



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

Síntomas básicos en la esquizofrenia, su estudio clínico y relevancia en investigación



Salvador Miret^{a,b,*}, Mar Fatjó-Vilas^{b,c}, Víctor Peralta^d y Lourdes Fañanás^{b,c}

^a Servei de Salut Mental, Psiquiatria i Addiccions, Hospital de Santa Maria, Institut de Recerca Biomèdica (IRB), Lleida, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, España

^c Departament de Biologia Animal, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB), Barcelona, España

^d Sección de Psiquiatría B, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 3 de mayo de 2015; aceptado el 29 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 13 de enero de 2016

PALABRAS CLAVE

Síntomas básicos;
Esquizofrenia;
Fase prodrómica;
Fenomenología;
Instrumentos

Resumen Los síntomas básicos consisten en sutiles molestias subclínicas, experimentadas subjetivamente por el paciente, principalmente referidas a la volición, la afectividad, el pensamiento y lenguaje, la percepción, la memoria, la acción motora, las funciones vegetativas centrales, el control de procesos cognitivos automáticos y la tolerancia al estrés. Descritos inicialmente por Huber, desde una aproximación fenomenológica, forman parte de las manifestaciones más precoces de la esquizofrenia, a lo largo de cuyo curso pueden adquirir diferente evolución. Su presentación durante la fase prodrómica de la enfermedad, para cuya evaluación han sido desarrollados diferentes instrumentos, constituye (junto con los criterios *ultra-high risk*) una de las 2 principales aproximaciones para su caracterización, lo que permite definir estados clínicos de riesgo para el desarrollo de psicosis. En la presente revisión se ofrece una visión actualizada del concepto de síntomas básicos, subrayando su potencial valor a la hora de establecer correlatos neurobiológicos de interés en la investigación etiopatogénica.

© 2015 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Basic symptoms;
Schizophrenia;
Prodromal phase;
Phenomenology;
Instruments

Basic symptoms in schizophrenia, their clinical study and relevance in research

Abstract Basic symptoms consist of subtle sub-clinical disturbances subjectively experienced by schizophrenia patients. These are mainly related to drive, affect, thinking and language, perception, memory, motor action, central vegetative functions, control of cognitive processes, and stress tolerance. Initially described by Huber, from a phenomenological approach, basic symptoms are part of the earliest features of schizophrenia, and they can evolve along the course of the disorder. Their assessment during the prodromal phase of the disease (together with ultra-high risk criteria) is one of the 2 main approaches that allow the definition of states of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: smiret@gss.scs.es (S. Miret).

clinical risk for the development of psychosis. The present review provides an updated view of the concept of basic symptoms, highlighting its potential value in establishing neurobiological correlates of interest in aetiopathogenic research.

© 2015 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El estudio de las fases tempranas de la esquizofrenia y el avance en la caracterización y conocimiento de la expresión clínica de dichos trastornos ya desde sus fases prodrómicas ha adquirido un creciente interés a lo largo de los últimos 20 años, con importantes implicaciones tanto a nivel de detección como de intervención precoz¹⁻¹¹.

La caracterización diagnóstica de la psicosis esquizofrénica se ha sustentado fundamentalmente en el estudio de su sintomatología clínica, y la descripción nuclear del trastorno ha convergido en una constelación sintomática centrada en los llamados síntomas positivos y negativos que, posteriormente y desde una aproximación dimensional, se extendería hacia la sintomatología desorganizada, afectiva, motora y cognitiva¹². Este hecho queda patente en los criterios operacionales adoptados en los diferentes sistemas diagnósticos surgidos en las últimas décadas. Baste referirnos, como ejemplo mas reciente y representativo, a los criterios DSM-5 para el trastorno¹³.

Probablemente, la razón más importante que subyace a este hecho es el que dicha sintomatología clínica permita establecer un *objeto* clínico de estudio. Analizar los motivos que han dado lugar a esta evolución sobrepasa el propósito de este artículo, pero, desde una cierta perspectiva histórica, no está de más recordar la observación de Cromwell¹⁴ acerca de que la psicopatología ha sido tradicionalmente descrita a partir de aquellas «desviaciones» de las normas y expectativas del sujeto con respecto a su grupo social. Así, en relación con su carácter más o menos disruptivo o «amenazante», podrían distinguirse manifestaciones «tolerables» –principalmente déficits conductuales– y manifestaciones «intolerables» –principalmente síntomas clínicos–. De hecho, la investigación desarrollada discurriría en este mismo sentido, centrándose fundamentalmente en las mencionadas manifestaciones «intolerables», mientras que aquellas otras más «sutiles» e «inofensivas» (como las alteraciones en el procesamiento de la información y los déficits cognitivos, entre otras) habrían sido notablemente subestimadas o ignoradas¹⁵, tendencia subsanada en los últimos años tanto en lo que concierne al estudio de los déficits cognitivos^{7,16,17} como a otros dominios sintomáticos, tales como los síntomas negativos¹⁸⁻²⁰ y su impacto sobre la funcionalidad^{7,12,21}.

Un razonamiento similar podría aplicarse al conjunto de manifestaciones presentes en las fases incipientes del trastorno, frecuentemente expresado por quejas o malestar psicológico de características relativamente inespecíficas e insidiosas²². En este sentido, la descripción de las manifestaciones prodrómicas de la enfermedad ha ido progresando desde los iniciales estudios retrospectivos en primeros episodios psicóticos^{23,24} hasta el establecimiento de criterios que

identificarían a los individuos con un elevado riesgo de transición a la psicosis, los llamados *estados mentales de alto riesgo* (*at-risk mental state*; *ultra-high risk* [UHR])²⁵, aproximación que en cierto modo ha presidido durante los últimos años la caracterización de dichos estadios.

No obstante, y particularmente si atendemos al orden de manifestaciones de carácter más subjetivo, una aproximación complementaria en la caracterización de la sintomatología prodrómica, a la vez que un importante cuerpo de investigación, procede del estudio de las experiencias subjetivas anómalas y, específicamente, del marco conceptual de los llamados *síntomas básicos*, desarrollado en el ámbito germánico por Gerd Huber y la escuela de Bonn^{26,27}. La aproximación fenomenológica que introducen estos autores contribuiría tanto a una mejor delimitación de los perfiles clínicos de mayor vulnerabilidad para el desarrollo de psicosis como al estudio de posibles correlaciones neurobiológicas subyacentes de interés fisiopatológico o etiológico.

El objetivo de la presente revisión es ofrecer una visión actualizada del concepto de los síntomas básicos y de su expresión y evaluación en la esquizofrenia, tomando en consideración la aportación que suponen desde la perspectiva fenomenológica. Por otro lado, se revisará el papel relevante que adquieren en la caracterización de la fase prodrómica del trastorno y su valor predictivo del desarrollo de enfermedad.

Un breve recorrido histórico

Puede atribuirse a Jaspers, al que seguirán otros miembros de la escuela de Heidelberg (Gruhle, Mayer-Gross, Schneider), el primer intento riguroso de descripción e investigación de las experiencias subjetivas del paciente. Jaspers, tomando las bases en la Fenomenología de Husserl, establece –«retornando a las cosas mismas»– su *método fenomenológico*. Su objetivo es captar intuitivamente la «esencia» del mundo subjetivo y vivencial del paciente –sin imponer un marco teórico previo–, que posteriormente habrá que «comprender» y «explicar». De este modo, el desarrollo de la Psicopatología fenomenológica, aunque frecuentemente infravalorada pese a su riqueza epistemológica, supone un método descriptivo de indudable interés en el estudio de las experiencias subjetivas y en la comprensión del sentido de la enfermedad, en este caso, esquizofrénica²⁸.

