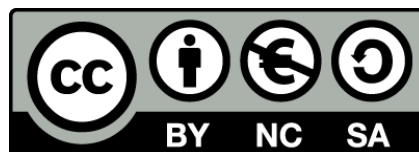




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Motivación y funcionalidad en esquizofrenia

Antonia Najas García



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – Compartir Igual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – Compartir Igual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.**

Departamento de Psicología Social y Psicología Cuantitativa

Facultad de Psicología

Doctorado en Psicología Clínica y de la Salud

Tesis Doctoral

2017

Motivación y funcionalidad en esquizofrenia

Antonia Najas García

Directora: Juana Gómez Benito



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

A mi hermana y a mi padre por
valorarme tanto.

A mis amigos por regalarme esos
pequeños y tan necesarios momentos.

A Juana por incontables razones,
pero sobre todo por darme la oportunidad.

*"Hay una fuerza motriz más poderosa
que el vapor, la electricidad y la energía
atómica. Esa fuerza es la voluntad"*

Albert Einstein

PRESENTACIÓN

Hace catorce años que empecé a estudiar Psicología y, aunque no sabía en qué consistía hacer una tesis doctoral, desde el primer momento me centré en conseguirla. Cuando finalicé la carrera de psicología emprendí un viaje a Barcelona sin saber que lo más emocionante de mi carrera profesional apenas acababa de empezar. Tuve la suerte de tropezar con el mejor equipo de investigación con el que uno puede trabajar, formado por grandes profesionales entre ellos Alexandre Pereda, Jordi Navarra, Sara Rodríguez, Carolina Sánchez, Alexis Pérez, Nara Ikumi, Karla Kamacho... y tantos más que sin afán de extenderme haré referencia a ellos bajo el nombre de “multisensory group” cuyo director, Salvador Soto-Faraco fue la primera persona que apostó por mí y que me abrió un gran abanico de posibilidades.

Las aspiraciones por vincular investigación con aspectos más clínicos me hicieron beneficiaria de una beca para la formación de personal investigador del Ministerio, la cual iba ligada a un proyecto sobre niños con TDAH y Trastorno Negativista Desafiante. Por circunstancias que dificultaron el desarrollo óptimo de la tesis, esta beca se trasladó al departamento de Psicología Social y Psicología Cuantitativa de la Universidad de Barcelona, con la profesora Juana Gómez, directora de la presente tesis, a la que agradezco encarecidamente la confianza depositada en mí desde el primer día, así como su actitud positiva y motivadora durante estos casi cuatro años. Ha sido un largo recorrido en el mundo de la investigación, y sigo con la misma o incluso más ilusión y energía que el primer día y en gran parte se debe a ella.

Durante este viaje he tenido además el placer de contar con el apoyo de compañeras y profesionales como Viviana, Ángela, Maite, Roser, Tania, Maria Teresa, Georgina, Oscar... y tantos más, muchas gracias a todos.

Así mismo, he de agradecer a Chaly, Lola y Jezabel su apoyo y más sinceras muestras de interés hacia la tesis.

Agradezco a Flor y Emma sus energías siempre tan positivas y renovadoras y el amor y apoyo incondicional de mi hermana Ángela y mi padre Inocencio por acompañarme siempre y confiar tanto en mis capacidades haciéndome sentir siempre valiosa y orgullosa.

A todos ellos les debo el presente trabajo que tengo el placer de exponerles a continuación.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN.....	4
ABSTRACT	9
RESUMEN	10
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. El trastorno esquizofrénico	14
1. 2. Esquizofrenia y motivación	15
1.2.1. La motivación como proceso cerebral	19
1.2.2. Motivación y funcionalidad en esquizofrenia	22
1.2.3. Motivación, neurocognición y funcionalidad.....	27
CAPÍTULO 2. OBJETIVOS	33
2.1. Revisión sistemática y análisis bibliométrico sobre el estudio de la motivación en Esquizofrenia	34
2.1.1. Objetivos	34
2.1.2. Hipótesis.....	35
2.2. Revisión sistemática y Meta-análisis sobre la asociación entre motivación y funcionalidad en esquizofrenia.....	35
2.2.1. Objetivos	35
2.2.2. Hipótesis.....	35
CAPÍTULO 3. MÉTODOS	37
3.1. Estrategia de búsqueda.....	38
3.2 Criterios de inclusión.....	40
3.3 Criterios de exclusión	40
3.4 Selección de estudios y codificación de variables.....	40
3.5 Análisis estadístico de los datos.....	43

CAPÍTULO 4. RESULTADOS.....	49
4.1. Systematic review and bibliometric analysis of the study of motivation in schizophrenia .	50
4.1.1 Search Results.....	50
4.1.2 Characteristics of studies included.....	51
4.1.3 Terminology.....	52
4.1.4 Methodology.....	52
4.1.5 Productivity by country.....	53
4.1.6 Productivity of journal and co-citation network analysis.....	54
4.1.7 Productivity of authors.....	55
4.1.8 Growth and trends of productivity.....	55
4.1.9 Change in terminology over time.....	57
4.1.10 Use of different approximations to the study of motivation over time.....	59
4.2 Systematic review and meta-analysis of the association between motivation, neurocognition and functionality in schizophrenia	60
4.2.1 Search Results.....	61
4.2.2 Description of studies included.....	63
4.2.3 Average weighted correlation between motivation/neurocognition and functionality....	66
4.2.4 Regression test for funnel plot asymmetry	70
4.2.5. Meta-regression analysis.....	71
4.2.5.1. Sociodemographic variables and study characteristics Sensitivity analysis.....	71
4.2.5.2 Definitions of motivation	71
4.2.5.3 Variables considered in functionality assessments.....	83
4.2.5.4. Sensitivity analysis.....	84
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN.....	85
5.1 Resumen y hallazgos	86
5.2 Limitaciones	94

5.3 Implicaciones.....	95
5.4 Futuras líneas de investigación	98
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES	101
REFERENCIAS.....	105
APÉNDICE	135

ABSTRACT

Many different studies reflect the considerable research effort that has been put into analysing the importance of motivation in patients with mental disorders. Schizophrenia is one of the most widely covered disorders in the literature and therefore offers the largest body of information. Perhaps one of the most important findings in this field of study is the close relationship between motivational variables and patient functionality. However, the diversity of descriptive terms for motivation encountered in the literature, the variety of assessment tools and the emergence of new technologies could be hindering the complete understanding of motivational decline and functional improvement in patients with schizophrenia. The research proposed in this thesis aims to review all of the studies carried out to date on motivation in schizophrenia. First, a systematic review is conducted of studies that evaluate motivation in schizophrenia patients, to identify and analyse the types of tools and the terminology that have been used in the history of this research area. The second phase involves a meta-analysis to look more closely at the relationship between motivation and functionality, which is compared with the association between functionality and a series of neurocognitive variables. Original studies listed in databases such as Medline and Web of Science were selected based on criteria related to psychotic disorders, motivation and functionality in schizophrenia. Descriptive data on the samples and characteristics of each study were analysed, and the respective moderator variables were used for meta-analyses.

Results revealed a significant growth trend in literature production, especially since nineties, with anhedonia the main term studied. In addition, questionnaires were identified as the preferred instrument to assess motivation in patients with

schizophrenia. Moreover, meta-analysis showed that both motivation and neurocognition assessments were strongly associated with functioning, with correlations between motivation and functional outcomes being stronger. However, more than three-quarters of the variance in outcome remained unexplained by the moderating factors examined. Some differences between some terms used to describe motivation were differently associated with functionality.

The monography with studies reported here is extremely valuable as a means of adding to and, above all, updating and integrating the body of information available in the literature on schizophrenia and motivation, as well as gaining clearer insight into the relationship between motivation and functionality. The methodical reviews presented in this thesis will enable many experts in the field to reappraise their views and judgements, as well as marking a path for future studies. The knowledge gained through this work will also help professionals to improve clinical practice in the evaluation, intervention and treatment of motivational difficulties, thus raising levels of functionality among schizophrenia patients.

Keywords: functionality; motivation; schizophrenia.

RESUMEN

Multitud de estudios diferentes han dedicado gran cantidad de esfuerzo al estudio de la motivación en pacientes con trastornos mentales. La esquizofrenia es uno de los trastornos que más ha captado la atención de los autores, siendo por tanto la que más información recopila. Quizás un gran hallazgo dentro de este campo de estudio fue la estrecha relación entre variables motivacionales con la funcionalidad de los pacientes. Sin embargo, la diversidad de terminologías motivacionales abordadas,

los diferentes instrumentos de evaluación y las nuevas tecnologías pueden estar enturbiando una óptima comprensión del deterioro motivacional y la mejora funcional de los pacientes con esquizofrenia. El proyecto propuesto pretende revisar los estudios llevados a cabo hasta la fecha sobre la motivación en esquizofrenia. En primer lugar, se lleva a cabo una revisión sistemática de estudios dirigidos a evaluar la motivación de pacientes con esquizofrenia, con el fin de describir y analizar la tipología instrumental y terminológica empleada a lo largo de las últimas décadas. La siguiente fase pretende profundizar sobre la relación entre motivación y funcionalidad de los pacientes a través de un meta-análisis, incluyendo además y comparándola con la asociación entre funcionalidad y variables neurocognitivas. Estudios originales localizados en bases de datos como Medline y Web of Science seleccionados de acuerdo a criterios relacionados con los trastornos psicóticos, motivación y funcionalidad en esquizofrenia. A través de los diferentes estudios se analizaron datos descriptivos sobre la muestra y características de los estudios, así como variables moderadoras para los análisis meta-analíticos.

Los resultados revelaron un incremento significativo del estudio de la motivación en esquizofrenia, especialmente desde los años noventa, con anhedonia como el principal término estudiado. Además, los cuestionarios fueron identificados como el instrumento preferido para evaluar la motivación en pacientes con esquizofrenia. Así mismo, los metanálisis demostraron que tanto la motivación como la neurocognición estaban fuertemente asociadas con el funcionamiento de los pacientes, siendo las correlaciones entre motivación y funcionalidad más fuertes. Sin embargo, más de tres cuartas partes de la varianza del resultado quedan inexplicadas por los factores moderadores examinados. Se observaron algunas diferencias en la

asociación entre funcionalidad y algunos términos empleados para definir la motivación.

El presente trabajo se presenta como una monografía con dos estudios de gran utilidad para complementar y sobretodo actualizar e integrar los conocimientos disponibles hasta la fecha sobre esquizofrenia y motivación, así como conocer mejor la relación entre motivación y funcionalidad. Las metódicas revisiones del presente proyecto permitirán reorientar las opiniones y juicios de muchos expertos en el área, así como orientar futuros estudios. Así mismo, contribuirá a la mejora de la práctica clínica de profesionales en la evaluación, intervención y tratamiento de la motivación para la mejora de la funcionalidad en esquizofrenia.

Palabras Clave: funcionalidad; motivación; esquizofrenia.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 El trastorno esquizofrénico

La esquizofrenia fue uno de los primeros trastornos mentales que captó la atención de clínicos y expertos interesados en el comportamiento humano. Es también uno de los trastornos que más información recopila, pero no por ello mejor entendido. Su definición ha ido cambiando a través de los años y a través de los diversos autores, quedando en la actualidad suficientemente definida y catalogada en los manuales diagnósticos clínicos, tales como el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM: American Psychiatric Association, 1994, 2013) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE: WHO, 1992). Sin embargo, la esquizofrenia no es una enfermedad de fácil diagnóstico y tratamiento.

La esquizofrenia se presenta en las personas generalmente al inicio de sus vidas adultas y en muchos casos cursa de forma recurrente, llegando a convertirse en una enfermedad crónica con grandes complicaciones en el tratamiento y su mantenimiento. Estas complicaciones conducen en última instancia a un estado considerable de discapacidad, en todos los ámbitos de la vida del paciente contribuyendo de este modo al elevado índice de suicidios actual. Ello se traduce en importantes perjuicios asociados, además de a los pacientes, a las familias, a los servicios públicos y privados y a la sociedad en general. Costes de índole económica, personal y humana, que hacen imprescindible contribuir y mejorar el conocimiento actual sobre el trastorno de esquizofrenia.

1. 2 Esquizofrenia y motivación

Al hablar de motivación en esquizofrenia fijamos la mirada en los síntomas negativos de la enfermedad y es por ello que su estudio ha ido estrechamente ligado a este aspecto. La reducción de la expresividad verbal (alogia) y no verbal (aplanamiento afectivo), así como la falta de implicación en actividades constructivas (abulia), de placer (anhedonia) y sociales (asocialidad), son ejemplos de sintomatología negativa que aluden a aspectos diferentes de la motivación. Diferentes términos se emplean indistintamente para estudiar la motivación en esquizofrenia (Barch y Dowd, 2010; Foussias et al., 2011; Foussias y Remington, 2010; Ishizaki y Mimura, 2011; Treadway, Buckholtz, Schwartzman, Lambert y Zald, 2009) y definir la motivación bajo una u otra concepción, comporta el uso de instrumentos de evaluación específicos que aluden única y exclusivamente a los términos y definiciones que emplean. Algunos autores perciben la motivación en un continuo dimensional de estado-rasgo (Choi, Saperstein y Medalia, 2012; De Simone et al., 2016) y esta distinción puede conducir a diferentes maneras de medir y establecer conclusiones sobre diferentes aspectos de este constructo (Trémeau, Goldman, Antonius y Javitt, 2013).

En la tabla 1 se muestran algunos de los términos examinados y las definiciones de los autores en diferentes estudios de motivación en esquizofrenia llevados a cabo durante los últimos años.

Tabla 1. Términos empleados por los trabajos de algunos autores en el estudio de la motivación en esquizofrenia y sus respectivas definiciones.

Trabajos	Términos	Definición
Barch y Dowd, 2010	Asocialidad, abulia	Reducción en la motivación para iniciar o persistir en comportamientos guiados por objetivos.
Faerden et al., 2009; Ishizaki y Mimura, 2011; Konstantakopoulos et al., 2011	Apatía	Falta de motivación.
Blanchard, Mueser y Bellack, 1998; Gard, Kring, Gard, Horan y Green, 2007; Treadway, Buckholtz, Schwartzman, Lambert y Zald, 2009	Anhedonia	Disminución de la motivación para perseguir refuerzos.
Abel et al., 2011; Kurtz, Olfso y Rose, 2013	Autoeficacia	Confianza en las propias capacidades para llevar cabo conductas o tareas específicas con éxito.
Foussias et al., 2011; Foussias y Remington, 2010	Amotivación, abulia/apatía y anhedonia/asocialidad	Falta de motivación.
Fervaha, Siddiqui, Foussias, Agid y Remington, 2015	Motivación Intrínseca	Interés hacia actividades y objetivos por la satisfacción percibida del propio hecho de ejecutarlos.

La anhedonia y apatía en concreto parecen ser dos terminologías muy empleadas para hacer referencia a la falta de motivación en esquizofrenia. El concepto de autoeficacia, por su parte, también ha sido muy estudiado y relacionado con la motivación en esquizofrenia ya que se trata de un factor determinante a la hora de llevar a cabo conductas motivadas (Bandura, 1977; Campellone, Sanchez y Kring, 2016; Vaskinn, Ventura, Andreassen, Melle y Sundet, 2015). Sin embargo, estos constructos parecen mostrar un solapamiento y forman una amalgama de definiciones sobre motivación que generan confusión a la hora de interpretar y analizar la literatura concerniente. Por ejemplo, en el caso de la apatía, los autores subrayan la dificultad en su definición y distinción de otros constructos, como, por ejemplo, abulia o amotivación y patologías como por ejemplo depresión. Así mismo destacan la necesidad de desarrollar una visión multidimensional del constructo, distinguiendo entre los síntomas emocionales, comportamentales y cognitivos (Yazbek et al., 2014).

Medalia y Salomone (Medalia y Brekke, 2010; Salamone, 2007) dos autores muy relevantes en el estudio de la motivación, definen el término en base a dos aspectos fundamentales del mismo: su carácter extrínseco o intrínseco. Desde el ámbito del tratamiento en la esquizofrenia, Medalia et al., por su parte (Medalia y Brekke, 2010; Medalia y Saperstein, 2011) asumen que la motivación hace referencia a la capacidad de iniciar y mantener un comportamiento para conseguir un objetivo, el cual, en última instancia, nos garantiza una recompensa. Dicha recompensa puede ser externa al individuo, por ejemplo el dinero, y por ello se la llama motivación extrínseca; o interna a éste, en el caso de la motivación intrínseca (MI), donde los comportamientos van dirigidos al beneficio propio por el placer y satisfacción derivados de ejecutarlos, puesto que, producen sentimientos de competencia y libre

determinación (Nakagami, Hoe y Brekke, 2010). Dificultades relacionadas con MI han sido muy estudiadas en pacientes con esquizofrenia, ejemplo de ello son los diversos estudios de Nakagami y sus colaboradores (Nakagami, Xie, Hoe y Brekke, 2008) que sostienen que este déficit podría considerarse el responsable del fracaso en el mantenimiento de los tratamientos, y por tanto repercutir negativamente en variables cognitivas y funcionales (Medalia y Brekke, 2010).

La *Teoría de la Autodeterminación* de Deci y Ryan (SDT; Ryan y Deci, 2000) proporciona un marco para examinar la motivación y la personalidad humanas. Esta teoría se plantea la hipótesis de que el comportamiento motivado en los seres humanos se ve afectado por factores ambientales y de personalidad y comprende tres componentes: motivación intrínseca, motivación extrínseca y amotivación (desconexión-retirada). La motivación intrínseca impulsa a los individuos a establecer metas y participar en comportamientos con interés inherente. Por otro lado, la motivación extrínseca se refiere a comportamientos impulsados por fuerzas externas, como las recompensas y el castigo. La amotivación según los autores de la SDT referiría a la mera falta o ausencia de motivación.

Salamone y sus colaboradores (Salamone y Correa, 2012), a través de sus estudios sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico, hablan de la motivación como aquellos procesos comportamentales que permiten a los organismos regular su ambiente externo e interno y añaden que estos procesos tendrían diferentes fases y cualidades específicas: las fases instrumental (o anticipatoria) y consumatoria, y los aspectos cualitativos de activación y dirección dominados por sistemas dopaminérgicos diferenciales. De esta manera habría dos tipos de motivación, una derivada del placer anticipatorio de una recompensa y la otra del placer que se obtiene

en el momento de conseguirla, cada una con sus cualidades de activación y dirección diferentes.

En esta línea, el modelo de Gray propone un modelo de tendencias motivacionales desde una perspectiva comportamental. Este enfoque distingue entre un sistema de activación conductual, que se basa en un comportamiento de activación/aproximación (BAS por sus siglas en inglés), sensible a la recompensa, dirigido a estímulos apetitivos y en un sistema de comportamiento de inhibición/evitación (BIS por sus siglas en inglés), sensible a los estímulos aversivos, activado por la ansiedad y el miedo, responsable de cesar o inhibir el comportamiento. Recientemente, Reddy et al. (2014), aplicando la escala del sistema de inhibición/activación conductual (BIS /BAS; Carver y White, 1994), identificaron que pacientes diagnosticados dentro del amplio espectro diagnóstico de esquizofrenia, pueden presentar diferentes tipos de problemas de motivación en base a las dos tendencias de comportamiento.

Por tanto, la motivación es un término que implica una serie de procesos complejos, muy distintos e interconectados, cuyo resultado se manifiesta en la esquizofrenia más allá de la sintomatología, y por ello no es de extrañar que en la actualidad exista un empleo muy heterogéneo de su concepto.

1.2.1 La motivación como proceso cerebral

Para profundizar un poco más en cómo el proceso motivacional se encuentra alterado en esquizofrenia haremos referencia a varios autores que han centrado su atención en trabajos especializados en el funcionamiento cerebral. La mayoría de ellos convergen en la idea de que los aspectos que caracterizan los procesos de la motivación estarían estrechamente ligados al funcionamiento del cerebro medio, en

concreto áreas asociadas al sistema dopaminérgico, consideradas como sistema de recompensa o del refuerzo. Se puede decir que las causas que provocan los déficits motivacionales en esquizofrenia son múltiples y pueden verse reflejadas en la neurotransmisión química cerebral. Por ejemplo, se ha mostrado que las fases instrumental y consumatoria del proceso motivacional están disociadas en el grado de activación del sistema mesolímbico cerebral (Salamone y Correa, 2012). En concreto, la fase preparatoria, formada por los comportamientos de aproximación/evitación y la cual sería la base de la conducta motivada, dependería de la activación del sistema mesolímbico y estriado de dopamina, especialmente del núcleo accumbens. Estudios relacionados con la predicción de un refuerzo también muestran una disfunción de este área, en concreto el sistema ventro-estriatal (Juckel et al., 2006, 2012; Schlagenhauf et al., 2009; Waltz et al., 2009).

Otros estudios como los de Schmidt et al. (2011) muestran que el sistema mesolímbico no solo está alterado en esquizofrenia sino también en otras patologías como la depresión y en trastornos de conductas adictivas y sería el responsable de la carencia en la “voluntad” y, por tanto, en querer y llevar a cabo conductas para perseguir un refuerzo, preservando intacta la capacidad de sentir placer. Esta disociación entre el querer y experimentar un placer se conoce también como la dicotomía “wanting” vs “liking”. En esta misma línea, Gard et al. (2007) apoyan la idea de que en esquizofrenia existe un déficit en anticipar el placer que se obtendrá si se lleva a cabo una conducta (fase anticipatoria), aunque la capacidad de experimentar y valorar el placer se encuentre intacta (fase consumatoria).

Es difícil delimitar los procesos y bases neurales que se encuentran alterados en esquizofrenia y que son responsables de los déficits motivacionales. Para intentar

dilucidar esta cuestión, Barch y Dowd, (2010) llevaron a cabo una revisión de la literatura con el fin de delinear y definir los principales procesos implicados en los déficits de motivación en esquizofrenia. En la tabla 2 se muestran cuáles serían dichos procesos y las diferentes conexiones cerebrales subyacentes.

Tabla 2. Procesos motivacionales y sistemas cerebrales alterados en esquizofrenia (adaptación de Barch y Dowd, 2010).

Proceso	Sistema cerebral	Función
“Liking” / “fase consumatoria”	Sistema opioide y gabaérgico del núcleo accumbens con conexiones a la corteza orbitofrontal (COF).	Experimentar placer.
“Wanting” / “fase anticipatoria”	Sistema dopaminérgico (DA) del mesencéfalo, en particular las proyecciones de las regiones ventral y dorsal del cuerpo estriado a los ganglios basales (núcleo accumbens).	Predicción del refuerzo y deseo. Cuando aparece un refuerzo no esperado las neuronas DA se disparan, en cambio, cuando se prevé un estímulo y no aparece el refuerzo el disparo se deprime.
“Análisis del coste beneficio”	COF evaluaría el valor de los estímulos y la corteza cingulada anterior (CCA) junto con conexiones DA del núcleo accumbens, evaluarían el valor de los costes asociados.	La capacidad de integrar y mantener información de diferentes fuentes para dirigir y actualizar el valor de refuerzos potencialmente gratificantes (memoria de trabajo (MT)).
“Comportamientos dirigidos”	Corteza dorsolateral frontal (CDLF) recibe conexiones fásicas (Gradin et al., 2011) de DA. Actualiza el valor de los estímulos y evita interferencias.	Generar y ejecutar planes de acción necesarios para lograr un objetivo/refuerzo.

1.2.2 Motivación y funcionalidad en esquizofrenia

La esquizofrenia supone uno de los trastornos más incapacitantes según reportes de la Organización mundial de la salud (WHO, 2001). Los efectos de la esquizofrenia sobre la funcionalidad son muy variados y complejos. Problemas en la productividad en el trabajo, conseguir y mantener un empleo (Percudani, Barbu y Tansella, 2004; Reddy, Llerena y Kern, 2016), en la calidad de vida (QoL; Lin et al., 2013), en la adherencia al tratamiento (Campellone et al., 2016; Fiszdon, Kurtz, Choi, Bell y Martino, 2016), son algunos aspectos de la funcionalidad que más atención han recibido en la comunidad científica. Algunos autores hacen una distinción de áreas dentro del concepto; “community outcome”, “social problem solving” or “psychosocial skill acquisition” (Green, Kern, Braff y Mintz, 2000) son un ejemplo. Hasta hace bien poco no existía un instrumento general y ampliamente aceptado para medir la funcionalidad en esquizofrenia de forma transcultural. Al respecto, la OMS elaboró en 2001 la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF) con el objetivo de establecer un marco común para evaluar el funcionamiento y la discapacidad en diferentes patologías entre ellas la esquizofrenia. Recientemente, en el año 2015 se llegó a un consenso entre expertos de todo el mundo sobre las categorías que deberían incluirse en la primera versión de la ICF-Core Set para la esquizofrenia. Los expertos incluyeron 97 categorías en la versión ampliada del cuestionario y 25 categorías en la versión breve (Gómez-Benito, et al., s.f.). A pesar de esto, la mayor parte de la literatura disponible hasta la fecha se ha llevado a cabo en base a diferentes instrumentos de funcionalidad.

