



Universitat de Lleida

Psilocibina en el Tratamiento del Dolor Crónico: Revisión Bibliográfica

Autor: Héctor Garrabella Solans

Tutorizado por: Patrick Pons Camps

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Doble Grado en Fisioterapia y Ciencias de la Actividad Física y Deporte

Trabajo Final de Grado

2024/2025

02/06/2025

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
El Dolor Como Fenómeno Biopsicosocial	1
Dolor y Nocicepción: una Distinción Crítica	1
Dolor Crónico: Una Enfermedad en Sí Misma	2
Mecanismos Fisiopatológicos del Dolor Crónico	3
Psilocibina: de lo Ancestral al Interés Académico Actual	4
Mecanismo de Acción: el Papel del Receptor 5-HT2A.....	5
Psilocibina y Dolor Crónico: Hipótesis Fisiológicas y Potencial Terapéutico	5
Justificación.....	6
OBJETIVOS.....	7
Objetivo General.....	7
Objetivos Específicos	7
METODOLOGÍA.....	8
Pregunta de Investigación.....	8
Criterios de Elegibilidad.....	8
Fuentes de Información	10
Estrategia de Búsqueda.....	10
Evaluación de la Calidad Metodológica y Riesgo de Sesgo	11
Nivel de Evidencia.....	12
Selección y Extracción de Datos	12
RESULTADOS.....	13
Estudios Seleccionados	13
Evaluación de la Calidad Metodológica y Riesgo de Sesgos.....	14
Nivel de Evidencia.....	17
Características de los Estudios	17
Resultados de los Artículos	19

DISCUSIÓN	23
LIMITACIONES	25
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA	28

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Criterios de inclusión..... 9

Tabla 2: Criterios de exclusión 9

Tabla 3: Escala PEDro..... 14

Tabla 4: Herramienta Cochrane RoB 2..... 15

Tabla 5: Herramienta MINORS..... 16

Tabla 6: Nivel evidencia OCEBM..... 17

Tabla 7: Características de los estudios 18

LISTA DE FIGURAS

Ilustración 1: Diagrama PRISMA 14

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

IASP: *International Association for the Study of Pain* (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor)

CIE-11: Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª edición

DMN: *Default Mode Network* (Red Neuronal por Defecto)

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alfa

LSD: *Lysergic acid diethylamide* (Dietilamida del ácido lisérgico)

5-HT_{2A}: Receptor serotoninérgico tipo 2A

PICO: Paciente - Intervención - Comparación - Resultado

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

PEDro: *Physiotherapy Evidence Database*

MINORS: *Methodological Index for Non-Randomized Studies*

ROB 2: *Risk of Bias 2*

OCEBM: *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*

PGIC: *Patient Global Impression of Change* (visión global de cambio del paciente)

SUNHA: *Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks* (Cefaleas Neuralgiformes Unilaterales de Corta Duración)

PAT: *Psilocybin-Assisted Therapy* (terapia asistida con psilocibina)

IBS: *Irritable Bowel Syndrome* (síndrome del intestino irritable)

RESUMEN

Introducción: El dolor crónico es una condición compleja que involucra factores físicos, emocionales y sociales, afectando la calidad de vida de quienes lo padecen. Su abordaje continúa siendo un reto, especialmente en casos de dolor nociplástico como la fibromialgia, migrañas o dolor musculoesquelético. En los últimos años, ha resurgido el interés científico por los psicodélicos, entre ellos la psilocibina, debido a su potencial terapéutico en trastornos de difícil manejo. Este trabajo explora su aplicabilidad en el tratamiento del dolor crónico desde un enfoque biopsicosocial.

Pregunta de investigación: ¿Existe evidencia científica que respalde el uso de la psilocibina como herramienta terapéutica eficaz y segura en el tratamiento del dolor crónico, y cuáles son los mecanismos fisiopatológicos propuestos que explicarían su acción analgésica?

Objetivos: El objetivo principal es analizar la evidencia científica existente sobre el uso terapéutico de la psilocibina en el tratamiento del dolor crónico, valorando su eficacia, mecanismos de acción y relevancia clínica. Los objetivos específicos incluyen revisar los ensayos clínicos disponibles, evaluar su perfil de seguridad y discutir su relevancia en el contexto fisioterapéutico.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, restringida a los últimos cinco años, seleccionando ensayos clínicos sobre dolor crónico tratados con psilocibina. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión predefinidos, y se evaluó la calidad metodológica con las herramientas PEDro y MINORS, así como el riesgo de sesgo con la escala RoB 2. Se incluyeron cinco estudios tras el cribado.

Resultados: Los estudios incluidos evaluaron la eficacia de la psilocibina en pacientes con migraña, cefalea en racimos, fibromialgia y SUNHA. En general, se observaron mejoras en la frecuencia e intensidad del dolor, así como en variables asociadas como el sueño o la funcionalidad. No se registraron efectos adversos graves y la tolerabilidad fue buena en todos los estudios. Sin embargo, las muestras pequeñas, la falta de grupos control en varios ensayos y la heterogeneidad metodológica limitan la solidez de las conclusiones.

Palabras clave: Dolor crónico, psilocibina, psicodélicos, ensayo clínico, revisión bibliográfica, neuroplasticidad, dolor nociplástico, cefalea en racimos, fibromialgia, SUNHA.

ABSTRACT

Introduction: Chronic pain is a complex condition involving physical, emotional, and social factors, significantly impacting patients' quality of life. Its management remains a clinical challenge, particularly in cases of nociplastic pain such as fibromyalgia, migraines, or musculoskeletal disorders. In recent years, scientific interest in psychedelics—particularly psilocybin—has resurged due to their therapeutic potential in difficult-to-treat conditions. This study explores its applicability in chronic pain treatment from a biopsychosocial perspective.

Research question: Is there scientific evidence supporting the use of psilocybin as an effective and safe therapeutic tool for chronic pain treatment, and what are the proposed pathophysiological mechanisms that explain its analgesic action?

Objectives: The main objective is to analyze existing scientific evidence on the therapeutic use of psilocybin in chronic pain treatment, assessing its efficacy, mechanisms of action, and clinical relevance. Specific objectives include reviewing available clinical trials, evaluating its safety profile, and discussing its relevance within the physiotherapeutic context.

Methods: A literature review was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science databases, limited to the last five years. Selected studies were clinical trials involving psilocybin treatment for chronic pain. Predefined inclusion and exclusion criteria were applied. Methodological quality was assessed using the PEDro and MINORS tools, and risk of bias with the RoB 2 scale. Five studies were included after screening.

Results: The included studies evaluated psilocybin's efficacy in patients with migraine, cluster headache, fibromyalgia, and SUNHA. Overall, improvements were observed in pain frequency and intensity, as well as in associated variables such as sleep and functionality. No serious adverse events were reported, and tolerability was good across studies. However, small sample sizes, lack of control groups in several trials, and methodological heterogeneity limit the strength of the conclusions.

Keywords: Chronic pain, psilocybin, psychedelics, clinical trial, literature review, neuroplasticity, nociplastic pain, cluster headache, fibromyalgia, SUNHA.

INTRODUCCIÓN

El Dolor Como Fenómeno Biopsicosocial

El dolor, lejos de ser un fenómeno exclusivamente fisiológico, constituye una **experiencia compleja y profundamente individual**. Según la definición actualizada de la **Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP)**¹, se entiende como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial. Esta definición no solo reconoce la dimensión subjetiva del dolor, sino que se acompaña de una serie de notas explicativas que amplían su comprensión clínica y ética.

En primer lugar, se subraya que el dolor es siempre una **experiencia personal, moldeada por factores biológicos, psicológicos y sociales**. Esta perspectiva integra el modelo **biopsicosocial** en el núcleo del entendimiento del dolor, y establece que la percepción del mismo no puede inferirse únicamente de la actividad de las neuronas sensoriales. Asimismo, se destaca que las personas **aprenden** el concepto de dolor a través de sus vivencias y contextos, y que el testimonio de quien lo sufre debe ser aceptado y respetado como válido en sí mismo, sin necesidad de validación externa.

Esta concepción tiene implicaciones profundas en el ámbito asistencial: el dolor no verbalizado (por ejemplo, en niños pequeños, personas con demencia o pacientes con discapacidad comunicativa) no puede, ni debe ser ignorado. Tal como recoge la **Declaración de Montreal de 2010**² el acceso a un tratamiento adecuado del dolor constituye un **derecho** humano fundamental, lo que convierte su abordaje eficaz en una cuestión no solo clínica, sino también ética y social.