Es en esta tradición en la que se inscribe el estudio de las *experiencias subjetivas anómalas* de la esquizofrenia, aunque en cierto modo su alcance se solaparía y extendería también al de las experiencias anómalas del *self* (*Ichstörungen*). Estas, en su recorrido a través de los trabajos de

autores como Minkowsky o Blankenburg, han sido reconceptualizadas más recientemente como un aspecto nuclear del trastorno, como evidencian los planteamientos que implicarían una alteración de la autoconciencia prerreflexiva²⁹⁻³¹ o los que incluirían aspectos metacognitivos³².

Por otro lado, la actual distinción de las fases premórbida, prodrómica y psicótica de la esquizofrenia³³ toma sus orígenes en la atención que algunos autores prestaron en su momento a los síndromes precursores y a las manifestaciones iniciales del trastorno. A este respecto, cabe destacar la descripción de la «esquizofrenia incipiente» por parte de Conrad³⁴, y su intento de mostrar la conexión entre los diferentes fenómenos del vivenciar esquizofrénico, tanto en sus formas prodrómicas como en sus fases evolutivas posteriores.

Por su parte, la escuela fenomenológica de Bonn, liderada por Gerd Huber, aportará nociones fundamentales acerca de la caracterización de la sintomatología prodrómica de las psicosis^{35,36}. En esta misma línea cabe inscribir los trabajos de Gross, Süllwold³⁷ y Klosterkötter, así como, en menor medida, los de otros autores angloamericanos^{23,24}.

El modelo de los síntomas psicóticos básicos «próximos al sustrato» de Huber parte, sobre todo, de los estudios de cohortes en pacientes defectuales de larga evolución. Huber establece el concepto de «síntomas básicos», hipotéticamente «próximos al sustrato» neurobiológico (*Substratnahe Basissymptome*), como sigue²⁶:

«síntomas psicóticos presentes en pacientes esquizofrénicos como vivencias subjetivas primarias, que constituyen la base de los complejos síntomas psicóticos finales y que puede suponerse se encuentran más próximos al sustrato neurobiológico que aquellos. Son, pues, síntomas deficitarios, con carácter de queja por parte de los pacientes que desde el punto de vista fenomenológico coinciden ampliamente con síntomas premonitorios y prodromales prepsicóticos, y que en los estadios básicos reversibles y en el síndrome defectual puro irreversible son percibidos y expresados como deficiencias, carencias o trastornos»

Así, Huber subraya el carácter primario y, en buena parte, subjetivo de dichas manifestaciones, mientras que la conducta observable constituiría una respuesta secundaria y de afrontamiento a aquellas. Los estudios catamnésicos de Heidelberg y de Bonn permitirán esbozar las diferentes tipologías y posibilidades evolutivas de los síntomas básicos, así como determinar su ubicación estructural desde el punto de vista fenoménico^{26,36,38,39}.

Síntomas básicos en la esquizofrenia: concepto, caracterización y relaciones psicopatológicas

Los «síntomas básicos», conocidos también como *experiencias subjetivas anómalas* (puesto que no son observables externamente y hacen referencia a alteraciones no psicóticas de la experiencia), consisten en sutiles molestias subclínicas principalmente de la volición, la afectividad, el pensamiento, el lenguaje (habla), la percepción (corporal), la memoria, la psicomotricidad, las funciones vegetativas centrales, el control de procesos cognitivos automáticos y

la tolerancia al estrés^{27,40-42}. Por definición, son molestias experimentadas subjetivamente y, aunque a veces difíciles de describir, reconocidas como anómalas por el propio sujeto, lo que las distingue de los síntomas positivos y negativos.

Los síntomas básicos constituyen los más tempranos experimentados subjetivamente por el paciente. No obstante, pueden darse en todos los estadios de la enfermedad, ya sea como síndromes prepsicóticos, en la fase prodrómica del primer episodio psicótico, en los prodromos de las recaídas, en estados residuales o incluso durante el mismo episodio psicótico, aunque su evaluación y autoevaluación en este último supuesto se ve entorpecida por la prominencia de los propios síntomas⁴². Aunque potencialmente reversibles, constituirían un componente esencial de los estadios prodrómico y residual, y pueden considerarse como la expresión sintomática más inmediata del sustrato neurobiológico de la enfermedad. De ahí la denominación de «básicos» y su naturaleza esencial, sobre la que fluctuarían los síntomas psicóticos productivos^{40,43}.

Atendiendo a su concepto original, los síntomas tempranos de las psicosis evolucionarían en 3 formas o niveles de desarrollo^{40,42}:

- i. Nivel 1 o «inespecíficos». Molestias principalmente de la volición, del afecto y de la concentración y la memoria.
- ii. Nivel 2 o «específicos». Molestias cualitativamente diferentes, particularmente referidas al área del pensamiento, el lenguaje, la percepción corporal y la acción motora.
- iii. Nivel 3. Síntomas psicóticos como tales, incluyendo síntomas de primer rango *schneiderianos*.

Estos niveles de desarrollo, que se muestran potencialmente reversibles, evidencian a nivel psicopatológico la existencia de un *continuum*. Así, una determinada alucinación somática (nivel 3) podría revertir a una sensación cenestésica (nivel 2) y esta, a su vez, a una sensación somática inespecífica (nivel 1)⁴⁰.

La secuencia evolutiva global de los síntomas básicos es variable (fig. 1)^{40,42}. Tras la aparición de síntomas de nivel 1, estos tenderían a incrementar su número y severidad hasta la presentación de la sintomatología psicótica. No obstante, en algunas ocasiones, los síntomas básicos de nivel 1 o 2 podrían mejorar temporalmente o incluso remitir antes de alcanzar el umbral sintomático; estas fases sintomáticas sin conversión a la psicosis pueden remedar estadios prodrómicos, conocidos como *síndromes precursores* o *avanzados* (*outpost syndromes*) por el hecho de anunciar subsiguientes prodromos verdaderos³⁶. De hecho, estas primeras manifestaciones pueden anteceder a las primeras manifestaciones psicóticas alrededor de unos 10 años⁴⁰.

Por otro lado, la emergencia de síntomas de nivel 2 o su conversión a síntomas de nivel 3 podría ser desencadenada por situaciones cotidianas que sobrepasarían la ya de por sí vulnerable capacidad de procesamiento de la información; estos síntomas podrían compensarse mientras no excedan los recursos o estrategias personales del sujeto, por lo que pueden pasar desapercibidos para los demás. En caso contrario, el sujeto podría comenzar a mostrar conductas evitativas, de aislamiento, u otros déficits funcionales.

