

Juan P. Carrasco-Picazo<sup>1</sup>  
Aurora González-Teruel<sup>2</sup>  
Ana M. Gálvez-Llompert<sup>1</sup>  
Juan A. Carbonell-Asins<sup>3</sup>  
Miguel Hernández-Viadel<sup>1-4</sup>

# Sensibilidad al dolor en pacientes con esquizofrenia: una revisión sistemática y metaanálisis

<sup>1</sup> Departamento de Psiquiatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

<sup>2</sup> Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

<sup>3</sup> Bioestadístico. Unidad de Bioinformática y Bioestadística. Instituto de Investigación Biomédica INCLIVA. Valencia.

<sup>4</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad of Valencia.

---

## RESUMEN

**Introducción.** En personas diagnosticadas de esquizofrenia se han observado alteraciones en la percepción del dolor. Algunas investigaciones sugieren la existencia de una posible hiposensibilidad, mientras que otras describen una hipersensibilidad al dolor en personas con esquizofrenia. En definitiva, los estudios presentan resultados contradictorios.

**Método.** Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de estudios experimentales y comparativos en 5 bases de datos diferentes, incluyendo aquellos estudios que evalúan el dolor inducido de manera experimental mediante métodos físicos y comparando los resultados con un grupo control sano. Posteriormente, se ha llevado a cabo un metaanálisis comparando los pacientes con esquizofrenia con los controles sanos, utilizando un modelo de efectos aleatorios.

**Resultados.** Finalmente fueron seleccionados nueve estudios, con un total de 186 participantes diagnosticados de esquizofrenia y 186 controles sanos. En el metaanálisis no se observaron diferencias significativas en la comparación de análisis general entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos. No obstante, cuando el tipo de estímulo fue estudiado por separado (mecánico, térmico o eléctrico), se observaron diferencias significativas a favor de una mayor sensibilidad al dolor en los pacientes con esquizofrenia en los estudios que evaluaron el dolor con presión mecánica o isquemia, pero no en aquellos que utilizaron métodos térmicos o eléctricos.

**Conclusiones.** El resultado global de nuestra revisión sistemática no respalda la existencia de una alteración en la sensibilidad al dolor en los sujetos con esquizofrenia, aun-

que un análisis de subgrupos sugiere que cuando el estímulo del dolor es causado por métodos mecánicos, las personas con esquizofrenia presentan una hipersensibilidad al dolor en comparación con los controles sanos. Aunque estos resultados son datos novedosos, se requieren más estudios para replicar los resultados.

**Palabras clave.** Esquizofrenia, Dolor Experimental, Tolerancia al Dolor, Percepción del Dolor, Umbral del dolor, Evaluación del dolor.

*Actas Esp Psiquiatr* 2023;51(1): 29-40 | ISSN: 1578-2735

## ABSTRACT

### PAIN SENSITIVITY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

**Background.** Alterations in pain perception have been observed in people diagnosed with schizophrenia. Some research suggests the existence of a possible hyposensitivity, while others describe a hypersensitivity to pain in people with schizophrenia. In summary, the studies present contradictory results.

**Methods.** A systematic review of experimental and comparative studies has been conducted in 5 different databases, including those studies that measure pain experimentally inducing it with physical methods and that compares the results with a healthy control group. Afterwards, a meta-analysis was carried out comparing the patients with schizophrenia to the healthy controls, using the random effects model.

**Results.** Nine studies were finally selected, with a total of 186 participants diagnosed with schizophrenia and 186 healthy controls. In the meta-analysis, no significant differences were observed in the general analysis. But when the type of stimuli was studied separately (mechanical, thermal,

---

Autor de correspondencia  
Miguel Hernández-Viadel

Dirección Postal: Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia Avenida Blasco Ibañez nº 17, 46010-Valencia.

Correo electrónico: Miguel.Hernandez-Viadel@uv.es

or electrical), significant differences in favor of a higher sensitivity in the patients with schizophrenia were observed in the studies that measured pain with mechanical pressure or ischemia, not in those that used thermal or electrical methods.

**Conclusions.** The global result of our systematic review does not support the existence of an alteration in pain sensitivity in subjects with schizophrenia, although a subgroup analysis suggests that when pain stimulation is caused by mechanical methods, people with schizophrenia present hypersensitivity to pain compared to healthy controls. Although these results are novel data, more studies are required to replicate these results.

**Keywords.** Schizophrenia, Experimental pain, Pain tolerance, Pain perception, Pain threshold, Pain assessment.

## INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés, International Association for the Study of Pain) define el dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial"<sup>1</sup>. Además, el dolor es una experiencia personal y está siempre influenciado en diferentes grados por diversos factores; tanto biológicos como psicológicos y sociales<sup>1</sup>. En su última revisión de la definición del dolor, la IASP señala la relevancia de los aspectos psicológicos entre los componentes del dolor. La realidad es que las emociones pueden producir cambios biológicos y neuroinflamatorios implicados en las vías del dolor<sup>2</sup>. Estudios de neuroimagen han demostrado que las regiones sensoriales, afectivas y cognitivas interactúan entre sí para determinar la experiencia final de dolor<sup>3</sup>.

Entre los factores psicológicos que influyen en la percepción del dolor, además de la cultura, la edad y el sexo, se encuentran los factores emocionales como la ansiedad, el miedo relacionado con el dolor, la depresión, la ira y las emociones positivas. Por otro lado, la percepción y experiencia del dolor también resultan influenciadas por factores cognitivos, como la atención, las expectativas y la evaluación del dolor<sup>3</sup>.

Desde hace décadas se han observado y estudiado alteraciones en la percepción del dolor en personas con diagnóstico de esquizofrenia<sup>4-6</sup> e incluso autores clásicos como Kraepelin<sup>7</sup> y Bleuler<sup>8</sup> describen cómo estos pacientes "a menudo se vuelven menos sensibles a las molestias corporales" y ejemplifican algunos comportamientos que así lo sugieren, similares a los que con frecuencia encontramos en la práctica clínica diaria; sujetos con esquizofrenia que llevan a cabo gestos autolíticos, se automutilan o demoran su atención en el servicio médico cuando presentan una patología que cursa con dolor<sup>9,10</sup>.

A pesar de las dificultades metodológicas para medir el dolor de manera objetiva, en los últimos años se han realizado diversos estudios para ampliar conocimientos respecto a la relación existente entre esquizofrenia y dolor. Si bien las conclusiones de la mayoría de los trabajos hablan a favor de un aumento en el umbral del dolor, o una sensibilidad disminuida en comparación con sujetos sanos<sup>5,6,11-14</sup>, existe también controversia en este tema debido a otros estudios realizados que, por contra, han hallado un aumento en la sensibilidad al dolor en sujetos con esquizofrenia<sup>15-17</sup>, o una ausencia de relación entre esquizofrenia y umbral doloroso<sup>18-21</sup>.

