnia relacionada con ... (indicar trastorno del Eje I ó II)						
307.44 Hipersomnia primaria					N	
307.45 Trastorno del sueño del ritmo circadiano		C	N		N	C
307.47 Disomnia SAI		C			N	C
307.47 Parasomnia SAI		C			N	C
780.59 Trastorno del sueño relacionado con la respiración						
300.7 Trastorno corporal dismórfico					N	
300.7 Hipocondría						
300.81 Trastorno de somatización					N	
300.81 Trastorno somatoforme SAI					N	
Trastorno del dolor 307.89 Dolor asociado a factores psicológicos y a una afección médica general				N	N	
Abuso y dependencia del alcohol					N	C
Abuso y dependencia de anfetaminas				N	N	C
Abuso y dependencia de cannabis			N			
Abuso y dependencia de cocaína				C	N	
Abuso y dependencia de sust. inhaladas				N		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Dependencia de nicotina						
Abuso y dependencia de opiáceos					N	
Abuso y dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos				N		

	Adderall	Dexedrina	Metanfetamina	Metilfenidato	Modafinilo	Pemolina
307.44 Hipersomnia relacionada con... (indicar trastorno del Eje I ó II)	N	N	N	N	C	N
307.44 Hipersomnia primaria	N	N	N	N		N
307.45 Trastorno del sueño del ritmo circadiano	N	N	N	N		N
307.47 Disomnia SAI	N	N	N	N		N
307.47 Parasomnia SAI	N	N	N	N		N
780.59 Trastorno del sueño relacionado con la respiración	N	N	N	N		N
300.7 Trastorno corporal dismórfico	N	N	N	N		N
300.7 Hipocondría	N	N	N	N		N
300.81 Trastorno de somatización	N	N	N	N		N
300.81 Trastorno somatoforme SAI	N	N	N	N		N
Trastorno del dolor 307.89 Dolor asociado a factores psicológicos y a una afección médica general	N	N	N	N		N
Abuso y dependencia del alcohol	N	N	N	N		N
Abuso y dependencia de anfetaminas	N	N	N	N		N

5	N	N	N	N	N	N
10						
15						
20	N	N		N	N	N
25						
30	N	N		N	N	N
35						
40	N	N		N	N	N
45	N	N		N	N	N
50	Abuso y dependencia de cannabis	Abuso y dependencia de cocaína	Abuso y dependencia de sust. inhaladas	Dependencia de nicotina	Abuso y dependencia de opiáceos	Abuso y dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos
55						
60						
65						

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	Fentermina	Metilfenidato
307.44 Hipersomnia relacionada con... (indicar trastorno del Eje I ó II)		
307.44 Hipersomnia primaria	N	N
307.45 Trastorno del sueño del ritmo circadiano	N	N
307.47 Disomnia SAI		N
307.47 Parasomnia SAI		N
780.59 Trastorno del sueño relacionado con la respiración	N	N
300.7 Trastorno corporal dismórfico		N
300.7 Hipocondría		N
300.81 Trastorno de somatización		N
300.81 Trastorno somatoforme SAI		N
Trastorno del dolor 307.89 Dolor asociado a factores psicológicos y a una afección médica general		N
Abuso y dependencia del alcohol		N
Abuso y dependencia de anfetaminas		N
Abuso y dependencia de cannabis	N	N
Abuso y dependencia de cocaína	N	N
Abuso y dependencia de sust. inhaladas		N
Dependencia de nicotina		N

5	
10	
15	N
20	
25	
30	C
35	
40	
45	Abuso y dependencia de opiáceos
50	Abuso y dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos
55	
60	
65	

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para predecir un resultado de un primer tratamiento basado en la información neurofisiológica obtenida de un sujeto escalando la información neurofisiológica para permitir compararla con la información neurofisiológica almacenada obtenida de una fuente de datos;

calcular al menos una variable indicadora de la información neurofisiológica; y

evaluar la al menos una variable indicadora con ayuda de al menos una regla para predecir el resultado del primer tratamiento antes de la administración real del primer tratamiento;

**caracterizado** porque el procedimiento comprende las etapas de:

identificar la al menos una variable indicadora cribando una base de datos de respuestas que comprende información neurofisiológica previa al tratamiento y la respuesta al primer tratamiento en forma de información neurofisiológica con el tratamiento activo de una pluralidad de sujetos;

identificar agrupaciones de información neurofisiológica previa al tratamiento asociada a sujetos que tienen respuestas similares al primer tratamiento en forma de información neurofisiológica con el tratamiento activo como parte de la etapa de cribado, identificando una región de un espacio multidimensional definida por un intervalo de valores de variables unitarias de tal forma que esté incluido en la región un número umbral de sujetos que tiene una respuesta común al primer tratamiento en forma de información neurofisiológica con el tratamiento activo; e identificar el intervalo de valores de variables unitarias que describen la región;

combinar el conjunto de variables unitarias que tienen valores compartidos por los sujetos de una agrupación para formar una multivariable y emplear la multivariable como la al menos una variable indicadora;

y en el que el procedimiento se realiza en un sujeto independientemente del diagnóstico conductual de una enfermedad mental, o de los datos conductuales del sujeto.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la información neurofisiológica comprende registros de electroencefalograma registrados por los electrodos colocados de acuerdo con el sistema internacional 10/20.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el número umbral es 80% por el que se incluye en la agrupación 80% de los sujetos que tienen una respuesta común al primer tratamiento.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que cada una de las respuestas similares incluye la puntuación de mejoría clínica global que se selecciona del conjunto constituido por un número entero en el intervalo [-1 a 3] de tal forma que "-1" indica efecto adverso de la entidad terapéutica, "0" indica sin mejoría, "1" indica mejoría mínima, "2" indica mejoría moderada y "3" indica ausencia completa de síntomas.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que cada una de las respuestas similares es una medición de la diferencia entre la información neurofisiológica con el tratamiento activo y una distribución de la información neurofisiológica de sujetos de referencia de la misma edad.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, que además incluye la etapa de incluir el resultado del primer tratamiento en un informe.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, que además incluye las etapas de aplicar una pluralidad de reglas asociadas a una pluralidad de variables indicadoras a la información neurológica de una primera fuente de datos; evaluar si las reglas indican un acuerdo sustancial con uno de una pluralidad de resultados después del primer tratamiento; y que incluye, en respuesta a una indicación así, el uno de una pluralidad de resultados después del primer tratamiento en un informe.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el primer tratamiento se especifica como respuesta a un diagnóstico tradicional de enfermedad mental.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el primer tratamiento está en un listado de tratamientos especificados en respuesta al diagnóstico tradicional de enfermedad mental por el que rápidamente se identifican los tratamientos eficaces del listado.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, que además incluye las etapas de comparar el resultado de aplicar al menos una regla a la información neurológica del sujeto a al menos un resultado esperado asociado a un segundo tratamiento, donde el segundo tratamiento no está en el listado de tratamientos basado en la información neurológica del sujeto; e identificar, en respuesta a la detección de una similitud entre el al menos un resultado esperado y el resultado, el segundo tratamiento como posible tratamiento en un informe.