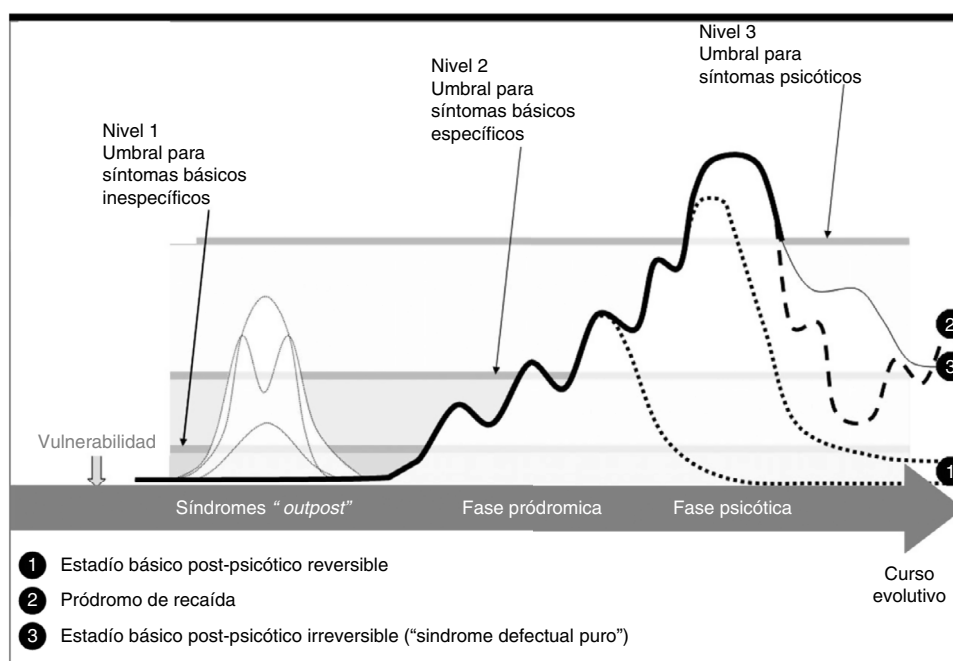


Figura 1 Modelo del concepto de síntomas básicos de Huber. Adaptada de Schultze-Lutter⁴² (2009).

Tras el primer episodio franco, los síntomas básicos podrían evolucionar en forma de 3 modalidades o *estadios básicos postsintomáticos*:

- i) Un estadio básico postsintomático reversible, caracterizado por una completa remisión de los síntomas básicos.
- ii) Un estadio pródrómico de recaída, que podría evolucionar a un segundo episodio desde un estadio asintomático o paucisintomático.
- iii) Un estadio básico postsintomático irreversible o *síndrome defectual puro*, con presencia de síntomas básicos de nivel 1 y 2, principalmente volitivos, afectivos, cognitivos y de tolerancia al estrés, con repercusión funcional.

El hecho de que pueda producirse un solapamiento, difícilmente distinguible en sentido estricto y desde el punto de vista fenomenológico, entre las manifestaciones de los 4 estadios descritos (síndromes precursores o avanzados, pródromos, estadio básico postsintomático reversible y síndrome defectual puro) llevó a los autores a hablar de estadios básicos *en sentido amplio*^{26,40}, en contraposición a los síntomas básicos *en sentido estricto* (síntomas básicos presentes tras una fase aguda y que remiten en el curso de unas semanas o meses).

Los síntomas básicos constituyen, por tanto, una parte integral de las psicosis, y su presentación puede darse a lo largo de las distintas fases de la enfermedad⁴², evidenciándose una considerable prevalencia de estos⁴⁴.

Se ha examinado su relación con diversos aspectos psicopatológicos del trastorno, entre ellos, las tipologías *schneideriana* y *bleuleriana*⁴⁵, la esquizofrenia positiva y negativa⁴⁶, diferentes déficits neuropsicológicos⁴⁷, distintas dimensiones psicopatológicas^{48,49}, la sintomatología

psicótica en diferentes fases de la enfermedad⁵⁰ o su estructura dimensional ya en la fase pródrómica⁵¹.

Aunque los síntomas básicos no serían exclusivos de la esquizofrenia y podrían presentarse en otros trastornos, tales como los cuadros afectivos^{44,52}, algunos de ellos, sobre todo los pertenecientes a la esfera cognitiva y perceptual, parecerían mostrar una mayor especificidad para el desarrollo de psicosis^{53,54}, aunque dicha especificidad ha sido relativizada en reanálisis posteriores⁵⁵.

Exploración e instrumentos de evaluación

Diferentes instrumentos han sido diseñados con objeto de evaluar la presencia de síntomas básicos, de los cuales la Escala de Bonn para la Evaluación de Síntomas Básicos (*Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen*; *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*)⁵⁶ y el Inventario Psicopatológico de Frankfurt (*Frankfurter Beschwerde-Fragebogen*; *Frankfurt Complaint Questionnaire*)³⁷ han sido los más ampliamente utilizados, también en nuestro entorno⁵⁷⁻⁵⁹. A modo de ejemplo, y para dar cuenta de su contenido y estructura, en la [tabla 1](#) se exponen algunos de los 98 ítems de los que consta la tercera versión del Inventario Psicopatológico de Frankfurt, los cuales pueden agruparse según una doble estructura, ya sea por escalas o por factores dimensionales^{37,58,60}.

Otros instrumentos, de menor uso, son la Escala de Intencionalidad (*IntentionalitätsSkala*, *Inska*)⁶¹, la Escala de Bienestar de Frankfurt (*Frankfurter BefindlichkeitsSkala*)⁶², o la Escala Autoaplicada de Günzburg para Síntomas Básicos (*Günzburger Selbstbeurteilungsskala für Basissymptome*)⁶³.

Por otro lado, en la genealogía y el progresivo desarrollo de instrumentos destinados a evaluar la sintomatología pródrómica de las psicosis cabe incluir aquellos que establecen

Tabla 1 Estructura y contenidos del Inventario Psicopatológico de Frankfurt versión 3

Estructura por escalas	Ejemplos de ítems
Pérdida de control, PC (8 ítems)	Ya no puedo precisar suficientemente lo que digo o hago
Percepción simple, PS (10 ítems)	Veo todo como lejano
Percepción compleja, P (10 ítems)	Ya no comprendo claramente lo que sucede a mi alrededor
Lenguaje, L (10 ítems)	Me cuesta mucho hablar o escribir frases largas
Cognición y pensamiento, CP (10 ítems)	Me cuesta un gran esfuerzo ordenar mis pensamientos
Memoria, ME (10 ítems)	Me sucede que ya no sé lo que dije o hice un momento antes
Motricidad, MO (10 ítems)	Los gestos de mi cara son distintos de los que quiero expresar
Pérdida de automatismos, PA (10 ítems)	Sin saber por qué, todo lo que no es habitual me intranquiliza
Anhedonia y angustia –depresión–, D (10 ítems)	Ya no puedo alegrarme de verdad por nada
Sobreestimulación sensorial, I (10 ítems)	Soy incapaz de distinguir los ruidos y oigo todo como mezclado
Estructura por factores	
Trastornos cognitivos centrales (pérdida de la automatización)	Cuando me hablan frases demasiado largas, me resulta especialmente difícil entender su significado
F1 (11 ítems)	
Percepción y motricidad	Me parece que las caras de las personas tienen un aspecto raro y desencajado
F2 (15 ítems)	
Depresividad	Tengo miedo de casi todas las cosas que me esperan a lo largo del día
F3 (14 ítems)	
Sobreestimulación interna y externa (hipervigilancia, confusión)	Cuando la gente habla o se mueve a mi alrededor, me molesta y tengo que aislarme o marcharme para recuperar mi equilibrio interior
F4 (9 ítems)	
Valoración	
Proporciona una puntuación por ítems, por escalas, total y por factores. Las puntuaciones directas pueden transformarse en puntuaciones percentiles, las cuales pueden interpretarse en función de la vulnerabilidad a la esquizofrenia. Los ítems son valorados desde una doble perspectiva:	
Frecuencia de presentación: no/a veces/frecuentemente/siempre.	
Grado de molestia o distrés: nada/poco/bastante/mucho.	
Fuente: Versión española del inventario, de Peralta y Cuesta ⁵⁹ (2003).	

sus criterios a partir de la presencia –en su totalidad o parcialmente– de determinados síntomas básicos, como se detallará a continuación⁶⁴.