En un intento de dar una explicación lógica a esta disparidad de resultados, se ha sugerido que la esquizofrenia podría estar asociada con una disminución en la sensibilidad al dolor únicamente cuando se utilizan métodos subjetivos para la evaluación del dolor, mientras que no se encontrarían alteraciones cuando se evalúa la respuesta fisiológica<sup>22</sup>. También se ha propuesto que, al margen del umbral doloroso, la razón por la que los pacientes con esquizofrenia no reconocen ni reportan el dolor podría ser debido a déficits cognitivos asociados con su patología<sup>23</sup>.

Algunos síntomas característicos de la esquizofrenia, como el aplanamiento afectivo, el déficit de atención o la presencia de alteraciones sensoriperceptivas, podrían afectar a la forma en que se experimenta o expresa el dolor y se han asociado con la hiposensibilidad al dolor<sup>17</sup>. Las vías neuronales que procesan las dimensiones que componen el dolor (sensorial-discriminativa, motivacional-afectiva y cognitiva-evaluativa) podrían verse afectadas de manera diferente en la esquizofrenia, lo que daría lugar a diferentes resultados según el aspecto del dolor que se evalúe principalmente. Por ejemplo, una disminución en la experiencia del dolor podría deberse al procesamiento alterado del aspecto motivacional-afectivo del dolor por una disfunción del lóbulo frontal en la esquizofrenia<sup>23</sup>. Otros autores<sup>24</sup> sugieren que la aparente insensibilidad al dolor reportada en la esquizofrenia estaría más relacionada con un modo diferente de expresar el dolor que con una analgesia endógena real. La falta de habilidades sociales y los déficits en el lenguaje y la comunicación podrían influir tanto en la expresión verbal como no verbal del dolor en las personas con esquizofrenia.

En el estudio de la asociación entre dolor y esquizofrenia se reconocen dos abordajes principales; el dolor clínico y el dolor experimental. El dolor clínico es aquel que ocurre naturalmente, no provocado en condiciones experimentales. Este tipo de dolor es importante porque a menudo lleva a las personas a buscar ayuda médica y puede representar la base de una patología médica grave (por ejemplo, apendicitis, infarto agudo de miocardio).

El estudio de la asociación entre dolor clínico y esquizofrenia ha dado lugar a una diversidad de resultados. En la revisión de Engels et al.<sup>23</sup>, la prevalencia e intensidad del dolor clínico originado por una causa médica (p.ej, punción lumbar o infarto de miocardio) es inferior en sujetos con esquizofrenia en comparación con controles sanos. No obstante, al estudiar la prevalencia del dolor clínico, sin mediar una intervención médica (p.ej, cefalea) los resultados sugieren que no existen diferencias entre los sujetos con esquizofrenia y los controles. El metaanálisis sobre estudios de dolor clínico resulta contradictorias, consideramos necesario llevar a cabo una revisión que nos permita conocer la evidencia científica más reciente sobre la tolerancia al dolor en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos o con otras patologías mentales.

## MÉTODO

Esta revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)<sup>27</sup>. El protocolo fue registrado en la base de datos PROSPERO con el número de registro CRD42021232874.

### Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) cualquier tipo de estudio experimental que evaluara la respuesta al dolor en sujetos con esquizofrenia en comparación con el grupo control; (2) Los participantes fueron personas mayores de 16 años diagnosticadas de esquizofrenia según criterios DSM<sup>28</sup> o CIE<sup>29</sup>. Si en la muestra existían varios diagnósticos, al menos el 50% de los pacientes debían estar diagnosticados de esquizofrenia; (3) que incluyeran una evaluación clara y medible de la respuesta al dolor de los individuos participantes en el estudio; (4) publicados en inglés, español, francés, italiano o portugués.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: (1) Estudios distintos a los estudios experimentales o que no reportaran datos comparativos respecto a un grupo control; (2) Pacientes con un diagnóstico distinto al de esquizofrenia; (3) Pacientes menores de 16 años; (4) Estudios en los que el método utilizado para medir la intensidad del dolor no estuviera expresado con claridad.

### Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Para la obtención de los trabajos relevantes se utilizaron cinco bases de datos complementarias: PubMed, Embase, PsycINFO, Web of Science-Core Collection, tanto el Science Citation Index como el Social Science Citation Index (WoS-SCI / SSCI) y Scopus. Las estrategias de búsqueda

para cada una de ellas (Anexo I) se construyeron a partir de los conceptos Esquizofrenia y Dolor. En PubMed y Embase la búsqueda se realizó a partir de los descriptores del Mesh y Emtree, así como en los campos título y resumen. En PsycINFO en los campos materia, título y resumen. En el caso de WoS-SCI / SSCI y Scopus la búsqueda se realizó en los campos título, resumen y palabra clave. Tanto en Embase como en WoS-SCI / SSCI y Scopus, se aplicaron límites para la selección únicamente de artículos y revisiones. En PsycINFO se limitó la búsqueda a trabajos evaluados por expertos. La búsqueda y descarga de los registros bibliográficos fue realizada por un investigador (AGT) en diciembre de 2020, con los resultados limitados al periodo de 2011 en adelante. Se eligió este año (2011) para aportar datos de los últimos 10 años que puedan añadir información más actualizada a revisiones de años anteriores.

### Proceso de selección de los trabajos

Una vez eliminados los registros bibliográficos duplicados, dos autores (AMGL y JPCP) revisaron de forma independiente el título y el resumen de cada registro para determinar su relevancia. En este proceso se obtuvo una concordancia en la selección del 99.2%, resolviéndose las discrepancias por consenso. Posteriormente, de los registros considerados relevantes inicialmente, se obtuvo el texto completo que fue revisado por dos autores igualmente de forma independiente (AMGL y JPCP). Las discrepancias sobre su inclusión o no, fueron resueltas mediante el arbitraje de un tercer autor (MHV)

### Análisis de la información

Cuatro autores analizaron los siguientes aspectos de cada estudio: ámbito territorial y tamaño muestral del estudio, características de los participantes (edad, manual diagnóstico utilizado, pacientes ingresados en el hospital o en seguimiento ambulatorio, con o sin medicación antipsicótica), tipo de estímulo que provoca el dolor (mecánico, térmico, eléctrico), modalidad de dolor estudiado (umbral sensorial, umbral doloroso, tolerancia al dolor), instrumento utilizado para medir el dolor y principales resultados. Un autor (MHV) verificó el análisis para evaluar la consistencia entre los investigadores. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

### Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad de los trabajos individuales se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) utilizada en revisiones sistemáticas para la evaluación de intervenciones que incluyen estudios no aleatorizados<sup>30</sup>.