## ES 2 329 452 T3

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es trastorno depresivo mayor y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por glutamina, fenilalanina, y tirosina.
12. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es factores psicológicos que afectan a una afección médica, asma atípico y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por glutamina, fenilalanina, tirosina, bupropión, parnato, moclobemida, fenelzina, selegilina, venlafaxina, carbamazapina, gabapentina, lamotrigina, ginko biloba, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, y pemolina.
13. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es de trastornos de ansiedad y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por gaba, glutamina, fenilalanina, tirosina, bupropión, citalopram, fluvoxamina, citalopramina, clomipramina, moclobemida, parnato, fenelzina, selegilina, carbamazapina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, guanfacina hcl, clonidina, atenolol, metoprolol, propranolol, litio, ginko biloba, kava kava, hierba de San Juan, amantadina, fototerapia a 10.000 lux, adderall, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, modafinilo, y pemolina.
14. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es de factores psicológicos que afectan a una afección médica, trastornos que habitualmente se diagnostican por vez primera durante la lactancia, en la niñez o en la adolescencia y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por gaba, glutamina, fenilalanina, tirosina, donepezilo, bupropión, citalopram, clomiprimina, doxepina, fluoxetina, fluvoxamina, moclobemida, parnato, fenelzina, selegilina, trazodona, venlafaxina, carbamazapina, difenilhidantoína, divalproex, gabapentina, lamotrigina, guanfacina hcl, clorazepato, diazapam, oxazepam, quazepam, atenolol, metoprolol, propranolol, litio, ginko biloba, kava kava, hierba de San Juan, silbtrimina, amantadina, fototerapia a 10.000 lux, adderall, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, modafinilo, y fentermina.
15. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es de trastornos alimentarios y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por gaba, glutamina, fenilalanina, tirosina, donepezilo, bupropión, moclobemida, parnato, fenelzina, selegilina, venlafaxina, carbamazapina, difenilhidantoína, divalproex, gabapentina, lamotrigina, diazapam, lorazepam, atenolol, metoprolol, propranolol, litio, ginko biloba, kava kava, hierba de San Juan, amantadina, fototerapia a 10.000 lux, zolipidem, adderall, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, modafinilo, pemolina, y fentermina.
16. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es de delirio, demencia y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por glutamina, fenilalanina, tirosina, donepezilo, amitriptilina, bupropión, fluxotina, moclobemida, parnato, fenelzina, selegilina, venlafaxina, carbamazapina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, atenolol, metoprolol, propranolol, litio, ginko biloba, silbtrimina, amantadina, fototerapia a 10.000 lux, zolipidem, adderall, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, modafinilo, pemolina, y fentermina.
17. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es trastornos de control de los impulsos sin otro tipo de clasificación y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por glutamina, fenilalanina, tirosina, donepezilo, bupropión, citalopram, clomiprimina, desipramina, moclobemida, nefazodona, parnato, fenelzina, selegilina, venlafaxina, carbamazapina, difenilhidantoína, divalproex, gabapentina, lamotrigina, guanfacina hcl, clonidina, atenolol, metoprolol, propranolol, ginko biloba, kava kava, silbtrimina, amantadina, fototerapia a 10.000 lux, adderall, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, y pemolina.
18. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es de trastornos del estado de ánimo y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por glutamina, fenilalanina, tirosina, moclobemida, parnato, fenelzina, selegilina, difenilhidantoína, lamotrigina, guanfacina hcl, clonidina, lorazepam, oxazepam, quazepam, temazepam, trizolam, atenolol, metoprolol, propranolol, ginko biloba, kava kava, hierba de San Juan, fototerapia a 10.000 lux, adderall, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, pemolina, y fentermina.
19. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es uno de los otros códigos y afecciones y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por gaba, glutamina, fenilalanina, tirosina, donepezilo, bupropión, citalopram, clomiprimina, fluvoxamina, moclobemida, notriptilina, parnato, fenelzina, selegilina, trazodona, venlafaxina, carbamazapina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, guanfacina hcl, clonidina, atenolol, metoprolol, propranolol, ginko biloba, kava kava, hierba de San Juan, amantadina, fototerapia a 10.000 lux, zolipidem, adderall, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, pemolina, y fentermina.
20. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es de trastornos de la personalidad y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por gaba, glutamina, fenilalanina, tirosina, donepezilo, bupropión, moclobemida, parnato, fenelzina, selegilina, venlafaxina, carbamazapina, difenilhidantoína, divalproex, gabapentina, lamotrigina, diazapam, atenolol, metoprolol, propranolol, litio, ginko biloba, kava kava, hierba de San Juan, fototerapia a 10.000 lux, adderall, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, pemolina, y fentermina.
21. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es trastorno de deseo sexual hipoactivo y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por bupropión, bupirrona, moclobemida, parnato, fenelzina, y selegilina.

## ES 2 329 452 T3

22. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es de trastornos del sueño y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por gaba, glutamina, fenilalanina, tirosina, donepezilo, bupropión, buspirona, citalopram, clomiprimina, desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, moclobemida, parnato, fenelzina, selegilina, sertralina, venlafaxina, carbamazapina, difenilhidantoína, divalproex, gabapentina, lamotrigina, guanfacina hcl, clonidina, atenolol, metoprolol, propranolol, litio, ginko biloba, kava kava, hierba de San Juan, silbtrimina, fototerapia a 10.000 lux, adderall, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, pemolina, y fentermina.

23. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es de trastornos somatoformes y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por gaba, glutamina, fenilalanina, tirosina, donepezilo, bupropión, citalopram, fluvoxamina, moclobemida, parnato, fenelzina, selegilina, carbamazapina, difenilhidantoína, divalproex, gabapentina, lamotrigina, atenolol, metoprolol, propranolol, ginko biloba, kava kava, hierba de San Juan, amantadina, fototerapia a 10.000 lux, zolipidem, adderall, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, modafinilo, pemolina, y fentermina.

24. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diagnóstico tradicional es de trastornos relacionados con sustancias y el segundo tratamiento se selecciona del grupo constituido por gaba, glutamina, fenilalanina, tirosina, donepezilo, fluvoxamina, moclobemida, parnato, fenelzina, selegilina, venlafaxina, carbamazapina, difenilhidantoína, divalproex, gabapentina, lamotrigina, guanfacina hcl, atenolol, metoprolol, propranolol, ginko biloba, kava kava, hierba de San Juan, silbtrimina, fototerapia a 1000 lux, adderall, dexedrina, metanfetamina, metilfenidato, y pemolina.

100	
Información indentificativa sobre el sujeto incluida la edad	105
Historia de casos e historia de tratamientos previos o enlaces a ellas	110
Información neurofisiológica inicial o anterior al tratamiento	115
Resultados con magnitud como por ejemplo puntuación en el CGI	120
Otras mediciones del resultado del tratamiento	125
Información neurofisiológica posterior al tratamiento	130
Pertenenencia a agrupaciones de la base de datos	135
Información adicional de interés incluyendo notas sobre los tratamientos y sus interacciones conocidas y similares	140
Reglas, variables indicadoras o resultados de aplicar las reglas	145
<b>BASE DE DATOS DE TRATAMIENTOS Y RESPUESTAS</b>	