Dolor y Nocicepción: una Distinción Crítica

Uno de los puntos clave para comprender el fenómeno del dolor es diferenciarlo del concepto de **nocicepción**³. La nocicepción se refiere a la actividad neurofisiológica generada por estímulos potencialmente lesivos que activan nociceptores periféricos y desencadenan la transmisión de señales hacia el sistema nervioso central. Este proceso puede estar presente sin generar una experiencia consciente de dolor, como ocurre bajo anestesia general o en lesiones medulares completas⁴.

Por el contrario, el dolor implica la **interpretación subjetiva** de esas señales, dentro de un contexto emocional, cognitivo y social determinado. De esta forma, es posible que una persona experimente dolor en ausencia de un estímulo nociceptivo identificable, como ocurre en trastornos de origen neuropático, nociplástico o psicógeno³. Esta distinción entre nocicepción y dolor resulta esencial, tanto para evitar reduccionismos biologicistas como para promover enfoques terapéuticos integradores, centrados en la experiencia del paciente^{5,6}.

Dolor Crónico: Una Enfermedad en Sí Misma

Cuando el dolor persiste más allá del tiempo esperado de curación (habitualmente establecido en tres meses) deja de ser un síntoma y se convierte en una enfermedad en sí misma: el **dolor crónico**. Este se caracteriza por su recurrencia o persistencia, y por producir alteraciones significativas en la funcionalidad, el estado de ánimo, el sueño y la vida social de quienes lo padecen. Su impacto va mucho más allá del malestar físico, generando con frecuencia sufrimiento emocional, aislamiento y pérdida de autonomía⁷.

El dolor crónico puede manifestarse de formas **muy diversas**, dependiendo de su etiología, localización y mecanismos subyacentes⁸. Entre sus formas más frecuentes se encuentran los **dolores musculoesqueléticos** de carácter **inespecífico**, como el **dolor lumbar crónico**⁷, que representa una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Otra modalidad destacada es la **fibromialgia**, que se caracteriza por dolor generalizado, fatiga persistente y una alteración significativa del sueño y la función cognitiva⁹.

Además, el dolor crónico también puede adoptar formas de **dolor de cabeza primario**, como las **migrañas** o las **cefaleas en racimo**, que generan un sufrimiento intenso y episodios recurrentes que interfieren significativamente con la vida diaria¹⁰. Estas condiciones, aunque a menudo sin una causa estructural evidente, comparten con otros tipos de dolor crónico una disfunción en los sistemas de modulación nociceptiva, lo cual justifica su abordaje desde una perspectiva **holística**.

En los últimos años, la IASP ha introducido el concepto de **dolor nociplástico**¹¹, una categoría que describe el dolor crónico cuya causa no puede atribuirse ni a daño tisular evidente (dolor nociceptivo) ni a lesiones del sistema nervioso somatosensorial (dolor

neuropático). Se manifiesta por una alteración en el procesamiento nociceptivo, y es especialmente relevante en trastornos como los descritos anteriormente. Este tipo de dolor subraya la **necesidad** de abordajes terapéuticos integradores y ha reconfigurado el modo en que entendemos y tratamos el dolor persistente.

Reconociendo esta realidad clínica, la IASP, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, impulsó su incorporación en la 11.^a Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11), donde el dolor crónico es finalmente reconocido como una **condición de salud con entidad propia**⁷. Esta nueva clasificación distingue entre dos grandes grupos: el **dolor crónico primario**, en el que el dolor constituye el problema principal sin una causa identificable clara (como en la fibromialgia o migraña), y el **dolor crónico secundario**, en el que el dolor es consecuencia directa de una enfermedad subyacente, como el cáncer, la neuropatía diabética o la artrosis. Esta categorización no solo mejora la precisión diagnóstica, sino que también favorece el diseño de hojas de ruta específicas para el **tratamiento**, la asignación de **recursos sanitarios** y la **reducción del estigma** asociado al dolor crónico⁷.

Mecanismos Fisiopatológicos del Dolor Crónico

El dolor crónico no es únicamente la prolongación de un dolor agudo, sino el resultado de una serie de **alteraciones neurobiológicas** que afectan la transmisión, percepción y modulación de los estímulos nociceptivos. En muchos casos, estas alteraciones conducen a una sensibilización del sistema nervioso, tanto periférico como central, provocando una amplificación del dolor, incluso en **ausencia** de estímulos nocivos evidentes⁸.

La **sensibilización periférica** se produce cuando los nociceptores (receptores del dolor) situados en los tejidos dañados reducen su umbral de activación y aumentan su respuesta a estímulos, debido a la liberación sostenida de mediadores inflamatorios como prostaglandinas, bradiquinina o citoquinas. Este fenómeno da lugar a una mayor excitabilidad de las fibras nerviosas primarias, contribuyendo a la hiperalgesia (respuesta exagerada al estímulo doloroso) y la alodinia (dolor ante estímulos no dolorosos)^{12,13}.

Por su parte, la **sensibilización central** implica una reconfiguración funcional del sistema nervioso central, especialmente a nivel del asta dorsal de la médula espinal, el tálamo y diversas regiones corticales. Este proceso se caracteriza por un aumento de la excitabilidad sináptica, una inhibición deficiente de las vías descendentes moduladoras del dolor y una

reorganización mal adaptativa de circuitos neuronales implicados en la percepción del dolor, como la ínsula, el córtex somatosensorial, el cíngulo anterior y la red neuronal por defecto (DMN, por sus siglas en inglés). Estas alteraciones explican por qué el dolor crónico puede persistir incluso cuando ha desaparecido la causa inicial^{8,14,15}.

Además, se ha documentado una **activación sostenida de células gliales** (astrocitos y microglía) que contribuye a una respuesta **neuroinflamatoria crónica** en el sistema nervioso central. Esta inflamación de bajo grado mantiene un estado de **hiperexcitabilidad** neuronal y puede deteriorar aún más los mecanismos inhibitorios del dolor. La liberación de interleucinas proinflamatorias, TNF- α y otras citoquinas altera la plasticidad sináptica, favoreciendo la perpetuación del estado doloroso¹⁶.

Otro aspecto clave en la cronificación del dolor es la **disfunción de los mecanismos moduladores descendentes**, como los que parten de la sustancia gris periacueductal o el locus coeruleus, los cuales normalmente actúan como frenos sobre la transmisión nociceptiva. En muchos pacientes con dolor crónico, estas vías presentan una **actividad reducida**, lo que favorece la desinhibición del dolor y su expresión patológica¹⁷.

Este conocimiento sobre la fisiopatología del dolor crónico ha abierto la puerta a **nuevas estrategias terapéuticas**, centradas no solo en suprimir los síntomas, sino en **modular los circuitos** implicados. En este contexto, **compuestos psicodélicos** como la psilocibina están siendo investigados por su capacidad para inducir estados de **neuroplasticidad funcional** y favorecer una **reorganización** más eficaz de los mecanismos afectados, como aquellos alterados en el dolor crónico.

Psilocibina: de lo Ancestral al Interés Académico Actual

El término **psicodélico** proviene del griego *psyche* (mente o alma) y *delos* (manifestar o revelar), y fue acuñado en 1956 por el psiquiatra Humphry Osmond, en el contexto de sus investigaciones con LSD¹⁸. Se utiliza para describir a un grupo de sustancias que inducen **alteraciones profundas en la percepción, la conciencia y los procesos emocionales**, frecuentemente asociadas a experiencias **introspectivas o visionarias**. Dentro de esta clase de compuestos, se encuentra la **psilocibina**, considerada uno de los psicodélicos clásicos por su interacción predominante con el sistema serotoninérgico¹⁹.

La psilocibina es un alcaloide triptamínico de origen natural, presente en más de 200 especies de hongos del género *Psilocybe*, comúnmente conocidos como “hongos mágicos”²⁰.

Estas especies han sido utilizadas **durante siglos** por culturas indígenas mesoamericanas con fines **ceremoniales, espirituales y medicinales**. Su historia moderna comienza en la década de 1950, cuando fue aislada y sintetizada por el químico **Albert Hofmann**. A pesar de su **prohibición** durante décadas, el aumento de la evidencia científica ha **reavivado el interés** en esta sustancia, especialmente por su potencial terapéutico en trastornos psiquiátricos resistentes y, más recientemente, en condiciones como el dolor crónico^{21,22}.

Mecanismo de Acción: el Papel del Receptor 5-HT_{2A}

Tras su administración oral, la psilocibina se convierte en su forma activa, la psilocina, que actúa principalmente como **agonista parcial del receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}**, ampliamente distribuido en la corteza prefrontal, el tálamo y otras regiones implicadas en la **cognición, la emoción y la percepción sensorial**²³. La activación de estos receptores desencadena una cascada intracelular que afecta la liberación de glutamato y la excitabilidad cortical, produciendo una reorganización temporal de la actividad cerebral. A nivel funcional, se observa una **desestabilización de redes cerebrales rígidamente estructuradas** (como la DMN), que se encuentran **hiperactivadas** en patologías como la depresión, la ansiedad y el dolor crónico^{24,25}.