## Evaluación del sesgo de publicación

El sesgo de publicación se examinó visualmente mediante el *funnel plot* que muestra el tamaño del efecto frente al error estándar. Además, se realizó la prueba de Egger para contrastar la hipótesis de simetría en el *funnel plot*.

## Análisis estadístico

Se realizó un metaanálisis agrupando los artículos para evaluar la sensibilidad al dolor en sujetos con esquizofrenia en comparación con controles sanos. Esta sensibilidad al dolor se midió con la media en el grupo diagnosticado de esquizofrenia y en el grupo control con escalas para evaluar la sensibilidad al dolor. La heterogeneidad total se estudió mediante el índice  $I^2$  basado en una prueba de chi-cuadrado. Se acordó utilizar el modelo de efectos aleatorios en caso de una prueba  $Q$  de Cochran  $<0.05$  o un índice  $I^2$  superior al 50%.

Dados los diferentes tipos de métodos utilizados para producir el estímulo doloroso, también se decidió realizar una metarregresión para estudiar el efecto sobre la sensibilidad al dolor según la administración de cada método. Todos los análisis se realizaron en R (version 3.6.2).

## RESULTADOS

### Selección de los trabajos

La figura 1 presenta el proceso de selección de los trabajos incluidos en la revisión.

### Características de los estudios incluidos

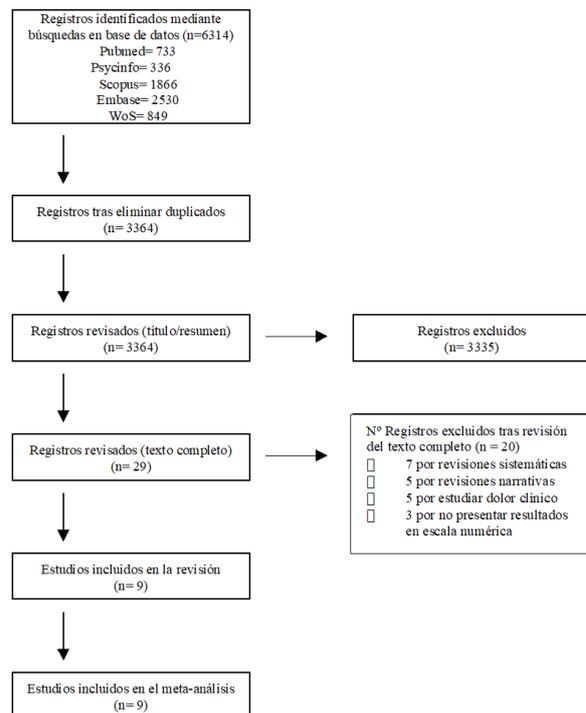
De los 9 estudios, 4 fueron realizados en Francia<sup>16-18,26</sup>. Los otros 5 fueron llevados a cabo en Alemania<sup>12</sup>, México<sup>31</sup>, Canadá<sup>15</sup>, Italia<sup>13</sup> y China<sup>32</sup> respectivamente (Tabla 1). Un total de 186 participantes diagnosticados de esquizofrenia y 186 controles fueron estudiados, con una media de edad que oscilaba desde los 18 años hasta los 66.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, 7 estudios incluyeron participantes diagnosticados de esquizofrenia en fase estable de la enfermedad, 1 en fase de descompensación según la escala PANSS y 1 no incluía información sobre el estado clínico. Todos los pacientes fueron reclutados en un entorno ambulatorio y prácticamente todos ellos menos 2 pacientes de uno de los estudios<sup>18</sup> se encontraban bajo tratamiento neuroléptico estable.

Entre las diferentes formas de estudiar el dolor, se realizaron 4 estudios por estimulación térmica (dos de ellos por láser y 2 por fuentes de calor y frío), 3 por estimulación me-

Figura 1

Diagrama de flujo de los estudios seleccionados.



cánica (aplicando presión e isquemia en las extremidades) y 2 por estimulación eléctrica.

Para evaluar la tolerancia al dolor de los participantes, 2 de los estudios la realizaron mediante la escala analógica visual (VAS) de 0-100, 4 con la escala de VAS de 0-10, 2 con la escala de calificación numérica (NRS 0-10) y 1 en una escala numérica verbal de 1-10. Todas escalas utilizan el mismo método para que el paciente exprese el dolor subjetivo que siente de manera visual o verbal. Transformando todos los resultados a una escala de 0-10, los valores oscilaron entre 2,23 y 7,08 en el grupo de pacientes diagnosticados de esquizofrenia y entre 1,08 y 6,54 en el grupo control.

### Diferencias en la percepción del dolor en la esquizofrenia

De los 9 estudios seleccionados (Tabla 1), 6 encontraron diferencias en la percepción del dolor al comparar a los pacientes con esquizofrenia con el grupo de control. Tres de ellos concluyeron que los pacientes con esquizofrenia tenían hipersensibilidad al dolor, 2 encontraron hiposensibilidad o un umbral de dolor más alto, y 1 de ellos obtuvo resultados mixtos, con un umbral de dolor más bajo en el dolor agudo y una menor sensibilidad al dolor prolongada.