Los términos funcionalidad y resultado funcional normalmente se han usado indistintamente, aunque hay quien se refiere a funcionalidad apelando al estado

funcional actual del paciente en el momento de la evaluación, mientras que el resultado funcional se usa prospectivamente para referirse a la funcionalidad del paciente después de algún tipo de intervención o tratamiento (Bartholomeusz y Allott, 2012). En el presente trabajo no se hará distinción a la hora de referirse a uno u otro término, se aludirá al funcionamiento general que presentan los pacientes en los diferentes contextos de su vida diaria. Teniendo en cuenta los tipos de instrumentos utilizados para evaluar la funcionalidad y la manera en la que pueden llegar a reflejar lo que cada individuo hace y/o lo que realmente es capaz de hacer (Couture, 2006; Harvey et al., 2007) se podría discernir entre cuestionarios, autoinformes o medidas calificadas por un agente externo o el propio sujeto en base a su propio criterio, como la Escala de Calidad de Vida (QoL; Heinrichs, Hanlon y Carpenter, 1984) o la Escala de Funcionamiento Social (SFS; Birchwood, Smith, Cochrane, Wetton y Copestake, 1990), las cuales evalúan las creencias de la persona sobre su funcionamiento en actividades que no está realizando en ese momento. Por el otro lado, otro tipo de evaluaciones serían aquellas de observación o registro objetivos del comportamiento o habilidades instrumentales o de resolución de problemas sociales, tales como la Evaluación de Habilidades Basadas en Desempeño de UCSD (UPSA-B; Mausbach et al., 2011). Estas medidas diferirían de las anteriores al estar más estrechamente relacionadas con la capacidad funcional.

Aunque no todos los trabajos muestran una interrelación entre sintomatología y funcionalidad (Bellack, 2006; Yamada, Lee, Dinh, Barrio y Brekke, 2010) la mayoría de los estudios de seguimiento demuestran que el grado de sintomatología negativa es un indicador pronóstico de un funcionamiento social y laboral empobrecido, así como una calidad de vida inferior (Fuller et al., 2002; Hunter y Barry, 2012). Dada la estrecha

relación entre motivación y sintomatología, varios son los estudios que indican que la motivación es un síntoma negativo primordial para el pronóstico funcional en esquizofrenia (Foussias et al., 2011; Tobe et al., 2016). De hecho, Simon et al. (2010) proponen una mejor clasificación de la sintomatología en esquizofrenia diferenciando entre la sintomatología afectiva y la negativa, que permita una mejor comprensión del componente de refuerzo de la motivación. Las reconceptualizaciones más recientes sobre la sintomatología negativa apuntan a una delineación en dos subdominios: la sintomatología experiencial-motivacional y la de expresión disminuida (Ergül y Üçok, 2015; Foussias y Remington, 2010; Galderisi et al., 2013; Jang et al., 2016; Lyne et al., 2014; Messinger et al., 2011; Quinlan, Roesch y Granholm, 2014). En concreto, la abulia (falta de interés en las actividades cotidianas), la asocialidad (reducción del interés social y la retirada social) y la anhedonia (capacidad reducida para experimentar o anticipar el placer) comprenden los déficits experienciales de los síntomas negativos, también denominados “motivacionales”, mientras que los déficits relacionados con la afectividad plana (expresión facial disminuida) y la alogia (pobreza del habla) comprenderían los síntomas expresivos. Estas dimensiones de sintomatología negativa de la esquizofrenia quedaron recogidas en la última versión del manual diagnóstico de los trastornos mentales (American Psychiatric Association, 2013). Además, varios autores, como por ejemplo Galadriesti et al. (2013) apuntan a que cada una de las distinciones de sintomatología negativa predice diferentes resultados de funcionamiento: la sintomatología experiencial negativa iría asociada al funcionamiento social; y la pobre expresión emocional predeciría el funcionamiento en las actividades domésticas. En esta misma línea, Kalin et al. (2015) hallaron que los síntomas relacionados con la expresión predijeron la competencia social, mientras que

los síntomas que reflejan amotivación se correlacionaron directamente con los de funcionalidad social de la vida diaria de los pacientes.

En la actualidad los estudios acostumbran a examinar la motivación de los pacientes con esquizofrenia a partir de una gran variabilidad de escalas como la anteriormente mencionada BIS/BAS o la “Scale for the Assessment of Negative Symptoms” (SANSS; Andreasen, 1982), concretamente las subescalas relacionadas con la apatía, abulia y anhedonia (Cohen, Alpert, Nienow, Dinzeo y Docherty, 2008; Evensen et al., 2012). También se han usado escalas de funcionamiento cotidiano, como el cuestionario “Quality of Life” (QoL; Gard, Fisher, Garrett, Genevsky y Vinogradov, 2009) para medir la motivación intrínseca en esquizofrenia. Algunos investigadores han diseñado herramientas específicas para evaluar la motivación como la “Self-report IM Scale”, validada recientemente por Choi, Mogami y Medalia, (2010) o el autocuestionario de Llerena et al. (2013) para evaluar la motivación a partir de una entrevista específica estandarizada, la cual ha mostrado tener buenas propiedades de fiabilidad y validez. Sin embargo, estas medidas son muy recientes y todavía no están completamente validadas y testadas en muestras normativas y de etnias heterogéneas. Además de cuestionarios, también se han desarrollado pruebas objetivas como “The Effort Expenditure for Rewards Task” (Treadway et al., 2009). Horan, Kring y Blanchard (2006) hicieron una revisión sobre los diferentes tipos de herramientas empleadas para evaluar la anhedonia en esquizofrenia: entrevistas, cuestionarios y medidas objetivas, y concluyeron que las medidas son válidas a pesar de no cubrir todos los aspectos del constructo, sin embargo, se han de emplear e interpretar con cautela según cuál sea el objetivo de la evaluación, clínico o de investigación, ya que muchas medidas están hechas para medir cambios a corto plazo.

Si bien es cierto que existen escalas de evaluación específicas de apatía o anhedonia como la “Apathy Evaluation Scale” (AES; Marin, Biedrzycki y Firinciogullari, 1991) y la “Physical and Social Anhedonia Scale” (PAS; Chapman, Chapman y Raulin, 1976) en la actualidad sigue habiendo un considerable número de estudios tan diversos a la hora de evaluar e interpretar la motivación, que es primordial sopesar la necesidad de una nueva herramienta estandarizada que permita evaluar íntegramente todos los aspectos de este constructo. Por ejemplo, un aspecto de la motivación que se ha considerado separadamente es la naturaleza intrínseca o extrínseca de la orientación de meta y cómo esta puede facilitar la motivación y mantener el comportamiento (Gard et al., 2009; Nakagami et al., 2008).

Otros aspectos que se han examinado han sido las creencias derrotistas y expectativas de éxito bajas (Beck y Rector, 2005; Campellone, et al., 2016; Grant y Beck, 2009) consideradas determinantes de la motivación, por ejemplo se ha usado la Dysfunctional Attitudes Scale (Green, Helleman, Horan, Lee y Wynn, 2012) para ver la relación con la funcionalidad en esquizofrenia. Así mismo, algunos estudios de motivación se han centrado en componentes de autodeterminación o auto-eficacia (Cardenas et al., 2013; Vaskinn et al., 2015), considerados también factores determinantes de la motivación. Herramientas como el Self- Efficacy Questionnaire (SEQ; Hill y Startup, 2013) o la Revised Self-Efficacy Scale (SES; Kurtz et al., 2013) se han usado para establecer relaciones con la funcionalidad en pacientes con esquizofrenia. Numerosos trabajos se han centrado también en los déficits que presentan los pacientes con esquizofrenia en aprendizaje del refuerzo y su valoración (Barch y Dowd, 2010; Heerey y Gold, 2007; Juckel et al., 2006; Kremen, Fiszdon, Kurtz, Silverstein y Choi, 2016). Especial atención parece haber recibido el estudio sobre la

capacidad de experimentar placer (anhedonia) (Barch, Treadway y Schoen, 2014; Blanchard et al., 1998; Dowd, Frank, Collins, Gold y Barch, 2016; Robbins, 2016), específicamente sus componentes anticipatorio y consumatorio (Buck, Minor y Lysaker, 2015; Edwards, Cella, Tarrier y Wykes, 2015; Edwards, 2016; Mote, Minzenberg, Carter y Kring, 2014; Strauss, Wilbur, Warren, August y Gold, 2011). Todos los componentes de la motivación son relevantes sobretodo cuando se revisa su relación con la funcionalidad, pero estudiarlos y evaluarlos de forma aislada puede dar lugar a interpretaciones erróneas y confusas.

Por tanto, el campo de estudio de la motivación está receptivo a una metodología nueva, integral, o bien complementaria, con cuestiones y/o pruebas que cubran todos los aspectos de la motivación. Es posible que una revisión de los datos procedentes de estudios en motivación que se han llevado a cabo hasta la fecha ofrezca una perspectiva clarificadora sobre las diversas metodologías y permita orientar la visión actual sobre el estudio de la motivación en esquizofrenia.

1.2.3 Motivación, neurocognición y funcionalidad

Siguiendo la línea de cómo la motivación influye en funcionalidad, hay que tener en cuenta los mecanismos de interacción que pueden existir entre varias variables como son los rasgos de personalidad, los sentimientos y los pensamientos (Lee, Kim y An, 2012) que varían de una persona a otra, y por ende influyen de forma diferencial en su funcionalidad. Distintos factores cognitivos (neurocognitivos y cognitivo sociales) pueden estar repercutiendo en la funcionalidad de pacientes con esquizofrenia y a la vez estar vinculados a su sintomatología, sobretodo la relacionada con la motivación (Gard et al., 2009; Nakagami et al., 2010, 2008). El importante papel que juegan la neurocognición (NC) y la cognición social (CS) en la funcionalidad en

esquizofrenia ha sido ampliamente estudiado (Gard et al., 2009; Green et al., 2004; Green et al., 2000; Lin et al., 2013; Mehta et al., 2013; Pijnenborg et al., 2009; Schmidt, Mueller y Roder, 2011; Vauth, Rüsçh, Wirtz y Corrigan, 2004). Aunque bien es sabido que la cognición social subyace a la neurocognición, estos dos constructos pueden ser claramente diferenciados (Mehta et al., 2013). Por un lado, las funciones neurocognitivas incluyen un amplio rango de procesos relacionados con percepción, memoria, atención, solución de problemas...etc. (Nuechterlein et al., 2004). Por otro lado, muy vinculadas a las anteriores están aquellas funciones cerebrales relacionadas con el comportamiento social como la percepción social, procesamiento emocional, teoría de la mente o sesgo atribucional. Ambos tipos de cognición parecen mostrar una influencia diferencial sobre la funcionalidad en la esquizofrenia. Se ha visto de forma consistente que determinados aspectos de la cognición social tienen una mayor capacidad de predecir la funcionalidad en esquizofrenia que los aspectos neurocognitivos, al mismo tiempo, puede que lleguen a mediar sobre la relación entre neurocognición y funcionalidad (Brekke, Kay, Lee y Green, 2005; Vauth, Rüsçh, Wirtz y Corrigan, 2004; Ventura, Wood y Hellemann, 2013). Por ejemplo, en un reciente meta-análisis llevado a cabo por Fett et al. (2011) sobre la relación entre neurocognición, cognición social y resultado funcional vieron que la cognición social estaba más estrechamente relacionada con la funcionalidad que la neurocognición. Sin embargo, el porcentaje de la varianza del resultado funcional explicado por ambos constructos fue relativamente escaso, con el 16% para la cognición social, frente a un 6% de la neurocognición. Por tanto, el poder explicativo de ambas variables no es suficiente para entender plenamente las capacidades funcionales en la vida diaria de los

pacientes con esquizofrenia. Esto nos hace reflexionar sobre el papel que otros posibles factores pueden tener a la hora de explicar y predecirla mejor.

Recientes estudios que han investigado la relación entre factores cognitivos y la funcionalidad en esquizofrenia recomiendan la inclusión de variables como la sintomatología y la motivación entre otros (Fett et al., 2011; Lin et al., 2013; Schmidt, Muelle y Roder, 2011). Dada la considerable cantidad de estudios que muestran que los déficits en motivación son un factor significativo en el deterioro funcional de pacientes con esquizofrenia (Boydell, Gladstone y Volpe, 2003; Torrey, 1995; Velligan, Kern y Gold, 2006), introducir este constructo en un modelo explicativo de la funcionalidad es muy importante. La motivación por funcionar, por recuperarse o por participar en actividades que son beneficiosas para el bienestar es fundamental para el éxito funcional. De hecho, autores como Lin et al. (2013) están de acuerdo con esto y postulan que la motivación, ligada a los síntomas negativos de la enfermedad, podría repercutir negativamente sobre la neurocognición y la cognición social y esto, haría disminuir el interés en la realización de tareas o participar en actividades sociales. Otros autores como Bowie, Reichenberg, Patterson, Heaton y Harvey (2006) postulan que la sintomatología tiene influencias directas sobre la funcionalidad en esquizofrenia, concretamente la sintomatología depresiva y negativa de la enfermedad predeciría las habilidades interpersonales y las relacionadas con el trabajo, mientras los déficits cognitivos no tendrían una influencia directa. Otros autores apoyan la idea de que la motivación actúa como mediador entre las capacidades cognitivas y la funcionalidad (Nakagami et al., 2008), además de actuar como mediador entre ésta y la cognición social (Gard et al., 2009). Fousias, Agid, Fervaha y Remington (2013) sostienen que los déficits de motivación parecen desempeñar un papel directo e

indirecto sobre la funcionalidad, mediando parcialmente en la relación entre la neurocognición y la cognición social con los resultados funcionales (véase Figura 1).

Figura 1. Modelo hipotético de la relación entre Neurocognición, Cognición Social, Motivación y Resultado Funcional, con Motivación como factor mediador.

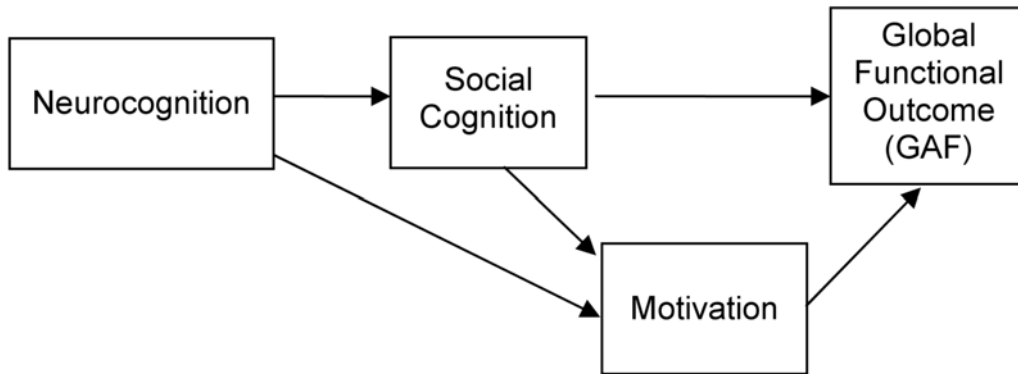


Figura extraída del estudio de Gard et al. (2009).

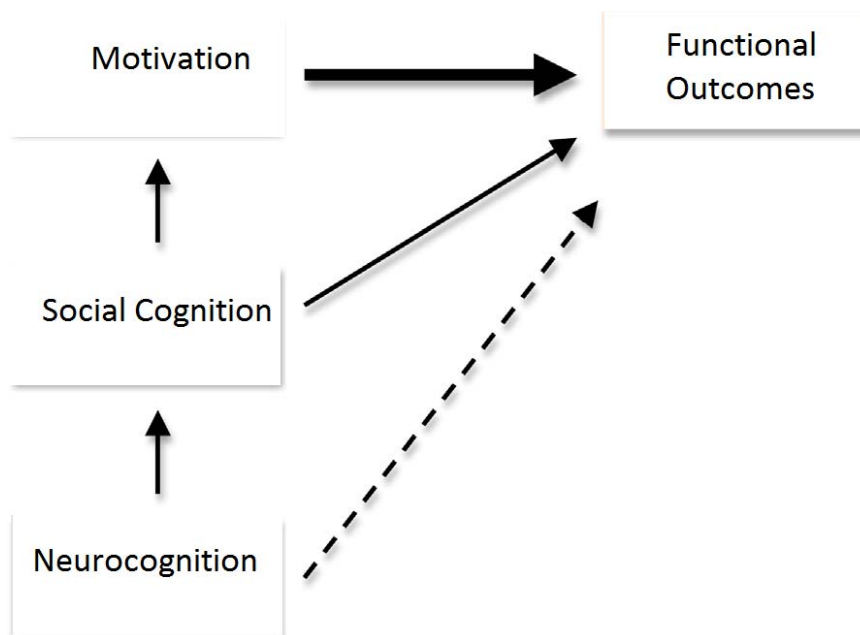


Figura extraída del estudio de Fossias et al. (2013).

Unido a los estudios que sugieren que los síntomas clínicos actúan como mediadores entre las funciones cognitivas (neurocognición y cognición social) y el resultado funcional (Lin et al., 2013), en un meta-análisis sobre el tema, Ventura et al. (2013) vieron que principalmente la sintomatología negativa estaba fuertemente asociada con la cognición social más que con la neurocognición. Aunque respecto al

tema algunos estudios difieren en el tipo de relaciones que encuentran entre sintomatología negativa, funciones cognitivas y funcionalidad. Por ejemplo, Rassovsky, Horan, Lee, Sergi y Green (2011) vieron que entre percepción social y síntomas negativos no existía asociación y a pesar de ello actuaban como mediadores en la relación entre procesamiento (un dominio considerado dentro de las capacidades neurocognitivas) y funcionalidad. Por tanto, es interesante ver qué estudios se han llevado a cabo sobre la sintomatología negativa especialmente la relacionada con la motivación y ver cómo media y se interrelaciona con variables cognitivas y de funcionalidad. Esto no es nuevo, algunos estudios están empezando a combinar medidas de neurocognición y motivación para examinar su papel sobre la funcionalidad (Beck, Grant, Huh, Perivoliotis y Chang, 2013; Fervaha et al., 2013; Foussias y Remington, 2010). Además, en los últimos años se están probando técnicas de intervención y tratamiento centradas en factores cognitivos y cognitivo sociales para intentar mejorar la adhesión al tratamiento y en última instancia, la funcionalidad en pacientes con esquizofrenia. Por ejemplo, estudios como los de Vita et al. (2011) sobre el papel mediador de la cognición social sobre la neurocognición en técnicas de rehabilitación funcional o métodos basados en motivación intrínseca y extrínseca para el tratamiento cognitivo en esquizofrenia (Silverstein, 2010).

Cabe mencionar que ha de tenerse en cuenta que el tratamiento farmacológico está presente en la mayoría de los casos de esquizofrenia y este aspecto es fundamental ya que el tratamiento tiene efecto sobre los sistemas de transmisión neuroquímica, inclusive aquellos sistemas que tienen que ver con el control motivacional (Jensen y Walter, 2013; Liemburg, Aleman, Bous, Hollander y Knegtering, 2011).

Por tanto, y a pesar de la gran cantidad de estudios que hay sobre el tema, el papel de la motivación en esquizofrenia y su influencia sobre la funcionalidad, teniendo en cuenta la variedad de instrumentos empleados para estudiarlos, no queda completamente dilucidado.

CAPÍTULO 2. OBJETIVOS

En base a lo expuesto, la presente tesis se presenta como una monografía con dos estudios, una revisión sistemática con análisis bibliométrico sobre el estudio de la motivación en esquizofrenia y una revisión sistemática con meta-análisis sobre la asociación entre motivación y funcionalidad en esquizofrenia. Ambos estudios cubren dos objetivos “racimo” para conocer mejor el estudio de la motivación en esquizofrenia.

En el primer estudio, se emplea una metodología de análisis bibliométrico y revisión sistemática con el fin conocer cómo la motivación en esquizofrenia se ha estudiado a lo largo de los años hasta la fecha.

A partir de aquí el segundo estudio lleva a cabo una revisión meta-analítica dirigida a conocer cómo se ha estudiado la motivación en esquizofrenia y su relación con la funcionalidad, cómo afectan los diferentes conceptos motivacionales en dicha relación, así como el efecto moderador de las características de la muestra y de los estudios. Así mismo, se examina la relación reportada por algunos de los estudios recopilados entre neurcognición y funcionalidad.

2.1 Estudio I. Revisión sistemática y análisis bibliométrico sobre el estudio de la motivación en esquizofrenia

2.1.1 Objetivos

El objetivo general es identificar los estudios sobre motivación en esquizofrenia. Específicamente se pretende:

Objetivo 1. Analizar la evolución y trayectoria de la producción científica.

Objetivo 2. Examinar las metodologías y términos empleados para el estudio de la motivación.

2.1.2 Hipótesis

- a) La evolución de la producción científica irá en aumento.
- b) Diferentes metodologías habrán sido empleadas para el estudio de la motivación.
- c) Varios términos concernientes a motivación habrán sido examinados por diferentes estudios.

2.2 Estudio II. Revisión sistemática y Meta-análisis sobre la asociación entre motivación y funcionalidad en esquizofrenia

2.2.1 Objetivos

El objetivo general es identificar los estudios que han examinado la relación entre motivación y funcionalidad en esquizofrenia. Específicamente se pretende:

Objetivo 1. Determinar la magnitud del efecto de las relaciones encontradas entre motivación y funcionalidad y establecer comparaciones.

Objetivo 2. Examinar el potencial papel moderador de la muestra y las características de los estudios en la explicación de las asociaciones entre ambos constructos.

Objetivo 3. Examinar la relación entre los diferentes términos de motivación con la funcionalidad y sus diferentes categorías (funcionamiento comunitario y capacidad funcional).

Objetivo 4. Analizar si existe sesgo de publicación que pueda estar distorsionando los datos.

2.2.2 Hipótesis

- a) Las correlaciones examinadas procedentes de los diferentes estudios reflejarán una asociación positiva entre motivación y funcionalidad.

- b) Los diferentes términos de motivación reflejarán diferencias en su relación con la funcionalidad de los pacientes.
- c) Aspectos relacionados con las características de los estudios y las muestras tendrán un papel moderador sobre las asociaciones estudiadas.
- d) Existirá una relación significativa entre las variables neurocognitivas de los estudios examinados y la funcionalidad de los pacientes.
- e) Se espera que la asociación entre motivación y funcionalidad sea diferente a la establecida entre la neurocognición y funcionalidad.
- f) Se verán diferencias en la asociación entre motivación y las diferentes categorías de funcionalidad (funcionamiento comunitario y capacidad funcional).

CAPÍTULO 3. MÉTODOS

Los datos analizados en este trabajo se extrajeron a través de una selección de estudios potencialmente relevantes, siguiendo los parámetros de la declaración PRISMA para las revisiones sistemáticas y meta-análisis (Moher, Liberati, Tetzlaff y Altman, 2010). A continuación, se describe con detalle la metodología empleada para la recopilación de trabajos en cada estudio.

3.1 Estrategia de búsqueda

Tratando de recolectar de modo exhaustivo los artículos existentes para incluirlos en cada revisión, se diseñaron diferentes estrategias de búsqueda que incluían términos concretos relacionados con la esquizofrenia y la motivación, para el primer estudio y sobre la esquizofrenia, motivación y funcionalidad para el segundo estudio. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos Medline y Web of Science. Las estrategias fueron análogas en ambas bases de datos para cada estudio.

Para recopilar artículos potencialmente relevantes para el primer estudio, se realizó una búsqueda sistemática utilizando operadores booleanos entre las siguientes palabras clave (1) sobre esquizofrenia: psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo; Y 2) motivación: motivación*, intrínseca, extrínseca, anhedonia, apatía, autoeficacia, anticipación, consumación, recompensa, refuerzo. Las búsquedas se llevaron a cabo sin restricción de idioma hasta el 15 de enero de 2016.

Para el segundo estudio los siguientes términos fueron usados para el tipo de muestra de los estudios: *psicosis* y *esquizofrenia*. Para funcionalidad, se consideró: *resultado funcional, habilidades de la vida diaria, habilidades de vida independiente, funcionamiento comunitario, funcionamiento social, habilidades sociales, calidad de vida, comportamiento comunitario, comportamiento social, satisfacción de vida, ajuste social y funcionamiento psicosocial*. Para motivación se incluyó *motivación, síntomas*

negativos experienciales, anhedonia, apatía, abulia, embotamiento y afectividad plana con tal de especificar y obtener una búsqueda precisa de estudios que reflejasen los síntomas negativos motivacionales (Blanchard and Cohen, 2006; Favrod et al., 2015; Foussias et al., 2014; Park et al., 2012). Para recolectar estudios que examinasen la motivación desde una perspectiva menos “sintomática” y por tanto, más centrada en tareas, se incluyeron los siguientes términos: *motivación intrínseca, motivación extrínseca, regulación autónoma, satisfacción con la tarea, persistencia de libre elección, disfrute de la tarea, enganche a la tarea, incentivos, premio y refuerzo*. Basamos esta elección de términos en previos estudios primarios y meta-análisis sobre la MI (Barch et al., 2008; Cerasoli et al., 2014; Choi et al., 2014; Silverstein, 2010). Un ejemplo de la estrategia de búsqueda empleada con los términos en inglés se puede ver en la Figura 2.