FIGURA 1

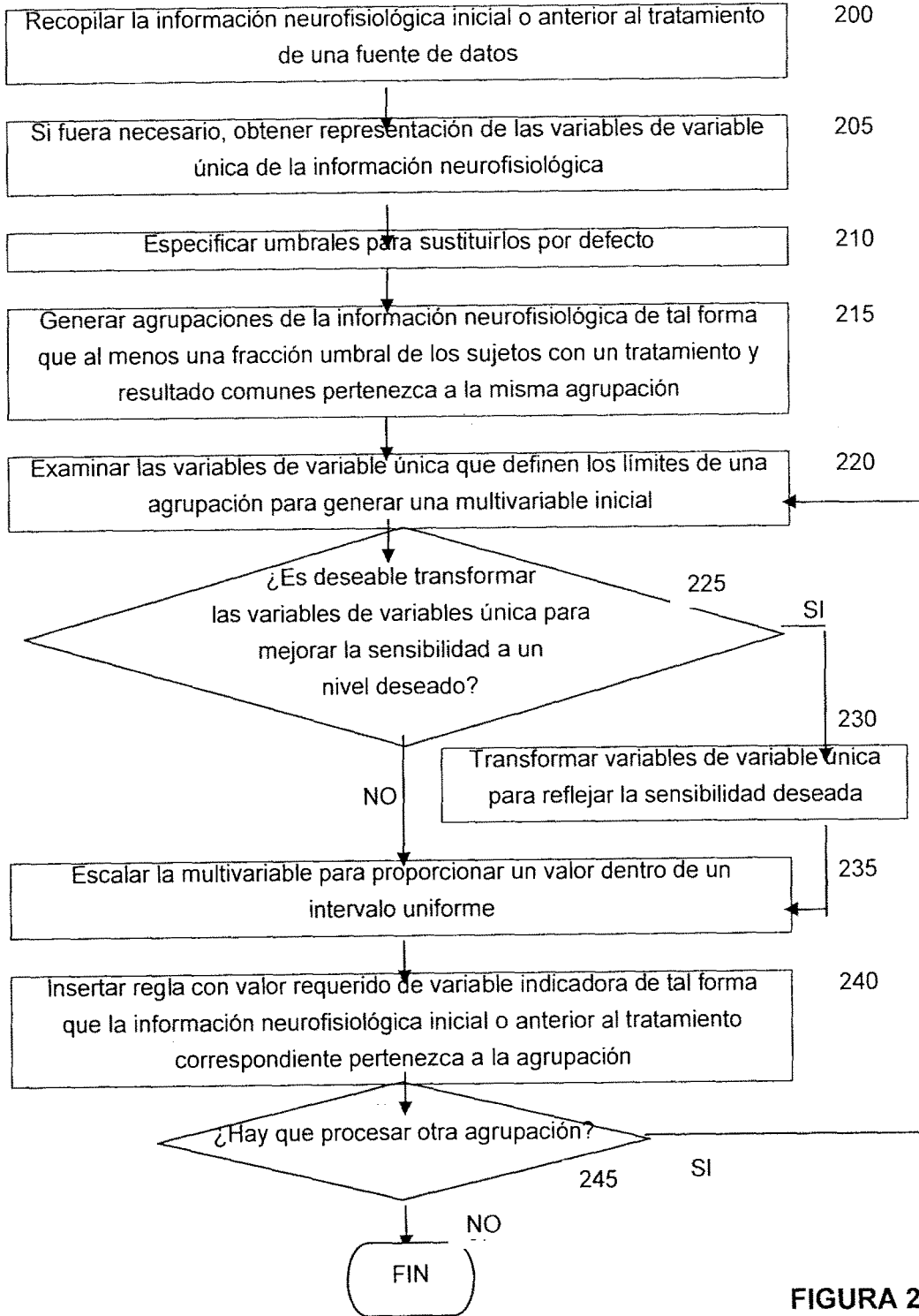


FIGURA 2

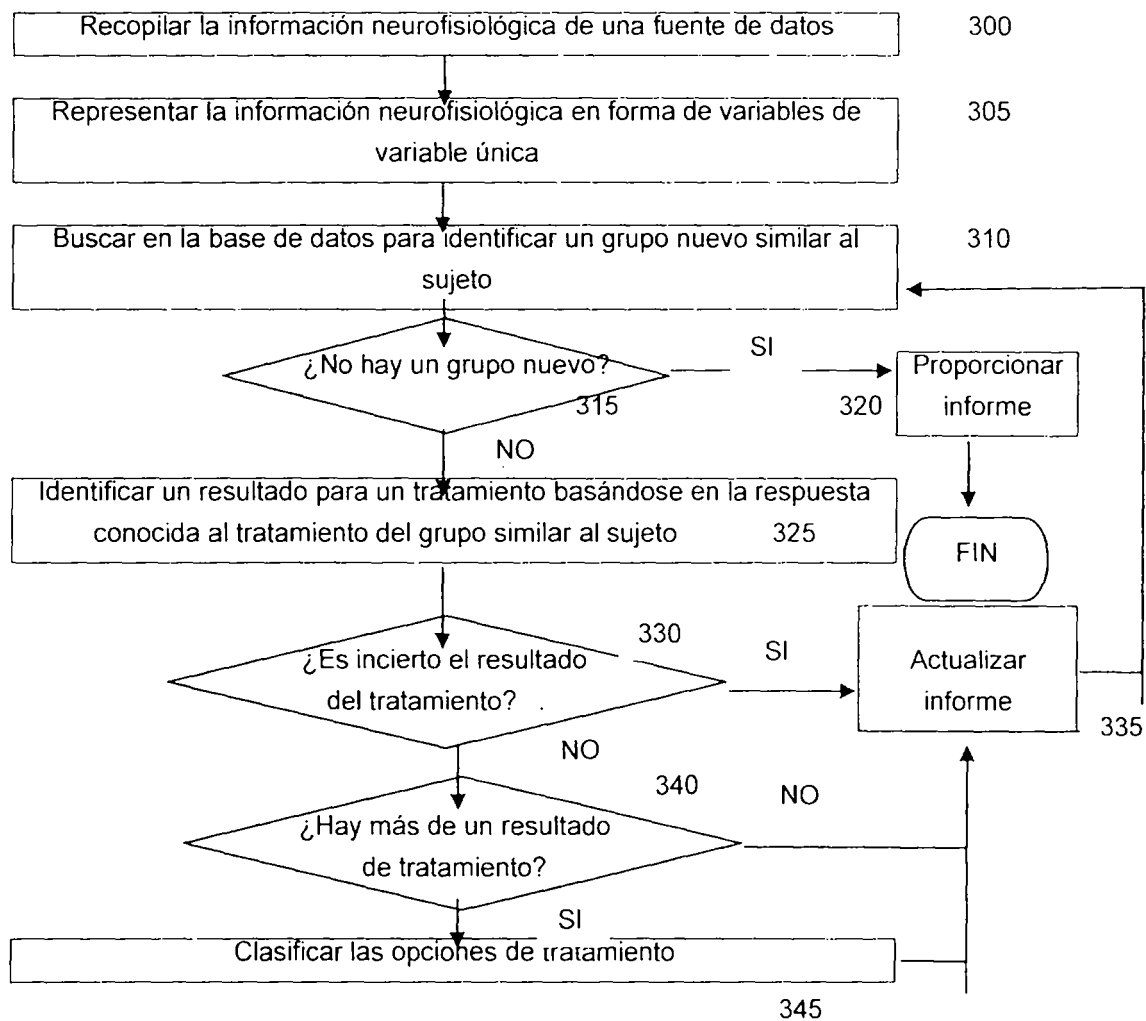


FIGURA 3