Tabla1		Características del estudio								
Estudio	País	Tipo de estímulo	Muestra (n)	Tratamiento anti-psicótico	Escalas clínicas (media)	Variable utilizada	Instrumento de medida	Magnitud (diferencia de medias)	Resultados	NOS
Minichino, 2016 <sup>13</sup>	Italia	Láser (Térmico)	EQ 20 CS 19	Sí	PANSS 36.7 ± 8.4	Umbral doloroso	mJ/mm <sup>2</sup> NRS (0-10)	PTh (mJ/mm <sup>2</sup> ) EQ 76.4 (21.1) vs CS 62.6 (18.9) NRS: EQ 3,5 (2,1) vs CS 6,0 (1,3)	Umbral doloroso alto	4
Paquet, 2017 <sup>16</sup>	Francia	Mecánico (Presión e Isquemia)	EQ 30 CS 30	Sí	No información.	Umbral doloroso e intensidad dolor	VAS (0-10)	VAS EQ 2,8 (3,2) vs HC 1,2 (1,3)	Hipersensibilidad en esquizofrenia	6
Paquet 2019 <sup>16</sup>	Francia	Mecánico (Presión e Isquemia)	EQ 17 CS 16	Sí	No información	Umbral doloroso e intensidad dolor	VAS (0-10)	VAS para 160 KPa EQ 2,35 (1,77) vs HC 1,08 (1,16)	Hipersensibilidad en esquizofrenia	6
Duval, 2016 <sup>18</sup>	Francia	Estimulación eléctrica	EQ 21 CS 21	19 pacientes Sí, 2 no	PANSS 77.6 ± 10.1	Umbral doloroso e intensidad dolor	VAS (0-100)	VAS para intensidad dolor a 1300 mAmp EQ 22,35 (22,06) vs HC 13,52 (17,93) VAS para intensidad dolor a 1800 mAmp EQ 31,10 (28,3) vs CS 18,13 (22,71)	Sin diferencias	4
Zhou, 2019 <sup>30</sup>	China	Láser (Térmico)	EQ 21 CS 21	Sí	PANSS 55.3 ± 12.9	Umbral doloroso e intensidad dolor	NRS (0-10)	NRS (0-10) EQ 3,7 (1,4) vs CS 5,4 (1,5)	Hiposensibilidad en esquizofrenia	5
Lévesque, 2012 <sup>15</sup>	Canadá	Estimulación eléctrica	EQ 12 CS 11	Sí	PANSS 64.67 ± 3.69	Umbral doloroso	Reflejo motor NRS (0-10)	Escala verbal (0-10) Baja frecuencia EQ 3.78 (0,70) vs CS 2.79 (0.57) Alta frecuencia EQ 5.3 (0,82) vs CS 5.24 (0.81)	Umbral dolor bajo (dolor agudo) Menos sensibilidad al dolor prolongado.	5
De la Fuente-Sandoval 2010 <sup>29</sup>	México	Térmico (Calor y Frío)	EQ 12 CS 13	Sí	CGI score <2	Tolerancia al dolor	fMRI VAS	VAS EQ 7.08 (1.62) vs CS 6.54 (1.8)	Sin diferencias	5
Girard 2011 <sup>17</sup>	Francia	Mecánico (Presión e Isquemia)	EQ 35 CS 35	Sí	SAPS 36.3 ± 18.4 SANS 39.9 ± 11.5	Tolerancia al dolor	VAS	VAS EQ 3'6(2'9) vs CS 1'4(1'6)	Hipersensibilidad en esquizofrenia	6
Boettger 2012 <sup>12</sup>	Alemania	Térmico (Calor y Frío)	EQ 18 CS 18	Sí	PANSS=86 SAPS=43 SANS=38	Tolerancia al dolor	Temperatura (°C) VAS (0-100)	VAS EQ 29,3 (5,0) vs CS 35,7 (3,9)	Sin diferencias	6

EQ: Personas con esquizofrenia, CS= Controles sanos // VAS= Escala Evaluación Analógica, NRS= Escala evaluación numérica // PANSS= Escala de síntomas positivos y negativos

CGI= Impresión Clínica Global // SAPS= Escala para valoración de los síntomas positivos // SANS= Escala para valoración de los síntomas negativos

PTh= Umbral percepción dolorosa // NOS= Escala Newcastle-Ottawa // fMRI= Imagen Resonancia Magnética funcional

En cuanto al tipo de estímulo doloroso aplicado, los 3 estudios que mostraron hipersensibilidad se realizaron con estímulos mecánicos, los 2 estudios que mostraron hiposensibilidad se realizaron con estimulación térmica mediante láser, y el estudio con resultados mixtos se realizó con estimulación eléctrica. De los 3 estudios que no obtuvieron diferencias, uno se realizó con estimulación eléctrica y los otros dos con estimulación térmica sin láser.

El punto de diferencia estimado en la intensidad del dolor para cada estudio y el resultado total del metaanálisis, que compara el grupo de pacientes con esquizofrenia frente al grupo de personas sin enfermedad, se muestra en la figura 2. Para ello, los estudios con escalas entre 0-100 se transformaron a escala 0-10. La información sobre los resultados de la puntuación de la intensidad del dolor (media y desviación estándar) en los estudios de Duval (2016) y Paquet (2019)

fue proporcionada personalmente por los autores. El índice  $I^2$  es superior a 50 % y la heterogeneidad entre los estudios es significativa ( $p < 0,01$ ), por lo que se utilizó el modelo de efectos aleatorios.

El resultado de usar los datos agrupados de los 9 estudios no evidencia que haya diferencias en la percepción de la intensidad del dolor entre las personas con esquizofrenia y los controles sanos (diferencia de media estandarizada: 0,23; intervalo de confianza al 95 %: -0,35; 0,81).

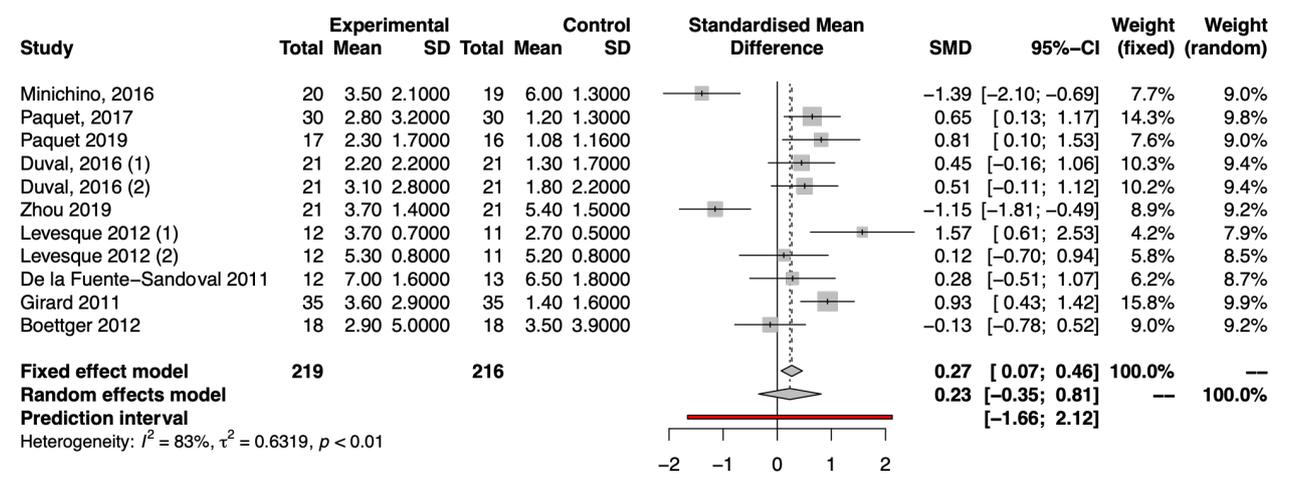
La tabla 2 presenta los resultados obtenidos por subgrupos según el tipo de método utilizado para provocar el dolor. Observando el intervalo de confianza, el método mecánico (0,79; IC 0,41; 1,18) es el único que no incluye el 0, lo que sugiere que los pacientes con esquizofrenia tendrían hipersensibilidad al dolor en comparación con los pacientes sanos.