Figure 2. Example of search strategy in the Web of Science database.

(1) Psychosis OR schizophrenia - [Topic] = 162,994

(2) “functional outcome” OR “independent living skills” OR “skills of daily living” OR “community functioning” OR “social functioning” OR “social skill” OR “quality of life” OR “community behavior” OR “social behavior” OR “life satisfaction” OR “social adjustment” OR “psychosocial functioning” - [Topic]
= 275,798

(3) motivation* OR “experiential negative symptoms” OR anhedonia OR apathy OR avolition OR blunted OR “flat affect” OR “intrinsic motivation” OR “extrinsic motivation” OR “autonomous regulation” OR “task satisfaction” OR “free-choice persistence” OR “task enjoyment” OR “task engagement” OR incentives OR reward OR reinforcement - [Topic] = 626,720

(4) limit (#1) AND (#2) AND (#3) until November 2015 = 474

3.2 Criterios de inclusión

Teniendo en cuenta los objetivos de la revisión, sólo se consideraron los artículos originales publicados en revistas. Se restringió la inclusión a pacientes diagnosticados con esquizofrenia y otros trastornos, para el primer estudio y al menos el 70 % de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia para el segundo estudio. Los diagnósticos se deberían haber realizado a través de manuales estandarizados, tales como cualquier edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (American Psychiatric Association, 1994), el Programa para Trastornos Afectivos y la Esquizofrenia (Endicott y Spitzer, 1978), o en la Clasificación Internacional de Enfermedades (World Health Organization, 1977, 1992).

3.3 Criterios de exclusión

Se excluyeron los trabajos duplicados entre las dos bases de datos, al igual que los comentarios, meta-análisis, libros y capítulos de libros, estudios cualitativos, estudios narrativos, material editorial, extractos, acuerdos, artículos teóricos, actas de reuniones, documentos históricos, los estudios no relacionados con el tema de estudio, los estudios con muestras de pacientes con alto riesgo de esquizofrenia, o con primeros episodios psicóticos, los estudios de sujetos menores de 18 años de edad y estudios con animales, sujetos sanos, o familiares de los pacientes con esquizofrenia.

3.4 Selección de estudios y codificación de variables

La selección de estudios y codificación de las variables se llevó a cabo por dos miembros del equipo de investigación. Los desacuerdos entre codificadores se resolvieron mediante discusión con un tercer experto. La fiabilidad entre evaluadores, medidas a través del coeficiente de fiabilidad Kappa de Cohen, para las variables

categorías codificadas (Cohen, 1968) y el coeficiente de inter-correlación (Bartko, 1976; Shrout y Fleiss, 1979) para variables continuas fueron adecuados (por encima de 0,75) para todas las variables extraídas en cada estudio.

Los estudios fueron seleccionados por título y resumen antes de leer el texto completo, siguiendo el diagrama PRISMA y se codificaron en Excel 2007. Las variables codificadas para su posterior análisis se describen a continuación:

Para el estudio I

Se clasificaron los estudios según si los términos explorados pertenecían a: (1) la motivación intrínseca [IM]; (2) la auto-eficacia y creencias derrotistas [SE]; (3) anhedonia [AN]; (4) la apatía [AP]; (5) premios o refuerzos [RR]; (6) La motivación para dejar las drogas [MD]; y (7) otros términos de motivación [O], donde se categorizaron aquellos estudios que examinaban términos diferentes e independientes de las categorías propuestas y que no pudieron ser incluidos en una nueva conceptualización.

Se codificó también la metodología empleada para el estudio de la motivación, según si se utilizaban: (1) técnicas cerebrales, (2) tareas conductuales, (3) cuestionarios/auto-informes u (4) otros instrumentos para medir la motivación.

También se codificaron las variables relacionadas con las características de la muestra de los estudios, como el número de participantes, el sexo, la edad media, la raza, el diagnóstico, la duración de la enfermedad y el nivel educativo. También se codificaron los países involucrados en el estudio y la revista en la que se publicó el artículo, así como el año de publicación y el número de autores.

Para el estudio II

Tras llevar a cabo la búsqueda, se revisaron los instrumentos de evaluación de motivación y los términos utilizados por los autores de cada estudio, lo que resultó en

cinco categorías: estudios que exploraban la motivación intrínseca (IM); síntomas negativos experienciales (ENS), los cuales usaban instrumentos clínicos para la evaluación de los síntomas negativos de la enfermedad; anhedonia (AN); apatía (AP); y la dependencia a la recompensa (RW), en los que sólo se incluyó un estudio.

Se codificaron también las herramientas empleadas para evaluar la funcionalidad de los pacientes tal y como sigue: (1) el funcionamiento comunitario de los pacientes (FC) medido a través de instrumentos como cuestionarios, autoinformes, o medidas calificadas en base al criterio del entrevistador o del paciente, que se centran en una variedad de comportamientos generales y actividades de la vida cotidiana como las relaciones sociales, las habilidades de la vida independiente o el cuidado personal; (2) la capacidad funcional (CF) medida a través de pruebas para evaluar las destrezas y habilidades de la vida diaria, por lo general los comportamientos evaluados por observación, registro o por medio de tareas de juego de roles basadas en la conducta objetivas.

Las variables para analizar la neurocognición se codificaron en base a los factores identificados por el comité MATRICS (Green et al., 2004): (1) el razonamiento y resolución de problemas; (2) la velocidad de procesamiento; (3) atención y vigilancia; (4) la memoria de trabajo; (5) el aprendizaje verbal y memoria; (6) el aprendizaje visual y la memoria; (7) la comprensión verbal; y (8) la fluidez verbal.

Las variables moderadoras relativas a la muestra fueron: edad, sexo, diagnóstico, duración de la enfermedad, gravedad de los síntomas y años de educación. Las características de los estudios codificados incluían: tamaño de la muestra, la calidad del estudio, tipo de estudio y año de publicación.

Los codificadores evaluaron la calidad de los trabajos utilizando la lista de verificación de Downs y Black, ampliamente reconocida y validada para evaluar la calidad metodológica de los estudios (Downs y Black, 1998). La lista incluye 27 preguntas específicas relacionadas con cuestiones metodológicas sobre muestreo, recopilación de datos, análisis de datos, resultados, objetivos, etc.

3.5 Análisis estadístico de los datos

Se llevaron a cabo análisis de estadística descriptiva para examinar las variables de la muestra de sujetos y principales características de los estudios incluidos en las revisiones. Los análisis realizados en el estudio I se centraron en las frecuencias y porcentajes de artículos con respecto a: términos utilizados para referirse a la motivación, metodología utilizada para estudiar la motivación, características de la muestra y países de procedencia de los autores. Se tomaron en cuenta los países de origen de todos los autores, por lo que varios estudios se clasificaron como pertenecientes a más de un país. Además, se aplicaron varias leyes: la ley de Price (Price, 1963) para analizar el crecimiento de la producción científica a través del tiempo; y la ley de Lotka (Lotka, 1926) para estimar la productividad de los autores en cuanto a número de artículos. Para la estimación de Lotka, el recuento completo de los primeros autores y co-autores se incluyó en el análisis. Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS 22.0 para Windows. Así mismo se analizaron los patrones de co-citación para identificar la colaboración interdisciplinaria en los estudios incluidos en la revisión, para ello se extrajeron los datos relativos a las citas y se analizaron los patrones de citación utilizando algoritmos de clustering de red a través del programa VOSviewer 1.6.5 (van Eck y Waltman, 2010).

Para el estudio II, se llevaron a cabo dos meta-análisis, uno para las asociaciones entre la motivación y la funcionalidad, y otro para las de neurocognición y funcionalidad. El uso del meta-análisis permite integrar los resultados de los estudios recopilados en una medida llamada magnitud del efecto. Los meta-análisis se basaron en las correlaciones reportadas por los estudios originales, las cuales fueron utilizadas como índice del tamaño del efecto. Las correlaciones positivas indicaban una asociación positiva entre la motivación/neurocognición y funcionalidad, por tanto, se recodificaron las correlaciones negativas. Los estudios que reportaban múltiples correlaciones derivadas de escalas pertenecientes a la misma categoría de codificación se promediaron con el fin de controlar la dependencia entre las muestras; por ejemplo, en el estudio de Dodell-Feder, Tully, Lincoln y Hooker (2014) se promediaron las correlaciones entre anhedonia y el funcionamiento ya que este último fue medido a través de dos escalas que pertenecían a la misma categoría de clasificación (funcionamiento comunitario). Se mantuvieron las correlaciones múltiples que pertenecían a diferentes categorías. Por ejemplo, en el caso del estudio de Blanchard, Park, Catalano y Bennett, (2015), que empleó dos instrumentos para medir dos constructos diferentes de motivación (AN y ENS) y dos escalas diferenciadas para medir aspectos de la funcionalidad (CF y FC). En el caso de estudios longitudinales, sólo se consideraron las correlaciones obtenidas en la fase preliminar del estudio, es decir, las consideradas en la línea base con el fin de evitar los efectos del tratamiento y el tiempo en la relación entre variables. Las correlaciones reportadas en cada estudio fueron transformadas a puntuaciones z de Fisher para el posterior meta-análisis. Las transformaciones r -a- Z de Fisher son transformaciones normalizadoras de la variación en los coeficientes de correlación y son puntuaciones razonablemente eficaces que

además permiten reconvertir los resultados obtenidos a la métrica de correlación para facilitar la interpretación (Fisher, 1921).

Ambos análisis se llevaron a cabo bajo el modelo de efectos aleatorios donde además de la variabilidad debida al error de muestreo o intra-estudios (σ^2), contempla también la variabilidad entre-estudios (τ^2). Por tanto, se consideran dos tipos de error independientes entre sí. Con este modelo los resultados pueden generalizarse a una población mayor de posibles estudios, más allá de los incluidos en el meta-análisis. El método de máxima verosimilitud restringida se utilizó para estimar la heterogeneidad residual (τ^2). Para determinar la variabilidad de los coeficientes de correlación transformados se calcularon: la prueba de inferencia para la homogeneidad de los estudios de Cochran (prueba Q) y el índice de homogeneidad estadística (I^2), junto con su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95% (Huedo-Medina, Sánchez-Meca, Marín-Martínez y Botella, 2006).

Dado que solamente se incluyeron los estudios publicados, se decidió examinar la posible presencia de sesgo de publicación, una tendencia generalizada a publicar ciertos trabajos que podría distorsionar seriamente la estimación del efecto investigado aquí. Para hacer frente a esto, hemos aplicado los gráficos de embudo (funnels plots) y la prueba de regresión para la asimetría del gráfico en embudo, siguiendo el método descrito por Sterne y Egger (2005).

Con el objetivo de examinar el potencial papel moderador de las características de la muestra y de los estudios, (por ejemplo, porcentaje de varones, edad media, años de educación, la cronicidad enfermedad, tamaño de la muestra, gravedad de los síntomas, la calidad de los estudios, etc.) se llevó a cabo un modelo de meta-regresión de efectos mixtos. Los modelos de meta-regresión de efectos mixtos constituyen la

opción más empleada en la actualidad para el análisis de moderadores en meta-análisis. Debido a su creciente popularidad, en las últimas décadas se han propuesto diferentes métodos estadísticos para la estimación y el contraste de los parámetros en estos modelos. En este trabajo se empleó un análisis de regresión de mínimos cuadrados ponderados que se utiliza cuando las varianzas de los valores observados son diferentes, es decir, existe heterogeneidad entre los datos observados y se caracteriza por el cálculo de los parámetros desconocidos como la inversa de la varianza de los efectos aleatorios y utilizando una estimación de máxima verosimilitud restringida para la estimación de la heterogeneidad residual.

No fue posible analizar todas las variables moderadoras en un único modelo, ya que algunos estudios proporcionaron información incompleta acerca de ciertos valores. En consecuencia, cada moderador fue examinado individualmente. Los resultados se expresaron en términos del coeficiente de regresión estandarizado estimado (β). Debido a que la transformación-r-a z no es lineal, la pendiente del coeficiente de regresión no puede ser fácilmente retransformada a la métrica de correlación inicial, por tanto, los resultados expresados como β indican el grado en que se estimó la correlación media (en las unidades transformadas) por cada aumento de una unidad en los moderadores. Para la edad, la educación, la cronicidad de la enfermedad y el año de publicación una unidad correspondió a un año, mientras que para el sexo masculino una unidad correspondió a un punto porcentual. Para gravedad de los síntomas, se analizaron por separado, con una unidad correspondiente a una unidad de la puntuación de la gravedad de los síntomas. Para el tamaño de la muestra, la calidad de los estudios y el año de publicación, una unidad correspondió, respectivamente, a una unidad de muestra, una unidad de calidad estimada, y un año.

También se informó del correspondiente IC del 95% para el verdadero coeficiente de regresión, la prueba Q, τ^2 e I^2 .

Para examinar la asociación entre la funcionalidad y los diferentes términos utilizados para referirse a la motivación, se introdujeron las variables categóricas de motivación como moderadoras en un modelo de meta-análisis de efectos aleatorios para analizar por separado la heterogeneidad dentro de cada categoría. Los modelos de efectos mixtos también se utilizaron para explorar las diferencias entre los diferentes moderadores categóricos de motivación. Un proceso de meta-análisis análogo fue realizado para examinar el efecto moderador de las evaluaciones de funcionalidad. Diferentes categorías de evaluación de la funcionalidad se introdujeron en un modelo de meta-análisis de efectos aleatorios para analizar por separado la heterogeneidad dentro de cada categoría. Los modelos de efectos mixtos univariados fueron utilizados de nuevo para explorar las diferencias entre las distintas evaluaciones de funcionalidad.

Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete *metafor* (versión 1.9.3; Viechtbauer, 2015) del software estadístico R (versión 3.1.0).

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

The results of the research carried out in the preparation of this thesis are reported in two scientific articles, both of which are currently under review for publication. As such, the results section is divided between the two studies, each focusing on the respective objectives and hypotheses established in Chapter 2.

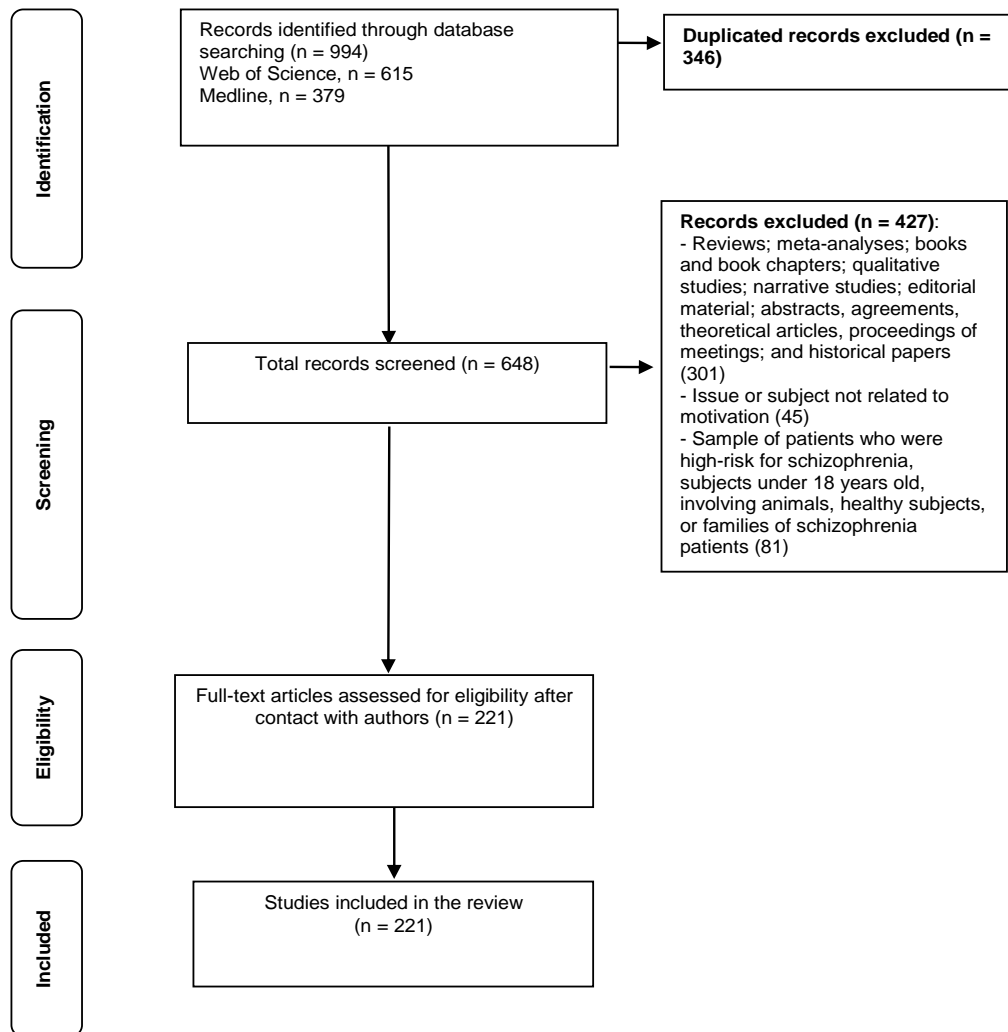
4.1 Systematic review and bibliometric analysis of the study of motivation in schizophrenia

The first study presents the results of a systematic review of empirical studies that have addressed the topic of motivation in schizophrenia. The results indicate that most of the studies were published in the USA, Canada and the UK, and that more than 50% were published in only four journals. Regarding our hypothesis, they were accomplished, with data showing an increasing tendency towards the study of motivation in schizophrenia, particularly in the last few years, while the terms considered and the tools employed have grown increasingly diverse, with anhedonia the most widely studied term and questionnaires the preferred measurement tool.

4.1.1 Search results

Figure 3 shows the four-phase flow diagram based on the PRISMA Statement (Liberati et al., 2009). The search retrieved 994 studies, 648 were considered for inclusion after 346 duplicates had been removed. Screening excluded 427 studies: reviews, meta-analyses, books and book chapters, qualitative studies, narrative studies, editorial material, abstracts, agreements, theoretical articles, proceedings of meetings, and historical papers (301); not related to motivation (45); or with samples consisting of patients at high risk of schizophrenia, patients under 18 years old, or samples involving animals, healthy subjects, or families of schizophrenia patients (81). Finally, 221 studies were included in the present review.

Figure 3. Search strategy used, following a PRISMA flow diagram.



4.1.2 Characteristics of studies included

The studies included in the review comprised a total sample of 21,375 participants: 4,878 control subjects, 14,403 patients diagnosed with schizophrenia, 1,156 patients with schizoaffective disorder and 965 with other mental disorders. The total sample was predominantly male (63.19%), with a mean age of 36.78 years. Half of the participants were white/Caucasian (50.30%), with a mean of 12.91 years of education. See Table 3 for details.

Table 3. Sample characteristics by groups.

	Total (n=221)	Control (n=124)	Schizophrenic (n=221)	Schizoaffective (n=60)	Other Disorders (n=30)
Number of participants	21,375	4,878	14,403	1,156	965
Mean Age	36.78	35.82	36.46	37.21	37.33
% Race	50.39	51.02	50.93	25	60.61
% Male	63.19	57.27	65.02	75	43.39
Mean Education (years)	12.91	14.06	12.87	14	13.02
Mean Illness duration (years)	16.37		12.89	8	9.18

n: number of studies; race: % Caucasian

4.1.3 Terminology

Twenty-seven studies considered more than one term for motivation. The most frequently used term across all studies was AN (in 79 studies; 35.75% of the sample), followed by RR (67; 30.32%), AP (29; 13.12%), IM (24; 10.86%), SE (19; 8.60% and MD (8; 3.62%). Thirty-one studies (14.03%) examined motivation under other conceptualizations that could not be categorized.

4.1.4 Methodology

Most of the studies (150; 67.87%) used questionnaires to assess motivation. These were followed by behavioral tasks (97; 43.89%), brain techniques (48; 21.72%) and motivational interventions (12, 5.43%).

Seventy-seven of the studies combined two or more methods to examine motivation in schizophrenic patients, so more than one methodology may be recorded for each study. A classification of the methods used by terms of motivation is given in Table 4. All studies of SE used questionnaires, as did most studies of IM, AN, and AP. Studies of RR were carried out predominantly with behavioral tasks and brain techniques, while studies of the motivation to quit drugs mainly used questionnaires.

Table 4. Combination of instruments for measuring different terms of motivation.

Term	Brain techniques	Behavioral tasks	Questionnaires	Motivational intervention
IM	2	3	23	1
SE	0	0	18	0
AN	16	20	75	2
AP	7	8	27	0
RR	30	52	17	0
MD	0	7	8	0
O	2	15	15	10

^a Intrinsic Motivation (IM); Self-Efficacy and Defeatist Beliefs (SE); Anhedonia (AN); Apathy (AP); Rewards or Reinforcements (RR); Motivation to quit drugs (MD); other terms of motivation (O).

4.1.5 Productivity by country

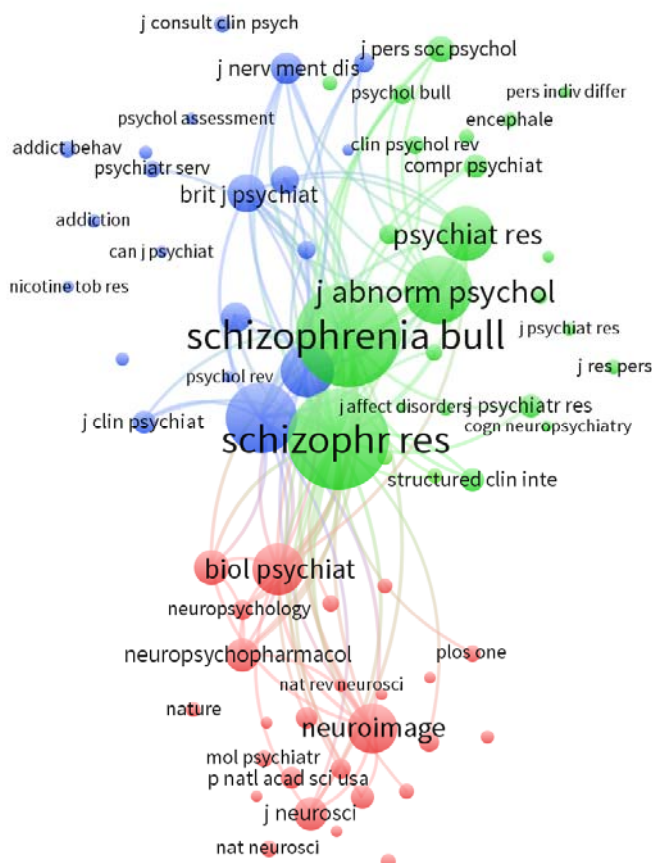
Twenty-six countries were represented in the literature. More than half of the studies (50.68%) were from the USA (112), 10.86% were from Canada (24), 10.41% from the UK (23), 7.69% from Germany (17), 4.98% from South Korea (11), Switzerland (11) and France (11), respectively, 3.17% from China (7), 2.71% from Australia (6) and 2.26% from the Netherlands (5). All remaining countries contributed less than 2% of the studies (fewer than 5 articles).

Thirty-five studies (15.84%) were international collaborations. The USA was represented in 22 collaborative studies, the UK in 11, and Canada and Germany in 5.

4.1.6 Productivity of journal and co-citation network analysis

The articles included in the review were published in 79 different journals, although many were published in a small number of specialized journals. The four journals that published the most studies of motivation in schizophrenia were Schizophrenia Research (47 published studies), Psychiatry Research (22), Schizophrenia Bulletin (14) and the Journal of Abnormal Psychology (10). Together, they accounted for 42.08% of the articles in the review. Figure 4 shows the results from our co-citation analysis. Three clusters are visible in the psychology, psychiatry and biology-neuroimaging disciplines. There is a strong tendency for co-citation of studies in psychology and psychiatry. Co-citations were weaker for biology and either of psychology and psychiatry, though still relatively frequent.

Figure 4. Co-citation of studies. Notes: Created using VOSViewer Version 1.6.5.



The network map shows co-citation patterns of the 71 journals cited at least 20 times within the studies we reviewed. Psychology discipline is represented in green, Psychiatry in blue and Biology-Neuroimaging in red. Node size corresponds to the number of citations, lines correspond to the existence of a citation in either direction, and distance between nodes corresponds to the tendency for studies to be cited together by other studies.

4.1.7 Productivity of authors

A total of 848 authors contributed to the output in the review. Some contributed to more than one study; the most productive author was involved in the publication of 11 articles, while the 10 most productive authors contributed to more than 35% of the total publications.