Los síntomas básicos en la fase prodrómica y su estudio como predictores de riesgo para el desarrollo de psicosis

Como se ha apuntado anteriormente, 2 aproximaciones han presidido la investigación acerca de la caracterización de las manifestaciones prodrómicas de la esquizofrenia: la de los UHR y la de los síntomas básicos⁶⁵.

Resumidamente, los ampliamente extendidos criterios UHR, que pretenderían definir aquellos estados prodrómicos que a nivel sintomático conferirían un riesgo inminente de transición a psicosis, incluirían 3 tipos de situaciones: i) síntomas psicóticos atenuados (*attenuated psychotic symptoms*); ii) síntomas psicóticos breves intermitentes (*brief limited intermittent psychotic symptoms*), y iii) riesgo genético junto con deterioro en el funcionamiento psicosocial (*genetic risk and deterioration syndrome*)²².

La aplicación de dichos criterios y la estimación de su potencial valor predictivo en relación con el desarrollo del trastorno⁶⁶ podría aplicarse análogamente en la

caracterización de la fase prodrómica establecida a partir de la presencia de síntomas básicos que, como se ha dicho, constituye la otra aproximación principal. Bajo este mismo razonamiento se podría estimar, asimismo, el correspondiente riesgo de transición al trastorno^{64,66}.

A este respecto, en el presente apartado se ha revisado la literatura existente acerca de aquellos instrumentos que, como criterio de selección de estos, atiendan a los siguientes criterios: i) que su constructo incluya, en su totalidad o parcialmente, la evaluación de ítems relativos a la presencia de síntomas básicos, y ii) que hayan sido aplicados en estudios en los cuales se haya estimado el riesgo de conversión a psicosis.

En la [tabla 2](#) se reflejan los datos más relevantes obtenidos de la aplicación de dichos instrumentos en diferentes estudios desarrollados a lo largo de los últimos años^{64,66}.

De forma global, las tasas de conversión a la psicosis en cohortes de pacientes identificados como de riesgo para desarrollar psicosis oscilan en un rango del 10-50% aproximadamente, a lo largo de períodos de seguimiento que van desde los 6 meses a los 10 años⁶⁴. En una reciente revisión sistemática llevada a cabo sobre estudios prospectivos para determinar la validez predictiva de los criterios prodrómicos para la identificación de individuos con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia⁶⁶, se concluye una sensibilidad

Tabla 2 Principales instrumentos y estudios desarrollados a partir de la inclusión de criterios de síntomas básicos en la evaluación de la sintomatología prodrómica y estimaciones del riesgo de conversión a psicosis

Criterio/aproximación	Instrumento, proyecto/estudio	Descripción del instrumento y características principales	Resultados de los principales estudios: riesgo de conversión a psicosis		Referencias
			Instrumento, proyecto/estudio	Tasas/periodo de seguimiento	
Síntomas básicos	BSABS (Gross et al., 1987) ⁵⁶	Escala heteroaplicada	BSABS	70%/9,6 años	Klosterkötter et al., 2001 ⁵³
	CER	Estructura en 6 subescalas referidas a 5 categorías principales de síntomas básicos: - Déficits dinámicos (A + B) - Alteraciones cognitivas (C) - Experiencias cenestésicas (D) - Disfunción neurovegetativa central (E) - Conducta autoprotectora (F)	CER		
			BSABS (+ SIPS) EPOS	19,9%/18 meses	Ruhrmann et al., 2010 ⁶⁷
			BSABS (+ SIPS/SOPS) DUPS	15,6%/24 meses	Ziermans et al., 2011 ⁶⁸
	SPI-A	Desarrollado a partir de <i>clúster-análisis</i> de los resultados obtenidos en sujetos en fase prodrómica del CER y pacientes en remisión	SPI-A	34,9%/20,6 meses	Schultze-Lutter et al., 2007 ⁵⁴
	(Schultze-Lutter et al., 2004 ⁶⁹ ; Schultze-Lutter et al., 2007 ⁷⁰)	Estructura en 6 subescalas: - Alteraciones afectivas dinámicas - Problemas cognitivo-atencionales - Alteraciones cognitivas específicas - Alteraciones de la experiencia del <i>self</i> - Alteraciones de la percepción corporal - Alteraciones perceptivas	Early Recognition and Intervention Centre (Colonia, FETZ)		
	CER		SPI-A (+ SIPS/SOPS) Early Recognition and Intervention Centre (Colonia, FETZ)	29%/3 años	Huang et al., 2007 ⁷¹
			SPI-A (+ SOPS) Early Recognition and Intervention Centre (Colonia, FETZ)	41%/5,1 años	Koethe et al., 2009 ⁷²
			SPI-A (+ SIPS) Early Recognition and Intervention Centre (Munich, FETZ)	45%/4 años	Koutsouleris et al., 2009 ⁷³
	SPI-CY (Koch et al., 2010 ⁷⁴ ; Schultze-Lutter et al., 2012 ⁷⁵)	Desarrollado a partir del SPI-A, considerando la expresión de la sintomatología en la infancia y observaciones clínicas parentales	-	-	Fux et al., 2013 ⁷⁶
	Universidad de Heidelberg				

Tabla 2 (continuación)

Criterio/aproximación	Instrumento, proyecto/estudio	Descripción del instrumento y características principales	Resultados de los principales estudios: riesgo de conversión a psicosis		Referencias
			Instrumento, proyecto/estudio	Tasas/periodo de seguimiento	
Síntomas básicos + UHR	ESI (Mass et al., 2000 ⁷⁷)	Escala autoadministrada, de 40 ítems Desarrollada a partir de la BSABS, el FCQ y el SPQ	ESI (+ BSABS/SIPS)	20,3%/3 años	Niessen et al., 2010 ⁷⁸
	Hospital Universitario Hamburg-Eppendorf ERlraos	Desarrollado a partir de los 10 ítems COPER de la BSABS junto con hallazgos del IRAOS, SIPS, CAARMS y otros Estructura en 2 pasos: - Entrevista de <i>screening</i> con un punto de corte preestablecido (17 ítems) - Listado de síntomas de psicosis incipiente (110 ítems)	ERlraos	22,2%/18 meses	Hurlemann et al., 2008 ⁸⁰
	(Maurer et al., 2006 ⁷⁹)		GRNS		
	Mannheim	Escala de 46 ítems, de uso en individuos que acuden para asistencia psiquiátrica Desarrollada a partir de síntomas prodrómicos descritos en la literatura (DSM-III-R, ABC study) Relación con: - BSLRP (Asston et al., 2002 ⁸³) - SSP (Müller et al., 2010 ⁸⁴)	ERlraos	40,3%/32 meses	Bodatsch et al., 2011 ⁸¹
	GRNS BSIP		GRNS BSIP (+ criterios ARMS)	34%/25 meses	Borgwardt et al., 2007 ⁸⁵
	(Riecher-Rössler et al., 2007 ⁸²)	FEPSY-study - BSLRP (Asston et al., 2002 ⁸³) - SSP (Müller et al., 2010 ⁸⁴)	FEPSY-study		
	FEPSY-study		BSIP (+ criterios ARMS) FEPSY-study	34%/5,4 años	Riecher-Rössler et al., 2009 ⁸⁶
	PROD-screen (Heinimaa et al., 2003 ⁸⁸)	Escala de 29 ítems, auto o heteroaplicada Desarrollada a partir de la BSABS, el IRAOS y la SIPS	BSIP (+ criterios ARMS) FEPSY-study -	28,6%/6 años -	Gschwandtner et al., 2009 ⁸⁷