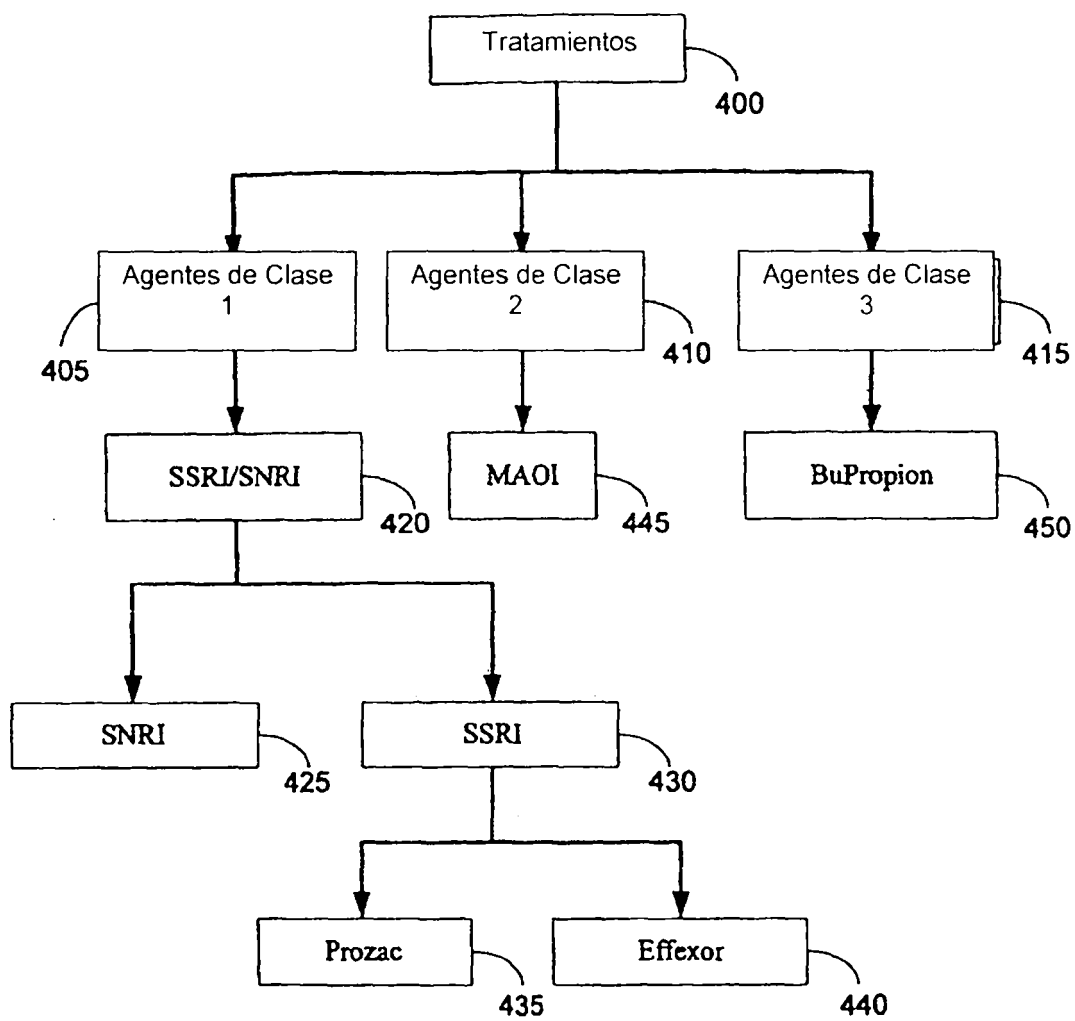


FIGURA 4

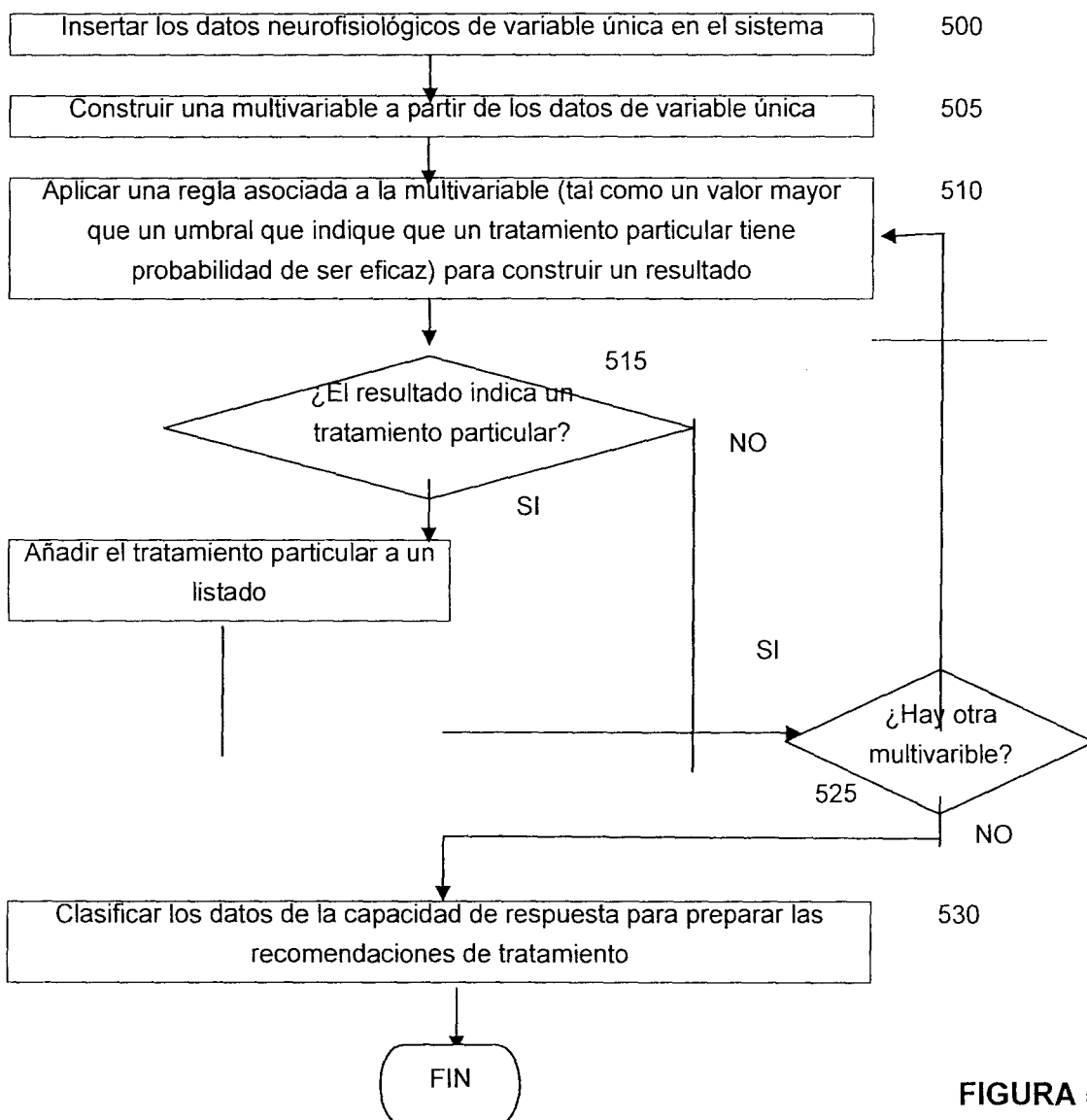


FIGURA 5

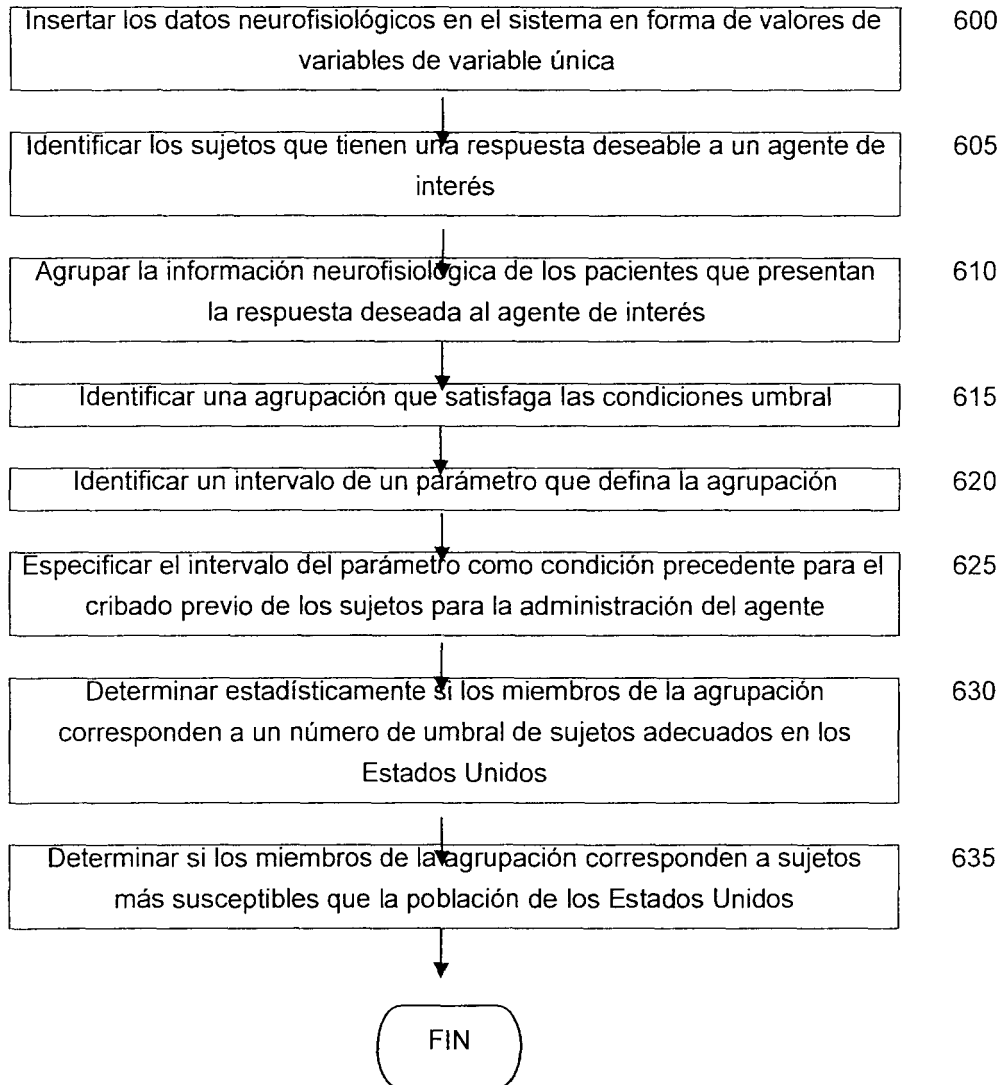