The mean number of authors per article was 5.24 (SD = 2.38). The data showed that only 1.8% of the articles had a single author (4), 9.5% had two (21), 14.5% had three and 16.3% had four authors (36). The largest percentage of articles (19.5%) were signed by five authors, while approximately 38% were signed by 6 or more authors.

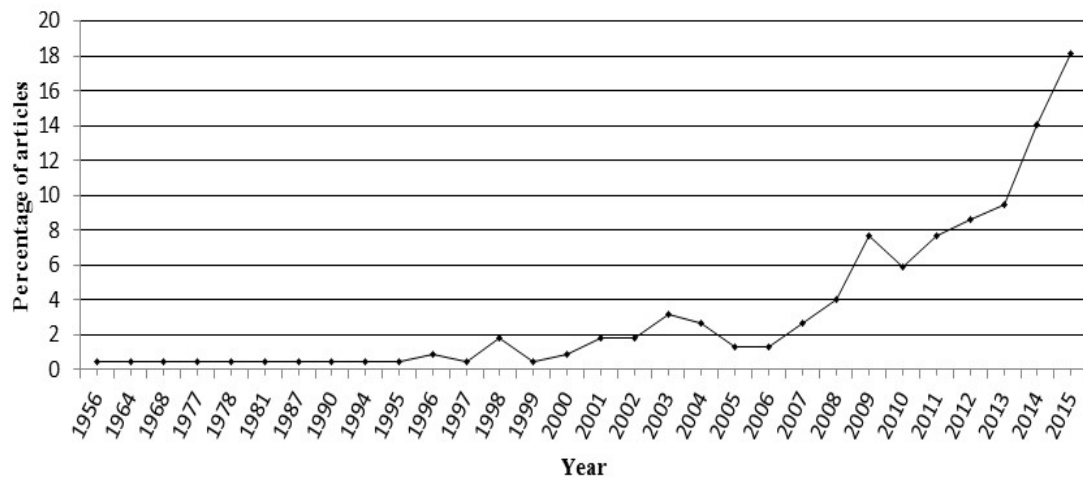
With regard to the productivity of authors, the data showed that 78.66% of them contributed one article. Lotka's law describes the productivity distribution among scientists and states that a small group of researchers is responsible for most of the literature, whereas the majority contribute a very small number of publications. In this review, 667 authors contributed only one article, 117 contributed two, 34 contributed three, and 16 contributed four. Lotka's law was evaluated considering all authors of the publications (first authors and collaborators). To determine whether the data fitted Lotka's law, the n value was calculated using the least squares method ($n = -2.83$), obtaining a C value of 0.7866. The critical value obtained by the non-parametric Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test was 0.0019. As the maximum difference between the observed and the estimated accumulated frequencies was 0, which is below the critical value (0.0019), we can conclude that the data fitted Lotka's law.

4.1.8 Growth and trends of productivity

As shown in Figure 5, the percentage of the reviewed articles published in successive periods since the late 1990s has risen steadily. Thus, 5.96% of the articles

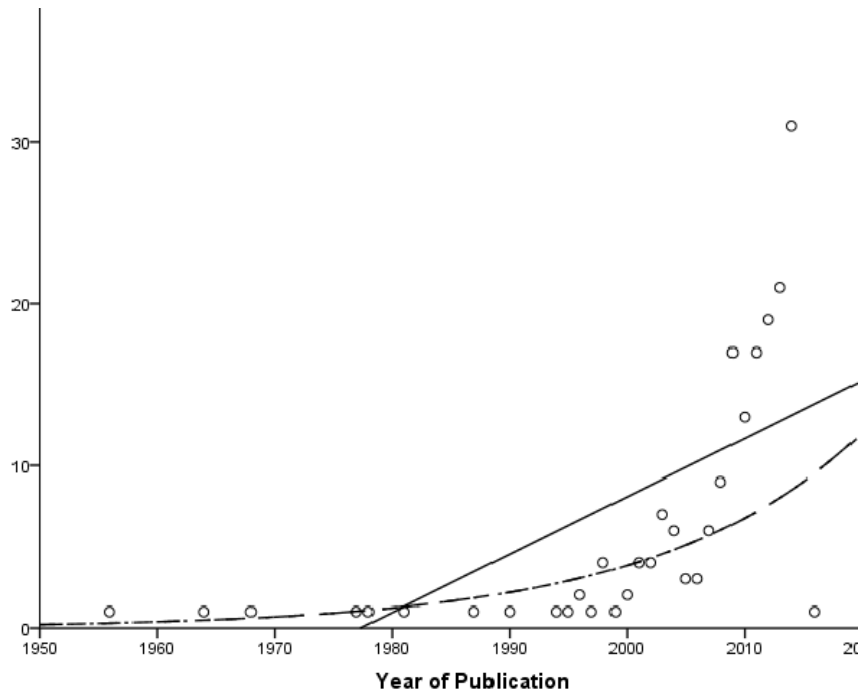
identified in the search were published in the period up to and including 1997. This figure rose to 12.7% for the period 1997-2002 and doubled to 24% for the period 2002-2007. A further increase was observed in the following period, with 57.9% of the reviewed articles published in 2007-2012. Note that overall productivity rose moderately since 2006 until 2013. In the next two years, from 2013 until 2015, reached for 30% of the total productivity in the field. Peak productivity was reached in 2015, when 18.6% of the reviewed literature about motivation in schizophrenia was published.

Figure 5. Percentage of reviewed articles published per five-year period.



Linear, exponential and logistic regression models were fitted in order to test whether the data followed Price's law. All three models were statistically significant but explained a different proportion of the variance: linear ($R^2 = 0.328$), logistic ($R^2 = 0.509$) and exponential ($R^2 = 0.509$). These adjustments showed that the logistic and exponential models provided the best fit to the data (see Figure 6).

Figure 6. Price's law adjustment.



4.1.9 Change in terminology over time

As can be seen in Table 5, since the late 1990s there has been an increase in the diversity of terms used to refer to motivation in schizophrenia. IM was first analyzed in 1956, but it was not until 2002 that research into this specific form of motivation resumed. The years in which most studies of IM in schizophrenia were published were 2010, 2014 and 2015. By contrast, SE was first analyzed in 2004 and appeared intermittently in the literature thereafter, reaching a peak in 2013. AN has been the most widely studied term of motivation in schizophrenia since 1977 and has been addressed in a steadily growing number of studies throughout this period; the largest number of studies was published in 2015. By contrast, AP has received less attention. The first published evidence about AP in schizophrenia to appear in this review dates from 2003, although research interest also grew continuously until 2015, the year in

which most studies were published. The first recorded study to address RR was published in 1964. It is the second most widely studied term after AN, although the increase in the number of published studies has been inconsistent, reaching a peak in 2015. The study of other motivational terms followed the same growth pattern as RR.

Table 5. Evolution over time of number of articles using different motivation terminologies.

Year	IM	SE	AN	AP	RR	MD	O	Total
1956	1							1
1964					1			1
1968							1	1
1977			1					1
1978					1			1
1981			1					1
1987			1					1
1990			1					1
1994			1					1
1995			1					1
1996			2					2
1997						1		1
1998			1		2		2	5
1999			1					1
2000			1				1	2
2001			3				1	4
2002	1		1		2			4
2003	1		2	1		1	2	7
2004		2	1	1			2	6
2005		1	2					3
2006		1	2		1			4
2007		1	2	1	2			6
2008	2	2	2	1	2			9
2009	1	2	8	1	6	1		19
2010	4		5	1	3		2	15
2011	2		5	2	6	1	2	18
2012	2	2	5		9	1	2	21
2013	2	5	7	4	4	2	3	27
2014	4	2	9	4	12	1	5	37
2015	4	1	14	13	15		8	55
2016					1 ^b			1 ^b
Total	24	19	79	29	67	8	31	257

^aSome works were studying more than one term. Intrinsic Motivation (IM); Self-Efficacy and Defeatist Beliefs (SE); Anhedonia (AN); Apathy (AP); Rewards or Reinforcements (RR); Motivation to quit drugs (MD); other terms of motivation (O).

^bArticles accounting for the 15 days of 2016 included in the review.

4.1.10 Use of different approximations to the study of motivation over time

Table 6 shows the evolution over time of the use of different methodologies to study motivation in schizophrenia. The diversity of instruments has clearly increased over time, particularly since 2003. Brain techniques were introduced at the beginning of 2000, and the number of studies to use these techniques rose steadily to reach a peak in 2015. Behavioral tasks were introduced earlier but fell out of favor in the 1980s, reappearing in around 2003. Again, the year in which most behavioral studies was published was 2015. Questionnaires have been the most widely used instrument since they were first introduced, and questionnaire-based studies have increased steadily over the years. The less used instruments to assess motivation in schizophrenia have been those related with the measurement of brain activity.

Table 6. Evolution over time of research methodologies used to measure motivation.

Year	Brain techniques	Behavioural tasks	Questionnaires	Others	Total
1956		1	1		2
1964		1	1		2
1968		1	1		2
1977			1		1
1978		1	1		2
1981			1		1
1987			1		1
1990			1		1
1994			1		1
1995			1		1
1996			2		2
1997		1	1		2
1998		4	1		5
1999			1		1
2000			2		2
2001	1		2	1	4
2002		2	2		4
2003		4	4	2	10
2004	2	1	5	2	10
2005		1	3		4
2006	1	2	2		5
2007	1	4	4		9
2008	1	3	7		11
2009	3	9	13		25
2010	5	6	10		21
2011	3	10	11	1	25
2012	6	11	11		28
2013	4	11	14		29
2014	8	8	20	1	37
2015	12	15	27	3	57
2016		1*			1*
Total nº articles	47	96	152	10	305

* Articles accounting for the 15 days of 2016 included in the review.

4.2. Systematic review and meta-analysis of the association

between motivation, neurocognition and functionality in schizophrenia

The second study examines studies published prior to 2016 on the relationship between motivation and functionality in schizophrenia. It aims to determine the effect size of the relationships identified between the two constructs and to improve the

understanding of moderating factors related to sample characteristics and study methodologies. The relationship between neurocognition and functionality is also explored.

The main findings partially confirm our hypotheses that both, motivation and neurocognition are significantly associated with functionality in patients. As we hypothesized, motivation showed a stronger association than neurocognition with functionality. However, against our prior hypothesis, the relationship between motivation and functionality was not affected by the influence of the moderators examined neither by the type of functionality assessment. The term of apathy showed a different association with functionality to the remainder of the terms examined, while community functioning was found to be related to both motivation and neurocognition.

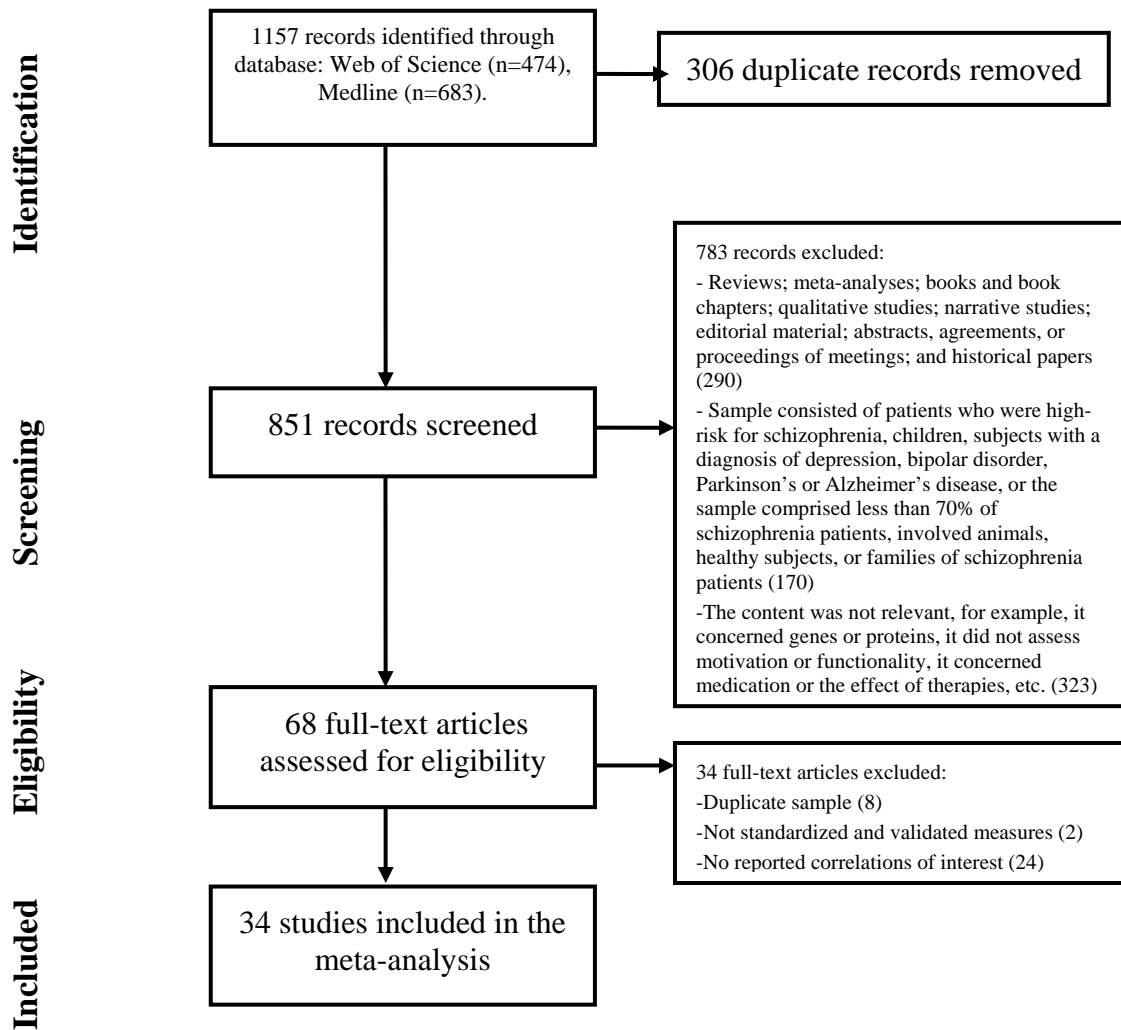
The appendix contain the full references of the studies included in the meta-analysis.

4.2.1 Search results

Figure 7 shows the four-stage flow chart based on the PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses (Liberati et al., 2009). The search retrieved 1157 studies. Following removal of duplicates ($n = 306$), 851 studies were considered for inclusion. The initial review of these 851 studies led to the exclusion of 783 for one or more of the following reasons: (a) studies were reviews, meta-analyses, books and book chapters, qualitative studies, narrative studies, editorial material, abstracts, agreements, or proceedings of meetings or historical papers (290); (b) sample consisted of patients who were high-risk for schizophrenia, children, subjects with a diagnosis of depression, bipolar disorder, Parkinson's or Alzheimer's disease, or

the sample comprised less than 70% of schizophrenia patients, involved animals, healthy subjects, or families of schizophrenia patients (170); and (c) the content was not relevant, for example, it concerned genes or proteins, it did not assess motivation or functionality, it concerned medication or the effect of therapies, etc. (323). Of the 68 remaining studies, 8 involved the same sample, 2 did not use measures that were acceptable according to the inclusion criteria, and 24 did not report correlations of interest. This left a total of 34 studies that investigated correlations between motivation and functional outcomes and which fulfilled all the inclusion criteria.

Figure 7. Search strategy used, following a PRISMA flow diagram.



4.2.2 Description of studies included

The 34 studies involved a total of 3775 subjects. All patients were under stabilized anti-psychotic treatment. The mean age of the total sample was 39.2 years (range 27.3 to 50.2, SD = 6.3), and 68.4% of the total sample were male. Subjects had a mean of 12.18 years of education (range 10 to 15, SD = 1.10). The mean illness duration was 16.6 years (range 3 to 24, SD = 6). One study did not provide data for gender of the sample, seven studies provided no data for years of education, and ten did not report the illness duration (see Table 7 for more details).

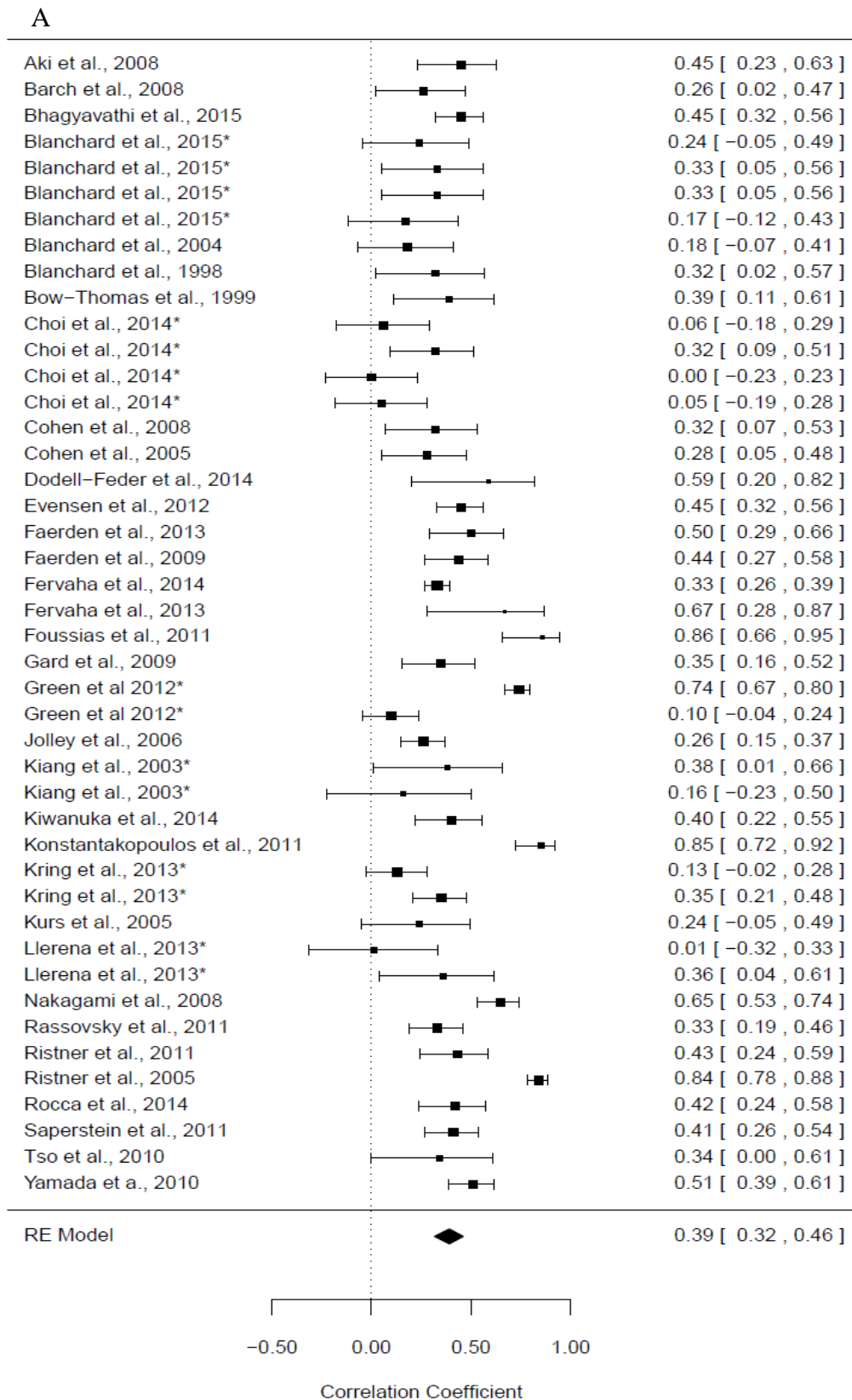
Table 7. Demographic and study characteristics.

Study and year of publication	Quality of study	N	Schizophrenia vs	Schizoaffective vs	Other diagnosis	Mean age (SD)	Men %	Education years (SD)	Illness duration in years (SD)	Positive (SD)	Negative (SD)	Tot(SD)
Aki et al., 2008	8	64	64			41.8	45.3	-	12.5	8.3 (3.8)*	9.1 (3.3)*	31.7 (8.4)
Barch et al., 2008	10	66	50	16		37.1 (10.0)	65	12.6 (2.4)	-	1.7 (1.4)*	1.8 (0.8)*	
Bhagavatulu et al., 2015	12	170	170			32.68 (9.26)	71	10.1 (2.5)	7.61		11.4 (4.8)	
Blanchard et al., 2015	11	48	48			48 (7.85)	67	11 (2.3)	-	11.7 (5.9)		
Blanchard et al., 2004	10	63	63			28.7 (7.31)	73.6					
Blanchard, 1998	9	43	43			36.1 (7.5)	73	12.3 (2.1)				
Bow-Thomas et al., 1999	10	45	45			34.7	90		21.4			
Choi et al., 2014	13	71	71			48	74.6	12.5	26.3			
Colzen et al., 2008	11	60	60			40.3	73.3	11.6		5.4*	6.4*	
Cohen et al., 2005	10	73	73			41.7	75	11.9	21.6	5.8 (2.9)*	4.9 (2.63)*	
Dashell-Feiler et al., 2014	11	20	16	4		38.8 (9.7)	60	15 (2.3)	17.1 (12.2)	3.1*	1.7*	
Evensen et al., 2012	14	178				28 (9.51)	55	12.2		15.2 (4.27)	20.4 (8.9)	60.7 (15.5)
Faerden et al., 2013	13	64				27.9	56	13.2		14.4 (5.2)	14.7 (5.9)	60.9 (14.5)
Faerden et al., 2009	10	103				27.3	58	13		14.7 (5.7)	16.8 (6)	74.8 (17.7)
Fervaha et al., 2014	17	754	754			40.4 (10.9)	73.7	12.2 (2.2)	14.4 (11)			
Fervaha et al., 2013	8	17	17			27.8 (4.5)	64.7		5.8 (3.5)	19.5 (23.4)	28.8 (13.1)	
Foussias et al., 2011	12	18	18			41.4 (8.5)	77.8		14.1 (10.8)			
Geird et al., 2009	11	91	91			39.9 (11.38)	74.7	13.3 (2.4)	20.2	15.7 (14.4)	3.3 (1.1)*	3.02 (0.8)*
Green et al., 2012	8	191	173	18		46.6 (9.8)	67.5	12.7 (1.8)	24.2 (11.3)	2.2 (0.9)*	1.8 (0.9)*	44.5 (10.3)
Jolley et al., 2006	11	276	233	39	4	39.5			10.8	29.8 (16.7)	28 (18.5)	61.4 (11.8)
Kiang et al., 2003	8	28	25	3		37.6 (9.3)	57			13.9 (4.2)	17.7 (4.7)	

4.2.3 Average weighted correlation between motivation/neurocognition and functionality

Figure 8 shows forest plots for the association between motivation and functionality assessments (A) and between neurocognition and functionality (B). All 34 studies reported correlations between functional outcome and motivation. Six studies (Blanchard et al., 2015; Choi et al., 2014; Green et al., 2012; Kiang et al., 2003; Kring et al., 2013; Llerena et al., 2013) reported multiple correlations for different categories of motivation or functionality; these correlations were entered into the analysis, such that the final number of correlations used to estimate the effect size was $k=44$. The estimated weighted mean correlation was 0.39 (95% CI: 0.32-0.46), $Q = 291.22$, $p < 0.001$. Fourteen studies reported correlations for the relationship between functionality and neurocognition assessments. This association was significant, with an estimated average correlation of 0.25 (95% CI = 0.17-0.34), $Q= 31.37$, $p= 0.003$ (see Figure 8).

Figure 8. Forest plot for the association between motivation and functionality (A) and for Neurocognition and functionality (B).



* Studies reporting multiple associations (r).