ARMS: *at-risk mental state*; BSABS: *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*; BSIP: *Basel Screening Instrument for Psychosis*; BSLRP: *Basel Screening List for Risk of Psychosis*; CAARMS: *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States*; CER: *Cologne Early Recognition*; COPER: síntomas básicos Cognitivo-PERceptuales; DUPS: *Dutch Prediction of Psychosis Study*; EPOS: *European Prediction of Psychosis Study*; ERlraos: *Early Recognition Inventory for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia*; ESI: *Eppendorf Schizophrenia Inventory*; FCQ: *Frankfurt Complaint Questionnaire*; FEPSY: *Früherkennung von Psychosen (The Basel early-detection-of-psychosis)*; FETZ: *Früh-Erkennungs-Therapie-Zentrum für psychische Krisen (Early Recognition and Intervention Centre for Mental Crises)*; GRNS: *German Research Network on Schizophrenia*; IRAOS: *Interview for the Retrospective Assessment of the Onset and course of Schizophrenia and other psychosis*; PROD-screen: *Prodromal Screening Symptoms of Psychosis Questionnaire*; SIPS: *Structured Interview for Prodromal Symptoms*; SOPS: *Scale of Prodromal Symptoms*; SPI-A: *Schizophrenia Prediction Instrument-Adult version*; SPI-CY: *Schizophrenia Prediction Instrument-Child and Youth version*; SPQ: *Schizotypal Personality Questionnaire*; SSP: *Self-Screen Prodrome*; UHR: *ultra-high risk*.

Se distinguen aquellos instrumentos y estudios desarrollados a partir del uso exclusivo de síntomas básicos, de aquellos que, en su composición, contienen además criterios de *ultra-high risk*.

Tabla 3 Síntomas básicos incluidos en los criterios de riesgo COPER/COGDIS

Síntomas básicos <i>CO</i> gnitivo- <i>PER</i> ceptuales (<i>COPER</i>)	Síntomas básicos <i>CO</i> gnitive <i>DIS</i> turbances (<i>COGDIS</i>)
Interferencia del pensamiento	Incapacidad de dividir la atención
Perseveración del pensamiento	Interferencia del pensamiento
Presión del pensamiento	Presión del pensamiento
Bloqueo del pensamiento	Bloqueo del pensamiento
Alteración del habla receptiva	Alteración del habla receptiva
Capacidad disminuida de la discriminación entre ideas/percepción, fantasías/recuerdos	Alteración del habla expresiva
Ideas de referencia inestables	Ideas de referencia inestables
Desrealización	Alteraciones del pensamiento abstracto
Alteraciones de la percepción visual (excluyendo hipersensibilidad a la luz o visión borrosa)	Atracción de la atención por detalles del campo visual
Alteraciones de la percepción auditiva (excluyendo hipersensibilidad a sonidos)	
Criterio: Presencia de al menos uno de los 10 síntomas básicos mencionados con una puntuación SPI-A ≥ 3 dentro de los 3 últimos meses y con un inicio ≥ 12 meses	Criterio: Presencia de al menos 2 de los 9 síntomas básicos mencionados con una puntuación SPI-A ≥ 3 dentro de los 3 últimos meses

SPI-A: *Schizophrenia Prediction Instrument-Adult version*.

del 0,81 (IC 95% 0,76-0,85) y una especificidad del 0,67 (IC 95% 0,64-0,70) para los criterios UHR. Cuando se aplican criterios de síntomas básicos, se obtiene una sensibilidad del 0,98 (IC 95% 0,91-1,00) y una especificidad del 0,59 (IC 95% 0,48-0,70), con un valor predictivo positivo del 0,70 y un valor predictivo negativo del 0,96. Estas últimas cifras corresponden al estudio desarrollado por el *Cologne Early Recognition Project*, a partir de la evaluación de síntomas básicos mediante la Escala de Bonn para la Evaluación de Síntomas Básicos (con un punto de corte determinado por la presencia de al menos uno de los 66 síntomas básicos seleccionados), donde de los 160 individuos susceptibles de estar en la fase prodrómica, un 49,4% desarrollaron esquizofrenia a lo largo de un seguimiento de 9,6 años, mientras que la ausencia de dichos síntomas excluyó el subsiguiente desarrollo del trastorno en un 96% de ellos^{53,89}.

A partir de estos mismos hallazgos y de otros 2 puntos de corte, se delimitaron 2 subsets, que presentan cierto solapamiento, compuestos por los síntomas básicos que mostraron mayor valor predictivo^{53,54}. Como se muestra en la *tabla 3*, dichos criterios de riesgo estarían constituidos por:

- Criterios de riesgo de síntomas básicos *cognitivo-perceptuales*: consistentes en 10 síntomas básicos, relativos a alteraciones de predominio cognitivo-perceptual, con una sensibilidad del 0,87 y una especificidad del 0,54. Dichos criterios fueron incluidos en el *Early Initial Prodromal State* del *German Research Network Schizophrenia*⁹⁰.
- Criterios de alto riesgo relativos a alteraciones cognitivas, *cognitive disturbances*: compuesto por los 9 síntomas básicos cognitivos con mayor valor predictivo, que se incluyeron en el *European Prediction Of Psychosis Study*⁹¹, cuya sensibilidad y especificidad se sitúan entorno a un 0,67 y un 0,83, respectivamente.

En cualquier caso, y más allá del debate suscitado acerca de si la delimitación de estos perfiles de riesgo pudiera considerarse o no como una categoría diagnóstica a tener en

cuenta en el DSM-5 o en futuras clasificaciones, lo cierto es que la progresión de los estudios más recientes ha ido en la dirección de integrar ambas aproximaciones. Como se representa en la *figura 2*, la emergencia de los síntomas contemplados por los criterios UHR y la de los propios síntomas básicos convergían en la fase prodrómica, si bien estos últimos referidos a su fase más temprana. En consecuencia, la tendencia ha sido la de incluir ambos criterios, que comprenderían las 3 condiciones ya mencionadas de los UHR (síntomas psicóticos atenuados, síntomas psicóticos breves intermitentes y riesgo genético junto con deterioro en el funcionamiento psicosocial), a la vez que la de los síntomas básicos y otros ciertos síntomas prodrómicos inespecíficos (*unspecified prodromal symptoms*). Este constructo permitiría así establecer los criterios que determinarían estados clínicos de alto riesgo para la psicosis (*psychosis high-risk state*)⁹².

Aunque las estimaciones epidemiológicas en población general requerirían aún de más investigaciones, un hecho constatable en la población con potencial sintomatología prodrómica es el del incremento de riesgo para padecer una psicosis en un relativo corto período de tiempo, si bien en porcentajes que no suelen ir más allá del 40%; así, dicho riesgo de transición en población con individuos de alto riesgo se situaría, según un reciente metaanálisis, en valores del 17,7% a los 6 meses, del 21,7% al año, del 29,1% a los 2 años y del 35,8% a los 3 años de seguimiento⁹⁵. Específicamente, en este mismo metaanálisis se concluye que el riesgo medio de transición a la psicosis establecido a partir de criterios de síntomas básicos se sitúa en un 48,5% (IC 95% 41,9-55,9).