Es decir, habría un efecto de grupo y los resultados dependerían del método utilizado ( $p = 0,002$ ).

La evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos, como se mencionó anteriormente, se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS). Los resultados de la categorización de cada ensayo se presentan en la Tabla 1. (Material suplementario 3).

La figura 3 muestra el *funnel plot* asociado a los 9 estudios incluidos con el objetivo de estudiar el posible sesgo de publicación. Visualmente se observa que la nube de puntos se distribuye simétricamente alrededor de la estimación global del efecto. El test de Egger estudia la asimetría del *funnel plot* y sirve para establecer si ha habido o no sesgo de publicación. Según los resultados obtenidos ( $p = 0,628$ ), no hay asimetría y, por tanto, no hay evidencia de sesgo de publicación.

**Figura 2** Forest plot de los estudios incluidos



**Tabla 2** Resultados por subgrupos

Results for subgroups (random effects model):

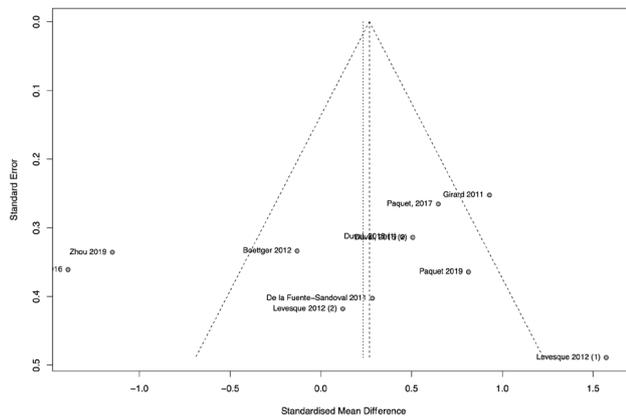
	k	SMD	95%-CI	tau <sup>2</sup>	tau	Q	I <sup>2</sup>
Metodo = Termico	4	-0.6087	[-1.8766; 0.6592]	0.5013	0.7080	14.25	78.9%
Metodo = Mecanico	3	0.7983	[0.4151; 1.1815]	0.0033	0.0578	0.60	0.0%
Metodo = Electrico	4	0.6135	[-0.3061; 1.5331]	0.2307	0.4804	5.55	45.9%

Test for subgroup differences (random effects model):

	Q	d.f.	p-value
Between groups	12.03	2	0.0024

Figura 3

Funnel plot para los estudios incluidos



## DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática y metaanálisis, se identificaron 9 estudios centrados en la comparación de las diferencias en la sensibilidad al dolor entre pacientes diagnosticados de esquizofrenia y controles sanos. No se obtuvieron diferencias significativas en los resultados al comparar la sensibilidad al dolor entre los pacientes diagnosticados de esquizofrenia y los controles sanos. Sin embargo, al realizar un análisis de subgrupos, se obtuvieron por primera vez resultados diferentes en función del tipo de estímulo doloroso. En los estudios en los que el estímulo doloroso fue provocado mecánicamente, los pacientes con esquizofrenia presentaron una hipersensibilidad al dolor en comparación con los controles sanos. Esto representa una novedad en el estudio de la sensibilidad al dolor en personas con esquizofrenia. Existen distintas posibles explicaciones a este fenómeno. Una de ellas podría estar en relación con que el método de generación de dolor por presión mecánica genere más estrés en pacientes con esquizofrenia que en los controles y ello aumente la sensación subjetiva de dolor. Por otro lado, una mayor susceptibilidad neuroquímica al dolor por presión mecánica también podría explicar dichos resultados. Sin embargo, no existe suficiente información para establecer una causa clara, además de que dichos resultados deben tomarse con cautela ya que se basan en 3 únicas investigaciones<sup>16,17,26</sup> y, por tanto, se necesitan más estudios para replicar estos resultados.

Estos resultados son diferentes a los publicados por dos metaanálisis anteriores<sup>11,22</sup> que sí encontraron diferencias significativas a favor de una mayor tolerancia e hiposensibilidad al dolor en pacientes con esquizofrenia. Stubbs et al.<sup>11</sup> incluyeron 17 estudios, de los cuales cuatro también han sido incluidos en nuestro metaanálisis, los publicados entre 2010 y 2015. Sin embargo, el metaanálisis de Stubbs<sup>11</sup> no realizó un subanálisis por tipo de estímulo, y casi todos los estudios incluidos (15 de 17) se realizaron con estímulos eléctricos y tér-

micos. Este hecho podría explicar las diferencias encontradas con nuestro trabajo. Por otro lado, en el metaanálisis de Potvin et al.<sup>22</sup>, se incluyeron 12 estudios, la mayoría (11 de ellos) también por estimulación eléctrica o mecánica, encontrando resultados muy similares al estudio de Stubbs<sup>11</sup>. Es interesante destacar que ambos metaanálisis realizaron un sub-análisis comparando pacientes con y sin tratamiento antipsicótico, no obteniendo diferencias entre ambos grupos y atribuyendo la hiposensibilidad encontrada a la propia enfermedad.

Estas revisiones y las anteriores<sup>33-35</sup>, aunque han encontrado diferencias significativas, destacan que los resultados de los estudios en general son contradictorios. Esto puede estar justificado por las diferencias en el diseño de los estudios, en los distintos tipos de estímulos dolorosos aplicados, en el objetivo del trabajo y en el instrumento utilizado para medir el dolor. Además, el estadio de la enfermedad en el momento en que el paciente realiza el estudio y el predominio de los síntomas positivos o negativos también pueden generar cierta interferencia en los resultados.

Vaughan et al.<sup>33</sup> también destacaron dificultades y limitaciones similares en su trabajo. En su revisión incluyeron 11 estudios que comparaban controles sanos con personas con esquizofrenia. En la mayoría de los estudios en los que se midió el umbral doloroso con métodos térmicos y eléctricos, los pacientes mostraron hiposensibilidad al dolor. En el único estudio incluido en la revisión y realizado con métodos mecánicos, encontraron hipersensibilidad<sup>17</sup>.