B

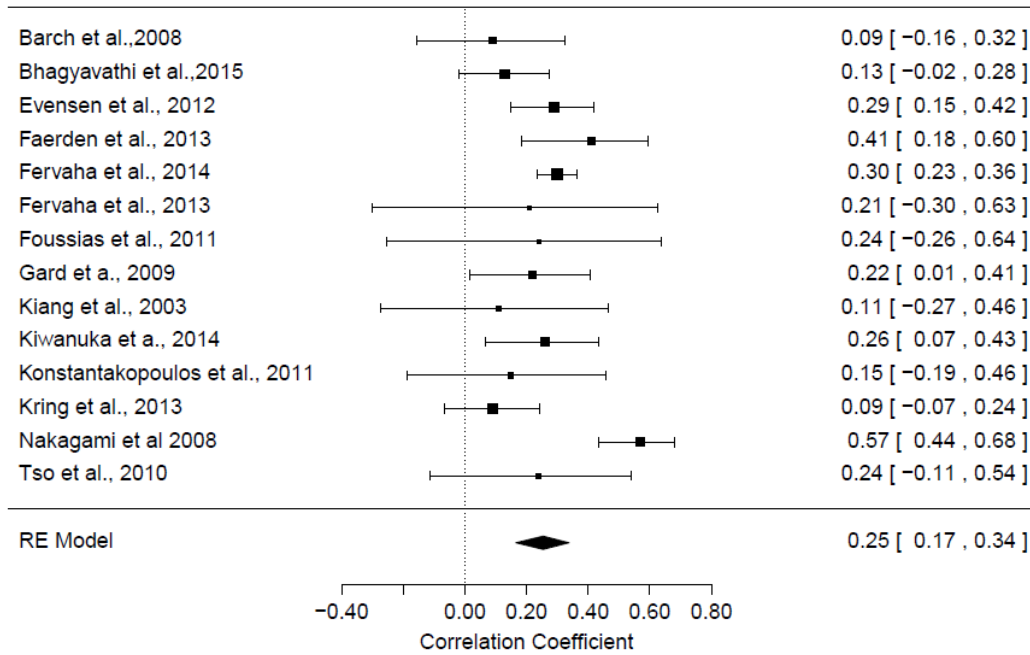


Table 9 shows results from the meta-analysis for the association of motivation and neurocognition with functioning. Both predictors were significantly correlated with functionality. However, the Q statistic suggested considerable heterogeneity among the true effects, since the p-value was below 0.001 for both predictors. The association between motivation and functioning was significantly stronger than that between neurocognition and functioning, with an estimated difference of 0.16, $p = 0.04$. The amount of residual heterogeneity (τ^2) and the amount of variability in the effect size not due to sampling error (I^2) for each association is shown in Table 9. The I^2 statistic was higher for associations of motivation with functionality, suggesting that there may be other variables linked to study characteristics that are contributing to these associations.

Table 9. Random effects meta-analysis of correlation coefficients between types of functional assessment with motivational terms and neurocognition. Results back-transformed to raw correlation metric.

	<i>Neurocognition</i>	<i>Motivation</i>	<i>Motivation terms</i>			
			<i>IM</i>	<i>ENS</i>	<i>AN</i>	<i>AP</i>
<i>Functionality</i>	<i>k</i> = 14	<i>k</i> = 44	<i>k</i> = 12	<i>k</i> = 11	<i>k</i> = 8	<i>k</i> = 7
	<i>r</i> = 0.25***	<i>r</i> = 0.39***	<i>r</i> = 0.40***	<i>r</i> = 0.31***	<i>r</i> = 0.35***	<i>r</i> = 0.62***
	<i>Q</i> = 31.37**	<i>Q</i> = 291.22***	<i>Q</i> = 128.59***	<i>Q</i> = 97.11***	<i>Q</i> = 4.91	<i>Q</i> = 27.07***
	τ^2 = 0.02	τ^2 = 0.06	τ^2 = 0.11	τ^2 = 0.04	τ^2 = 0	τ^2 = 0.10
	<i>I</i> ² = 64.19%	<i>I</i> ² = 86.25%	<i>I</i> ² = 91.33%	<i>I</i> ² = 83.81%	<i>I</i> ² = 0%	<i>I</i> ² = 84.12%
	CI = 0.17-0.34	CI = 0.32-0.46	CI = 0.23-0.55	CI = 0.21-0.41	CI = 0.27-0.43	CI = 0.42-0.76
<i>CF</i>	<i>k</i> = 12	<i>k</i> = 34				
	<i>r</i> = 0.28***	<i>r</i> = 0.42***				
	<i>Q</i> = 24.63*	<i>Q</i> = 210.00***				
	τ^2 = 0.10	τ^2 = 0.06				
	<i>I</i> ² = 62.89%	<i>I</i> ² = 84.74%				
	CI = 0.18-0.37	CI = 0.34-0.49				
<i>FC</i>	<i>K</i> = 2	<i>K</i> = 10				
	<i>r</i> = 0.10	<i>r</i> = 0.30**				
	<i>Q</i> = 0.10	<i>Q</i> = 44.15***				
	τ^2 = 0	τ^2 = 0.08				
	<i>I</i> ² = 0%	<i>I</i> ² = 87.94%				
	CI = -0.40-0.24	CI = 0.12-0.46				

^a *k* = number of correlations in the meta-analysis; *r* = estimated correlation coefficient; *Q* = *Q* test for heterogeneity; *I*² = proportion of variability due to heterogeneity; CI = 95% confidence interval for the true regression coefficient from lower to upper bound.

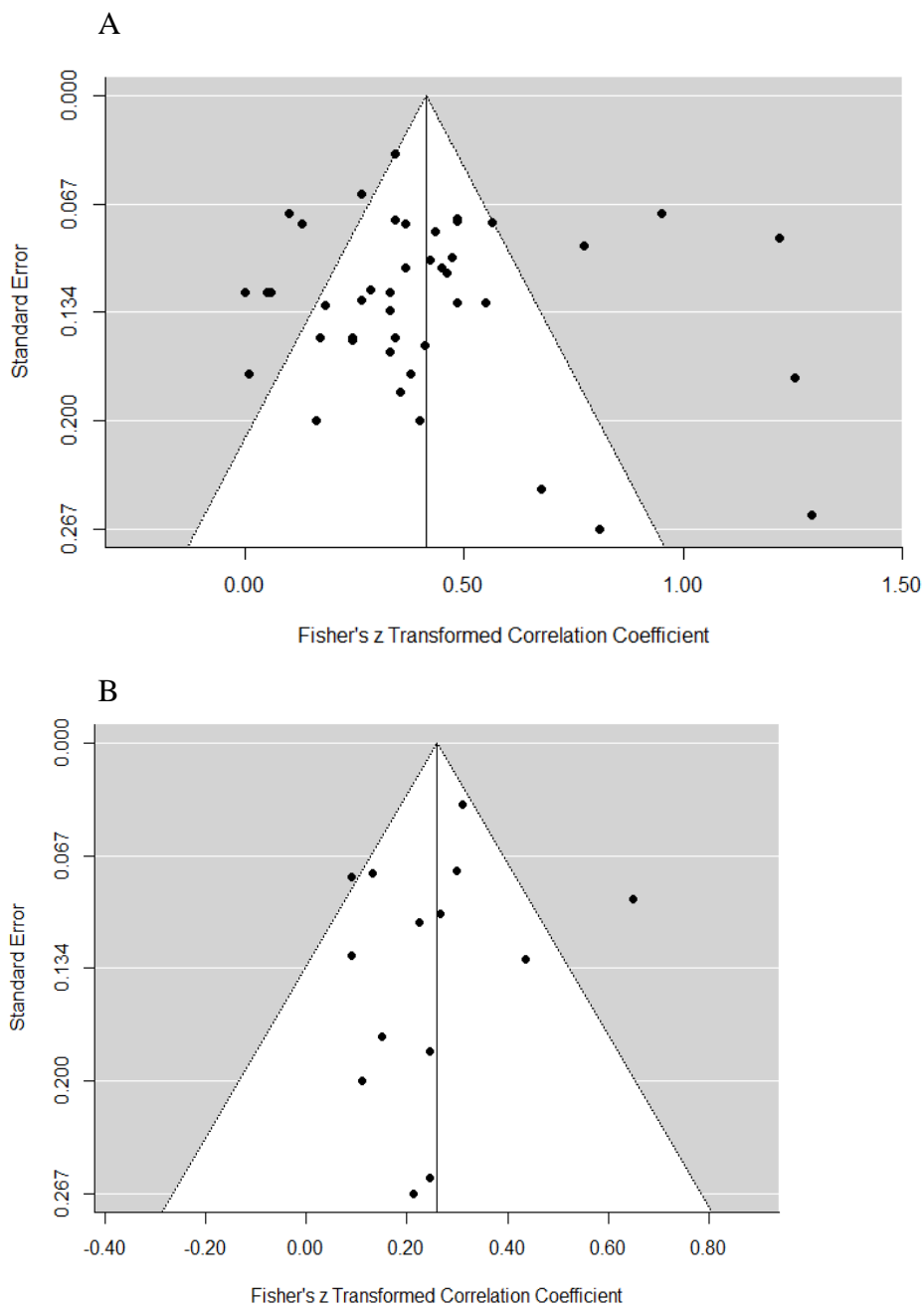
^b (IM) intrinsic motivation; (ENS) experiential negative symptoms; (AN) anhedonia; (AP) apathy; (CF) community functioning; (FC) functional capability.

^c * *p* < 0.05; ** *p* < 0.01; *** *p* < 0.001.

4.2.4 Regression test for funnel plot asymmetry

The funnel plots for both meta-analyses are shown in Figure 9. The regression test for funnel plot asymmetry with standard error as the predictor was not significant for the association of either motivation ($z = 0.81, p = 0.42$) or neurocognition ($z = -0.53, p = 0.6$), suggesting that the current analysis is not affected by publication bias.

Figure 9. Funnel plot of the association between motivation and functionality (A) and between neurocognition and functionality (B).



4.2.5 Meta-regression analysis

4.2.5.1. Sociodemographic variables and study characteristics

There were no moderator effects due to illness duration, gender, age, or years of education. Neither sample size nor the methodological quality of studies appeared to influence the associations. The analysis for symptom severity revealed no moderator effect linked to the rating of positive, negative, or total symptoms.

4.2.5.2. Definitions of motivation

Nine studies examined associations between IM and functionality, 11 analyzed ENS, 7 explored associations with AN, and 7 focused on AP. As only one study assessed RW we decided not to include this category in the rest of the analysis. AN and AP studies used the same instrument to assess each construct, IM was mostly assessed using three intrinsic motivation items from the QoL scale, and ENS was evaluated using PANSS or BPRS subscales for motivational negative symptoms. Table 10 provides further information about the instruments used in relation to each term.

Table 10. Motivation, neurocognition, and functionality: Terms and assessment instruments used in the studies.

Study	Motivational domain	Motivation instrument	Description of the motivation term assessed	Functional domain	Functionality instrument	Description of the functionality assessment provided by the instrument	NC domain	NC instrument
Aki et al., 2008	DM	Motivation energy subscale of the Subjective Quality of Life Scale (SQLS; Wilkinson et al., 2000; Kameda et al., 2002).	The motivation energy subscale addresses various problems of motivation and activity, such as lacking the will to do things or engage in positive aspects of life.	CF	Quality of Life Scale (QLS; Heinrichs et al., 1984).	Assess survival and adaptation in the community by individuals with severe mental illness.	-	-
Barch et al., 2008	DM	Motivational Trait Questionnaire (MTQ; Kanfer and Ackerman, 2000).	Trait constructs of personal mastery, competitive excellence, and motivation related to anxiety. Authors refer to intrinsic motivation.	CF	Social Functioning Scale (Birchwood et al., 1990).	Social engagement, interpersonal communication, social activities, competence, frequency of activities of daily living, recreational activities, occupational activities.	1,2,4,7	Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition (WAIS-III; Wechsler, 1997).
Bhagvathi et al., 2015	DM	Three quality-of-life items from the Quality of Life Scale (Heinrichs et al., 1984). Following the methods described by Nakagami et al., 2008.	The interest in and enjoyment of activity for its own sake. The three items were: 1) Motivation: ability to sustain goal-directed activities; 2) Curiosity: degree to which the person is interested in his/her surroundings; and 3) Sense of Purpose: realistic	CF	Birchwood Social Function Scale (Birchwood et al., 1990).	Used to assess patients' socio-occupational functioning.	1-8	Continuous Performance Test (Nuechterlein and Dawson, 1984) AX version. Consensus Cognitive Battery (MATRICS; Nuechterlein et al., 2008).
								n-back task (Braver et al., 1997; Casey et al., 1995; Cohen et al., 1997).

Eckert et al. 1996)				poor grooming and hygiene, reduced sense of purpose, reduced hobbies and interests, and reduced daily activity.		1984)	severe mental illness.
Choi et al., 2014	IM	Intrinsic Motivation Inventory (IMI; Plant and Ryan, 1985).	CF	A self-report measure aimed at assessing intrinsic motivation for specific tasks.	Independent Living Skills Survey, self-report version (ILSS-R; Wallace et al. 2000).		
	IM	The 3 items of the motivation index derived from the Quality of Life Scale (Heinicke et al., 1984).	FC	The interest in and enjoyment of activity for its own sake. The three items were: 1) Motivation: ability to sustain goal-directed activities; 2) Curiosity: degree to which the person is interested in his/her surroundings; and 3) Sense of Purpose: realistic integrated life goals.	UCSD Performance-Based Skill Assessment (UPSA; Patterson et al., 2001).		
Cohen et al., 2008	ENS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andrusen, 1982).	CF	Items regarding grooming and hygiene, persistence at work or school, recreational interests and activities, sexual interest and activity, ability to feel intimacy and closeness.	Social functioning was measured using the Social Functioning Scale (SFS; Birchwood et al., 1990).		The SFS is a 79-item questionnaire that assesses a broad range of social behavior.

Cohen et al., 2005	AN	Revised Social and Physical Anhedonia Scales (Chapman et al., 1995; 1976).	Hedonic capacity or ability to experience pleasure.	CF	Social functioning was measured using the Social Functioning Scale (SFS; Birchwood et al., 1990).	The SFS is a 79-item questionnaire that assesses a broad range of social behavior.	-	-
Dodell-Fedler et al., 2014	AN	Revised Scale for Social Anhedonia (Eckblad et al., 1982).	Disinterest/less pleasure in and lack of social interaction	CF	Social Adjustment Scale- Self-Report (SAS; Weissman et al., 1978).	Functioning over the past two weeks in six areas: work, social and leisure activities, relationship with extended family, role as a marital partner, parental role, and role within the family unit	-	-
				CF				
Evensen et al., 2012	AP	Self-report Apathy Evaluation Scale (AES-S-Apathy). The scale has been translated to Norwegian (Andersson et al. 1999).	Simultaneous deficits in the overt behavioral, cognitive, and emotional concomitants of goal-directed behavior.	CF	Global Functioning Social Scale (GFS; Comblatt et al., 2007)	Quantity and quality of peer relationships.	1-3	Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1987).
				CF	Global Assessment of Functioning Scale (GAF; Endicott et al., 1978), split into symptom score (GAF-S) and function score (GAF-F; Pedersen et al., 2007).	Social, occupational, and psychological functioning.		
				CF	Social and work functioning was measured with the Strauss Carpenter Level of Functioning Scale (SCLFS) (Strauss and Carpenter, 1974).	Employment and ability to live independently.		
				CF		Social functioning scale with items regarding living situation, family		

Ferraha et al., 2013	AP	1987). Apathy Evaluation Scale—Clinician Version (AES-C; Marin, et al., 1991)	CF	Quality of Life Scale (QoL, Heinrichs et al., 1984).	psychic foundations, common objects and activities.	1-8	Consensus Cognitive Battery (MATRICS; Nuechterlein et al., 2008).
Foussias et al., 2011	AP	Apathy Evaluation Scale—Clinician Version (AES-C; Marin et al., 1991). Three versions of the AES (clinician, informant, and self-rated).	CF	Quality of Life Scale (QoL, Heinrichs et al., 1984).		1, 5	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS, Keefe et al., 2004).
Gard et al., 2009	IM	Three quality-of-life items from the Quality of Life Scale (Heinrichs et al., 1984). Following the methods described by Nakagami et al. 2008.	CF	Global Assessment of Functioning (GAF, American Psychiatric Association, 1994).	Social, occupational, and psychological functioning.	2, 4, 5, 6, 8	WAIS-R Digit Symbol, Trail Making Test Part A, Category Fluency, WAIS-R Digit Span (WAIS-R; Kaufman, 1981). WMS-R Visual Memory Span, California Verbal Learning Test (Delis, 1987). Twelve-Point Visuospatial Memory Test (Jolley et al., 2006). Stroop Test (Stroop, 1935).
Green et al., 2012	ENS	The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1982).	FC	Performance-Based Skills Assessment (UCSD; Patterson et al., 2001)	Role-play tasks in general organization, finance, social/communications, transportation, and household chores.	-	-
			CF	The Role Functioning			

Jolley et al., 2006	ENS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1982).	Subscales of anhedonia and avolition/anhedonia.	FC	The time budget measure (Jolley et al., 2005).	Scale (RFS; McPheeters, 1984)	Work, independent living, family relations, and social functioning.
Kiang et al., 2003	AP	Apathy Evaluation Scale, self-report and clinician versions (AES-SR, AES-C; Marin et al., 1991).	Psychological dimension defined by simultaneous deficits in the overt behavioral, cognitive, and emotional concomitants of goal-directed behavior. Passive-apathetic social withdrawal.	CF	Independent Living Skills Survey (ILSS; Wallace et al., 2000).		Grooming and hygiene, care of personal possessions, food preparation, health maintenance, money management, transportation, leisure and social activities, and job seeking and maintenance.
Kiwanaka et al., 2014	AN	Positive and Negative symptoms Scale (PANSS-N; Kay et al., 1987).	Hedonic capacity or ability to experience pleasure.	CF	The Level of Function Scale (LOF; Hawk et al., 1975).		A social outcome score (sum of two items reflecting frequency and quality of social interactions) and a vocational outcome score (sum of two items reflecting work status and work quality).
Konstantakopoulou et al., 2011	AP	Apathy Evaluation Scale—Clinician Version (AES-C; Marin	Psychological dimension defined by simultaneous deficits in the overt	CF	Personal and Social Performance scale (PSP; Morosini et al., 2000).		Socially useful activities, including work and study, personal and social relationships, self-care, and
							1, 2, 4, 5, 7 sub-scales of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
							Consensus Cognitive Battery (MATRICS; Nuechterlein et al., 2008).

et al., 1991).			behavioral, cognitive, and emotional concomitants of goal-directed behavior.		disturbing and aggressive behaviors.	(WAIS-R; Wechsler, 1981). Stroop test word and color naming (Stroop, 1935). Trail Making Test part A (Trails A; Reitan and Wolfson, 1985). Digit Span from WAIS-R. Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT; Rey, 1964). The Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT; Rey, 1941). Brief Cognitive Assessment Tool for Clinicians (BCAT; Hurford et al., 2011).
Kring et al., 2013	ENS	Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS; Blanchard et al., 2011).	Motivation and pleasure items were assessed on the basis of patients' reports of experienced motivation, interest, and emotion, as well as reports of actual engagement in relevant social, vocational, and recreational activities.	FC	Role-play tasks related to everyday functioning, specifically in the domains of finances and communication.	4, 2, 8
Kurs et al., 2005	RW	Tridimensional Personality Questionnaire (Cloninger et al., 1993).	Reward dependence, related to better satisfaction from social relationships.	CF	Assessing work, self-care, family, and social functioning.	
Llerena et al., 2013	ENS	The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAFSR).	An 18-item self-report version of the interview for Negative Symptoms (CAINS; Blanchard et al., 2011).	FC	Satisfaction in several areas such as physical health, feelings, leisure time activities, social relationships, general activities, life satisfaction, satisfaction with medication.	
	AN	The Revised Social		CF	Role-play tasks related to everyday functioning, specifically in the domains of finances and communication.	

Nakagami et al., 2008	DM	<p>Anhedonia Scale (R.G.A.S; Chapman et al., 1976).</p> <p>Three quality-of-life items from the Quality of Life Scale (Heimrich et al., 1984). Following the methods described by Nakagami et al. (2008).</p>	<p>Assesses trait levels of decreased pleasure experienced from interpersonal sources.</p> <p>Intrinsic motivation was defined as the interest in and enjoyment of activity for its own sake. The three items were: 1) Motivation: ability to sustain goal-directed activities; 2) Curiosity: degree to which the person is interested in his/her surroundings; and 3) Sense of Purpose: realistic integrated life goals.</p>	CF	<p>Role Functioning Scale (RFS; Goodman et al., 1993).</p> <p>Community Adjustment Form (CAF; Test et al., 1991).</p>	<p>Work, social functioning/relationships, independent living/self-care</p> <p>Living situation, vocational, social functioning, activities of daily living, family involvement, and medication usage.</p>	<p>3, 4, 5, 8</p> <p>The Controlled Oral Word Association Test (Lezak, 1995).</p> <p>Digit Span Disability Test (Ottmann and Neale, 1975).</p> <p>The California Verbal Learning Test (Delis et al., 1987).</p> <p>Degraded-Stimulus Continuous Performance Test (Nuechterlein and Asarnow, 1992).</p> <p>Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton, 1981).</p>
Rassovsky et al., 2011	ENS	<p>The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andriessen, 1984).</p>	<p>Used to evaluate negative symptoms during the preceding month through subscales of avolition/anhedonia.</p>	CF	<p>Role Functioning Scale (RFS; McPheeters, 1984; Goodman et al., 1993).</p>	<p>Work, social functioning/relationships, independent living/self-care</p>	-
Ritsner et al., 2011	AN	<p>Revised Physical Anhedonia Scale (PAS; Chapman et al., 1976) and the Revised Social Anhedonia Scale (SAS; Eckblad et al., 1982).</p>	<p>Hedonic capacity or ability to experience pleasure.</p>	CF	<p>The Quality of Life Enjoyment and Life Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q; Endicott et al., 1993).</p>	<p>Satisfaction in several areas such as physical health, feelings, leisure time activities, social relationships, general activities, life satisfaction, satisfaction with medication.</p>	-
Ritsner et al., 2005	DM	<p>The Quality of Life Enjoyment and</p>	<p>Innropsychic foundations and common objects and</p>	CF	<p>The Quality of Life Enjoyment and Life</p>	<p>Satisfaction in several areas such as physical health, feelings, leisure</p>	-

Rocca et al., 2014	ENS	Satisfaction	activities.	Satisfaction	time activities, social relationships, general activities, life satisfaction, satisfaction with medication.
		Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q; Endicott et al., 1993).		Questionnaire (Q-LES-Q; Endicott et al., 1993).	
				CF	Living situation, vocational, social functioning, activities of daily living, family involvement, and medication usage.
				CF	Interpersonal relationships, capacity to form relationships, instrumental role functioning, intrapsychic foundations, common objects and activities.
				Personal and Social Performance Scale (PSP; Morosini et al., 2000).	Socially useful activities, including work and study, personal and social relationships, self-care, and disturbing and aggressive behaviors.
Saperstein et al., 2011	DM	Three quality-of-life items from the Quality of Life Scale (Heinrichs et al., 1984). Following the methods described by Nakagami et al. (2008).	Intrinsic motivation was defined as the interest in and enjoyment of activity for its own sake. The three items were: 1) Motivation: ability to sustain goal-directed activities; 2) Curiosity: degree to which the person is interested in his/her surroundings; 3) Sense of Purpose: realistic integrated life goals.	Work Behavior Inventory (WBI; Bryson et al., 1997).	Work habits, work quality, personal presentation, cooperativeness, social skills, and a general score of overall work performance.
				FC	
				ENS	
				CF	

Teo et al., 2010	AN	Revised Physical Anhedonia Scale (Chapman et al., 1976) and Revised Social Anhedonia Scale (Mishlove and Chapman, 1985).	Used to assess deficits in hedonic capacity.	CF	Global Assessment of Functioning (GAF; Pelersen et al., 2007). Social Adjustment Scale-SelfReport (SAS; Weissman and Multi-Health Systems, 1999).	Social, occupational, and psychological functioning. Functioning over the past two weeks in six areas: work, social and leisure activities, relationship with extended family, role as a marital partner, parental role, and role within the family unit.	1,5	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS; Keefe et al., 2004).
Yamada et al., 2012	DM	Three quality-of-life items from the Quality of Life Scale (Heinrichs et al., 1984). Following the methods described by Nakagami et al. (2008).	Intrinsic motivation was defined as the interest in and enjoyment of activity for its own sake. The three items were: 1) Motivation: ability to sustain goal-directed activities; 2) Curiosity: degree to which the person is interested in his/her surroundings; 3) Sense of Purpose: realistic integrated life goals.	CF	The Role Functioning Scale (RFS; McPheeters, 1984).	Work, independent living, family relations, and social functioning.	-	-

^aAbbreviations: (IM) Intrinsic Motivation; (ENS) Experiential Negative Symptoms; (AN) Anhedonia; (AP) Apathy; (RW) Reward Dependence; (CF) Community Functioning; (FC) Functional Capability; Neurocognitive (NC).

^bNeurocognitive domains according to Fatt et al. (2011): (1) reasoning & problem solving; (2) processing speed; (3) attention & vigilance; (4) working memory; (5) verbal learning & memory; (6) visual learning & memory; (7) verbal comprehension; (8) verbal fluency.

To analyze the differential heterogeneity that was suspected to be present between different definitions of motivation, we applied a random-effects model to subgroups of terms. All terms were significantly correlated with functionality, with *p*-values below 0.001 (see Table 11). The strongest correlation corresponded to AP ($r = 0.62$), followed by IM ($r = 0.40$), AN ($r = 0.35$), and ENS ($r = 0.31$). The residual heterogeneity among the true effects was significant for all terms except for AN association ($Q = 4.91, p = 0.67$). The mixed-effects model with all terms entered at the same time showed that there was no heterogeneity between the motivation terms assessed, suggesting that the association between motivation and functionality is not affected by the terminology used ($Q = 9.06, p = 0.059$). However, analysis of differences between terms revealed that AP was significantly different from the other terms used (see Table 11).

Table 11. Mixed-effects model examining the moderator effect of functionality assessment and motivation terms. Comparisons between terms and functionality assessments.