De ahí que los estudios que actualmente se mostrarían más prometedores serían aquellos que planteen el uso combinado y refinado de criterios^{53,67,68}. Así, la presencia simultánea de UHR y alteraciones cognitivas parecería ir asociada a un mayor riesgo de transición a la psicosis, introduciendo un modelo predictivo en 2 estadios de riesgo –temprano y tardío–⁶⁷. En este sentido, los datos reportados

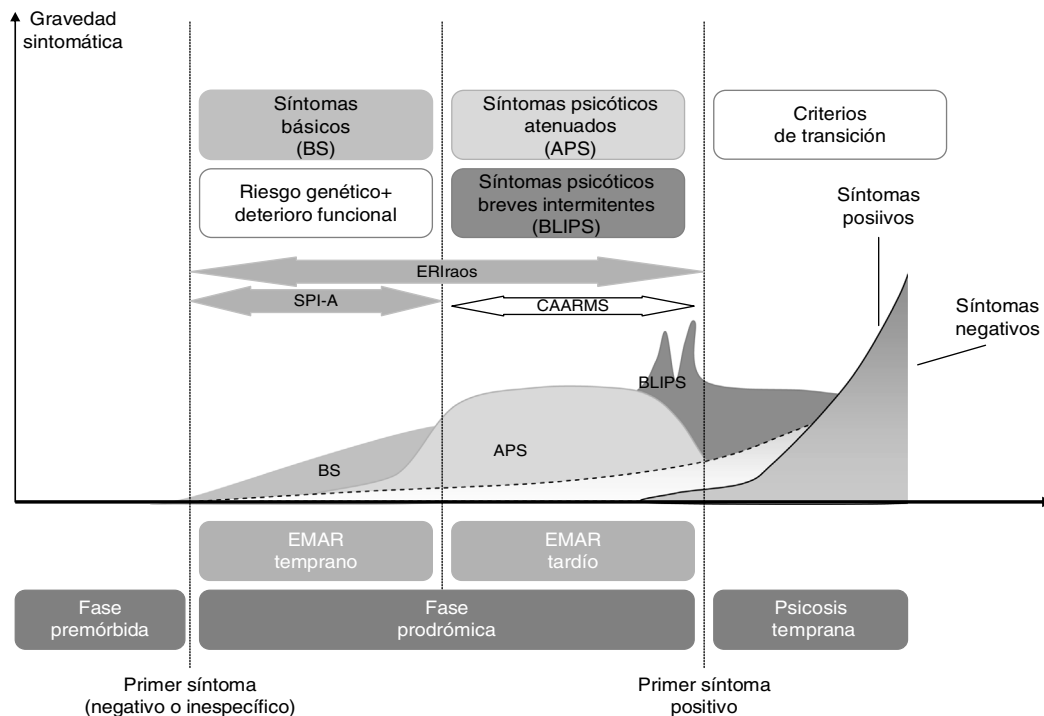


Figura 2 Modelo de inicio de la psicosis a partir del concepto de «estado de alto riesgo», con los principales criterios para la caracterización de las manifestaciones prodrómicas de la psicosis, entre ellos los síntomas básicos, y los principales instrumentos de evaluación.

CAARMS⁹²: *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States*; EMAR: estado mental de alto riesgo; ERIraos: *Early Recognition Inventory for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia*; SPI-A: *Schizophrenia Prediction Instrument-Adult version*.

Adaptada de Fusar-Poli et al.⁹³ (2013) y Rausch et al.⁹⁴ (2013).

más recientemente utilizando la combinación de criterios UHR + alteraciones cognitivas arrojaría un riesgo de conversión a psicosis del 66% a los 48 meses de seguimiento⁹⁶.

Discusión e investigación futura: ¿los síntomas básicos como marcador de vulnerabilidad para las psicosis?

Un primer valor atribuible a los síntomas básicos en la práctica clínica es precisamente el hecho de que el *malestar* asociado a su experiencia promueva la búsqueda de ayuda terapéutica por parte del sujeto. En este sentido, es evidente que la investigación clínica de estos contribuiría a un mejor conocimiento tanto de sus bases clínicas y fisiopatológicas como terapéuticas y de intervención. Un buen ejemplo de ello lo constituye el conocimiento acumulado en relación con su relevancia durante la fase prodrómica y su potencial valor predictivo.

No obstante, y si atendemos a la formulación originaria de los síntomas básicos como «hipotéticamente próximos al sustrato neurobiológico», lo cierto es que tras los iniciales estudios que subrayaban el posible papel del sistema límbico junto con un déficit cognitivo dinámico y fundamental atribuible a una alteración en los mecanismos de procesamiento de la información^{26,40}, la investigación desarrollada en este sentido ha sido, al menos hasta el

momento, más bien escasa. Aun así, en la medida en que se han ido integrando y caracterizando mejor los estados de alto riesgo, diferentes correlaciones neurobiológicas han podido constatar en dichas poblaciones a nivel de neuroimagen estructural y funcional^{85,92,97}. En un sentido similar han sido desarrollados estudios en los que se han aplicado criterios de síntomas básicos en relación con otros validadores, ya sean de tipo neurofisiológico^{87,98}, neuroquímico^{71,72} o neurocognitivo^{47,86}.

Por otro lado, dada la naturaleza esencialmente cognitiva de los síntomas básicos, y análogamente a como se ha establecido para diferentes déficits cognitivos, cabría profundizar en el estudio de su posible utilidad como marcadores de vulnerabilidad del trastorno, así como sobre si podrían constituir un potencial candidato endofenotípico. En este sentido, algunos estudios han sido realizados, tanto en relación con su presentación en familiares de primer grado⁹⁹⁻¹⁰² como en población general y no psicótica¹⁰³.

Finalmente, y desde una perspectiva fenomenológica, cabría plantear cómo se extiende la relación de los síntomas básicos con las alteraciones del *self*, así como su integración en relación con los más recientes modelos explicativos de la enfermedad^{104,105}.

Las futuras investigaciones desarrolladas en esta dirección contribuirán, sin duda, al mejor conocimiento de los aspectos constitutivos del trastorno, así como a una mejoría de las intervenciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

Al Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2014SGR1636).