FIGURA 6

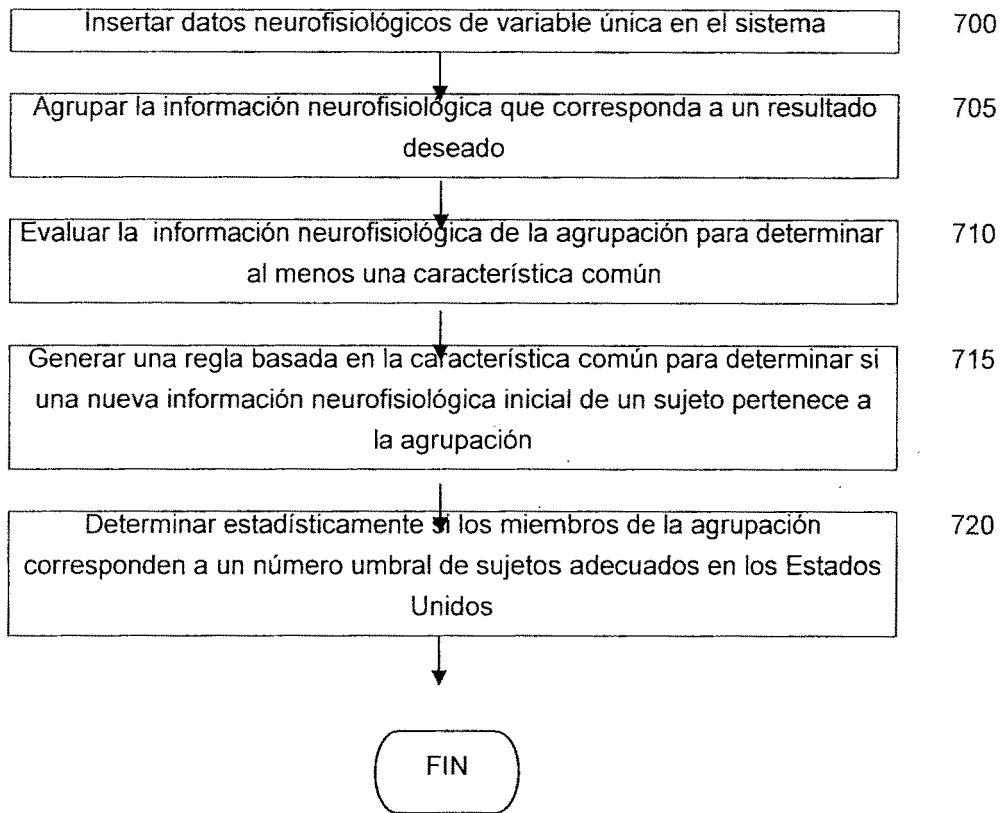


FIGURA 7

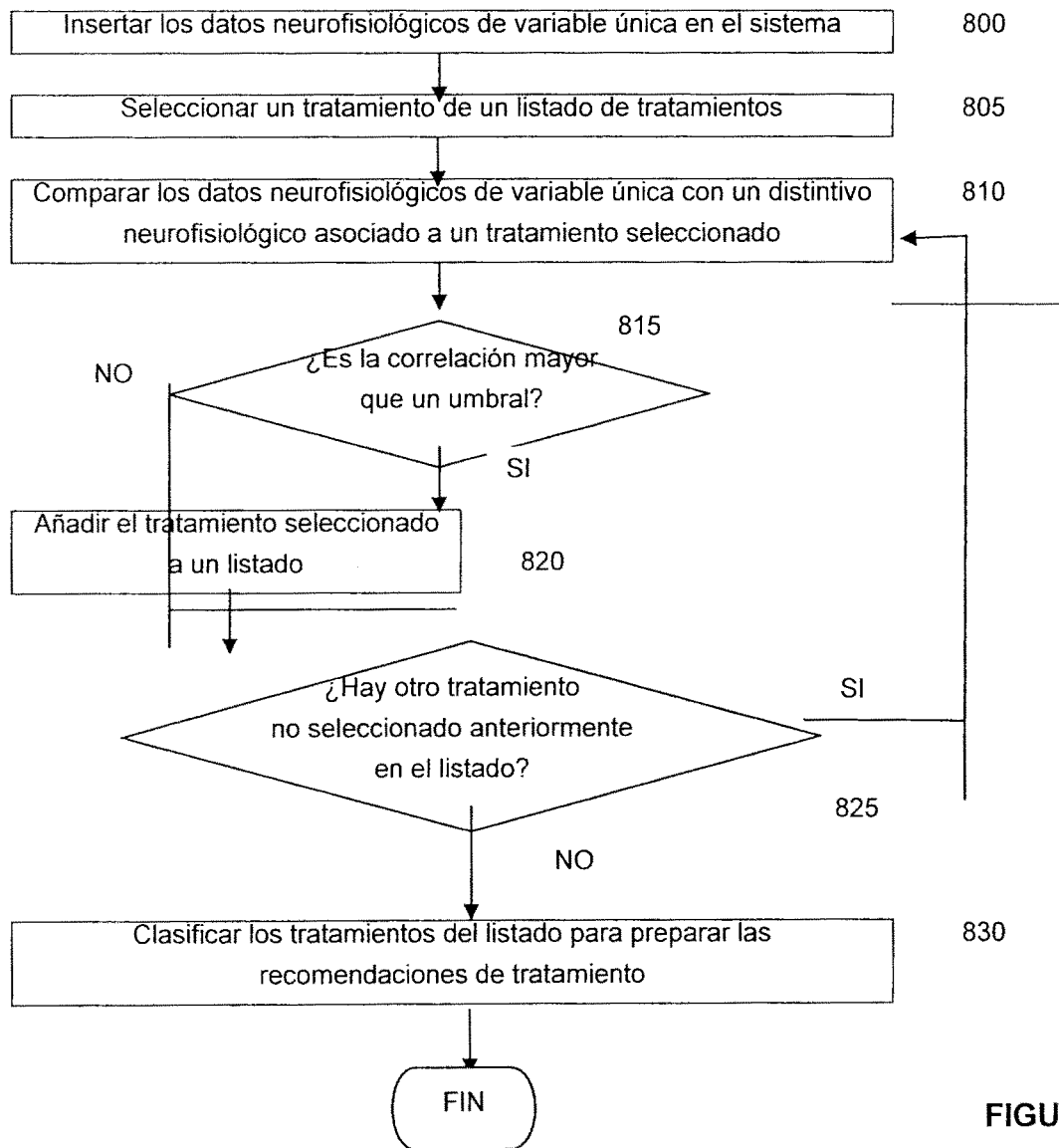


FIGURA 8