	Motivation terms					Functionality categories	
	IM vs. ENS	IM vs. AN	IM vs. AP	ENS vs. AN	ENS vs. AP	AN vs. AP	CF vs. FC
β difference	-0.10	-0.05	0.28	0.05	0.38	0.34	0.14
<i>p</i>	0.33	0.70	0.03	0.64	0.003	0.02	0.16
CI	-0.29-0.10	-0.29-0.20	0.0-0.55	-0.18-0.29	0.13-0.64	0.06-0.63	-0.06-0.34

^a CF: community functioning; FC: functional capability.

^b IM: intrinsic motivation; ENS: experiential negative symptoms; AN: anhedonia; AP: apathy.

^c Differences between β scores. CI = 95% confidence interval for lower bound and upper bound of β score; *p* = *p*-value.

4.2.5.3. Variables considered in functionality assessments

We also analyzed the type of functionality assessment as a potential moderator variable in the model. Results from the random-effects meta-analysis showed that

both community functioning assessment (CF: $r = 0.42$, $p < 0.001$) and functional capability assessment (FC: $r = 0.30$, $p = 0.002$) were significantly associated with motivation, although only ten studies reported a correlation between motivation and FC (see Table 9). The omnibus test of the mixed-effects model showed that differences in the type of assessment were not significant (β -difference = 0.14, $p = 0.16$; see Table 9), suggesting that relationships between functionality and motivation are not affected by the type of functionality assessment.

Results for relationships between neurocognition and different functional assessments showed that only CF was related with neurocognition (CF: 0.28, $p < 0.001$ vs. FC: 0.10, $p = 0.16$). However, results for FC were based on just two reported correlations, and therefore any differences between assessments should be interpreted with caution (see Table 9).

4.2.5.4. Sensitivity analysis

To examine the influence of the six studies reporting multiple correlations between motivation and functionality we conducted a short sensitivity analysis, removing these studies from the meta-analysis. The new results showed that the estimated average correlation increased to 0.46, 95% CI = 0.40 to 0.60, while the heterogeneity of results decreased slightly, $I^2 = 85.65\%$, although the values remained significant ($Q = 160.1$, $p < 0.001$, $\tau^2 = 0.06$), with none of the moderator variables being able to explain the variance.

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

En este apartado se discuten los principales resultados y se ponen en relieve con respecto a la literatura existente, pero también las limitaciones, implicaciones y futuras líneas de investigación de los estudios llevados a cabo para la presentación de esta tesis doctoral.

5.1 Principales hallazgos

En primer lugar, se tuvo como objetivo examinar el estudio científico de la motivación en pacientes con esquizofrenia. Específicamente:

Objetivo 1. Analizar la evolución y trayectoria de la producción científica.

El primer objetivo que se propuso fue describir y evaluar la producción científica sobre el tema de la motivación en la esquizofrenia. A partir de la muestra de estudios publicados y recopilados bajo los criterios de inclusión y exclusión, se evidencia una extensa literatura científica sobre esquizofrenia y motivación; sin embargo, cuando la revisión se concreta a estudios que examinan la relación entre motivación y funcionalidad en esquizofrenia el número de trabajos disminuye considerablemente.

La mayoría de las investigaciones sobre motivación en esquizofrenia han sido llevadas a cabo en los Estados Unidos y Canadá. Esto, unido al bajo índice de colaboración de estos países concuerda con el hallazgo de que muy pocas revistas y todas ellas americanas, sean las que compilan la mayoría de los estudios.

Los resultados mostraron un crecimiento significativo en el número de estudios a lo largo del tiempo, con la mitad de los estudios totales publicados ya en 2012. En los últimos años, especialmente desde finales de la década de 1990, el número de estudios publicados sobre la motivación en la esquizofrenia ha aumentado siguiendo

las curvas exponenciales y logísticas. Esto refleja el considerable y creciente interés en este campo y la necesidad de analizar exhaustivamente la producción llevada a cabo para redirigir y complementar los hallazgos hasta la fecha.

Objetivo 2. Examinar las metodologías y términos empleados para el estudio de la motivación.

Esta tendencia al alza en la productividad no se aplica igualmente a los estudios que utilizan diferentes términos de motivación. La mayoría de los estudios se centran particularmente en el término anhedonia, definiéndola generalmente como la disminución de la capacidad de experimentar placer, sin embargo, los autores de algunos estudios recientes consideran que este déficit hedónico debe definirse con más precisión en la esquizofrenia como un conjunto de creencias relacionadas con el bajo placer que los pacientes informan cuando se les pregunta acerca de sus sentimientos en general (Strauss, 2013). Dado que la anhedonia se ha medido principalmente mediante cuestionarios, los resultados pueden de hecho reflejar otros déficits, por lo que este tipo de evaluación debe complementarse con otras medidas para examinar la capacidad real de cada paciente para sentir placer. Esta nueva conceptualización refleja la teoría de que la anhedonia ya no debe considerarse más disminuida en la esquizofrenia que en los sujetos sanos, como lo demuestra el metanálisis de Cohen y Minor (Cohen & Minor, 2010). Siguiendo esta lógica, los autoinformes son el instrumento preferido en la literatura para evaluar no sólo la anhedonia sino también el resto de los términos de motivación utilizados. El uso generalizado de cuestionarios puede reflejar la facilidad con que pueden ser alcanzados y aplicados o puede implicar que hay una mayor confianza en medidas psicométricas que en medidas cerebrales o tareas comportamentales para evaluar la

motivación. Sin embargo, los cuestionarios pueden no medir el verdadero déficit motivacional en la esquizofrenia, bien sea por un problema en la definición/delimitación del constructo, como en el caso expuesto de la anhedonia, o bien a variables relacionadas con el instrumento de evaluación. Por ejemplo, muchos estudios examinan IM en la esquizofrenia, pero los resultados que usan los autoinformes son inconsistentes. Barch, Yodkovik, Sypher-Locke y Hanewinkel (2008) encontraron que las personas con esquizofrenia no difirieron de los participantes sin esquizofrenia en dos dominios de motivación intrínseca, medido por el Motivational Trait Questionnaire (MTQ, Heggstad y Kanfer, 2000). Sin embargo, Choi et al. (2010) encontraron que las muestras esquizofrénicas reportaron menos IM que el grupo de control sano al calificar su motivación en el Intrinsic Motivation Inventory (IMI) adaptado para personas con esquizofrenia. Estos resultados pueden ilustrar cómo dos instrumentos que miden el mismo constructo no son igualmente adecuados para las personas con discapacidades mentales como la esquizofrenia. Unido a esto, algunos autores han destacado recientemente que sólo un pequeño número de auto-informes de motivación son apropiados para pacientes con enfermedad mental grave (Cooper et al., 2015). A pesar de ello, ha habido un aumento en el uso de diferentes y nuevos cuestionarios y las tareas de comportamiento para medir la motivación. Además, el conjunto de términos utilizados para referirse a la motivación ha aumentado en los últimos años, por lo que se hace necesario un uso más variado de instrumentos diferentes y específicos en función del déficit motivacional, así como una adaptación adecuada de estas medidas para las personas con trastornos mentales graves, como la esquizofrenia.

De este modo las hipótesis del estudio inicial quedan confirmadas, siendo que la evolución de la producción científica ha mostrado en ir en aumento, diferentes metodologías han sido empleadas para el estudio de la motivación y varios términos concernientes a motivación han sido examinados por diferentes estudios.

Por otro lado, en el segundo estudio de la tesis se planteaba como objetivo principal analizar las asociaciones entre los problemas de motivación y de funcionalidad examinadas por los diferentes estudios sobre muestras con pacientes con esquizofrenia.

Objetivo 1. Determinar y comparar la magnitud del efecto de las relaciones encontradas entre motivación, neurocognición y funcionalidad.

Los resultados del metanálisis indicaron que tanto la motivación como la neurocognición se asocian significativamente con la funcionalidad, por tanto, ambos factores serían verdaderos predictores del funcionamiento en la esquizofrenia. Los hallazgos sugieren que esta relación es altamente consistente, dada la ausencia de sesgo de publicación de los estudios y, en el caso de la neurocognición, la homogeneidad estimada. Estos hallazgos coinciden con los resultados de revisiones anteriores (Fett et al., 2011, Green et al., 2004, 2000). Particularmente, los resultados obtenidos en el metanálisis llevado a cabo por Fett et al. (2011), donde se analizó la relación entre neurocognición y funcionalidad en un tamaño muestral similar al de esta tesis (nueve estudios), obtuvieron el mismo tamaño del efecto, con ICs muy similares.

La motivación mostró un tamaño del efecto mayor que el de la neurocognición. Este hallazgo sugiere que la motivación está más fuertemente relacionada con el funcionamiento comunitario que la neurocognición y por tanto su correcta evaluación y tratamiento sería un aspecto importante para mejorar el funcionamiento de los

pacientes. Sin embargo, el factor neurocognitivo representó 35% de la varianza, mientras que la motivación fue un 13%. Dado que las asociaciones eran en gran medida independientes de las características demográficas y metodológicas de los estudios, esta variación podría explicarse por la heterogeneidad observada entre los estudios de motivación y por el número de estudios considerados por cada metanálisis, ya que 14 estudios informaron correlaciones entre funcionalidad y neurocognición y 34 lo hicieron para la motivación.

Siendo este el primer estudio que examina esta cuestión de manera exhaustiva mediante metanálisis, no podemos contrastar los resultados con informes similares. Sin embargo, los resultados apoyarían a los obtenidos por los estudios primarios que muestran una correlación mayor y directa de la motivación sobre funcionalidad y su posible papel moderador sobre los efectos de la neurocognición sobre funcionalidad.

Objetivo 2. Examinar el potencial papel moderador de las variables de la muestra y las características de los estudios.

Las variables moderadoras examinadas no mostraron tener ningún efecto sobre las relaciones encontradas entre neurocognición/motivación y funcionalidad, esto puede deberse al número reducido de estudios examinados y/o a la heterogeneidad observada entre estudios. Este hallazgo podría indicar que las relaciones entre ambos constructos y la funcionalidad en esquizofrenia es lo bastante consistente a pesar de la heterogeneidad de los estudios.

Objetivo 3. Examinar la relación entre los diferentes términos de motivación con la funcionalidad.

A pesar de la falta de poder de las variables muestrales examinadas para explicar la variabilidad en las asociaciones entre la funcionalidad y la motivación,

nuestro estudio encontró algunas diferencias entre los términos de motivación evaluados. La relación entre AP y funcionalidad fue mucho más fuerte que las relaciones observadas para los términos restantes. Esto va en concordancia con resultados recientes sobre la evaluación de la motivación en esquizofrenia. Fervaha et al. (2015), comparando 5 medidas diferentes de motivación, encontraron que la apatía, medida con la escala AES, era la única que estaba relacionada con los síntomas depresivos de la esquizofrenia (Fervaha, Foussias, Takeuchi, Agid y Remington, 2015).

Los siete estudios que examinaron AP usaron el mismo instrumento, la Escala de Evaluación de Apatía-Versión Clínica (AES, Marin et al., 1991), la cual define la motivación como "una dimensión psicológica con déficits simultáneos en las manifestaciones conductuales, cognitivas y emocionales de la conducta dirigida a un objetivo". Marin (1991), en un intento de dilucidar lo que se entiende por apatía, la define como una pérdida de motivación, específicamente como un síndrome compuesto por diversos síntomas de diferente índole cuya relación entre sí no tendría por que estar relacionada y que comparten las mismas bases psicopatológicas. Esta definición de AP puede abarcar una amplia gama de componentes, en lugar de denotar un proceso específico subyacente a la motivación. De hecho, muchos autores ven la apatía como un síndrome multidimensional y como reflejo de una falta de motivación que compromete la función emocional, cognitiva y manifiesta del comportamiento (Chase, 2011; Del-Monte et al., 2013). Por lo tanto, la fuerte relación con la funcionalidad podría atribuirse al hecho de que la definición de AP puede ser muy extensa y abarcar aspectos como la motivación intrínseca, la anhedonia o el aplanamiento afectivo y por tanto la asociación con la funcionalidad esté sobreestimada en los análisis, convirtiendo la AP en el término más estrechamente

correlacionado. En consecuencia, esta fuerte correlación entre funcionalidad y AP, medida por la AES, puede referirse a un aspecto más global de la motivación que encapsula los otros términos.

En este contexto, cabe señalar que los estudios recientes han distinguido entre la motivación estado y rasgo (Barch et al., 2008, Choi et al., 2014, 2010, Marin et al., 1991, Trémeau et al., 2013). Por ejemplo, Trémeau et al. (2013) y Marin (1991) utilizaron el término "motivación percibida" para referirse a la percepción subjetiva del nivel de motivación, interés y energía para actuar. Sugieren que la "motivación percibida" constituiría parte del término general «apatía» y que, términos como IM o el AN serían parte de la «motivación percibida». Por otra parte, Choi y sus colegas (2012, 2014) consideran que la IM es un aspecto distinto del estado general de la motivación, estando esta última más en línea con los síntomas negativos. Los datos del presente estudio, apoyarían esta idea al comparar la IM con ENS y no revelar diferencias significativas en su relación con la funcionalidad. Esto podría sugerir que son diferentes constructos que están igualmente relacionados con la funcionalidad, o, alternativamente, que los instrumentos de IM estarían en realidad midiendo síntomas similares a los síntomas negativos experienciales. Uno de los instrumentos dentro de la categoría IM que se utilizan usualmente son los tres ítems del índice de la QoL. Esta medida de la IM podría estar midiendo un estado general de volición / iniciación de la motivación en cuyo caso las asociaciones con funcionalidad serían similares a las medidas por escalas de síntomas motivacionales negativos (ENS) (Choi et al., 2014). Por otro lado, si asumimos que los tres ítems de calidad de vida pertenecen efectivamente a la evaluación funcional, entonces esperamos encontrar altas correlaciones entre los dos. En cuanto a ENS, sus asociaciones con funcionalidad

fueron más débiles que las observadas para los otros términos, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Este resultado puede apoyar la opinión de los autores que argumentan que las escalas de síntomas negativos no son lo suficientemente eficientes para medir la motivación (Barch, 2013; Daniel, 2013). En conjunto, el trabajo de estos autores y nuestros resultados sugieren que IM, AN y ENS podrían referirse a diferentes procesos motivacionales, distintos de la AP, la cual, tal y como viene definida en los estudios incluidos en esta revisión, se referiría a un conjunto completo de rasgos disposicionales, no sólo motivacionales, sino también otros, incluyendo actitudes o creencias, por lo tanto, representaría una asociación mayor con la funcionalidad de los pacientes con esquizofrenia. En términos de cómo se ha medido la motivación para examinar su relación con la funcionalidad, nuestro análisis muestra que los instrumentos utilizados no son muy variados dentro de cada categoría. Esto apoya las recomendaciones sobre la importancia de desarrollar y adaptar mejores instrumentos para evaluar íntegramente el proceso de motivación en la esquizofrenia.

Objetivo 4. Analizar si existe sesgo de publicación que pueda estar distorsionando los datos.

Los análisis de sesgo de publicación no fueron significativos indicando que los estudios incluidos en el metanálisis no se ven afectados por ninguna tendencia editorial de publicar resultados significativos o que puedan afectar el análisis de los datos.

De este modo las hipótesis planteadas en este segundo estudio quedan parcialmente confirmadas, ya que las correlaciones examinadas procedentes de los diferentes estudios reflejaron una asociación positiva entre motivación y

funcionalidad, así mismo, hubo una relación significativa entre las variables neurocognitivas de los estudios examinados y la funcionalidad de los pacientes. La asociación entre motivación y funcionalidad fue diferente a la establecida con la neurocognición. Sin embargo, los aspectos relacionados con las características de los estudios y las muestras no mostraron un efecto significativo sobre las asociaciones estudiadas, tal y como se esperaba. Además, los diferentes términos de motivación no difirieron en su relación con la funcionalidad, únicamente las correlaciones de apatía con funcionalidad mostraron ser estadísticamente diferentes del resto de términos.

5.2 Limitaciones

A continuación, se describen algunos aspectos de las tesis susceptibles de mejora y que deben ser considerados al hacer una generalización de los datos:

Por un lado, respecto a las limitaciones de los estudios, sería conveniente que las muestras entre hombres y mujeres, sintomatología, medicación, tiempo y curso de la enfermedad, fueran más homogéneas, aunque se asume que en el contexto de esquizofrenia las muestras homogéneas es una propuesta difícil. Por otro lado, los diseños de los estudios incluidos son transversales y, por tanto, no se pueden establecer relaciones causales entre las variables estudiadas.

Respecto a los términos seleccionados para las diferentes búsquedas sistemáticas en ambos estudios, fueron seleccionadas para recoger todos los artículos sobre el tema de la motivación en esquizofrenia. Diferentes autores, con diferentes aproximaciones teóricas, pueden diferir y considerar ciertos términos para una búsqueda como las que se plantean en esta tesis. Por este motivo, los términos de búsqueda pueden suponer una limitación, común a otros estudios de revisión. En la presente tesis, se trató de incluir la mayor variedad de términos referentes a

motivación en base a la revisión previa de estudios sobre el tema. Dado que éste es el primer estudio que intenta hacer una revisión y recopilación sistemática de estudios sobre motivación en esquizofrenia, no existen estudios previos, ni consenso científico sobre qué términos serían idóneos para incluir en una búsqueda sistemática como la realizada. De hecho, al respecto, varias búsquedas fueron realizadas, dando como resultado la inclusión de estudios similares. Las formulaciones referidas en los estudios son, y de hecho pretenden ser, susceptibles de investigación formal y/o consensuada científicamente, así como suscitar métodos alternativos de aproximación a la terminología de motivación.

5.3 Implicaciones

Los dos estudios llevados a cabo presentan resultados interesantes para su aplicación en la práctica clínica y para la comunidad científica interesada en el campo de la motivación. Dichos trabajos pueden conducir y pretenden potenciar nuevas hipótesis relevantes para la investigación primaria futura y alertar de la heterogeneidad que se observa en la actualidad respecto al uso y evaluación del término de motivación. Este es el primer estudio centrado en integrar por primera vez una muestra amplia de estudios representativos sobre los problemas de motivación en pacientes con esquizofrenia, de forma sistemática y llevando a cabo análisis bibliométricos y metanalíticos.

De esta forma, la tesis pretende estimular una nueva perspectiva en el estudio de la motivación que promueva el desarrollo de estrategias e instrumentos de evaluación adaptados a los déficits motivacionales en esquizofrenia. Pretende servir de aproximación preliminar para futuros consensos y reuniones científicas. A este respecto se toma como referencia la iniciativa del proyecto "Measurement and

Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia” (MATRICS; Green et al., 2004; Marder y Fenton, 2004; Nuechterlein et al., 2008) que surgió frente a la creciente demanda e interés sobre el tratamiento de los déficits cognitivos en esquizofrenia. En la presente tesis se presenta una visión general de las características de los estudios sobre motivación en esquizofrenia que pueden servir de base para futuras iniciativas y propuestas similares a las del proyecto MATRICS, con respecto a la motivación en esquizofrenia. Específicamente, estas propuestas englobarían: 1) valorar la necesidad de una batería estandarizada para examinar la motivación en esquizofrenia, 2) identificar los dominios motivacionales que deberían ser representados en dicha batería motivacional consensuada y 3) priorizar criterios clave para la selección de dicha batería.

Además, en los estudios existentes, la motivación no ha sido siempre medida por instrumentos estandarizados, basándose únicamente en las medidas que cada autor convino en examinar, ningún estudio hasta la fecha ha intentado explorar la producción científica respecto a la motivación en esquizofrenia ni delimitar los constructos que se han referido a ella. En la presente tesis, cuatro dominios motivacionales fueron identificados sobre la base de una revisión de la literatura: motivación intrínseca (IM); síntomas negativos experienciales (ENS), que incluían instrumentos clínicos para la evaluación de los síntomas negativos de la enfermedad; anhedonia (AN); apatía (AP); y la dependencia a la recompensa (RW). Se asume y recalca la necesidad de complementar esta tesis con futuros estudios que repliquen y/o complementen los hallazgos y que impulsen el debate, las reuniones y consensos entre profesionales expertos en el área, así como establecer criterios esenciales para la

selección de estudios, pruebas y constructos que debería incluir una buena herramienta de evaluación motivacional en esquizofrenia.

Por tanto, los resultados de esta tesis constituyen los pasos iniciales para alcanzar una iniciativa de consenso y desarrollo de una batería de evaluación motivacional consensuada para el trastorno de esquizofrenia. El trabajo realizado permite orientar futuros estudios hacia una mejor conceptualización, medición e interpretación de los datos sobre motivación en esquizofrenia. A este respecto cabe destacar la importancia que la motivación tiene en el grado de mantenimiento y compromiso con el tratamiento, tanto farmacológico como cognitivo del paciente con esquizofrenia, además de la influencia que puede tener para llevar a cabo conductas saludables, lo cual en última instancia ayuda a controlar la enfermedad y obtener resultados funcionales positivos.

Desde este punto de vista clínico, el presente estudio contribuye en general a la rehabilitación funcional de la esquizofrenia aportando nuevos conocimientos y áreas que pueden ser importantes para la intervención. En la presente investigación, se han intentado abordar en mayor o menor grado, características de diferente índole: neural, social, cognitiva, básica..., sobre motivación en esquizofrenia, con el fin de otorgar un carácter ecléctico y unificador a la tesis, el cual puede ayudar a adoptar una perspectiva general sobre las variables más estudiadas y su naturaleza.

Los estudios que conforman esta tesis están en revisión editorial para ser publicados. Además, el estudio II sobre la motivación en esquizofrenia y su relación con la funcionalidad, ha sido divulgado en conferencias y comunicaciones a congresos. Destacar que además del estudio en esquizofrenia, también se ha llevado a cabo una colaboración internacional con estudios relacionados con las habilidades

motivacionales de una muestra de estudiantes y su relación con características de personalidad y el establecimiento de roles en dinámicas de equipo. Asimismo, se han realizado trabajos relacionados con la docencia y la divulgación de aspectos motivacionales. Sin embargo, las investigaciones llevadas a cabo no se recogen en la tesis, ya que fueron orientadas a la docencia y limitadas por el plan académico cuyo plazo fue insuficiente como para otorgar a los resultados un nivel de calidad y control aceptable para ser incluidos.

5.4 Futuras líneas de investigación

Conocer los diferentes aspectos de motivación estudiados y su implicación en funcionalidad ayudará a dirigir futuros estudios hacia factores relevantes implicados en la funcionalidad, así como detectar aquellos que han recibido poco interés. Este trabajo ayudará a clínicos y especialistas en el área de la salud a enfocar y optimizar los efectos de las terapias y tratamientos actuales en esquizofrenia.

En la actualidad no existe ningún instrumento que permita evaluar la motivación y sus perturbaciones en la esquizofrenia desde una perspectiva holística, estandarizada y diferencial como se llevó a cabo con los procesos neurocognitivos. La multiplicidad de términos y expresiones para aludir a los déficits motivacionales están poco definidos y por tanto es congruente con la falta de instrumentos para su correcta medición. Futuros estudios deberían complementar el presente trabajo, examinando de forma exhaustiva esta problemática.

Este trabajo permite abrir un nuevo campo de estudio y enfatizar empíricamente las asociaciones diferenciales de cada constructo y su respectivo instrumento de evaluación con la funcionalidad, considerando la heterogeneidad de cada estudio científico; sin embargo, más estudios son necesarios a la hora de

examinar cómo se asocia la motivación con medidas de “capacidad funcionalidad” (CF) tal y como han quedado definidas en este trabajo.

En el campo terapéutico la repercusión que puede tener el hecho de aplicar medidas de motivación no consensuadas solo puede ser afrontada a través de una renovación y delimitación conceptual, que además perfeccione y revise el instrumental de evaluación, que permita establecer relaciones circulares y dialécticas entre las diversas estimaciones de la motivación las cuales han sido ampliamente definidas en la sintomatología esquizofrénica.

La investigación llevada a cabo en el presente trabajo marca objetivos y direcciones de investigación futuras que van más allá de la preconcepción que actualmente se tiene de la motivación. De aquí nacen dificultades múltiples de orden conceptual y organizativo que, aunque ya han sido planteadas y abordadas parcialmente por otras investigaciones (Choi, Reddy y Fiszdon, 2014; Choi et al., 2010; Cooper, Lavaysse y Gard, 2015; Fervaha, et al., 2015; Tobe et al., 2016; Yazbek et al., 2014), precisa de un trabajo más profundo y colaborador entre especialistas. Más esfuerzos son necesarios por parte de los investigadores en el ámbito que inspiren criterios de especificidad y cohesión para aglutinar términos diferenciados, pero a la vez yuxtapuestos sobre motivación, con el fin de ofrecer una válida e importante contribución de evidencias capaces de superar las simplificaciones de los síntomas motivacionales.