Más allá de los efectos agudos sobre la percepción y consciencia, la acción de la psilocibina parece facilitar un estado de **neuroplasticidad funcional**, caracterizado por una mayor flexibilidad en la conectividad neuronal y la posibilidad de “reiniciar” patrones cognitivos y afectivos **disfuncionales**^{26,27}. Esta acción no solo influye sobre el estado mental, sino que puede tener implicaciones duraderas en la forma en que se procesa el malestar físico y emocional^{28,29}. Además, se ha propuesto que la activación del **eje serotoninérgico** también podría modular **otras vías relevantes**, como las que involucran la amígdala, el hipocampo y el sistema límbico en general³⁰.

Psilocibina y Dolor Crónico: Hipótesis Fisiológicas y Potencial Terapéutico

En el contexto del **dolor crónico**, la psilocibina ha sido propuesta como una intervención prometedora gracias a su capacidad para influir simultáneamente en aspectos **sensoriales, emocionales y cognitivos** del sufrimiento³¹.

A nivel **fisiológico**, se plantea que la psilocibina puede modular de forma significativa los **circuitos neuronales** implicados en la cronificación del dolor. Su acción sobre el receptor 5-HT_{2A} podría contrarrestar estados de **hiperconectividad** mal adaptativa y/o disfuncional observados en pacientes con **dolor nociplástico**^{31,32}. Esta capacidad para inducir neuroplasticidad funcional, combinada con una reducción de la reactividad emocional negativa, posiciona a la psilocibina como una herramienta interesante en el tratamiento de síndromes dolorosos complejos y resistentes³³.

Justificación

El **dolor crónico** constituye una de las principales **causas de sufrimiento y discapacidad** a nivel mundial, afectando significativamente la **calidad de vida** de quienes lo padecen⁷. Lejos de tratarse únicamente de una experiencia sensorial, su naturaleza **biopsicosocial** demanda un abordaje clínico complejo e integrador que contemple factores emocionales, cognitivos y sociales. En este contexto, el modelo asistencial tradicional, basado en terapias farmacológicas o intervenciones fisioterapéuticas convencionales, ha mostrado **limitaciones** cuando se trata de síndromes dolorosos complejos y de difícil manejo³⁴.

Ante este panorama, la presente revisión bibliográfica pretende **explorar el uso potencial de la psilocibina en el tratamiento del dolor crónico**, con el objetivo de **identificar y analizar** la evidencia existente en torno a sus efectos moduladores sobre la percepción del dolor, la neuroplasticidad y los mecanismos cerebrales implicados.

Esta propuesta se justifica desde varios enfoques:

Relevancia clínica y necesidad asistencial no resuelta: el abordaje del dolor crónico, especialmente en su variante nociplástica, continúa siendo un reto terapéutico. Muchas de las estrategias actuales no logran resultados satisfactorios en cuanto a reducción del dolor, mejora funcional o bienestar emocional^{35,36}. La posibilidad de incorporar nuevas aproximaciones terapéuticas como la psilocibina representa una oportunidad de innovación en el tratamiento de esta condición, especialmente cuando se considera su posible efecto sobre las redes cerebrales disfuncionales observadas en estos pacientes³⁵.

Renacimiento psicodélico y renovado interés científico: durante las décadas de 1950 y 1960, se realizaron numerosos ensayos clínicos con psilocibina y otros psicodélicos en contextos terapéuticos. Sin embargo, el impulso de estas investigaciones se vio

abruptamente frenado por decisiones regulatorias y un entorno político desfavorable. En los últimos años, se está desencadenando un resurgimiento de la investigación en psicodélicos un fenómeno denominado como el "renacimiento psicodélico" impulsado por instituciones académicas de prestigio como Johns Hopkins, Imperial College London o la Universidad de California^{37,38,39}.

Seguridad y pertinencia profesional: la evidencia actual indica que la psilocibina, administrada en entornos clínicos controlados, presenta un perfil de seguridad favorable y no genera efectos secundarios graves ni dependencia. Aunque los fisioterapeutas no tienen competencia para prescribir ni administrar este tipo de sustancias, resulta interesante que conozcan los mecanismos de acción, los efectos sobre la neuroplasticidad funcional y su posible impacto en la percepción del dolor. Esta comprensión resulta clave para enriquecer el abordaje interdisciplinar y fomentar una práctica clínica informada y basada en la evidencia^{31,32,40,41}.

En conjunto, esta revisión pretende ofrecer una **visión crítica y actualizada** de una **línea de investigación emergente**, explorando el potencial de una sustancia aún poco considerada en el contexto del dolor crónico. **Analizar su aplicabilidad** desde una **perspectiva científica**, aunque indirecta para la fisioterapia, permite ampliar el conocimiento sobre nuevas formas de entender y modular el dolor, e incorporar una mirada más **abierta, integradora y fundamentada en la evidencia actual**.

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar la evidencia científica existente sobre el uso terapéutico de la psilocibina en el tratamiento del dolor crónico, con el fin de valorar su **potencial eficacia**, **mecanismos de acción implicados** y relevancia clínica desde una perspectiva interdisciplinar.

Objetivos Específicos

- **Revisar y analizar los ensayos clínicos** existentes que investiguen el **efecto** de la **psilocibina** en diferentes tipos de **dolor crónico**.

- **Describir** los principales **mecanismos neurobiológicos** implicados en la **acción analgésica de la psilocibina**, haciendo especial énfasis en su interacción con el sistema serotoninérgico y su impacto sobre redes cerebrales.
- **Evaluar** el **perfil de seguridad y tolerabilidad** de la **psilocibina** en contextos terapéuticos, analizando la incidencia de efectos adversos y su control clínico.
- **Analizar** la relevancia de estos hallazgos para el **ámbito de la fisioterapia**, **valorando el interés** de este conocimiento en el marco de un abordaje multidisciplinar y biopsicosocial del dolor crónico.

METODOLOGÍA

Pregunta de Investigación

¿Existe **evidencia científica** que respalde el uso de la **psilocibina** como herramienta terapéutica eficaz y segura en el tratamiento del **dolor crónico**, y cuáles son los **mecanismos fisiopatológicos** propuestos que explicarían su acción analgésica?

La pregunta está realizada siguiendo el formato **PICO**⁴², por lo que procederemos a desglosarla según esta metodología:

P (población): Personas adultas con dolor crónico

I (intervención): Administración de psilocibina en contextos terapéuticos.

C (comparación): Tratamiento estándar, placebo o ausencia de intervención.

O (resultados): Reducción del dolor, mejora funcional, efectos sobre la modulación nociceptiva y perfil de seguridad.

Criterios de Elegibilidad

Para garantizar la **relevancia, actualidad y calidad metodológica** de los estudios seleccionados, se establecieron una serie de **criterios de inclusión** claramente definidos antes de iniciar el proceso de búsqueda y revisión. Estos criterios permitieron **delimitar el enfoque** de la revisión hacia estudios que aportan evidencia directa y válida sobre la efectividad de la psilocibina en el tratamiento del dolor crónico. La tabla siguiente detalla los parámetros aplicados para seleccionar los artículos que conforman el cuerpo de análisis principal.

Tabla 1: Criterios de inclusión

Criterios de Inclusión	Justificación
Ensayos clínicos	Se incluyen ensayos clínicos de distinto diseño para recoger evidencia tanto exploratoria como controlada y obtener una visión más completa del estado actual de la investigación clínica sobre la psilocibina en el dolor crónico.
Sujetos adultos con diagnóstico de dolor crónico	El objetivo de esta revisión es identificar el potencial uso clínico de la psilocibina en personas que sufren dolor crónico. Se excluye el dolor agudo para mantener la homogeneidad clínica de la muestra y garantizar la aplicabilidad de los resultados.
Administración de psilocibina en contexto terapéutico	Se busca analizar el efecto específico de la psilocibina en el manejo del dolor crónico. Incluir únicamente intervenciones con psilocibina permite aislar su eficacia y mecanismo de acción sin interferencia de otros psicodélicos.
Inglés o español	Se limita la búsqueda a idiomas comprendidos por el investigador para garantizar una adecuada interpretación crítica del contenido de los estudios.
Últimos 5 años	El campo de los psicodélicos está en rápido desarrollo y renovación científica. Restringir la búsqueda a los últimos cinco años asegura la inclusión de evidencia actualizada, en el contexto del renacimiento psicodélico.