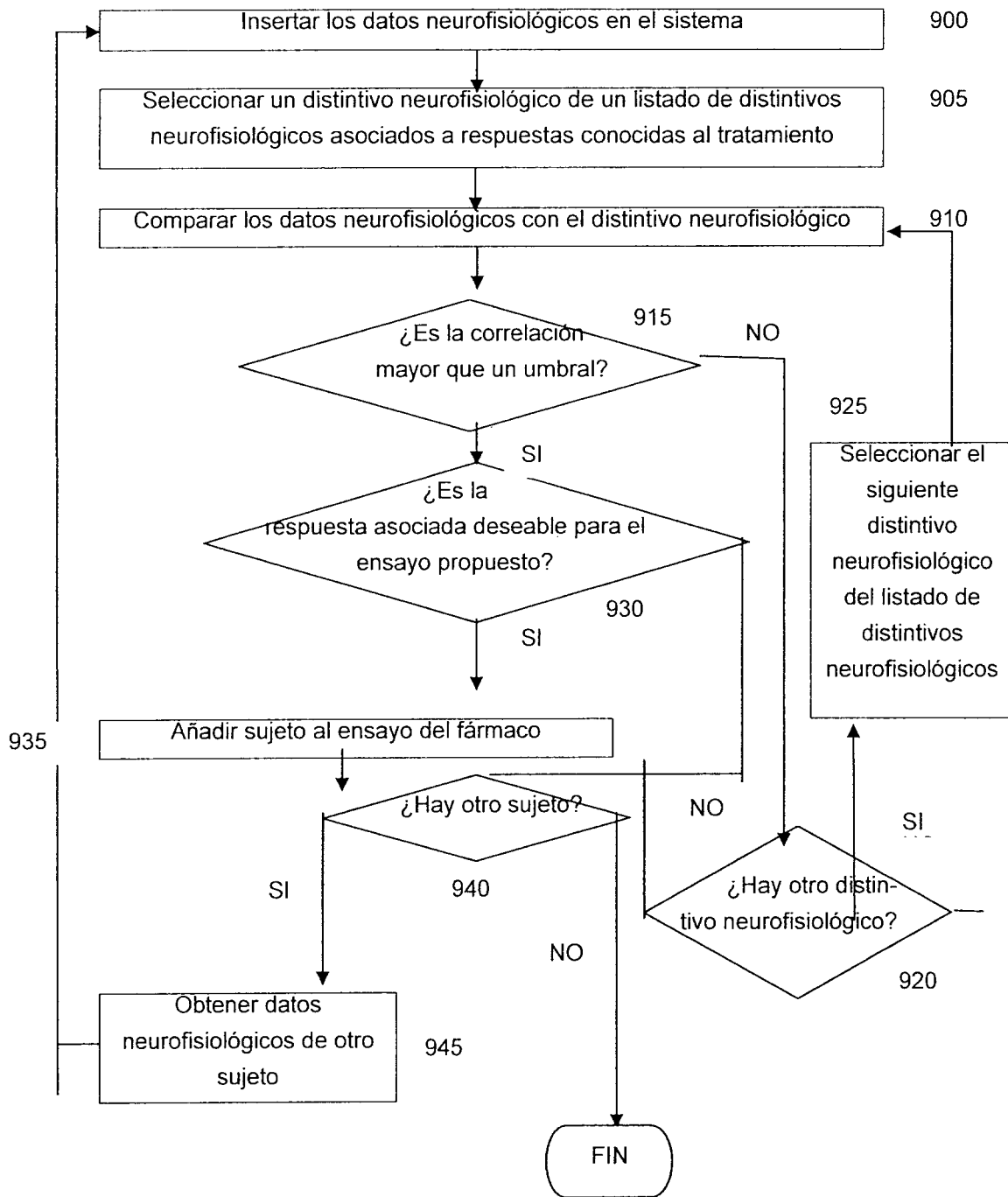


FIGURA 9

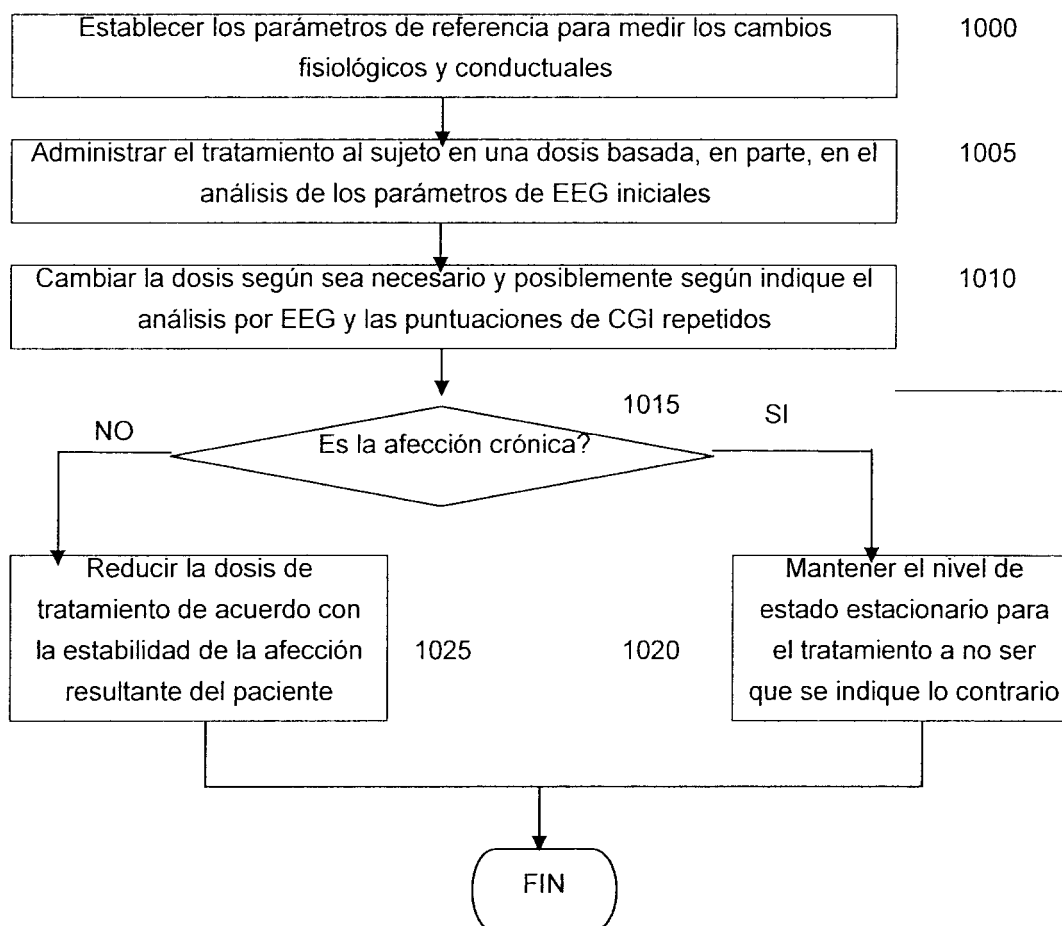


FIGURA 10