Ya que, según la corriente teórica asumida por los diferentes autores, el uso de un instrumento u otro para referirse a la motivación es claramente dispar. Se ha comentado que esto limita bastante el diseño de búsqueda y los criterios para realizar una revisión exhaustiva. Por ejemplo, algunos autores no escatiman en introducir

dentro de lo que se entendería por motivación, términos tales como abulia, anhedonia e incluso autoeficacia; sin embargo, otros autores consideran que anhedonia debería quedar aparte. Futuros estudios podrían investigar sobre diferentes terminologías de búsqueda que complementen la llevada a cabo en la tesis. De este modo se dispondría de una nueva visión general, en aras de abrir conciencia y perspectiva para la investigación y normalización futura en el ámbito de la motivación en esquizofrenia. Sería conveniente utilizar, a su vez, alguna medida de consenso entre profesionales sobre qué términos y medidas de motivación serían los más comúnmente aceptados para analizar las diferencias entre las distintas variables estudiadas y las concepciones teóricas de motivación en el contexto de esquizofrenia. Este hecho, por tanto, ha dificultado adaptar el estudio a un criterio de términos de inclusión suficientemente aceptado como para quedar disponible a la discusión de la comunidad científica.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

In the field of mental health, there is growing interest in the study of motivation in schizophrenia, both for its implications on clinical practice and for its general importance in adding to knowledge of the subject. This new interest is reflected in a sizeable body of recent theoretical and empirical publications, although approaches to the construct of motivation itself are highly varied and have fuelled significant debate. Similarly, a number of valid and reliable tools are used to evaluate motivation in schizophrenia patients according to the particular theoretical approach adopted.

The main conclusions of this thesis are, firstly, that the study of motivation has become more widespread, particularly in the last few years. Research has characteristically involved little collaboration between countries, remaining concentrated in the USA, and has therefore been published in a relatively small number of journals. The extensive recent scientific output has facilitated the extraction of meta-analytic measures on the degree of correlation between motivation and functionality and extensive description of the associated variables. The wide range of terms used to refer to motivation are accompanied by a variety of different tools and methodologies for studying the construct, generating considerable heterogeneity of data. The results of this thesis confirm that the greater the motivational deficit, the greater the functional difficulties faced by patients, and that this association is greater than the functional impact of neurocognition. These data attest to and reinforce the role of motivation as a moderator between neurocognition and functionality and suggest that, despite the relative importance given to cognitive processes and their impact on functionality in schizophrenia, the impact of motivational process in fact appears to be stronger.

To date, these findings represent the first combined analysis of the results of studies on motivation in schizophrenia, considering its relationship with functionality and assessment measures and offering a new perspective for rethinking our approach to the evaluation of motivation in schizophrenia.

The main conclusions of the thesis are summarized in the table below:

Study I	Study II
<ul style="list-style-type: none"> • There is an extensive and growing body of scientific literature on motivation in schizophrenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Motivation and neurocognition are significantly associated with functionality.
<ul style="list-style-type: none"> • The literature published in the last few years accounts for more than half the total output on the subject. 	<ul style="list-style-type: none"> • Motivation is more closely associated with functionality than neurocognition.
<ul style="list-style-type: none"> • The descriptive terms for motivation used in the literature can be grouped into the following categories: (1) intrinsic motivation [IM]; (2) self-efficacy and defeatist beliefs [SE]; (3) anhedonia [AN]; 	<ul style="list-style-type: none"> • The motivation-functionality relationship was not influenced by any moderator.

<p>(4) apathy [AP]; (5) reward or reinforcement [RR]; (6) motivation to quit drugs [MD]; and (7) other motivation terms [O].</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Different tools are variously used to examine what authors in the literature ultimately refer to as motivation, the preferred measurement instrument being the questionnaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • The association between AP and functionality was different to that observed for the other terms considered.
<ul style="list-style-type: none"> • A great many types of questionnaires are used to assess patient motivation. 	<ul style="list-style-type: none"> • There are many and highly varied assessment methods for each of the motivation terms considered.

REFERENCIAS

- Abel, S., Cardenas, V., Tiznado, D., Harmell, A., Patterson, T. L., Jeste, D., & Mausbach, B. (2011). Self-efficacy, functional capacity, and real-world functioning in middle and late-life schizophrenia. *Gerontologist, 51*, 603–603.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (Washington, DC). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V)* (Washington, DC). American Psychiatric Association.
- Andersson, S., Krogstad, J.M., Finset, A., (1999). Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity. *Psychological Medicine, 29*, 447–456.
doi:10.1017/S0033291798008046
- Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Archives of General Psychiatry, 39*(7), 784–788.
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review, 84*(2), 191–215. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.2.191>
- Barch, D. M., & Dowd, E. C. (2010). Goal Representations and Motivational Drive in Schizophrenia: The Role of Prefrontal–Striatal Interactions. *Schizophrenia Bulletin, 36*(5), 919–934. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq068>
- Barch, D. M. (2013). The CAINS: theoretical and practical advances in the assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry, 170*, 133–5.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12101329>

Barch, D. M., Treadway, M. T., & Schoen, N. (2014). Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: Reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *Journal of Abnormal Psychology, 123*(2), 387–397.

<https://doi.org/10.1037/a0036299>

Barch, D. M., Yodkovik, N., Sypher-Locke, H., & Hanewinkel, M. (2008). Intrinsic Motivation in Schizophrenia: Relationships to Cognitive Function, Depression, Anxiety, and Personality. *Journal of Abnormal Psychology, 117*(4), 776–787.

<https://doi.org/10.1037/a0013944>

Bartholomeusz, C. F., & Allott, K. (2012). Neurocognitive and social cognitive approaches for improving functional outcome in early psychosis: theoretical considerations and current state of evidence. *Schizophrenia research and treatment, 2012*.

Bartko, J. J. (1976). On various intraclass correlation reliability coefficients.

Psychological Bulletin, 83(5), 762–765. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.83.5.762>

Beck, A. T., Grant, P. M., Huh, G. A., Perivoliotis, D., & Chang, N. A. (2013).

Dysfunctional attitudes and expectancies in deficit syndrome schizophrenia.

Schizophrenia Bulletin, 39, 43–51. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr040>

Beck, A. T., & Rector, N. A. (2005). Cognitive approaches to schizophrenia: theory and therapy. *Annual Review of Clinical Psychology, 1*, 577–606.

<https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144205>

- Bellack, A.S., Haas, G.L., Tierney, A.M., (1996). A strategy for assessing family interaction patterns in schizophrenia. *Psychological Assessment*, 8, 190–199.
- Bellack, A. S. (2006). Scientific and Consumer Models of Recovery in Schizophrenia: Concordance, Contrasts, and Implications. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 432–442. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj044>
- Birchwood, M., Smith, J., Cochrane, R., Wetton, S., & Copestake, S. (1990). The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 157, 853–859.
- Blanchard, J. J., Mueser, K. T., & Bellack, A. S. (1998). Anhedonia, positive and negative affect, and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3), 413–424.
- Blanchard, J.J., Kring, A.M., Horan, W.P., Gur, R., (2011). Toward the Next Generation of Negative Symptom Assessments: The Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 291–299. [doi:10.1093/schbul/sbq104](https://doi.org/10.1093/schbul/sbq104)
- Blanchard, J. J., Park, S. G., Catalano, L. T., & Bennett, M. E. (2015). Social affiliation and negative symptoms in schizophrenia: Examining the role of behavioral skills and subjective responding. *Schizophrenia Research*, 168(1–2), 491–497. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.019>
- Bowie, C. R., Reichenberg, A., Patterson, T. L., Heaton, R. K., & Harvey, P. D. (2006). Determinants of Real-World Functional Performance in Schizophrenia Subjects: Correlations With Cognition, Functional Capacity, and Symptoms. *American*

Journal of Psychiatry, 163(3), 418–425.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.418>

Boydell, K. M., Gladstone, B. M., & Volpe, T. (2003). Interpreting Narratives of Motivation and Schizophrenia: A Biopsychosocial Understanding. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 26(4), 422–426. <https://doi.org/doi:10.2975/26.2003.422.426>

Braver, T.S., Cohen, J.D., Nystrom, L.E., Jonides, J., Smith, E.E., Noll, D.C., (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5, 49–62. doi:10.1006/nimg.1996.0247

Brekke, J., Kay, D. D., Lee, K. S., & Green, M. F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80(2–3), 213–225. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.008>

Bryson, G., Bell, M., Lysaker, P., Zito, W., (1997). The work behavior inventory: A scale for the assessment of work behavior for clients with severe mental illness. *Schizophrenia Research*, 24, 220–220. doi:10.1016/S0920-9964(97)82631-X

Buck, B., Minor, K. S., & Lysaker, P. H. (2015). Lexical Characteristics of Anticipatory and Consummatory Anhedonia in Schizophrenia: A Study of Language in Spontaneous Life Narratives. *Journal of Clinical Psychology*, 71(7), 696–706. <https://doi.org/10.1002/jclp.22160>

Campellone, T. R., Sanchez, A. H., & Kring, A. M. (2016). Defeatist Performance Beliefs, Negative Symptoms, and Functional Outcome in Schizophrenia: A Meta-analytic Review. *Schizophrenia Bulletin*, sbw026. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw026>

- Cardenas, V., Abel, S., Bowie, C. R., Tiznado, D., Depp, C. A., Patterson, T. L., ...
Mausbach, B. T. (2013). When functional capacity and real-world functioning converge: the role of self-efficacy. *Schizophr Bull*, *39*, 908–16.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs004>
- Casey, B., Cohen, J., Jezzard, P., Turner, R., Noll, D., Trainor, R., Giedd, J., Kaysen, D.,
Hertzpannier, L., Rapoport, J., (1995). Activation of Prefrontal Cortex in
Children During a Nonspatial Working-Memory Task with Functional Mri.
Neuroimage, *2*, 221–229. doi:10.1006/nimg.1995.1029
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and
affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales.
Journal of Personality and Social Psychology, *67*(2), 319.
- Chapman, J.P., Chapman, L.J., Kwapil, T.R., (1995). Scales for the measurement of
schizotypy, *Schizotypal Personality*, Cambridge University Press.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social
anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*, *85*(4), 374–382.
<https://doi.org/10.1037/0021-843X.85.4.374>
- Chase, T. N. (2011). Apathy in neuropsychiatric disease: diagnosis, pathophysiology,
and treatment. *Neurotox Res*, *19*, 266–78. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9196-9>
- Choi, J., Choi, K.-H., Felice Reddy, L., & Fiszdon, J. M. (2014). Measuring motivation in
schizophrenia: Is a general state of motivation necessary for task-specific
motivation? *Schizophrenia Research*, *153*(1–3), 209–213.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.027>

- Choi, J., Mogami, T., & Medalia, A. (2010). Intrinsic Motivation Inventory: An Adapted Measure for Schizophrenia Research. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(5), 966–976.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp030>
- Choi, K.-H., Saperstein, A. M., & Medalia, A. (2012). The relationship of trait to state motivation: The role of self-competency beliefs. *Schizophrenia Research*, *139*(1–3), 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.001>
- Cloninger, C., Svrakic, D., Przybeck, T., (1993). A Psychobiological Model of Temperament and Character. *Archives of General Psychiatry*, *50*, 975–990.
- Cohen, J. (1968). Weighted kappa: Nominal scale agreement provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychological Bulletin*, *70*(4), 213–220.
<https://doi.org/10.1037/h0026256>
- Cohen, A. S., Alpert, M., Nienow, T. M., Dinzeo, T. J., & Docherty, N. M. (2008). Computerized Measurement of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *42*, 827–36.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.08.008>
- Cohen, A. S., & Minor, K. S. (2010). Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophrenia bulletin*, *36*(1), 143-150.
- Cohen, J.D., Perlstein, W.M., Braver, T.S., Nystrom, L.E., Noll, D.C., Jonides, J., Smith, E.E., (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, *386*, 604–608. doi:10.1038/386604a0
- Cooper, S., Lavaysse, L. M., & Gard, D. E. (2015). Assessing motivation orientations in schizophrenia: Scale development and validation. *Psychiatry Research*, *225*(1–2), 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.013>

- Cornblatt, B.A., Auther, A.M., Niendam, T., Smith, C.W., Zinberg, J., Bearden, C.E., Cannon, T.D., (2007). Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 688–702. doi:10.1093/schbul/sbm029
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia bulletin*, 32(suppl 1), S44-S63.
- Coyne, J.C., (1976). Depression and the response of others. *Journal of Abnormal Psychology*, 85, 186–193. doi:10.1037/0021-843X.85.2.186
- Daniel, D. G. (2013). Issues in selection of instruments to measure negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 150(2–3), 343–345.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.005>
- De Simone, S., Mucci, A., Bucci, P., Merlotti, E., Chieffi, M., Piegari, G., ... Galderisi, S. (2016). Avolition in schizophrenia: associations with trait and state anhedonia. *European Psychiatry*, 33, Supplement, S246.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.623>
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B.A., (1987). The California Verbal Learning Test., San Antonio, TX. ed. Psychological Corporation.
- Del-Monte, J., Capdevielle, D., Gely-Nargeot, M.-C., Yazbek, H., Pupier, F., Boulenger, J.-P., & Raffard, S. (2013). Evolution of the concept of apathy: The need for a multifactorial approach in schizophrenia. *Encephale-Revue De Psychiatrie Clinique Biologique Et Therapeutique*, 39, S57–S63.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.11.005>

- Dodell-Feder, D., Tully, L. M., Lincoln, S. H., & Hooker, C. I. (2014). The neural basis of theory of mind and its relationship to social functioning and social anhedonia in individuals with schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 4, 154–163.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.11.006>
- Dowd, E. C., Frank, M. J., Collins, A., Gold, J. M., & Barch, D. M. (2016). Probabilistic Reinforcement Learning in Patients With Schizophrenia: Relationships to Anhedonia and Avolition. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(5), 460–473. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.05.005>
- Downs, S. H., & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 52(6), 377–384.
- Eckblad, M.L., Chapman, L.J., Chapman, J.P., Mishlove, M., (1982). The Revised Social Anhedonia Scale. University of Wisconsin. Madison Unpubl. Work.
- Endicott, J., Nee, J., Harrison, W., Blumenthal, R., (1993). Quality-of-Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire - a New Measure. *Psychopharmacology Bulletin*, 29, 321–326.
- Endicott, J., Spitzer, R.L., (1978). A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 35, 837–844.
- Edwards, C. J. (2016). *Anhedonia in schizophrenia : the roles of anticipatory and consummatory pleasure* (Ph.D.). King's College London. Retrieved from [https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/theses/anhedonia-in-schizophrenia-the-roles-of-anticipatory-and-consummatory-pleasure\(4c328300-9028-4fd0-9811-4db9aee97cab\).html](https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/theses/anhedonia-in-schizophrenia-the-roles-of-anticipatory-and-consummatory-pleasure(4c328300-9028-4fd0-9811-4db9aee97cab).html)

- Edwards, C. J., Cella, M., Tarrier, N., & Wykes, T. (2015). Predicting the future in schizophrenia: The discrepancy between anticipatory and consummatory pleasure. *Psychiatry Research*, *229*(1–2), 462–469.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.091>
- Endicott, J., & Spitzer, R. L. (1978). A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *35*(7), 837–844.
- Ergül, C., & Üçok, A. (2015). Negative symptom subgroups have different effects on the clinical course of schizophrenia after the first episode: a 24-month follow up study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *30*(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.07.005>
- Evensen, J., Røssberg, J. I., Barder, H., Haahr, U., Hegelstad, W. ten V., Joa, I., ... Friis, S. (2012). Flat affect and social functioning: A 10 year follow-up study of first episode psychosis patients. *Schizophrenia Research*, *139*, 99–104.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.04.019>
- Faerden, A., Friis, S., Agartz, I., Barrett, E. A., Nesvag, R., Finset, A., & Melle, I. (2009). Apathy and functioning in first-episode psychosis. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, *60*, 1495–503. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.60.11.1495>
- Fervaha, G., Foussias, G., Takeuchi, H., Agid, O., & Remington, G. (2015). Measuring motivation in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *169*(1), 423–426. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.012>
- Fervaha, G., Graff-Guerrero, A., Zakzanis, K. K., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2013). Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(11), 1590–1596. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.08.003>

Fervaha, G., Siddiqui, I., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2015). Motivation and Social Cognition in Patients with Schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 21(6), 436–443.

<https://doi.org/10.1017/S1355617715000375>

Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis.

Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35(3), 573–588.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>

Fisher, R. A. (1921). On the “Probable Error” of a Coefficient of Correlation Deduced from a Small Sample. Retrieved from

<http://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/handle/2440/15169>

Fiszdon, J. M., Kurtz, M. M., Choi, J., Bell, M. D., & Martino, S. (2016). Motivational Interviewing to Increase Cognitive Rehabilitation Adherence in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 42(2), 327–334. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv143>

Foussias, G., Agid, O., Fervaha, G., & Remington, G. (2013). Negative symptoms of schizophrenia: Clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.017>

Foussias, G., Mann, S., Zakzanis, K. K., van Reekum, R., Agid, O., & Remington, G.

(2011). Prediction of longitudinal functional outcomes in schizophrenia: The impact of baseline motivational deficits. *Schizophrenia Research*, 132(1), 24–27.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.026>

Foussias, G., & Remington, G. (2010). Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(2), 359–369.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn094>

Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O'Leary, D., Ho, B.-C., & Andreasen, N. C. (2002).

Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *American Journal of Psychiatry*, *159*(7), 1183–1189.

<https://doi.org/doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1183>

Galderisi, S., Bucci, P., Mucci, A., Kirkpatrick, B., Pini, S., Rossi, A., ... Maj, M. (2013).

Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: Focus on long-term stability and functional outcome.

Schizophrenia Research, *147*, 157–162.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.020>

Gard, D. E., Fisher, M., Garrett, C., Genevsky, A., & Vinogradov, S. (2009). Motivation

and its Relationship to Neurocognition, Social Cognition, and Functional Outcome in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *115*(1), 74–81.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.015>

Gard, D. E., Kring, A. M., Gard, M. G., Horan, W. P., & Green, M. F. (2007). Anhedonia in

Schizophrenia: Distinctions between Anticipatory and Consummatory Pleasure. *Schizophrenia Research*, *93*(1–3), 253–260.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.008>

Gómez-Benito, J., Guilera, G., Barrios, M., Rojo, E., Pino, O., Gorostiaga, O., Balluerka,

N., Hidalgo, M. D., Padilla, J. L., Benítez, I., & Selb. M., (n.d.). Beyond diagnosis:

The ICF Core Sets for persons with schizophrenia based on the World Health

Organization's International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *In Press*.

Goodman, S.H., Sewell, D.R., Cooley, E.L., Leavitt, N., (1993). Assessing levels of adaptive functioning: the Role Functioning Scale. *Community Mental Health Journal*, 29, 119–131.

Gradin, V. B., Kumar, P., Waiter, G., Ahearn, T., Stickle, C., Milders, M., ... Steele, J. D. (2011). Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain*, 134, 1751–64. <https://doi.org/10.1093/brain/awr059>

Grant, P. M., & Beck, A. T. (2009). Defeatist beliefs as a mediator of cognitive impairment, negative symptoms, and functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35, 798–806. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn008>

Green, M. F., Helleman, G., Horan, W. P., Lee, J., & Wynn, J. K. (2012). From Perception to Functional Outcome in Schizophrenia Modeling the Role of Ability and Motivation. *Archives of General Psychiatry*, 69(12), 1216–1224. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.652>

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the “Right Stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119–136.

Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., ... Marder, S. R. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry*, 56(5), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.023>

- Harvey, P. D., Velligan, D. I., & Bellack, A. S. (2007). Performance-based measures of functional skills: usefulness in clinical treatment studies. *Schizophrenia bulletin*, 33(5), 1138-1148.
- Hawk AB, Carpenter WT, Strauss JS., (1975). Diagnostic criteria and 5-year outcome in schizophrenia: a report from the International Pilot Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 32: 343-356. *Archives of General Psychiatry*, 32, 343–7.
- Heaton, R.K., (1981). A manual for the Wisconsin card sorting test. Western Psychological Services.
- Heerey, E. A., & Gold, J. M. (2007). Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(2), 268–278. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.116.2.268>
- Heggestad, E. D., & Kanfer, R. (2000). Individual differences in trait motivation: Development of the Motivational Trait Questionnaire. *International Journal of Educational Research*, 33(7), 751-776.
- Heinrichs, D. W., Hanlon, T. E., & Carpenter, W. T. (1984). The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia Bulletin*, 10(3), 388–398.
- Hill, K., & Startup, M. (2013). The relationship between internalized stigma, negative symptoms and social functioning in schizophrenia: The mediating role of self-efficacy. *Psychiatry Research*, 206(2–3), 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.056>

- Horan, W. P., Kring, A. M., & Blanchard, J. J. (2006). Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull*, *32*, 259–73.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbj009>
- Horan, W.P., Kring, A.M., Gur, R.E., Reise, S.P., Blanchard, J.J., (2011). Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophrenia Research*, *132*, 140–145.
[doi:10.1016/j.schres.2011.06.030](https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.030)
- Huedo-Medina, T. B., Sánchez-Meca, J., Marín-Martínez, F., & Botella, J. (2006). Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I^2 index? *Psychological Methods*, *11*(2), 193–206. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.11.2.193>
- Hunter, R., & Barry, S. (2012). Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: Neglected but important targets for treatment. *European Psychiatry*, *27*(6), 432–436. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.02.015>
- Hurford, I.M., Marder, S.R., Keefe, R.S.E., Reise, S.P., Bilder, R.M., (2011). A brief cognitive assessment tool for schizophrenia: construction of a tool for clinicians. *Schizophrenia Bulletin*, *37*, 538–545. [doi:10.1093/schbul/sbp095](https://doi.org/10.1093/schbul/sbp095)
- Ishizaki, J., & Mimura, M. (2011). Dysthymia and Apathy: Diagnosis and Treatment. *Depression Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1155/2011/893905>
- Jang, S.-K., Choi, H.-I., Park, S., Jaekal, E., Lee, G.-Y., Cho, Y. I., & Choi, K.-H. (2016). A Two-Factor Model Better Explains Heterogeneity in Negative Symptoms: Evidence from the Positive and Negative Syndrome Scale. *Frontiers in Psychology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00707>
- Jensen, J., & Walter, H. (2013). Incentive motivational salience and the human brain. *Restor Neurol Neurosci*. <https://doi.org/10.3233/rnn-139006>

- Jolley, S., Garety, P.A., Ellett, L., Kuipers, E., Freeman, D., Bebbington, P.E., Fowler, D.G., Dunn, G., (2006). A validation of a new measure of activity in psychosis. *Schizophrenia Research*, 85, 288–295. doi:10.1016/j.schres.2006.03.012
- Juckel, G., Friedel, E., Koslowski, M., Witthaus, H., Ozgurdal, S., Gudlowski, Y., ... Schlagenhauf, F. (2012). Ventral striatal activation during reward processing in subjects with ultra-high risk for schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 66, 50–6. <https://doi.org/10.1159/000337130>
- Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Wustenberg, T., Villringer, A., Knutson, B., ... Heinz, A. (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage*, 29, 409–16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.051>
- Kalin, M., Kaplan, S., Gould, F., Pinkham, A. E., Penn, D. L., & Harvey, P. D. (2015). Social cognition, social competence, negative symptoms and social outcomes: Interrelationships in people with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 68, 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.008>
- Kaneda, Y., Imakura, A., Fujii, A., Ohmori, T., (2002). Schizophrenia Quality of Life Scale: validation of the Japanese version. *Psychiatry Research*, 113, 107–113.
- Kanfer, R., Ackerman, P., (2000). Individual Differences in Work Motivation: Further Explorations of a Trait Framework. *Journal of Applied Psychology*, 49, 470–482. doi:10.1111/1464-0597.00026
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261–276.

- Kiang, M., Christensen, B.K., Remington, G., Kapur, S., (2003). Apathy in schizophrenia: clinical correlates and association with functional outcome. *Schizophrenia Research*, 63, 79–88.
- Keefe, R.S.E., Goldberg, T.E., Harvey, P.D., Gold, J.M., Poe, M.P., Coughenour, L., (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research*, 68, 283–297. doi:10.1016/j.schres.2003.09.011
- Konstantakopoulos, G., Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Soumani, A., Papadimitriou, G. N., & Politis, A. M. (2011). Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 133, 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.003>
- Kremen, L. C., Fiszdon, J. M., Kurtz, M. M., Silverstein, S. M., & Choi, J. (2016). Intrinsic and Extrinsic Motivation and Learning in Schizophrenia. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 3(2), 144–153. <https://doi.org/10.1007/s40473-016-0078-1>
- Kring, A.M., Gur, R.E., Blanchard, J.J., Horan, W.P., Reise, S.P., (2013). The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final Development and Validation. *American Journal of Psychiatry*, 170, 165–172. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12010109
- Kurtz, M. M., Olfson, R. H., & Rose, J. (2013). Self-efficacy and functional status in schizophrenia: relationship to insight, cognition and negative symptoms. *Schizophr Res*, 145, 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.030>
- Lee, M., Kim, K. P., & An, S. K. (2012). Poster #228 Personality characteristics and its relations with anhedonia and global functioning in individuals at ultra-high risk

for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 136, Supplement 1, S363. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(12\)71060-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(12)71060-5)

Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P.C., Ioannidis, J.P.A., Clarke, M., Devereaux, P.J., Kleijnen, J., Moher, D., (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 339, b2700–b2700. doi:10.1136/bmj.b2700

Liemburg, E., Aleman, A., Bous, J., Hollander, K., & Knegtering, H. (2011). An open randomized pilot trial on the differential effects of aripiprazole versus risperidone on anhedonia and subjective well-being. *Pharmacopsychiatry*, 44, 109–113. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1271688>

Lin, C.-H., Huang, C.-L., Chang, Y.-C., Chen, P.-W., Lin, C.-Y., Tsai, G. E., & Lane, H.-Y. (2013). Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 146(1–3), 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.009>

Llerena, K., Park, S. G., McCarthy, J. M., Couture, S. M., Bennett, M. E., & Blanchard, J. J. (2013). The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms. *Comprehensive Psychiatry*, 54, 568–74. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.12.001>

Lezak, M.D., (1995). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, USA.