La revisión de Sakson-Obada<sup>34</sup> incluyó 16 estudios que utilizaron diferentes grupos de control (controles sanos, pacientes hospitalizados o ambulatorios con otros diagnósticos). En este trabajo, al igual que en la revisión de Vaughan<sup>33</sup>, el uso de métodos eléctricos y térmicos para provocar estímulos dolorosos sugiere la existencia de hiposensibilidad en personas con esquizofrenia en comparación con el grupo control. Los autores mencionan que, aunque los resultados son consistentes, dada la escasez de estudios que utilicen otros métodos (compresión, pellizco, láser), esta hiposensibilidad debe considerarse con precaución.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestro trabajo y de otros estudios, es interesante observar que la percepción y la tolerancia al dolor podrían diferir según el tipo de estímulo utilizado. Sin embargo, dada la gran heterogeneidad en la metodología y el pequeño tamaño de la muestra de los estudios, a menudo inferior a 20 pacientes, sería necesario replicar estos resultados con muestras más grandes y aumentar el número de estudios en esta área.

En este sentido, son muchas las incógnitas que quedan por resolver. Por un lado, los cambios fisiológicos y neurológicos en la percepción y la respuesta al dolor, como señala

Sakson-Obada<sup>34</sup>, que podrían revelar el proceso biológico subyacente y las diferencias en la sensibilidad al dolor en los pacientes con esquizofrenia. Por otro lado, como sugieren Stubbs et al<sup>11</sup>, sigue siendo un área poco conocida la forma en que las diferentes variables clínicas y demográficas influyen en las diferencias perceptivas del dolor.

Finalmente, el modo en que influye el tipo de estímulo doloroso en la percepción del dolor y qué implicaciones biológicas y clínicas sustentan estas diferencias, son líneas interesantes para seguir investigando e innovando en el área de la percepción del dolor en la psicosis.

En cualquier caso, aprender más sobre la relación entre la esquizofrenia y el dolor podría ayudarnos a comprender mejor las vías y los mecanismos de esta enfermedad. Sobre todo, ayudaría a saber qué limitaciones y necesidades específicas pueden tener estos pacientes en caso de sufrir una enfermedad física que les cause dolor y cómo facilitar su atención médica sin demora y evitar así las complicaciones que podrían desencadenarse en caso contrario.

#### Fortalezas y limitaciones

La presente revisión se basa en una búsqueda exhaustiva tanto en las cinco bases de datos bibliográficas utilizadas, las de mayor cobertura en el ámbito de la literatura biomédica, como en el número de términos utilizados en la estrategia de búsqueda. Esto asegura que los resultados presentados muestran la mejor evidencia científica publicada hasta el momento de la búsqueda. Por otro lado, facilita la actualización de los resultados de otras revisiones de naturaleza similar. Además, este estudio se ha centrado en estudios experimentales con grupo control, en los que se ha realizado un estímulo provocado. De este modo, se ha tratado de reducir la variabilidad y los sesgos de otros estudios.

Sin embargo, hay dos limitaciones a tener en cuenta a la hora de evaluar los resultados. Por un lado, la heterogeneidad de los estudios incluidos en el análisis general, relacionada con las diferentes metodologías utilizadas en los estudios y los diferentes métodos de evaluación del dolor, lo que limita la consistencia de las conclusiones y debe interpretarse con precaución. Por otro lado, el hecho de haber incluido solo estudios a partir de 2010 refleja una realidad reciente y actual, pero no del todo completa respecto a toda la literatura publicada, lo que puede haber influido en que las conclusiones difieran de las revisiones anteriores.

#### CONCLUSIONES

El estado actual del conocimiento sobre la tolerancia al dolor en pacientes con esquizofrenia en comparación con personas sanas presenta resultados contradictorios.

El resultado global de nuestra revisión sistemática no apoya la existencia de una alteración de la sensibilidad al dolor en las personas con esquizofrenia, aunque un análisis de subgrupos sugiere que cuando el estímulo doloroso es provocado por métodos mecánicos, las personas con esquizofrenia presentan una hipersensibilidad al dolor frente a los controles sanos. Aunque estos resultados son datos novedosos, se requieren más estudios para replicar estos resultados.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en relación con el tema de este estudio. Este trabajo no ha recibido ninguna financiación.

#### Agradecimientos

Gracias a la Dra. Anne Giersch y a la Dra. Aude Paquet por proporcionar personalmente la información solicitada sobre los artículos de Duval y Paquet, respectivamente.

#### Bibliografía

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. Vidal Fuentes J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. *Rev Soc Esp Dolor*. 2020. doi:10.20986/resed.2020.3839/2020.
3. Peters ML. Emotional and Cognitive Influences on Pain Experience. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2015;30:138-152. doi:10.1159/000435938.
4. Davis GC, Buchsbaum MS, van Kammen DP, Bunney WE. Analgesia to pain stimuli in schizophrenics and its reversal by naltrexone. *Psychiatry Research*. 1979;1(1):61-69. doi:10.1016/0165-1781(79)90029-5.
5. Hall KR, Stride E. The varying response to pain in psychiatric disorders: a study in abnormal psychology. *Br J Med Psychol*. 1954;27(1-2):48-60. doi:10.1111/j.2044-8341.1954.tb00848.x.
6. Malmo RB, Shagass C, Smith AA. Responsiveness in chronic schizophrenia. *J Pers*. 1951;19(4):359-375. doi:10.1111/j.1467-6494.1951.tb01500.x.
7. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Chicago, IL: Chicago Medical Book Cooperation; 1916.
8. Wojakiewicz A, Januel D, Braha S, Prkachin K, Danziger N, Bouhassira D. Alteration of pain recognition in schizophrenia. *Eur J Pain*. 2013 Oct;17(9):1385-92. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00310.x. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23529960.
9. Virit O, Savas HA, Altindag A. Lack of pain in schizophrenia: a patient whose arm was burned and amputated. *Gen*