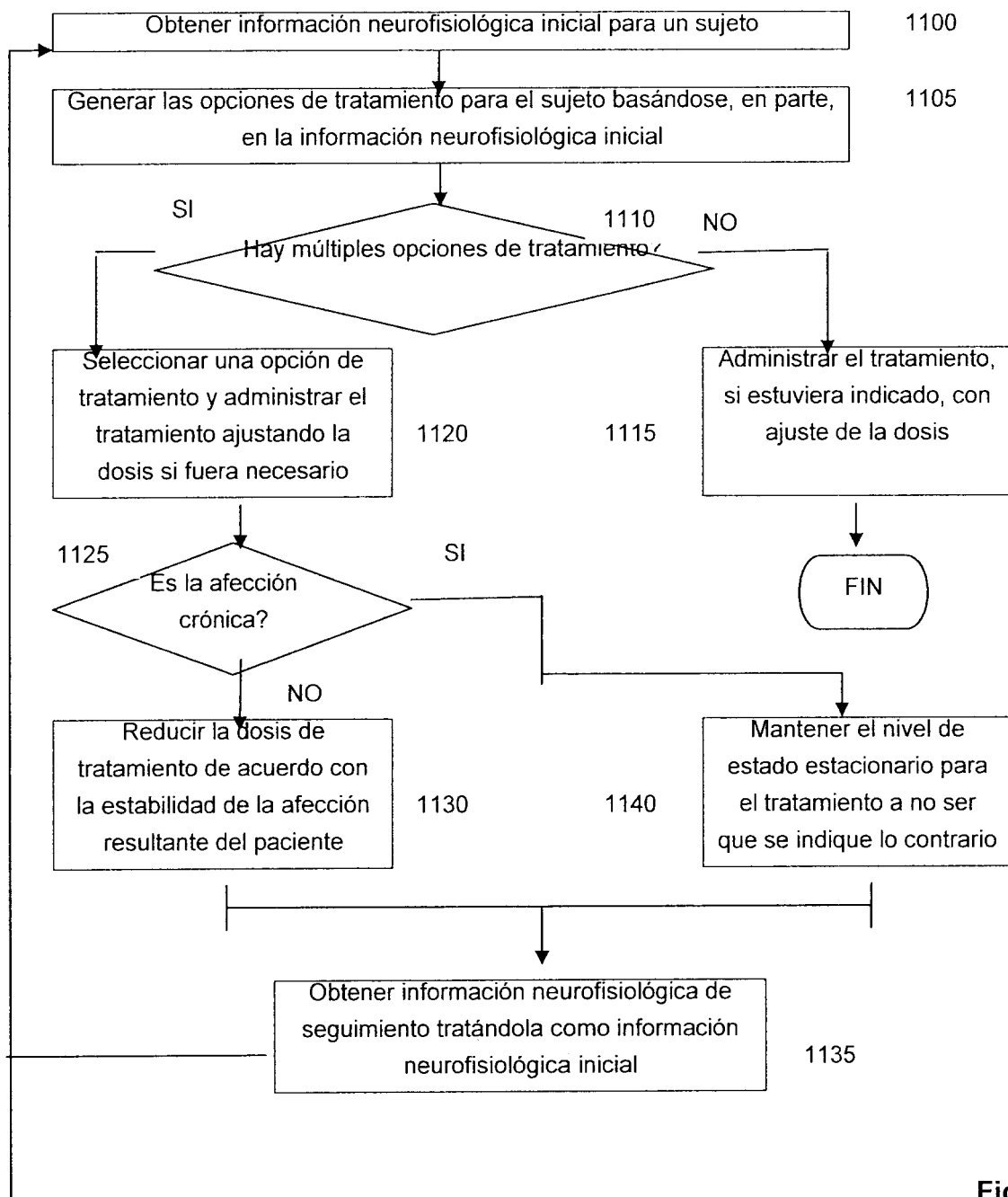


Figura 11

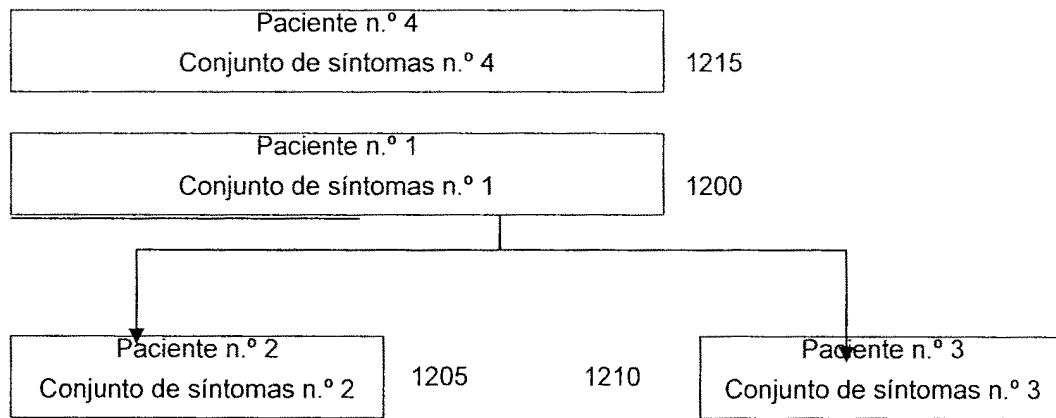


FIGURA 12

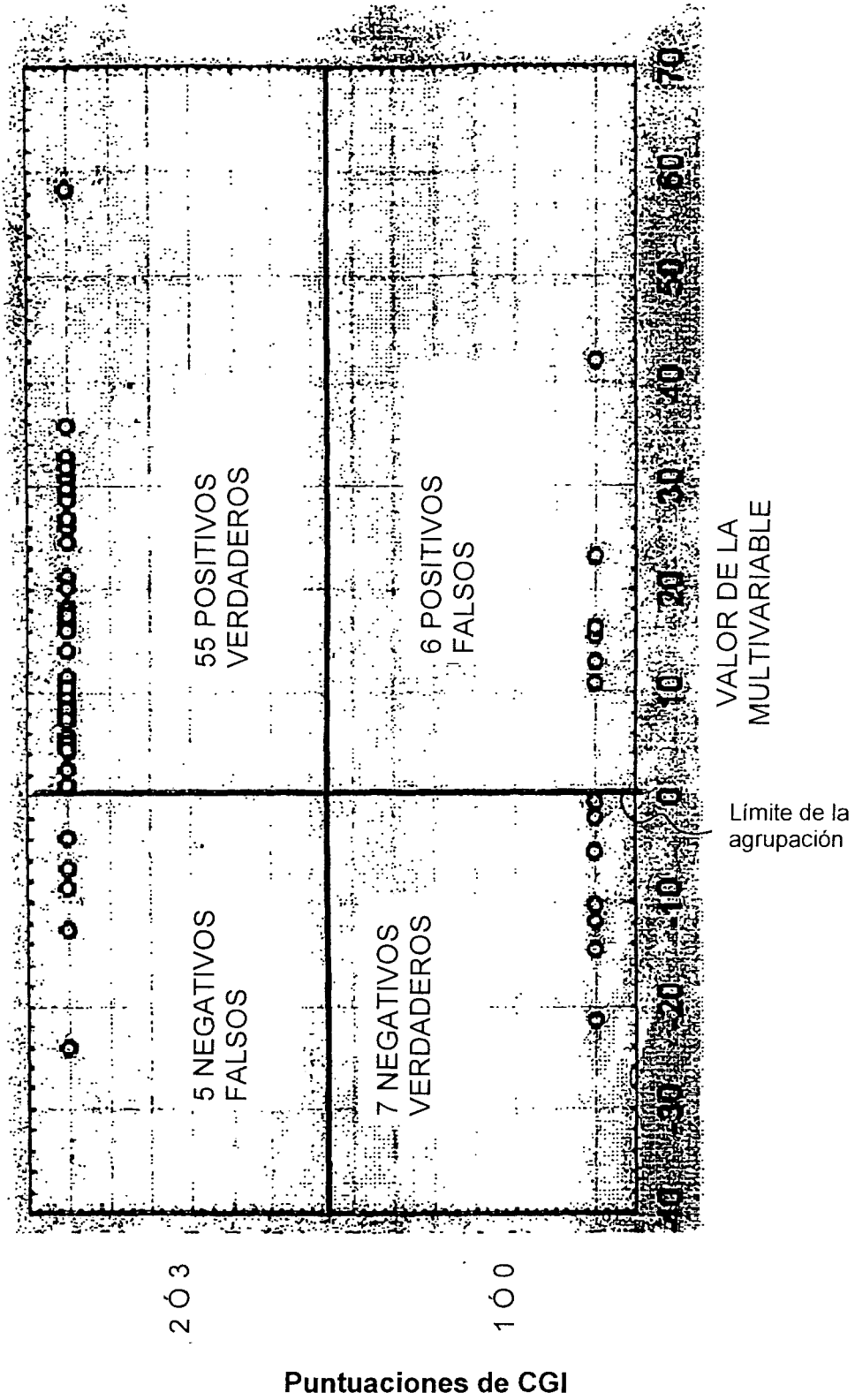