Además de establecer los criterios de inclusión, fue necesario definir una serie de **criterios de exclusión** con el fin de descartar aquellos estudios que, por su diseño, población objetivo o foco temático, no aportaban **información pertinente** o rigurosa para responder a la pregunta de investigación. Estos criterios ayudaron a garantizar la validez y relevancia de los resultados analizados, limitando el riesgo de sesgos y manteniendo la coherencia metodológica del trabajo. A continuación, se detallan los criterios aplicados para la exclusión de estudios junto a su correspondiente justificación.

Tabla 2: Criterios de exclusión

Criterios de Exclusión	Justificación
Estudios en animales o modelos preclínicos	Aunque útiles en fases exploratorias, los modelos animales no permiten extraer conclusiones aplicables directamente a la práctica clínica humana.
Diseños no experimentales: estudios observacionales, revisiones, series de casos o estudios cualitativos	Se prioriza la evidencia procedente de diseños experimentales controlados que permitan una evaluación objetiva del efecto terapéutico de la psilocibina.

Intervenciones combinadas donde no se pueda aislar el efecto de la psilocibina	Para garantizar la validez interna del análisis, se excluirán estudios en los que la psilocibina se use junto a otras intervenciones que impidan valorar su efecto específico.
Estudios centrados en otras patologías (ej. ansiedad, depresión, adicciones) sin medir el dolor como variable principal	Aunque algunos estudios puedan aportar datos indirectos, el foco de esta revisión se centra exclusivamente en la evaluación del dolor crónico como variable de interés principal.
Publicaciones incompletas: resúmenes, protocolos, editoriales o duplicados	La falta de datos metodológicos o de resultados completos limita la posibilidad de realizar una evaluación crítica adecuada.

Fuentes de Información

Una vez definida la pregunta de investigación y los criterios de elegibilidad, se procedió a la búsqueda de literatura científica en **bases de datos** especializadas en ciencias de la salud. Las bases seleccionadas para esta revisión fueron **PubMed, Scopus y Web of Science**, por su relevancia, actualidad y rigor metodológico en la publicación de estudios clínicos.

Estrategia de Búsqueda

La **estrategia de búsqueda** se diseñó combinando **términos controlados y libres**, utilizando **operadores booleanos AND/OR** para ampliar la sensibilidad sin perder especificidad. Dado que las bases de datos emplean sintaxis diferentes, la estrategia se adaptó a cada una de ellas.

En **Pubmed** se utilizaron los siguientes términos:

("Psilocybin"[MeSH] OR "psilocybin*" [tiab] OR "Psilocybin pulse" [tiab:~0] OR "hallucinogenic mushroom*" [tiab] OR "psychedelic mushroom*" [tiab])

AND

("Chronic Pain"[MeSH] OR "chronic pain" [tiab] OR "persistent pain" [tiab] OR "long-term pain" [tiab] OR "central sensitization" [tiab] OR "migraine" [tiab] OR "cluster headache" [tiab] OR "fibromyalgia" [tiab] OR "chronic low-back pain" [tiab] OR "low-back pain" [MeSH] OR "neuropathic pain" [tiab] OR "chronic pain syndrome" [tiab]))

En **Scopus y Web of Science** se simplificó la búsqueda para lograr compatibilidad con el motor de búsqueda:

("psilocybin" OR "psilocybin pulse" OR "hallucinogenic mushrooms" OR "psychedelic mushrooms")

AND

("chronic pain" OR "persistent pain" OR "long-term pain" OR "central sensitization" OR "migraine" OR "cluster headache" OR "CCH" OR "fibromyalgia" OR "chronic low-back pain" OR "neuropathic pain" OR "chronic pain syndrome")

Evaluación de la Calidad Metodológica y Riesgo de Sesgo

Con el objetivo de **garantizar la rigurosidad** de los estudios incluidos en esta revisión, se ha realizado una valoración crítica de cada uno de ellos mediante **herramientas validadas**, seleccionadas en función del diseño metodológico del estudio.

Para analizar la **calidad metodológica** de los estudios, se han utilizado las siguientes herramientas:

- **Escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database)^{43,44}**: aplicada al estudio clasificado como **ensayo clínico aleatorizado (ECA)** ya que esta herramienta está específicamente diseñada para este tipo de estudios. Es una herramienta validada y ampliamente empleada en investigación clínica; esta escala evalúa aspectos clave como la aleatorización, el cegamiento, el seguimiento completo y el análisis por intención de tratar, otorgando una puntuación máxima de 10 puntos (excluyendo el primer ítem, que no se puntúa).
- **MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies)⁴⁵**: utilizada para los **estudios no aleatorizados**, incluyendo el ensayo clínico cruzado doble ciego sin asignación aleatoria, el ensayo clínico piloto, el estudio abierto de fase Ib y la fase de extensión del ECA. Esta herramienta permite evaluar de manera estructurada la calidad de estudios no aleatorizados, mediante ítems que contemplan aspectos como la claridad de los objetivos, inclusión, adecuación de los grupos comparables, seguimiento apropiado y análisis estadístico.

El **riesgo de sesgo** se ha evaluado con herramientas específicas y adecuadas al diseño de cada estudio:

- **Herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2)**⁴⁶: aplicada exclusivamente al **ensayo clínico aleatorizado**, ya que permite identificar y clasificar el riesgo de sesgo en estudios con asignación aleatoria mediante ítems como la aleatorización, desviaciones de la intervención, datos incompletos y medición de resultados.
- **MINORS**⁴⁵: en los estudios no aleatorizados, MINORS también ha sido empleada como instrumento para la identificación del riesgo de sesgo, dada su estructura orientada a detectar limitaciones metodológicas relevantes que pueden influir en la validez interna del estudio.

Nivel de Evidencia

El nivel de evidencia de cada estudio se clasificó según la escala **del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)** de la Universidad de Oxford⁴⁷. Esta jerarquía permite ordenar los estudios según la solidez metodológica de su diseño, desde ensayos clínicos controlados aleatorizados (nivel 1) hasta opiniones de expertos o estudios observacionales sin control.

Esta categorización proporciona una **visión objetiva** de la fuerza de la evidencia disponible y facilita la interpretación de los resultados en relación con su aplicabilidad clínica.

Selección y Extracción de Datos

Tras la ejecución de las estrategias de búsqueda, se procedió a la **eliminación de duplicados** y a la **selección de estudios** en distintas fases. En primer lugar, se revisaron **títulos y resúmenes** para aplicar los **criterios de inclusión y exclusión**. Posteriormente, se evaluaron los **textos completos** de los artículos preseleccionados para confirmar su relevancia y adecuación a los objetivos del trabajo.

La selección se realizó de **forma estructurada**, siguiendo criterios previamente definidos, con el fin de garantizar la **coherencia metodológica** y la **validez de los resultados obtenidos**.

Una vez definidos los ensayos a analizar, se extrajeron los datos en una **tabla estandarizada** con todas las **características relevantes** de los estudios, para proceder a un análisis metódico y una visión esquemática de los resultados de la búsqueda. Esta tabla se

puede consultar en el siguiente apartado “Resultados” como “Tabla 7: Características de los estudios”.

RESULTADOS

Estudios Seleccionados

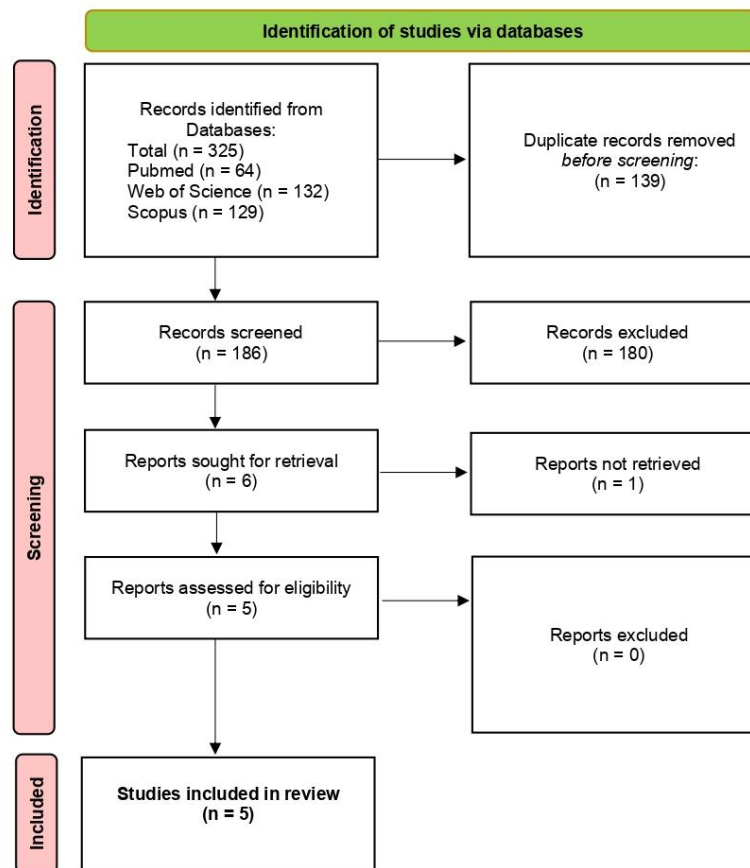
La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo durante el **mes de mayo de 2025**, identificándose un total de **325 registros** a través de las bases de datos electrónicas **PubMed (n = 64)**, **Web of Science (n = 132)** y **Scopus (n = 129)**. En todas ellas se aplicaron los operadores booleanos descritos en el apartado de metodología, adaptados a las particularidades de cada plataforma.