Lotka, A. J. (1926). The Frequency Distribution of Scientific Productivity. *Journal of the Washington Academy of Sciences*, 16(12), 317–323.

- Lyne, J., Renwick, L., Madigan, K., O'Donoghue, B., Bonar, M., Grant, T., ... Clarke, M. (2014). Do psychosis prodrome onset negative symptoms predict first presentation negative symptoms? *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 29(3), 153–159.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.02.003>
- Marin, R.S., (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 3, 243–254.
- Marin, R.S., Biedrzycki, R.C., Firinciogullari, S., 1991. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* 38, 143–162.
- Mausbach, B.T., Depp, C.A., Bowie, C.R., Harvey, P.D., McGrath, J.A., Thronquist, M.H., Luke, J.R., Wolyniec, P.S., Pulver, A.E., Patterson, T.L., (2011). Sensitivity and Specificity of the UCSD Performance-based Skills Assessment (UPSA-B) for Identifying Functional Milestones in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 132, 165–170. doi:10.1016/j.schres.2011.07.022
- Mausbach, B.T., Harvey, P.D., Goldman, S.R., Jeste, D.V., Patterson, T.L., (2007). Development of a Brief Scale of Everyday Functioning in Persons with Serious Mental Illness. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 1364–1372.
doi:10.1093/schbul/sbm014
- McPheeters, H.L., (1984). Statewide mental health outcome evaluation: A perspective of two southern states. *Community Mental Health Journal*, 20, 44–55.
doi:10.1007/BF00754103
- Marder, S. R., & Fenton, W. (2004). Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the

- development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.010>
- Marin, R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3(3), 243–254.
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Research*, 38(2), 143–162.
- Mausbach, B. T., Depp, C. A., Bowie, C. R., Harvey, P. D., McGrath, J. A., Thronquist, M. H., ... Patterson, T. L. (2011). Sensitivity and Specificity of the UCSD Performance-based Skills Assessment (UPSA-B) for Identifying Functional Milestones in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 132(2–3), 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.022>
- Medalia, A., & Brekke, J. (2010). In Search of a Theoretical Structure for Understanding Motivation in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 912–918. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq073>
- Medalia, A., & Saperstein, A. (2011). The Role of Motivation for Treatment Success. *Schizophrenia Bulletin*, 37(suppl 2), S122–S128. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr063>
- Mehta, U. M., Thirthalli, J., Subbakrishna, D. K., Gangadhar, B. N., Eack, S. M., & Keshavan, M. S. (2013). Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia research*, 148(1), 3-11.
- Messinger, J. W., Trémeau, F., Antonius, D., Mendelsohn, E., Prudent, V., Stanford, A. D., & Malaspina, D. (2011). Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research.

Clinical Psychology Review, 31(1), 161–168.

<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.09.002>

- Mishlove, M., Chapman, L.J., (1985). Social anhedonia in the prediction of psychosis proneness. *Journal Abnormal Psychology*, 94, 384–396.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*, 8(5), 336–341. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007>
- Morosini, P.L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., Pioli, R., (2000). Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 323–329.
- Mote, J., Minzenberg, M. J., Carter, C. S., & Kring, A. M. (2014). Deficits in anticipatory but not consummatory pleasure in people with recent-onset schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 159(1), 76–79.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.048>
- Nakagami, E., Hoe, M., & Brekke, J. S. (2010). The Prospective Relationships Among Intrinsic Motivation, Neurocognition, and Psychosocial Functioning in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 935–948.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbq043>
- Nakagami, E., Xie, B., Hoe, M., & Brekke, J. S. (2008). Intrinsic motivation, neurocognition and psychosocial functioning in schizophrenia: Testing mediator and moderator effects. *Schizophrenia Research*, 105(1–3), 95–104.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.015>

- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 72(1), 29-39.
- Nuechterlein, K.H., Asarnow, R.F., (1992). Manual and computer program for the UCLA Continuous Performance Test (Version 5.01 A). Los Angeles. UCLA.
- Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., (1984). A Heuristic Vulnerability/Stress Model of Schizophrenic Episodes. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 300–312.
doi:10.1093/schbul/10.2.300
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *The American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- Oltmanns, T.F., Neale, J.M., (1975). Schizophrenic performance when distractors are present: Attentional deficit or differential task difficulty? *Journal of Abnormal Psychology*, 84, 205–209. doi:10.1037/h0076721
- Patterson, T.L., Goldman, S., McKibbin, C.L., Hughs, T., Jeste, D.V., (2001). UCSD Performance-Based Skills Assessment: Development of a New Measure of Everyday Functioning for Severely Mentally Ill Adults. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 235–245.
- Pedersen, G., Hagtvet, K.A., Karterud, S., (2007). Generalizability studies of the Global Assessment of Functioning-Split version. *Comprehensive Psychiatry*, 48, 88–94.
doi:10.1016/j.comppsy.2006.03.008
- Percudani, M., Barbui, C., & Tansella, M. (2004). Effect of Second-Generation Antipsychotics on Employment and Productivity in Individuals with

Schizophrenia. *Pharmacoeconomics*, 22(11), 701–718.

<https://doi.org/10.2165/00019053-200422110-00002>

Pijnenborg, G. H. M., Withaar, F. K., Evans, J. J., van den Bosch, R. J., Timmerman, M.

E., & Brouwer, W. H. (2009). The predictive value of measures of social cognition for community functioning in schizophrenia: implications for neuropsychological assessment. *Journal of the International*

Neuropsychological Society: JINS, 15(2), 239–247.

<https://doi.org/10.1017/S1355617709090341>

Plant, R.W., Ryan, R.M., (1985). Intrinsic motivation and the effects of self-

consciousness, self-awareness, and ego-involvement: An investigation of internally controlling styles. *Journal of Personality*, 53, 435–449.

doi:10.1111/j.1467-6494.1985.tb00375.x

Price, D. J. de Solla. (1963). *Little science, big science* (Columbia University Press). New York.

Quinlan, T., Roesch, S., & Granholm, E. (2014). The role of dysfunctional attitudes in

models of negative symptoms and functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 157(1–3), 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.025>

Rassovsky, Y., Horan, W. P., Lee, J., Sergi, M. J., & Green, M. F. (2011). Pathways

between early visual processing and functional outcome in schizophrenia.

Psychological Medicine, 41(3), 487–497.

<https://doi.org/10.1017/S0033291710001054>

Reddy, L. F., Llerena, K., & Kern, R. S. (2016). Predictors of employment in

schizophrenia: The importance of intrinsic and extrinsic motivation.

Schizophrenia Research, 176(2–3), 462–466.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.006>

Reise, S.P., Horan, W.P., Blanchard, J.J., (2011). The challenges of fitting an item response theory model to the Social Anhedonia Scale. *Journal of Personality Assessment*, 93, 213–224. doi:10.1080/00223891.2011.558868

Reitan, R.M., Wolfson, D., (1986). The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery, in: Wedding, D., Horton, A.M., Jr., Webster, J.S. (Eds.), *The Neuropsychology Handbook: Behavioral and Clinical Perspectives*. Springer Publishing Co, New York, NY, US, pp. 134–160.

Reddy, F. L., Green, M. F., Rizzo, S., Sugar, C. A., Blanchard, J. J., Gur, R. E., ... Horan, W. P. (2014). Behavioral approach and avoidance in schizophrenia: An evaluation of motivational profiles. *Schizophrenia Research*, 159(1), 164–170.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.047>

Rey, A., (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Presses universitaires de France, Paris.

Rey, A., (1941). *L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique*. (Les problems.). [The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems.]. *Archives of Psychology*, 28, 215–285.

Robbins, T. W. (2016). Illuminating anhedonia. *Science*, 351(6268), 24–25.
<https://doi.org/10.1126/science.aad9698>

Ryan, R. M., & Deci, E. L. (2000). Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *American Psychologist*, 55(1), 68.

- Salamone, J. D. (2007). Functions of mesolimbic dopamine: changing concepts and shifting paradigms. *Psychopharmacology*, *191*(3), 389–389.
<https://doi.org/10.1007/s00213-006-0623-9>
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2012). The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron*, *76*(3), 470–485.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.021>
- Schlagenhauf, F., Sterzer, P., Schmack, K., Ballmaier, M., Rapp, M., Wrase, J., ... Heinz, A. (2009). Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: relevance for delusions. *Biol Psychiatry*, *65*, 1032–9.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.016>
- Schmidt, K., Nolte-Zenker, B., Patzer, J., Bauer, M., Schmidt, L. G., & Heinz, A. (2001). Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*, *34*(02), 66-72.
- Schmidt, S. J., Mueller, D. R., & Roder, V. (2011). Social Cognition as a Mediator Variable Between Neurocognition and Functional Outcome in Schizophrenia: Empirical Review and New Results by Structural Equation Modeling. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(suppl 2), S41–S54.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr079>
- Schooler, N., Hogarty, G., Weissman, M., (1979). Social Adjustment Scale II (SAS-II). *Evaluation of a Community Mental Health Program*, 290–303.
- Shrout, P. E., & Fleiss, J. L. (1979). Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin*, *86*(2), 420–428.
<https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.2.420>

- Silverstein, S. M. (2010). Bridging the Gap Between Extrinsic and Intrinsic Motivation in the Cognitive Remediation of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 949–956. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp160>
- Simon, J. J., Biller, A., Walther, S., Roesch-Ely, D., Stippich, C., Weisbrod, M., & Kaiser, S. (2010). Neural correlates of reward processing in schizophrenia--relationship to apathy and depression. *Schizophrenia Research*, 118, 154–61. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.11.007>
- Sterne, J. A., Becker, B. J., & Egger, M. (2005). The funnel plot. Publication bias in meta-analysis: Prevention, assessment and adjustments, 75-98.
- Strauss, G. P., Horan, W. P., Kirkpatrick, B., Fischer, B. A., Keller, W. R., Miski, P., ... & Carpenter, W. T. (2013). Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition–apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of psychiatric research*, 47(6), 783-790.
- Strauss, J.S., Carpenter, W.T., (1974). The prediction of outcome in schizophrenia. II. Relationships between predictor and outcome variables: a report from the WHO international pilot study of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 31, 37–42.
- Strauss, G. P., Waltz, J. A., & Gold, J. M. (2014). A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 40(Suppl 2), S107-S116.
- Strauss, G. P., Wilbur, R. C., Warren, K. R., August, S. M., & Gold, J. M. (2011). Anticipatory vs. consummatory pleasure: what is the nature of hedonic deficits

- in schizophrenia? *Psychiatry Research*, 187(1–2), 36–41.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.01.012>
- Stroop, J. R., (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643–662. doi:10.1037/h0054651
- Tobe, M., Nemoto, T., Tsujino, N., Yamaguchi, T., Katagiri, N., Fujii, C., & Mizuno, M. (2016). Characteristics of motivation and their impacts on the functional outcomes in patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 65, 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.10.006>
- Torrey, E. F. (1995). *Surviving Schizophrenia: A Manual for Families, Consumers, and Providers*. HarperCollins Publishers.
- Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., Schwartzman, A. N., Lambert, W. E., & Zald, D. H. (2009). Worth the “EEfRT”? The Effort Expenditure for Rewards Task as an Objective Measure of Motivation and Anhedonia. *PLoS ONE*, 4(8), e6598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006598>
- Trémeau, F., Goldman, J., Antonius, D., & Javitt, D. C. (2013). Inpatients with schizophrenia report impaired situational motivation but intact global and social motivation. *Psychiatry Research*, 210(1), 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.031>
- Van Eck, N. J., & Waltman, L. (2010). Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*, 84(2), 523–538.
- Vaskinn, A., Ventura, J., Andreassen, O. A., Melle, I., & Sundet, K. (2015). A social path to functioning in schizophrenia: From social self-efficacy through negative symptoms to social functional capacity. *Psychiatry Research*, 228(3), 803–807.

- Vauth, R., Rüsçh, N., Wirtz, M., & Corrigan, P. W. (2004). Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Research*, *128*(2), 155–165.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.05.018>
- Velligan, D. I., Kern, R. S., & Gold, J. M. (2006). Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia and the Putative Role of Motivation and Expectancies. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(3), 474–485. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj071>
- Ventura, J., Wood, R. C., & Helleman, G. S. (2013). Symptom Domains and Neurocognitive Functioning Can Help Differentiate Social Cognitive Processes in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(1), 102–111.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr067>
- Viechtbauer, W. (2015). metafor: Meta-Analysis Package for R (Version 1.9-8). Retrieved from <https://cran.r-project.org/web/packages/metafor/index.html>
- Vita, A., De Peri, L., Barlati, S., Cacciani, P., Deste, G., Poli, R., ... Sacchetti, E. (2011). Effectiveness of different modalities of cognitive remediation on symptomatological, neuropsychological, and functional outcome domains in schizophrenia: A prospective study in a real-world setting. *Schizophrenia Research*, *133*(1–3), 223–231. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.010>
- Wallace, C.J., Liberman, R.P., Tauber, R., Wallace, J., (2000). The Independent Living Skills Survey: A Comprehensive Measure of the Community Functioning of Severely and Persistently Mentally Ill Individuals. *Schizophrenia Bulletin*, *26*, 631–658.
- Waltz, J. A., Schweitzer, J. B., Gold, J. M., Kurup, P. K., Ross, T. J., Salmeron, B. J., ... Stein, E. A. (2009). Patients with schizophrenia have a reduced neural response to both unpredictable and predictable primary

reinforcers. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(6), 1567–1577.

<https://doi.org/10.1038/npp.2008.214>

Wechsler, D., (1981). WAIS-R: manual : Wechsler adult intelligence scale--revised.

Harcourt Brace Jovanovich [for] Psychological Corporation, New York, NY.

Wechsler, D., W.D.W.A.I., (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition. San

Antonio, TX: Psychological Corporation, New York. ed.

Weissman, M.M., (1999). Social Adjustment Scale-self Report (SAS-SR): User's

Manual/. Multi-Health Systems.

Weissman, M.M., Prusoff, B.A., Thompson, W.D., Harding, P.S., Myers, J.K., (1978).

Social adjustment by self-report in a community sample and in psychiatric outpatients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 166, 317–326. World Health Organization.

(1977). International Classification of Diseases. Geneva.

Wilkinson, G., Hesdon, B., Wild, D., Cookson, R., Farina, C., Sharma, V., Fitzpatrick, R.,

Jenkinson, C., (2000). Self-report quality of life measure for people with

schizophrenia: the SQLS. *British Journal of Psychiatry*, 177, 42–46. World Health

Organization. (1992). International Statistical Classification of Diseases and

related health problems: Tabular list (Vol. 1). World Health Organization.

World Health Organization. (2001). The world health report 2001 - Mental Health: New

Understanding, New Hope. Retrieved July 21, 2013, from

<http://www.who.int/whr/2001/en/>

Yamada, A.-M., Lee, K. K., Dinh, T. Q., Barrio, C., & Brekke, J. S. (2010). Intrinsic

Motivation as a Mediator of Relationships Between Symptoms and Functioning

Among Individuals With Schizophrenia Spectrum Disorders in a Diverse Urban

Community. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(1), 28–34.

<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181c8aa71>

Yazbek, H., Raffard, S., Del-Monte, J., Pupier, F., Larue, A., Boulenger, J.-P., ...

Capdevielle, D. (2014). [The clinic of apathy in schizophrenia: a critical review of the issue]. *L'Encephale*, 40(3), 231–239.

<https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.05.002>

APÉNDICE

References of studies included in the meta-analysis.

- Aki, H., Tornotake, M., Kaneda, Y., Iga, J.-I., Kinouchi, S., Shibuya-Tayoshi, S., ... Ohmori, T. (2008). Subjective and objective quality of life, levels of life skills, and their clinical determinants in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Research, 158*(1), 19–25. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.05.017>
- Barch, D. M., Yodkovik, N., Sypher-Locke, H., & Hanewinkel, M. (2008). Intrinsic Motivation in Schizophrenia: Relationships to Cognitive Function, Depression, Anxiety, and Personality. *Journal of Abnormal Psychology, 117*(4), 776–787. <http://doi.org/10.1037/a0013944>
- Bhagyavathi, H. D., Mehta, U. M., Thirthalli, J., Kumar, C. N., Kumar, J. K., Subbakrishna, D. K., & Gangadhar, B. N. (2015). Cascading and combined effects of cognitive deficits and residual symptoms on functional outcome in schizophrenia - A path-analytical approach. *Psychiatry Research, 229*(1-2), 264–271. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.022>
- Blanchard, J. J., Mueser, K. T., & Bellack, A. S. (1998). Anhedonia, positive and negative affect, and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 24*(3), 413–424.
- Blanchard, J. J., Park, S. G., Catalano, L. T., & Bennett, M. E. (2015). Social affiliation and negative symptoms in schizophrenia: Examining the role of behavioral skills and subjective responding. *Schizophrenia Research, 168*(1–2), 491–497. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.019>
- Blanchard, J. J., Sayers, S. L., Collins, L. M., & Bellack, A. S. (2004). Affectivity in the problem-solving interactions of schizophrenia patients and their family members. *Schizophrenia Research, 69*(1), 105–117. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2003.07.008>

- Bow-Thomas, C. C., Velligan, D. I., Miller, A. L., & Olsen, J. (1999). Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation and stabilization. *Psychiatry Research*, *86*(2), 131–142. [http://doi.org/10.1016/S0165-1781\(99\)00023-2](http://doi.org/10.1016/S0165-1781(99)00023-2)
- Choi, J., Choi, K.-H., Felice Reddy, L., & Fiszdon, J. M. (2014). Measuring motivation in schizophrenia: Is a general state of motivation necessary for task-specific motivation? *Schizophrenia Research*, *153*(1–3), 209–213. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.027>
- Cohen, A. S., Alpert, M., Nienow, T. M., Dinzeo, T. J., & Docherty, N. M. (2008). Computerized Measurement of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *42*(10), 827–836. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.08.008>
- Cohen, A. S., Dinzeo, T. J., Nienow, T. M., Smith, D. A., Singer, B., & Docherty, N. M. (2005). Diminished emotionality and social functioning in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *193*(12), 796–802. <http://doi.org/10.1097/01.nmd.0000188973.09809.80>
- Dodell-Feder, D., Tully, L. M., Lincoln, S. H., & Hooker, C. I. (2014). The neural basis of theory of mind and its relationship to social functioning and social anhedonia in individuals with schizophrenia. *Neuroimage-Clinical*, *4*, 154–163. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.11.006>
- Evensen, J., Røssberg, J. I., Barder, H., Haahr, U., Hegelstad, W. ten V., Joa, I., ... McGlashan, T. (2012). Apathy in first episode psychosis patients: a ten year longitudinal follow-up study. *Schizophrenia Research*, *136*(1-3), 19–24. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2011.12.019>

- Faerden, A., Barrett, E. A., Nesvag, R., Friis, S., Finset, A., Marder, S. R., ... Melle, I. (2013). Apathy, poor verbal memory and male gender predict lower psychosocial functioning one year after the first treatment of psychosis. *Psychiatry Research*, *210*(1), 55–61. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.02.007>
- Faerden, A., Friis, S., Agartz, I., Barrett, E. A., Nesvåg, R., Finset, A., & Melle, I. (2009). Apathy and functioning in first-episode psychosis. *Psychiatric Services*, *60*(11), 1495–1503. <http://doi.org/10.1176/appi.ps.60.11.1495>
- Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2013). Amotivation and functional outcomes in early schizophrenia. *Psychiatry Research*, *210*(2), 665–668. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.07.024>
- Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2014). Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(4), 290–299. <http://doi.org/10.1111/acps.12289>
- Foussias, G., Mann, S., Zakzanis, K. K., van Reekum, R., Agid, O., & Remington, G. (2011). Prediction of longitudinal functional outcomes in schizophrenia: the impact of baseline motivational deficits. *Schizophrenia Research*, *132*(1), 24–27. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.026>
- Gard, D. E., Fisher, M., Garrett, C., Genevsky, A., & Vinogradov, S. (2009). Motivation and its relationship to neurocognition, social cognition, and functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *115*(1), 74–81. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.015>
- Green, M. F., Helleman, G., Horan, W. P., Lee, J., & Wynn, J. K. (2012). From Perception to Functional Outcome in Schizophrenia Modeling the Role of

- Ability and Motivation. *Archives of General Psychiatry*, 69(12), 1216–1224.
<http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.652>
- Jolley, S., Garety, P. A., Ellett, L., Kuipers, E., Freeman, D., Bebbington, P. E., ...
Dunn, G. (2006). A validation of a new measure of activity in psychosis.
Schizophrenia Research, 85(1-3), 288–295.
<http://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.012>
- Kiang, M., Christensen, B. K., Remington, G., & Kapur, S. (2003). Apathy in
schizophrenia: clinical correlates and association with functional outcome.
Schizophrenia Research, 63(1-2), 79–88.
- Kiwanuka, J. N., Strauss, G. P., McMahon, R. P., & Gold, J. M. (2014). Psychological
predictors of functional outcome in people with schizophrenia. *Schizophrenia
Research*, 157(1-3), 299–304. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.030>
- Konstantakopoulos, G., Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Soumani, A.,
Papadimitriou, G. N., & Politis, A. M. (2011). Apathy, cognitive deficits and
functional impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 133(1-3), 193–
198. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.003>
- Kring, A. M., Gur, R. E., Blanchard, J. J., Horan, W. P., & Reise, S. P. (2013). The
Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final
development and validation. *The American Journal of Psychiatry*, 170(2), 165–
172. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010109>
- Kurs, R., Farkas, H., & Ritsner, M. (2005). Quality of life and temperament factors in
schizophrenia: comparative study of patients, their siblings and controls. *Quality
of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of
Treatment, Care and Rehabilitation*, 14(2), 433–440.

- Llerena, K., Park, S. G., McCarthy, J. M., Couture, S. M., Bennett, M. E., & Blanchard, J. J. (2013). The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms. *Comprehensive Psychiatry*, *54*(5), 568–574.
<http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.12.001>
- Nakagami, E., Xie, B., Hoe, M., & Brekke, J. S. (2008). Intrinsic motivation, neurocognition and psychosocial functioning in schizophrenia: testing mediator and moderator effects. *Schizophrenia Research*, *105*(1-3), 95–104.
<http://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.015>
- Rassovsky, Y., Horan, W. P., Lee, J., Sergi, M. J., & Green, M. F. (2011). Pathways between early visual processing and functional outcome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, *41*(03), 487–497.
<http://doi.org/10.1017/S0033291710001054>
- Ritsner, M., Kurs, R., Ratner, Y., & Gibel, A. (2005). Condensed version of the Quality of Life Scale for schizophrenia for use in outcome studies. *Psychiatry Research*, *135*(1), 65–75. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.01.007>
- Ritsner, M. S., Arbitman, M., & Lisker, A. (2011). Anhedonia is an important factor of health-related quality-of-life deficit in schizophrenia and schizoaffective disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *199*(11), 845–853.
<http://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182349ce6>
- Rocca, P., Montemagni, C., Zappia, S., Piterà, R., Sigaudò, M., & Bogetto, F. (2014). Negative symptoms and everyday functioning in schizophrenia: a cross-sectional study in a real world-setting. *Psychiatry Research*, *218*(3), 284–289.
<http://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.018>

Saperstein, A. M., Fiszdon, J. M., & Bell, M. D. (2011). Intrinsic motivation as a predictor of work outcome after vocational rehabilitation in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *199*(9), 672–677.

<http://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318229d0eb>

Tso, I. F., Grove, T. B., & Taylor, S. F. (2010). Emotional experience predicts social adjustment independent of neurocognition and social cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *122*(1-3), 156–163.

<http://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.007>

Yamada, A.-M., Lee, K. K., Dinh, T. Q., Barrio, C., & Brekke, J. S. (2010). Intrinsic motivation as a mediator of relationships between symptoms and functioning among individuals with schizophrenia spectrum disorders in a diverse urban community. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *198*(1), 28–34.

<http://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181c8aa71>