FIGURA 13

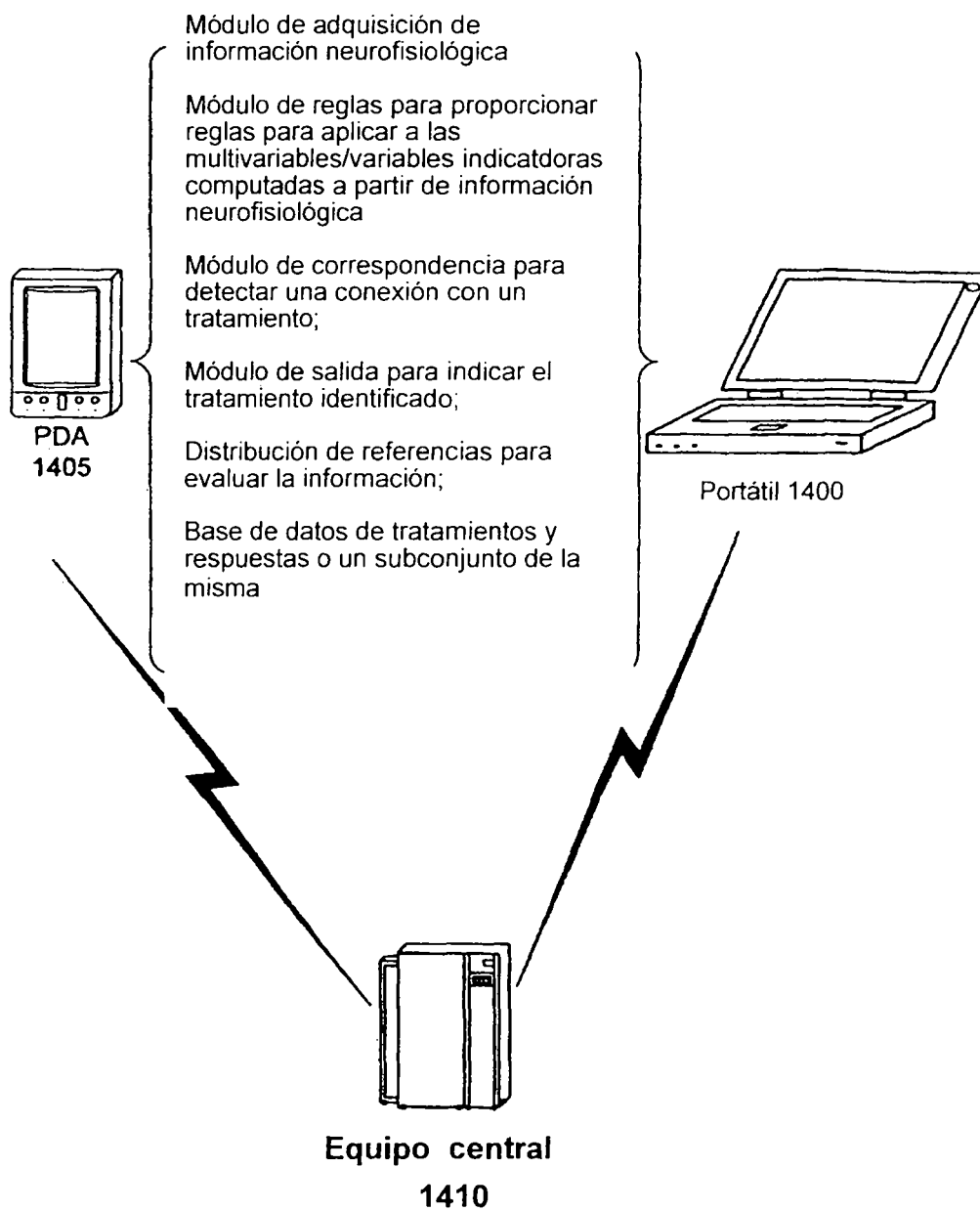


FIGURA 14

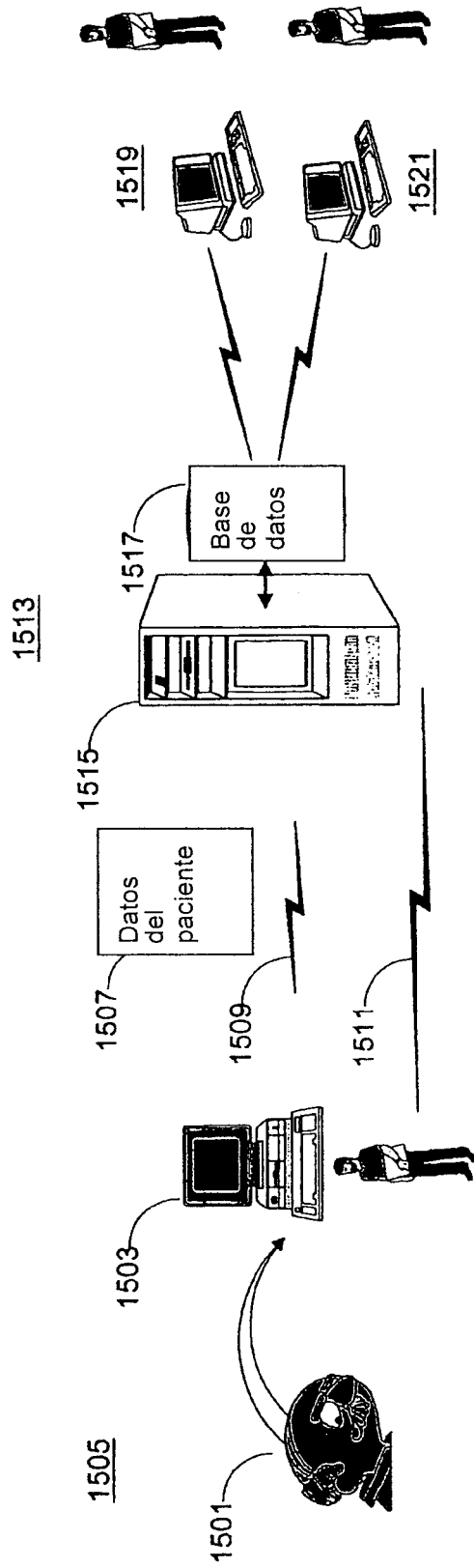


FIG. 15