Tras la eliminación de **139 registros duplicados**, se obtuvo un total de **186 artículos** únicos para su **cribado inicial (*screening*)**. En esta fase, se procedió a la **lectura de títulos y resúmenes**, lo que permitió **descartar 180 estudios** por no ajustarse a los objetivos de la revisión. Las razones principales de exclusión fueron: no abordar directamente la psilocibina como intervención terapéutica, centrarse en otras sustancias psicodélicas, no tratar el dolor como variable principal y tipos de estudio (revisiones, etc.).

De los **6 artículos seleccionados** para lectura a texto completo, **1 resultó inaccesible** pese a los intentos realizados a través de distintos canales académicos. Finalmente, se incluyeron **5 estudios** que cumplían con todos los criterios de elegibilidad establecidos y que constituyen la base de esta revisión. Estos estudios analizan los efectos de la **psilocibina** en **distintos tipos de dolor crónico**, destacando principalmente su uso en cefaleas, aportando datos relevantes sobre eficacia, duración del efecto y tolerabilidad.

A continuación, se presenta el diagrama de flujo **PRISMA**, que resume de forma clara y estructurada el proceso de selección de los estudios incluidos en la presente revisión.

Ilustración 1: Diagrama PRISMA



Evaluación de la Calidad Metodológica y Riesgo de Sesgos

La calidad metodológica del ensayo clínico aleatorizado de **Schindler et al.**⁴⁸ publicado en 2022 fue evaluada mediante la **escala PEDro**⁴³:

Tabla 3: Escala PEDro

ÍTEM	CUMPLIMIENTO
1. Criterios de elegibilidad especificados (no puntuable)	Sí
2. Asignación aleatoria	Sí
3. Asignación oculta	Sí
4. Pronóstico de grupo similares en línea de base	Sí
5. Cegamiento de los sujetos	Sí
6. Cegamiento de los terapeutas	Sí
7. Cegamiento de los evaluadores	Sí
8. Medición de al menos un resultado clave en más del 85 % de los sujetos	Sí

9. Se analizaron los datos de todos los participantes asignados, incluidos los que abandonaron (análisis por intención de tratar).	No (se excluyeron 2 participantes)
10. Comparaciones estadísticas entre grupos para al menos un resultado clave	Sí
11. Medidas puntuales y variabilidad para al menos un resultado clave	Sí

Puntuación PEDro: 9/10 (calidad alta) → El ítem número 1 solo describe la muestra y no influye en la puntuación.

La evaluación del riesgo de sesgo del mismo ECA se realizó mediante la herramienta **Cochrane RoB 2**⁴⁶, diseñada específicamente para ensayos con asignación aleatoria. Esta herramienta valora cinco dominios principales, clasificando el sesgo como "bajo", "alguna preocupación" o "alto".

Tabla 4: Herramienta Cochrane RoB 2

ÍTEM	JUICIO
1. Proceso de aleatorización	Bajo riesgo
2. Desviaciones de la intervención	Algunas preocupaciones
3. Datos de resultados perdidos	Bajo riesgo
4. Medición del resultado	Bajo riesgo
5. Selección del reporte de resultados	Algunas preocupaciones

Valoración global RoB 2: Algunas preocupaciones, debido a la exclusión de participantes tras la aleatorización (sin análisis por intención de tratar) y a la naturaleza exploratoria del protocolo, que no definió un único desenlace primario.

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los cuatro estudios **no aleatorizados** incluidos en esta revisión fueron evaluados mediante la herramienta **MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies)**⁴⁵. Esta escala, validada internacionalmente, permite una valoración estructurada tanto de la calidad metodológica como del sesgo potencial en estudios prospectivos sin asignación aleatoria, ya sean con o sin grupo control. Todos los estudios incluidos presentaban diseño sin grupo control, por lo que se aplicó la versión de 8 ítems, con una puntuación máxima posible de 16.

Tabla 5: Herramienta MINORS

ÍTEM (0,1,2)	Schindler ⁴⁹ 2021	Rucker ⁵⁰ 2024	Aday ⁵¹ 2025	Schindler ⁵² 2024
1. Objetivo claramente declarado	2	2	2	2
2. Inclusión consecutiva de pacientes	0	0	0	1
3. Recogida prospectiva de datos	2	2	2	2
4. Criterios de valoración apropiados	2	2	2	2
5. Evaluación imparcial del resultado	2	0	0	1
6. Seguimiento adecuado al objetivo	2	1	2	2
7. Pérdidas < 5 %	0	0	2	2
8. Cálculo prospectivo del tamaño muestral	2	0	0	0
TOTAL / 16	12	7	10	12

En conjunto, la evaluación metodológica mediante la herramienta MINORS⁴⁵ evidencia que los cuatro estudios analizados comparten un **enfoque exploratorio**, con diseños mayoritariamente abiertos y sin grupo control paralelo, lo que **limita su validez interna** y la posibilidad de atribuir con certeza los efectos observados a la intervención con psilocibina. El estudio de **Schindler et al.⁴⁹ 2021**, pese a su diseño cruzado y doble ciego, carece de un grupo control independiente y presenta pérdidas de seguimiento superiores al 5 %, lo que introduce un riesgo potencial de sesgo de abandono. **Rucker et al.⁵⁰** muestra la menor calidad metodológica, con un tamaño muestral muy reducido (n=4), ausencia de cegamiento y un abandono del 25 %, lo que compromete tanto la consistencia de los resultados. Por su parte, **Aday et al.⁵¹** destaca por un seguimiento completo, pero al tratarse de un ensayo abierto sin cálculo del tamaño muestral ni control de sesgos de medición, su utilidad es principalmente preliminar. Finalmente, **Schindler et al.⁵² 2024**, aunque presenta un seguimiento prolongado y sin pérdidas, presenta las mismas limitaciones: no cuenta con grupo control ni justificación estadística del tamaño muestral, lo que impide evaluar la magnitud real del efecto observado.

Todos los estudios coinciden en haber recogido los datos de forma prospectiva y en utilizar criterios de valoración apropiados, lo cual representa una **fortaleza común**. Sin embargo, en conjunto, los resultados destacan la **necesidad de realizar ensayos aleatorizados**, con **grupos control** y un **mayor tamaño muestral**, para poder generar evidencia más sólida.

Nivel de Evidencia

A continuación, se presenta una tabla con los cinco artículos seleccionados para la revisión, indicando su diseño metodológico y el nivel de evidencia correspondiente según los criterios del **Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)**⁴⁷:

Tabla 6: Nivel evidencia OCEBM

ESTUDIO	DISEÑO	NIVEL (OCEBM)
Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin ⁴⁹	Estudio cruzado no aleatorizado con placebo	3
Low-Dose Psilocybin for Cluster Headache ⁴⁸	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	2
Low-dose psilocybin in SUNHA ⁵⁰	Estudio abierto, fase Ib, sin grupo control	4
Psilocybin pulse regimen (RCT extensión) ⁵²	Extensión de RCT sin grupo control	3
Psilocybin-assisted therapy in fibromyalgia ⁵¹	Estudio piloto abierto, no controlado	4

En definitiva, los estudios analizados muestran niveles de evidencia variados, en su mayoría **moderados o bajos**, lo que refleja que aún se trata de una línea de **investigación en desarrollo**.

Características de los Estudios

Para facilitar una visión global de los estudios incluidos, a continuación se presenta una tabla con sus **principales características**. En ella se recoge información esencial sobre el tipo de dolor abordado, el diseño del estudio, la intervención aplicada... etc.