Bibliografía

- Edwards J, McGorry PD, editores. Implementing early intervention in psychosis. A guide to establishing early psychosis services. London: Martin Dunitz; 2002.
- Zipursky RB, Schulz SC, editores. The early stages of schizophrenia. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing; 2002.
- Stone WS, Faraone SV, Tsuang MT, editores. Early clinical intervention and prevention in schizophrenia. Totowa: Humana Press; 2004.
- Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B, editores. Las fases iniciales de las enfermedades mentales: Nuevos enfoques para la intervención en primeros episodios de psicosis. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
- Jackson PD, McGorry PD. The recognition and management of early psychosis. A preventive approach. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
- French D, Shiers D, Smith J, Reed M, Rayne M, editores. Promoting recovery in early psychosis: A practice manual. London: Wiley-Blackwell; 2010.
- Bernardo M, Bioque M, Parellada M, Saiz Ruiz J, Cuesta MJ, Llerena A, et al. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6:4–16.
- Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;18:346.
- Segarra R, editor. Abordaje integral de las fases iniciales de las psicosis. Una visión crítica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- Bernardo M, Bioque M. ¿Qué hemos aprendido de la investigación en primeros episodios psicóticos? *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2014;7:61–3.
- McGorry PD. Early intervention in psychosis: Obvious, effective, overdue. *J Nerv Ment Dis*. 2015;203:310–8.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts”. Part 4: Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009;110:1–23.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
- Cromwell RL. Attention and information processing: A formulation for understanding schizophrenia. En: Wynne LC, Cromwell RL, Mathysse S, editores. The nature of schizophrenia. New York: Wiley; 1978.
- Ruiz-Vargas JM. Psicología cognitiva y esquizofrenia: una aproximación teórica. En: Castilla del Pino C, Ruiz-Vargas JM, editores. Aspectos cognitivos de la esquizofrenia. Madrid: Trotta; 1991.
- Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009;23:315–36.
- Bozikas VP, Andreou C. Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: A systematic review of the literature. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45:93–108.
- Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*. 2006;32:214–9.
- Bobes J, Arango C, García-García M, Rejas J, CLAMORS Study Collaborative Group. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: Findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:280–6.
- García-Portilla MP, Bobes J. Ante el nuevo reto de identificar el síndrome negativo de la esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6:141–3.
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*. 1996;153:321–30.
- Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1996;22:353–70.
- Chapman J. The early symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1966;112:225–51.
- Varsamis J, Adamson JD. Early schizophrenia. *Can Psychiatr Assoc J*. 1971;16:487–97.
- Yung AR, Phillips L, McGorry PD. Treating schizophrenia in the prodromal phase. London: Taylor & Francis; 2004.
- Huber G. [The concept of substrate-close basic symptoms and its significance for the theory and therapy of schizophrenic diseases] *German. Nervenarzt*. 1983;54:23–32.
- Klosterkötter J, Ebel H, Schultze-Lutter F, Steinmeyer EM. Diagnostic validity of basic symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1996;246:147–54.
- Burgu M. The concept of psychosis: Historical and phenomenological aspects. *Schizophr Bull*. 2008;34:1200–10.
- Parnas J, Moller P, Kircher T, Thalbitzer J, Jansson L, Handest P, et al. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology*. 2005;38:236–58.
- Mundt CH. Anomalous self-experience: A plea for phenomenology. *Psychopathology*. 2005;38:231–5.
- Parnas J, Sass LA. The structure of self-consciousness in schizophrenia. En: Gallagher S, editor. The Oxford Handbook of the Self. New York: Oxford University Press; 2011.
- Mishara AL, Lysaker PH, Schwartz MA. Self-disturbances in schizophrenia: History, phenomenology, and relevant findings from research on metacognition. *Schizophr Bull*. 2014;40:5–12.
- Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC. First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophr Bull*. 1996;22:241–56.
- Conrad K. Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. Stuttgart: Thieme; 1958.
- Huber G. Reine defektsyndrome und basisstadien endogener psychosen. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1966;34:409–26.
- Huber G, Gross G, Schuttler R, Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*. 1980;6:592–605.
- Süllwold L, Frankfurter Beschwerde-Fragebogen (3). En: Süllwold L, Huber G, editores. Schizophrener Basisstörungen. Berlin: Springer; 1986.
- Huber G. Langzeitbehandlung endogener psychosen. En: Freyhan FA, Petrilowitsch N, Pichot P, editores. Klinische Psychopharmakologie. Vol. 1. Basel: Karger; 1968.
- Gross G, Huber G. Psychopathology of basic stages of schizophrenia in view of formal thought disturbances. *Psychopathology*. 1985;18:115–25.
- Gross G. The basic symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1989;155:21–5.
- Gross G, Huber G. The true onset of schizophrenia in its meaning for the view of the disorder. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 1996;4:93–102.

42. Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: The basic symptom concept. *Schizophr Bull.* 2009;35:5-8.
43. Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychosis. *Recent Prog Med.* 1989;80:646-52.
44. Peralta V, Cuesta MJ. Subjective experiences in psychotic disorders: Diagnostic value and clinical correlates. *Compr Psychiatry.* 1998;39:11-5.
45. Peralta V, Cuesta MJ. Schneiderian versus Bleulerian schizophrenia and basic symptoms. *Psychopathology.* 1991;24:151-7.
46. Peralta V, Cuesta MJ, de Leon J. Positive versus negative schizophrenia and basic symptoms. *Compr Psychiatry.* 1992;33:202-6.
47. Cuesta MJ, Peralta V, Juan JA. Abnormal subjective experiences in schizophrenia: Its relationships with neuropsychological disturbances and frontal signs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1996;246:101-5.
48. Yon V, Loas G, Brien D. Subjective experiences and the psychopathological dimensions in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2005;137:93-102.
49. Kim JH, Byun HJ, Ann JH, Lee J. Relationship between subjective experiences and psychopathological dimensions in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010;44:952-7.
50. Comparelli A, de Carolis A, Emili E, Rigucci S, Falcone I, Corigliano V, et al. Basic symptoms and psychotic symptoms: Their relationships in the at risk mental states, first episode and multi-episode schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2014;55:785-91.
51. Schultze-Lutter F, Steinmeyer EM, Ruhrmann S, Klosterkötter J. The dimensional structure of self-reported prodromal disturbances in schizophrenia. *Clin Neuropsychiatry.* 2008;5:140-50.
52. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Pickler H, von Reventlow HG, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J. Basic symptoms in early psychotic and depressive disorders. *Br J Psychiatry.* 2007;191:s31-7.
53. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:158-64.
54. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Pickler H, Steinmeyer EM, Ruhrmann S. Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clin Neuropsychiatry.* 2007;4:11-22.
55. Peralta V, Cuesta MJ. Can schizophrenia be diagnosed in the initial prodromal phase? *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:664-5.
56. Gross G, Huber G, Klosterkötter J, Linz M. Bonner Skala für die Beurteilung von Basisstymptomen-BSABS. Berlin: Springer; 1987.
57. Peralta V, Cuesta MJ. Subjective experiences in schizophrenia: A critical review. *Compr Psychiatry.* 1994;35:198-204.
58. Jimeno N, Jimeno A, Vargas ML. El síndrome psicótico y el Inventario de Frankfurt: conceptos y resultados. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1996.
59. Peralta V, Cuesta MJ. Inventario Psicopatológico de Frankfurt. Pamplona: H. Virgen del Camino; 2003. (Adaptación española de: Süllwold L. Frankfurter Beschwerde-Fragebogen [3]. En: Süllwold L, Huber G, editores. *Schizophrener Basisstörungen.* Berlin: Springer; 1986).
60. Cuesta MJ, Peralta V, Irigoyen I. Factor analysis of the Frankfurt Complaint Questionnaire in a Spanish sample. *Psychopathology.* 1996;29:46-53.
61. Mundt C, Fiedler P, Pracht B, Retting R. [InSka (Intentionality Scale)-A new psychopathometric instrument for the detection of schizophrenic residual symptoms] German. *Nervenarzt.* 1985;56:146-9.
62. Süllwold L, Herrlich J. Frankfurter Befindlichkeits Skala (FBS). Berlin: Springer; 1987.
63. Blumenthal S, Bell V, Neumann NU, Vogel R, Schüttler R. [Development of an instrument for operational assessment of basic symptoms in schizophrenic patients. The Günzburg Self Assessment Scale of Basic Symptoms] German. *Nervenarzt.* 1989;60:338-43.
64. Daneault JG, Stip E, Refer-O-Scope Group. Genealogy of instruments for prodrome evaluation of psychosis. *Front Psychiatry.* 2013;4:25.
65. Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: Assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:273-82.
66. Chuma J, Mahadun P. Predicting the development of schizophrenia in high-risk populations: Systematic review of the predictive validity of prodromal criteria. *Br J Psychiatry.* 2011;199:361-6.
67. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: Results from the Prospective European Prediction of Psychosis Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:241-51.
68. Ziermans TB, Schothorst PF, Sprong M, van Engeland H. Transition and remission in adolescents at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2011;126:58-64.
69. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Schizophrenia Prediction Instrument. Adult version (SPI-A). Cologne: University of Cologne; 2004.
70. Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S, Klosterkötter J. Schizophrenia Proneness Instrument. Adult version (SPI-A). Roma: Giovanni Fioriti Editore; 2007.
71. Huang JT, Lewke FM, Tsang TM, Koethe D, Kranaster L, Gerth CW, et al. CSF metabolic and proteomic profiles in patients prodromal for psychosis. *PLoS One.* 2007;2:e756.
72. Koethe D, Giuffrida A, Schreiber D, Hellmich M, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, et al. Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009;194:371-2.
73. Koutsouleris N, Schmitt GJ, Gaser C, Bottlender R, Scheuerecker J, McGuire P, et al. Neuroanatomical correlates of different vulnerability states for psychosis and their clinical outcomes. *Br J Psychiatry.* 2009;195:218-26.
74. Koch E, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Schimmelmann G, Resch F. On the importance and detection of prodromal symptoms from the perspective of child and adolescent psychiatry. *Clin Neuropsychiatry.* 2010;7:38-48.
75. Schultze-Lutter F, Marshall M, Koch E. Schizophrenia Proneness Instrument. Child and Youth version, Extended English Translation (SPI-CY EET). Roma: Giovanni Fioriti Editore; 2012.
76. Fux L, Walger P, Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F. The Schizophrenia Proneness Instrument, Child and Youth version (SPI-CY): Practicability and discriminative validity. *Schizophr Res.* 2013;146:69-78.
77. Mass R, Haasen C, Wolf K. [The Eppendorf Schizophrenia Inventory (ESI). Development and evaluation of a questionnaire for assessment of characteristic self perception of cognitive dysfunctions by schizophrenic patients] German. *Nervenarzt.* 2000;71:885-92.
78. Niessen MA, Dingemans PM, van de Fliert R, Becker HE, Nieman DH, Linszen D. Diagnostic validity of the Eppendorf Schizophrenia Inventory (ESI): A self-report screen for ultrahigh risk and acute psychosis. *Psychol Assess.* 2010;22:935-44.
79. Maurer K, Hörmann F, Trendler G, Schmidt G, Häfner H. [Identification of psychosis risk by the Early Recognition Inventory (ERIraos) - Description of the schedules and preliminary results on reliability and validity of the checklist]. *Nervenheilkunde.* 2006;25:11-6.
80. Hurlmann R, Jessen F, Wagner M, Frommann I, Ruhrmann S, Brockhaus A, et al. Interrelated neuropsychological and anatomical evidence of hippocampal pathology in the at-risk mental state. *Psychol Med.* 2008;38:843-51.

81. Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, Müller R, Schultze-Lutter F, Frommann I, et al. Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry*. 2011;69:959–66.
82. Riecher-Rössler A, Gschwandtner U, Aston J, Borgwardt S, Drewe M, Fuhr P, et al. The Basel early-detection-of-psychosis (FEPsy)-study-Design and preliminary results. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115:114–25.
83. Asston J, Gschwandtner U, Riecher-Rössler A. Liste d'évaluation pour le dépistage précoce de la schizophrénie au cabinet du généraliste. *Forum Med Suisse*. 2002;41:971–4.
84. Müller M, Vetter S, Buchli-Kammermann J, Stieglitz R-D, Stettbacher A, Riecher-Rössler A. The Self-screen-Prodrome as a short screening tool for pre-psychotic states. *Schizophr Res*. 2010;123:217–24.
85. Borgwardt SJ, Riecher-Rössler A, Dazzan P, Chitnis X, Aston J, Drewe M, et al. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry*. 2007;61:1148–56.
86. Riecher-Rössler A, Pflüger MO, Aston J, Borgwardt SJ, Brewer WJ, Gschwandtner U, et al. Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis: A 7-year follow-up. *Biol Psychiatry*. 2009;66:1023–30.
87. Gschwandtner U, Pflueger MO, Semeniv V, Gaggiotti M, Riecher-Rössler A, Fuhr P. EEG: A helpful tool in the prediction of psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259:257–62.
88. Heinimaa M, Salokangas RK, Ristkari T, Plathin M, Huttunen J, Ilonen T, et al. PROD-screen-A screen for prodromal symptoms of psychosis. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12:92–104.
89. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Klosterkötter J. Can schizophrenia be predicted phenomenologically? En: Johannessen JO, Martindale B, Cullberg J, editores. *Evolving psychosis. Different stages, different treatments*. London, New York: Routledge; 2006. p. 104–23.
90. Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdorf A, Klosterkötter J, Wagner M, et al. Early detection and secondary prevention of psychosis: Facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254:117–28.
91. Klosterkötter J, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Linszen D, Birchwood M, et al. The European Prediction of Psychosis Study (EPOS): Integrating early recognition and intervention in Europe. *World Psychiatry*. 2005;4:161–7.
92. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39:964–71.
93. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdorf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The psychosis high-risk state: A comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:107–20.
94. Rausch F, Eifler S, Esser A, Esslinger C, Schirmbeck F, Meyer-Lindenberg A, et al. The Early Recognition Inventory ERIraos detects at risk mental states of psychosis with high sensitivity. *Compr Psychiatry*. 2013;54:1068–76.
95. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:220–9.
96. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophr Res*. 2014;154:100–6.
97. Mechelli A, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, Tognin S, Wood SJ, Borgwardt SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis: A multicenter study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:489–95.
98. Van Tricht MJ, Ruhrmann S, Arns M, Müller R, Bodatsch M, Velthorst E, et al. Can quantitative EEG measures predict clinical outcome in subjects at Clinical High Risk for psychosis? A prospective multicenter study. *Schizophr Res*. 2014;153:42–7.
99. Wieneke A, Schultze-Lutter F, Steinmeyer EM, Klosterkötter J. Abnormal subjective experiences and neuropsychological deficits in first-degree relatives of schizophrenics. *Schizophr Res*. 1997;24:49.
100. Maggini C, Raballo A. Subjective experience of schizotropic vulnerability in siblings of schizophrenics. *Psychopathology*. 2004;37:23–8.
101. Bove EA. Cognitive performance and basic symptoms in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. 2008;49:321–9.
102. Miret S, Fatjó-Vilas M, Peralta V, Fañanás L. Psychotic-like experiences, basic symptoms and schizotypy in first episode schizophrenia and their first degree relatives: Preliminary results. *Schizophr Res*. 2008;102 Suppl 2:s228.
103. Meng H, Schimmelmann BG, Koch E, Bailey B, Parzer P, Günter M, et al. Basic symptoms in the general population and in psychotic and non-psychotic psychiatric adolescents. *Schizophr Res*. 2009;111:32–8.
104. Nelson B, Whitford TJ, Lavoie S, Sass LA. What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia?: Integrating phenomenology and neurocognition. Part 1 (Source monitoring deficits). *Schizophr Res*. 2014;152:12–9.
105. Nelson B, Whitford TJ, Lavoie S, Sass LA. What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia?: Integrating phenomenology and neurocognition. Part 2 (Aberrant salience). *Schizophr Res*. 2014;152:20–7.