- Hosp Psychiatry. 2008 Jul-Aug;30(4):384-5. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2008.01.005. PMID: 18585546.
10. Buhrich N, Hayman J. Self-inflicted enucleation of both eyes. Aust N Z J Psychiatry. 1994 Jun;28(2):337-41. doi: 10.1080/00048679409075650. PMID: 7993293.
  11. Stubbs B, Thompson T, Acaster S, Vancampfort D, Goughran F, Correll CU. Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: a meta-analysis of experimental pain induction studies. Pain. 2015;156(11):2121-2131. doi:10.1097/j.pain.0000000000000304.
  12. Boettger MK, Grossmann D, Bär K-J. Increased cold and heat pain thresholds influence the thermal grill illusion in schizophrenia. Eur J Pain. 2013;17(2):200-209. doi:10.1002/j.1532-2149.2012.00188.x.
  13. Minichino A, Delle Chiaie R, Cruccu G, et al. Pain-processing abnormalities in bipolar I disorder, bipolar II disorder, and schizophrenia: A novel trait marker for psychosis proneness and functional outcome? Bipolar Disord. 2016;18(7):591-601. doi:10.1111/bdi.12439.
  14. La Fuente-Sandoval C de, Favila R, Gómez-Martin D, Pellicer F, Graff-Guerrero A. Functional magnetic resonance imaging response to experimental pain in drug-free patients with schizophrenia. Psychiatry Research. 2010;183(2):99-104. doi:10.1016/j.psychres.2010.05.003.
  15. Lévesque M, Potvin S, Marchand S, et al. Pain perception in schizophrenia: evidence of a specific pain response profile. Pain Med. 2012;13(12):1571-1579. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01505.x.
  16. Paquet A, Plansont B, Labrunie A, Malauzat D, Girard M. Past Pain Experience and Experimentally induced Pain Perception. Issues Ment Health Nurs. 2017;38(12):1013-1021. doi:10.1080/01612840.2017.1354103.
  17. Girard M, Plansont B, Bonnabau H, Malauzat D. Experimental pain hypersensitivity in schizophrenic patients. Clin J Pain. 2011;27(9):790-795. doi:10.1097/AJP.0b013e-31821d904c.
  18. Duval CZ, Goumon Y, Kemmel V, et al. Neurophysiological responses to unpleasant stimuli (acute electrical stimulations and emotional pictures) are increased in patients with schizophrenia. Sci Rep. 2016;6:22542. doi:10.1038/srep22542.
  19. Urban-Kowalczyk M, Pigońska J, Śmigielski J. Pain perception in schizophrenia: influence of neuropeptides, cognitive disorders, and negative symptoms. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;11:2023-2031. doi:10.2147/NDT.S87666.
  20. Guieu R, Samuélian JC, Coulouvrat H. Objective evaluation of pain perception in patients with schizophrenia. Br J Psychiatry. 1994;164(2):253-255. doi:10.1192/bjp.164.2.253.
  21. Autié A, Montreuil M, Moulrier V, Braha S, Wojakiewicz A, Januel D. Douleur et schizophrénie: mythe et réalité [Pain and schizophrenia: myth and reality]. Encephale. 2009 Sep;35(4):297-303. French. doi: 10.1016/j.encep.2008.04.005. Epub 2008 Oct 23. PMID: 19748365.
  22. Potvin S, Marchand S. Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies. Pain. 2008;138(1):70-78. doi:10.1016/j.pain.2007.11.007.
  23. Engels G, Francke AL, van Meijel B, et al. Clinical pain in schizophrenia: a systematic review. J Pain. 2014;15(5):457-467. doi:10.1016/j.jpain.2013.11.005.
  24. Bonnot O, Anderson GM, Cohen D, Willer JC, Tordjman S. Are patients with schizophrenia insensitive to pain? A reconsideration of the question. Clin J Pain. 2009 Mar-Apr;25(3):244-52. doi: 10.1097/AJP.0b013e318192be97. PMID: 19333176.
  25. Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Correll CU, Soundy A, Stroobants M, Vancampfort D. The prevalence and moderators of clinical pain in people with schizophrenia: a systematic review and large scale meta-analysis. Schizophr Res. 2014 Dec;160(1-3):1-8. doi: 10.1016/j.schres.2014.10.017. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25458569.
  26. Paquet A, Plansont B, Girard M. Painful Life Events in Psychiatric Disorders: A Quantitative and Qualitative Analysis. Issues Ment Health Nurs. 2019;40(9):781-789. doi:10.1080/01612840.2019.1591546.
  27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
  28. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. Fifth edition, text revision. Washington DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022.
  29. Ministerio de Sanidad. eCIE10ES; 2022 [cited 2022 Jul 19]. Disponible en: URL: <https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecie-Maps/browser/metabusador.html>.
  30. Lo CK-L, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. BMC Med Res Methodol. 2014;14:45. doi:10.1186/1471-2288-14-45.
  31. La Fuente-Sandoval C de, Favila R, Gómez-Martin D, León-Ortiz P, Graff-Guerrero A. Neural response to experimental heat pain in stable patients with schizophrenia. J Psychiatr Res. 2012;46(1):128-134. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.09.008.
  32. Zhou L, Bi Y, Liang M, et al. A modality-specific dysfunction of pain processing in schizophrenia. Hum Brain Mapp. 2020;41(7):1738-1753. doi:10.1002/hbm.24906.
  33. Vaughan S, Failla MD, Poole HM, et al. Pain Processing in Psychiatric Conditions: A Systematic Review. Review of General Psychology. 2019;23(3):336-358. doi:10.1177/1089268019842771.
  34. Sakson-Obada O. Pain perception in people diagnosed with schizophrenia: where we are and where we are going. Psychosis. 2017;9(4):358-366. doi:10.1080/17522439.2017.1344294.
  35. Antioch I, Ciobica A, Paulet M, Bild V, Lefter R, Timofte D. Pain manifestations in schizophrenia - clinical and experimental aspects in human patients and animal models. Psychiatr Danub. 2015;27(2):142-152.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO

## Material suplementario 1

Estrategias de búsqueda

## PUBMED

1	(Pain[Title/Abstract] OR "hypersensitive to pain"[Title/Abstract] OR "hyposensitivity to pain"[Title/Abstract] OR "insensitivity to pain"[Title/Abstract] OR "Pain assessment"[Title/Abstract] OR "Pain experience"[Title/Abstract] OR "Pain Hypersensitivity"[Title/Abstract] OR "pain hyposensitivity"[Title/Abstract] OR "Pain insensitivity"[Title/Abstract] OR "Pain intensity"[Title/Abstract] OR "Pain perception"[Title/Abstract] OR "Pain reactivity"[Title/Abstract] OR "pain sensitivity"[Title/Abstract] OR "Pain threshold"[Title/Abstract] OR "Pain tolerance"[Title/Abstract] OR Hyperalgesia[Title/Abstract] OR Hypoalgesia[Title/Abstract] OR Nociception[Title/Abstract])
2	schiz*[Title/Abstract]
3	#1 AND #2
4	(Pain OR Hyperalgesia OR "Pain Perception" OR "Pain Threshold" OR Nociception OR "Pain Measurement"[MeSH Terms])
5	(Schizophrenia[MeSH Terms])
6	#4 AND #5
7	#3 OR #6