Tabla 7: Características de los estudios

Autor / Año	Tipo dolor	Diseño	Población	Intervención	Comparativa	Resultados	Observaciones
Schindler et al., 2021	Migraña	Doble ciego, cruzado, controlado con placebo	n=10 adultos con migraña	Psilocibina 0.143 mg/kg, dosis única	Placebo (mismo grupo)	Reducción significativa en días de migraña/semana	Efecto terapéutico independiente de efectos psicodélicos
Schindler et al., 2022	Cefalea en racimos	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	n=14 adultos con cefalea en racimos (episódica y crónica)	Psilocibina 0.143 mg/kg x3 (cada 5 días)	Placebo	Reducción del 50% en frecuencia de ataques en algunos participantes	Mayor efecto en pacientes crónicos
Rucker et al., 2024	SUNHA	Abierto, fase Ib, dosis ascendente	n=4 SUNHA crónico	5, 7.5 y 10 mg de psilocibina con psicoterapia	Sin grupo control	2 participantes con >50% reducción frecuencia	Insights psicológicos relevantes
Aday et al., 2025	Fibromialgia	Ensayo clínico abierto, piloto	n=5 mujeres con FM	15 mg y 25 mg de psilocibina + terapia	Sin grupo control	Mejoras en dolor, interferencia del dolor y sueño	Cambios positivos en percepción del dolor
Schindler et al., 2024	Cefalea en racimos	Extensión ciega de RCT	n=10 participantes crónicos y episódicos	3 dosis de psilocibina 10 mg/70kg	No aplica en fase de extensión	Reducción ~50% en frecuencia de ataques	Beneficio observado incluso en no respondedores previos

Resultados de los Artículos

En este apartado se presentan, de forma **individual**, los resultados más relevantes de los artículos seleccionados con el objetivo de ofrecer una **visión clara y ordenada** de lo que aporta cada estudio a la pregunta de investigación.

Schindler et al.⁴⁹(2021):

En este estudio **exploratorio, doble ciego, cruzado y controlado con placebo**, se evaluó el efecto de una **única dosis oral baja** de psilocibina (0,143 mg/kg) en adultos con **migraña frecuente**. Diez participantes completaron el protocolo, manteniendo un diario de cefaleas durante dos semanas antes y después de cada intervención. **La psilocibina produjo una reducción** significativamente mayor en el **número de días con migraña por semana** en comparación con el placebo (−1,65 vs −0,15 días; $p = 0,003$).

También se observaron mejoras adicionales tras la psilocibina en la **frecuencia de ataques, la intensidad del dolor, la limitación funcional o la presencia de síntomas acompañantes como náuseas, fotofobia o fonofobia**. Un hallazgo especialmente relevante fue que la psilocibina **duplicó el tiempo hasta el segundo ataque de migraña**, lo que sugiere un posible efecto preventivo más allá del corto plazo.

Durante las sesiones experimentales, la psilocibina provocó **efectos perceptivos leves** (como sensación de paz o alteraciones de conciencia), pero estos **no se correlacionaron con la mejora clínica**, lo que indica que el beneficio podría ser **independiente** de los efectos psicodélicos. En cuanto a la seguridad, **no se reportaron eventos adversos graves ni abandonos**. Los efectos secundarios fueron leves y transitorios, destacando algo de tensión muscular, mareo y un aumento moderado de la presión arterial en las primeras horas. En el seguimiento a los tres meses, ningún participante refirió efectos negativos duraderos.

Schindler et al.⁴⁸(2022):

Este estudio **exploratorio, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo**, evaluó un régimen de **tres dosis bajas de psilocibina** administradas en **pulsos** (~5 días entre dosis) para el tratamiento de la **cefalea en racimos**. Se incluyeron **14 participantes** (8 en el grupo de psilocibina y 6 en el de placebo), que registraron sus ataques durante 8 semanas. En las tres semanas posteriores al inicio del tratamiento, se observó una **reducción** media de −3,2 ataques/semana en el grupo de psilocibina frente a prácticamente ningún cambio con

placebo ($-0,03$ ataques/semana). A pesar de esta diferencia, **los resultados no alcanzaron significación estadística** ($p = 0,251$), **probablemente debido al pequeño tamaño muestral**.

El análisis por subgrupos mostró que **los participantes con cefalea en racimos crónica experimentaron una reducción más marcada** ($d = 1,25$), frente a un efecto más modesto en casos episódicos ($d = 0,35$), diferencia que se **mantuvo** durante las ocho semanas de seguimiento. En cuanto a la **duración** de los ataques y la **intensidad** del dolor, **no se hallaron diferencias** significativas entre grupos. La heterogeneidad de las respuestas fue notable, lo que sugiere que no todos los pacientes responden de la misma forma a este enfoque terapéutico.

En términos de seguridad, la psilocibina fue bien tolerada. **No se reportaron eventos adversos graves**, y los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, ansiedad y fatiga, todos de carácter leve y transitorio. También se registró un aumento moderado de la presión arterial durante las sesiones. Los **efectos psicodélicos** agudos (medidos mediante la escala 5D-ASC) **no se correlacionaron con la mejora clínica**, lo que refuerza la hipótesis de que el posible beneficio terapéutico de la psilocibina puede no depender de la experiencia psicodélica como tal. A los seis meses, ningún participante reportó cambios físicos ni psicológicos duraderos.

Schindler et al.⁵²(2024):

Este estudio corresponde a la **fase de extensión ciega** del ensayo analizado previamente, diseñada para evaluar la seguridad y eficacia de **repetir un régimen de pulso** con psilocibina en pacientes con cefalea en racimos. **Diez participantes** del estudio original completaron esta segunda ronda, recibiendo **tres dosis bajas de psilocibina** (10 mg/70 kg) administradas con cinco días de diferencia. Durante las tres semanas posteriores al inicio del tratamiento, se observó una **reducción significativa en la frecuencia de ataques semanales**, que pasó de 18,4 a 9,8 episodios ($p = 0,013$), lo que representa una disminución de aproximadamente el 50 % y un **tamaño del efecto grande** ($d = 0,97$).

Además de la frecuencia, también se registraron **mejoras en otros parámetros**: hubo una **reducción significativa en la intensidad** del dolor ($p = 0,013$) y en el **uso semanal de medicación** específica ($p = 0,001$). **No se observaron cambios relevantes en la duración de los ataques**. Estos resultados **fueron consistentes incluso entre participantes que no habían respondido favorablemente** a la primera ronda de tratamiento, lo que sugiere que

una respuesta previa negativa no predice el fracaso de un segundo ciclo. En pacientes con cefalea crónica, el efecto terapéutico fue sostenido durante las ocho semanas que duró el seguimiento.

El tratamiento fue bien tolerado: no se reportaron eventos adversos graves ni abandonos del estudio. Los efectos secundarios más comunes fueron náuseas, fatiga y ataques propios de la enfermedad, todos autolimitados. Aunque se registraron **efectos psicodélicos agudos medidos por la escala 5D-ASC**, estos no se correlacionaron con la mejora clínica a largo plazo en participantes con cefalea crónica. Este estudio refuerza el potencial del régimen de pulso repetido como una estrategia viable en el tratamiento de la cefalea en racimos.

Rucker et al.⁵⁰:

Este **estudio abierto de fase Ib** evaluó por primera vez el uso de **psilocibina oral de baja dosis en pacientes con SUNHA crónica**, un tipo de cefalea poco frecuente y de difícil tratamiento. El protocolo incluía **tres sesiones con dosis ascendentes** (5 mg, 7.5 mg y 10 mg), combinadas con **apoyo psicológico**. Aunque el objetivo principal era evaluar el impacto sobre la cognición durante la fase aguda, este no pudo cumplirse debido a la **intensidad subjetiva inesperadamente alta de las dosis**, que impidió a los participantes completar las tareas cognitivas programadas. La muestra fue **muy limitada**: solo cuatro pacientes fueron reclutados, de los cuales tres completaron el estudio, lo que impide extraer conclusiones firmes.

Desde el punto de vista sintomático, los resultados fueron variados. **No se observaron cambios significativos en la severidad de la cefalea según el test HIT-6**, aunque dos de los tres participantes que completaron el estudio mostraron una **reducción superior al 50 % en la frecuencia diaria** de ataques, acompañada de **mejoras en la duración y severidad del dolor**. Las valoraciones clínicas globales al final del estudio indicaron mejoras subjetivas en todos los participantes. A nivel cualitativo, se identificó la aparición de "perspectivas psicológicas" sobre el dolor, con descripciones que reflejaban una **relación más flexible y comprensiva con el sufrimiento**, sugiriendo que parte del beneficio percibido podría derivarse de un **cambio en la actitud hacia el trastorno** más que de una mejora clínica objetiva.