## EMBASE Elsevier

1	(pain:ab,ti OR 'hypersensitive to pain':ab,ti OR 'hyposensitivity to pain':ab,ti OR 'insensitivity to pain':ab,ti OR 'pain assessment':ab,ti OR 'pain experience':ab,ti OR 'pain hypersensitivity':ab,ti OR 'pain hyposensitivity':ab,ti OR 'pain insensitivity':ab,ti OR 'pain intensity':ab,ti OR 'pain perception':ab,ti OR 'pain reactivity':ab,ti OR 'pain sensitivity':ab,ti OR 'pain threshold*':ab,ti OR 'pain tolerance':ab,ti OR hyperalgesia:ab,ti OR hypoalgesia:ab,ti OR Nociception:ab,ti)
2	schiz*:ab,ti
3	#1 AND #2
4	'schizophrenia'/exp
5	'pain'/exp OR 'hyperalgesia'/exp OR 'hypoalgesia'/exp OR 'nociception'/exp OR 'pain threshold'/exp OR 'pain measurement'/exp
6	#4 AND #5
7	#3 OR #7

**Material suplementario 1  
continuación**

## Estrategias de búsqueda

## PsycINFO (Ebscohost)

1	mainsubject(schizophrenia OR schiz*)
2	mainsubject("Pain" OR "Somatosensory Disorders" OR "Pain Perception" OR "Pain Measurement" OR "Pain Thresholds")
3	#1 AND #2
4	(ti(Pain OR "hypersensitive to pain" OR "hyposensitivity to pain" OR "insensitivity to pain" OR "Pain assessment" OR "Pain experience" OR "Pain Hypersensitivity" OR "pain hyposensitivity" OR "Pain insensitivity" OR "Pain intensity" OR "Pain perception" OR "Pain reactivity" OR "pain sensitivity" OR "Pain threshold*" OR "Pain tolerance" OR Hyperalgesia OR Hypoalgesia OR Nociception) OR ab(Pain OR "hypersensitive to pain" OR "hyposensitivity to pain" OR "insensitivity to pain" OR "Pain assessment" OR "Pain experience" OR "Pain Hypersensitivity" OR "pain hyposensitivity" OR "Pain insensitivity" OR "Pain intensity" OR "Pain perception" OR "Pain reactivity" OR "pain sensitivity" OR "Pain threshold*" OR "Pain tolerance" OR Hyperalgesia OR Hypoalgesia OR Nociception))
5	(ti(schizophrenia OR schiz*) OR ab(schizophrenia OR schiz*))
6	#4 AND #5
7	#3 OR #6

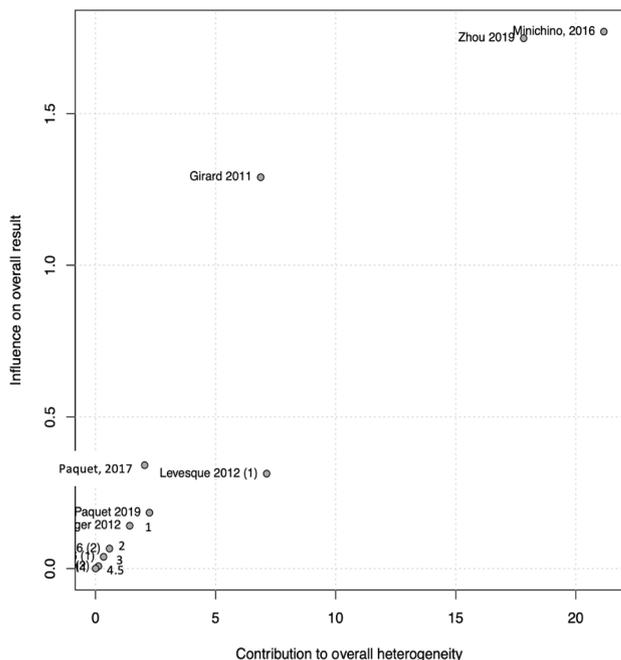
## WOS (SSCI Y SCI)

1	TS=(Pain OR "hypersensitive to pain" OR "hyposensitivity to pain" OR "insensitivity to pain" OR "Pain assessment" OR "Pain experience" OR "Pain Hypersensitivity" OR "pain hyposensitivity" OR "Pain insensitivity" OR "Pain intensity" OR "Pain perception" OR "Pain reactivity" OR "pain sensitivity" OR "Pain threshold*" OR "Pain tolerance" OR Hyperalgesia OR Hypoalgesia OR Nociception)
2	TS=(schiz*)
3	#1 AND #2

## SCOPUS

1	TITLE-ABS-KEY ( pain OR "hypersensitive to pain" OR "hyposensitivity to pain" OR "insensitivity to pain" OR "Pain assessment" OR "Pain experience" OR "Pain Hypersensitivity" OR "pain hyposensitivity" OR "Pain insensitivity" OR "Pain intensity" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Pain perception" OR "Pain reactivity" OR "pain sensitivity" OR "Pain threshold*" OR "Pain tolerance" OR hyperalgesia OR hypoalgesia OR Nociception)
2	TITLE-ABS-KEY (schiz* )
3	#1 AND #2

**Material suplementario 2** | Scatter plot



Scatter Plot. Se han numerado las citas de los nombres que no se leen bien y se escriben a continuación:

- 1- Boettger, 2012
- 2- Duval, 2016 (2)
- 3- Duval, 2016 (1)
- 4- Levesque, 2012 (2)
- 5- De la Fuente-Sandoval, 2011

**Material suplementario 3** | Escala de Newcastle-Ottawa (NOS)

ESTUDIOS	Minichino, 2016	Duval, 2016	Paquet 2017	Paquet 2019	Zhou 2019	Levesque 2012	De la Fuente Sandoval 2011	Girard 2011	Boettger 2012
<b>SELECCIÓN</b>									
Definición de caso	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Representatividad de los casos	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Selección de controles	-	-	*	*	-	-	-	*	*
Definición de control	-	-	*	*	*	*	*	*	*
<b>COMPARABILIDAD</b>	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>EXPOSICION</b>									
Evaluación de la exposición	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mismo método de verificación de casos y controles	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Tasa de no-respuesta	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	4	4	6	6	5	5	5	6	6