En términos de seguridad, **no se reportaron eventos adversos graves** ni abandonos por motivos relacionados con el tratamiento. La tolerabilidad fue buena, aunque las dosis

fueron calificadas como más intensas de lo previsto. Este estudio, a pesar de sus limitaciones, abre la puerta a considerar tanto el papel de los factores psicológicos en el abordaje del dolor crónico refractario como el valor de intervenciones psicodélicas cuidadosamente supervisadas en poblaciones complejas.

Aday et al.⁵¹:

Este **ensayo clínico piloto, abierto y de fase inicial**, evaluó por primera vez la seguridad y los efectos preliminares de la terapia asistida con psilocibina (PAT, por sus siglas en inglés) en personas con fibromialgia. Participaron **cinco mujeres** que completaron un protocolo compuesto por **dos dosis orales** (15 mg y 25 mg) separadas por dos semanas, acompañadas de **sesiones psicoterapéuticas antes, durante y después** de la administración. Aunque la muestra fue muy pequeña, el tratamiento fue **bien tolerado**: no se registraron eventos adversos graves y los efectos secundarios (principalmente cefaleas) fueron leves y transitorios. Durante las sesiones también se observaron elevaciones breves de la presión arterial y frecuencia cardíaca, sin consecuencias clínicas.

A nivel sintomático, los resultados fueron prometedores. **Cuatro de las cinco participantes reportaron reducciones clínicamente significativas en la interferencia del dolor, y tres en la severidad del mismo.** También se observaron mejoras relevantes en la **calidad del sueño**, con descensos importantes en la alteración del descanso ($d = -2.5$). Todas las participantes informaron alguna **mejoría global de sus síntomas según la escala PGIC**, destacando una con “mejoría muy importante” y dos con “mejoría importante”. Además, la mayoría reportó avances en áreas como **ansiedad, fatiga, funcionamiento físico y habilidades cognitivas**. Sin embargo, no se observaron cambios sustanciales en los niveles de depresión, posiblemente debido a que se excluyó a pacientes con depresión grave.

Las narrativas cualitativas reflejaron **experiencias psicodélicas intensas y significativas**, con temas recurrentes como **conexión con seres queridos, la naturaleza y una reconfiguración del dolor desde lo simbólico**. Este componente subjetivo podría estar relacionado con el impacto terapéutico observado, sugiriendo que el **procesamiento emocional** y la **reinterpretación del sufrimiento** pueden ser elementos claves en este tipo de intervención. Aunque este estudio tiene claras **limitaciones metodológicas** (diseño abierto, sin grupo control, escasa muestra), sus resultados apoyan la viabilidad de futuras investigaciones controladas para explorar el potencial de la PAT en el tratamiento integral de la fibromialgia.

DISCUSIÓN

Los estudios analizados en esta revisión⁴⁸⁻⁵² evidencian un **creciente interés** por la **psilocibina** como **alternativa terapéutica** en el **tratamiento del dolor crónico**, **especialmente en su forma nociplástica** como la migraña, la fibromialgia y la cefalea en racimos. Aunque la evidencia aún es preliminar, los resultados apuntan a un **perfil de eficacia y seguridad prometedor**, particularmente cuando la intervención se administra en contextos clínicos controlados.

El trabajo de **Askey et al.**³¹, considerado actualmente uno de los artículos más relevantes en este campo, ofrece un marco conceptual y experimental robusto sobre cómo la psilocibina puede modular la percepción del dolor. A través de su acción sobre los receptores 5-HT_{2A} y su capacidad para inducir estados de **neuroplasticidad funcional**, la sustancia permite una **reorganización de redes cerebrales** implicadas en el procesamiento doloroso, como la default mode network (DMN), cuya hiperconectividad se ha asociado con dolor crónico^{25,53}. Esta hipótesis **se ve respaldada por los resultados de Schindler et al.**^{48,49,52}, quienes observaron mejoras significativas en pacientes con migraña y cefalea en racimos tras la administración de dosis bajas de psilocibina.

Dworkin et al.³⁹ plantean una cuestión clave: **¿es el efecto terapéutico de la psilocibina atribuible únicamente al compuesto farmacológico, o a la experiencia psicodélica en su conjunto, incluida la psicoterapia asistida?** Aunque los estudios revisados en este trabajo **no incorporaron intervenciones psicoterapéuticas estructuradas**, alguno de ellos⁵¹ refleja que los pacientes **reportaron beneficios** no solo en términos de dolor, sino también de **afrontamiento emocional y calidad del sueño**. Esto sugiere que el efecto terapéutico de la psilocibina puede extenderse más allá del plano sensorial, influenciando la **interpretación cognitiva y emocional** del dolor.

En esta misma línea, la revisión de *Pain Practice*³² expone que los psicodélicos podrían tener un papel importante en el tratamiento del dolor crónico resistente, especialmente aquel asociado a **trastornos funcionales** con mecanismos centrales de sensibilización, como la fibromialgia o el intestino irritable. Existe literatura científica⁵⁴, que aunque no presenta datos originales, destaca que el **síndrome del intestino irritable** (IBS, por sus siglas en inglés) comparte con el **dolor nociplástico** una **desregulación en la modulación central del dolor**; por lo que sería otra patología susceptible de tratamiento con psilocibina. Esta observación refuerza la hipótesis de que las **terapias asistidas con**

psicodélicos podrían ser útiles en otras **condiciones clínicas** donde la **relación entre daño tisular y experiencia dolorosa o sufrimiento es desproporcionada** y encontramos **afectados los mismos mecanismos neurofisiológicos**.

Cabe destacar que actualmente se **encuentran en marcha numerosos ensayos clínicos aleatorizados** (muchos de ellos en fase II) que exploran el uso de psilocibina en síndromes de dolor crónico como el **dolor lumbar crónico inespecífico, la fibromialgia y el IBS**³¹. Esta expansión investigadora refleja no solo la creciente legitimación científica del campo, sino también una tendencia internacional liderada de forma destacada por **instituciones estadounidenses** como Johns Hopkins University, NYU Langone Health y UC San Francisco, que encabezan gran parte de los estudios clínicos registrados en bases como ClinicalTrials.gov. Esta concentración geográfica subraya el liderazgo de EE.UU. en el llamado "renacimiento psicodélico", tanto desde el punto de vista clínico como regulatorio.

Sin embargo, **no todos los resultados fueron concluyentes**. El estudio de Rucker et al.⁵⁰ sobre SUNHA mostró una **gran variabilidad en la respuesta individual**, y la ausencia de grupo control impide atribuir de manera certera los beneficios observados a la intervención con psilocibina. Este patrón de respuesta heterogénea también fue advertido por Askey et al.³¹, quienes subrayan la **necesidad de identificar predictores de respuesta clínica**, ya sean neurobiológicos, psicológicos o contextuales, para una mejor personalización del tratamiento.

Desde el punto de vista de la **fisioterapia**, comprender estos mecanismos tiene implicaciones relevantes. Si bien los fisioterapeutas **no están habilitados** para administrar psilocibina, el conocimiento de cómo actúa sobre la **neuroplasticidad** y la **modulación del dolor** puede enriquecer el **razonamiento clínico y fomentar un abordaje multidisciplinar** más eficaz. Además, el hecho de que varios estudios reporten mejoras en la **interferencia del dolor, funcionalidad y descanso nocturno** conecta directamente con los objetivos clínicos de la fisioterapia.

En conjunto, los hallazgos **apoyan la hipótesis de que la psilocibina podría convertirse en una herramienta innovadora** dentro del arsenal terapéutico para el **dolor crónico**, especialmente en pacientes **resistentes a los tratamientos convencionales**. No obstante, **es imprescindible apuntar hacia ensayos clínicos con mayor potencia**

estadística, grupos control adecuados y una evaluación más extensa del perfil beneficio-riesgo a **largo plazo**.

LIMITACIONES

Pese al **creciente interés** por la investigación en psicodélicos y el **potencial terapéutico de la psilocibina** en el contexto del dolor crónico, esta revisión presenta **varias limitaciones** que es necesario destacar para una **interpretación prudente de los resultados**.

En primer lugar, los estudios incluidos presentan importantes **limitaciones metodológicas** que afectan la solidez de las conclusiones. De los cinco artículos seleccionados, **solo uno fue un ECA** con grupo control, y aunque su puntuación en la escala PEDro fue alta (9/10), la exclusión de participantes tras la aleatorización y la falta de un objetivo principal claramente definido **generan dudas respecto a su riesgo de sesgo**. El resto de estudios fueron **ensayos abiertos, de fase inicial o extensiones sin grupo control**, lo cual **limita significativamente la validez interna**. Además, en algunos de ellos, como el estudio de Rucker et al.⁵⁰, la muestra fue **extremadamente reducida** (n=4), lo que imposibilita cualquier tipo de generalización o inferencia robusta. En conjunto, el **bajo tamaño muestral, la falta de cegamiento en varios ensayos y la heterogeneidad en las intervenciones y poblaciones** dificultan la comparación entre estudios y la obtención de conclusiones firmes.

Otra limitación relevante se encuentra en la **falta de estandarización** de los protocolos terapéuticos. Las dosis de psilocibina, el número de sesiones, el acompañamiento psicológico (presente en algunos estudios, pero ausente en otros) y las variables de resultado analizadas no fueron homogéneas. Esta **variabilidad metodológica** impide establecer una **pauta terapéutica clara o replicable** y **complica la interpretación** de los mecanismos fisiológicos subyacentes.

Asimismo, cabe señalar que muchos de los estudios incluidos son de **carácter exploratorio** y **no cuentan con un seguimiento a largo plazo**. Aunque algunos ensayos reportan **efectos beneficiosos mantenidos durante semanas**, no se dispone de datos suficientes que permitan evaluar con seguridad la duración del efecto terapéutico ni sus posibles riesgos a medio o largo plazo. Esto resulta especialmente relevante si se considera que una eventual implementación clínica requeriría **garantías de seguridad sostenida y ausencia de efectos secundarios acumulativos o tardíos**.

Por otro lado, la presente revisión también está limitada por **factores inherentes a su propia metodología**. El **número de estudios finalmente incluidos** fue **muy reducido** ($n=5$), lo cual refleja tanto la novedad del campo como la escasez de evidencia robusta disponible. Además, durante el proceso de cribado, se identificaron **varios ensayos clínicos en curso que no habían publicado resultados**. Este hecho, sumado a que el análisis se restringió a artículos publicados en los últimos cinco años en inglés o español, puede haber dejado fuera información relevante.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que este trabajo ha sido elaborado de **forma unipersonal**, sin la colaboración de otros investigadores ni revisión por pares, lo cual puede influir en la interpretación subjetiva de algunos datos o en la selección final de los estudios. Aunque **se aplicaron herramientas validadas** para la evaluación de la calidad metodológica (PEDro y MINORS), y se siguió un **protocolo sistemático de búsqueda**, la falta de un segundo revisor **limita la objetividad y el control del sesgo de selección**.

Además de las **limitaciones metodológicas y contextuales** ya mencionadas, es necesario considerar también las **barreras socioculturales y legales** que rodean a la psilocibina. A pesar del renovado interés científico, esta sustancia continúa **clasificada como droga de abuso en muchas legislaciones**, lo que dificulta su investigación, financiación y eventual implementación clínica. El **estigma histórico** asociado a los psicodélicos, junto con la **percepción pública ambivalente o negativa**, puede influir no solo en la aprobación de estudios clínicos por parte de los comités éticos, sino también en la aceptación por parte de profesionales sanitarios, pacientes y administraciones. Estas barreras no solo limitan el volumen y la calidad de la evidencia disponible, sino que también dificultan la integración de estos enfoques en modelos asistenciales consolidados. Por ello, **superar estos obstáculos requerirá no solo mayor investigación, sino también un cambio cultural que permita evaluar estas terapias desde una perspectiva basada en datos y no en prejuicios heredados y tabús**.

CONCLUSIONES

La **psilocibina** representa una **vía terapéutica prometedora** en el tratamiento del **dolor crónico**, especialmente en patologías de origen nociplástico, donde los abordajes convencionales han mostrado una eficacia limitada. Su capacidad para modular redes cerebrales implicadas en la percepción y regulación del dolor abre nuevas posibilidades para **intervenciones centradas en la neuroplasticidad funcional**.

Los estudios analizados, aunque preliminares, apuntan hacia **una mejora significativa en parámetros clínicos** como la frecuencia, intensidad y percepción del dolor, así como en aspectos asociados como el sueño, la funcionalidad o el afrontamiento emocional. No obstante, la escasa calidad metodológica de muchos de ellos exige prudencia a la hora de extraer conclusiones clínicas sólidas.

La presente revisión **ha identificado una clara necesidad de fortalecer la investigación** en este campo mediante ensayos clínicos más rigurosos, con muestras amplias, grupos control adecuados y un seguimiento longitudinal, que permitan evaluar con precisión tanto la eficacia como la seguridad a largo plazo de la psilocibina en contextos terapéuticos.

Aunque la administración de psilocibina no forma parte actualmente de las **competencias profesionales** del fisioterapeuta, el conocimiento de sus mecanismos de acción y de su impacto sobre el dolor tiene un **valor añadido** en el abordaje interdisciplinar del paciente. Este trabajo no busca tanto una **aplicación directa** en el ámbito de la fisioterapia, sino aportar una visión divulgativa que **integre nuevos conocimientos** sobre el **dolor crónico** y la **neuroplasticidad**. Esta distancia entre el contenido revisado y la praxis profesional plantea un **reto**, pero también una **oportunidad** para enriquecer el abordaje multidisciplinar desde una perspectiva más informada y crítica. En este sentido, resulta interesante observar que en el **contexto legislativo español** se están anunciando reformas que podrían **ampliar** en el futuro las **competencias prescriptivas** de algunos profesionales sanitarios como fisioterapeutas o enfermeros. Aunque aún no se ha definido el alcance específico de estas medidas, su desarrollo podría modificar de forma relevante el marco de actuación profesional y **abrir nuevas vías de colaboración interprofesional en terapias innovadoras como las aquí revisadas**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939. PMID: 32694387; PMCID: PMC7680716.
2. International Pain Summit of the International Association for the Study of Pain. Declaration of Montreal: declaration that access to pain management is a fundamental human right [Internet]. Montreal (QC): IASP; 2010 Sep 3. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2023/04/DECLARATION-OF-MONTREAL.pdf>
3. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267-284. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028. PMID: 19837031; PMCID: PMC2852643.
4. Lennertz R. Nociception. In: Oxford University Press; 2024. p. 515-516. doi:10.1093/med/9780197584569.003.0207.
5. Kendroud S, Fitzgerald LA, Murray I, Hanna A. Physiology, Nociceptive Pathways [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470255/>
6. Cohen MJ, Jangro WC, Neff DA. Pathophysiology of Pain. In: Elsevier; 2018. p. 1-5. doi:10.1016/B978-0-323-48566-1.00001-2.
7. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan 1;160(1):19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384.
8. Mercadante S. Pathophysiology of Chronic Pain. In: CRC Press; 2021. p. 199-206. doi:10.1201/9780429275524-23.
9. Lawson K. Sleep Dysfunction in Fibromyalgia and Therapeutic Approach Options. *OBM Neurobiol*. 2020 Jan 20;4(1):1. doi:10.21926/obm.neurobiol.2001049.

10. Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin Neurol.* 2010 Mar 29;30(2):107-119. doi:10.1055/s-0030-1249220.
11. Yoo YM, Kim K-H. Current understanding of nociplastic pain. *Korean J Pain.* 2024 Mar 20. doi:10.3344/kjp.23326.
12. Binshtok AM, Wang H, Zimmermann K, Amaya F, Vardeh D, Shi L, et al. Nociceptors are interleukin-1beta sensors. *J Neurosci.* 2008 Dec 24;28(52):14062-73. doi:10.1523/JNEUROSCI.3795-08.2008.
13. Schaible H-G, Ebersberger A, Segond von Banchet G. Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Jun 1;966(1):343-54. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04234.x.
14. Volcheck MM, Graham SM, Fleming KC, Mohabbat AB, Luedtke CA. Central sensitization, chronic pain, and other symptoms: Better understanding, better management. *Cleve Clin J Med.* 2023 Apr 1;90(4):245-54. doi:10.3949/ccjm.90a.22019.
15. Henry DE, Chiodo A, Yang W. Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: A review. *PM R.* 2011 Dec 1;3(12):1116-25. doi:10.1016/j.pmrj.2011.05.018.
16. Ji R-R, Nackley AG, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology.* 2018 Aug 1;129(2):343-66. doi:10.1097/ALN.0000000000002130.
17. Makovac E, Venezia A, Hohenschurz-Schmidt D, Dipasquale O, Lau DK, Allen M, et al. The association between pain-induced autonomic reactivity and descending pain control is mediated by the periaqueductal grey. *J Physiol.* 2021 Nov 8;599(23):5243-60. doi:10.1113/JP282013.
18. Kaplan RM. Humphry Osmond: the Psychedelic Psychiatrist. *Int J Humanit Soc Sci Educ.* 2016 Feb;3(2):82-87. doi:10.20431/2349-0381.0302010.
19. Robson P. Psychedelics and hallucinogens. In: Oxford University Press; 2009. p. 101-120. doi:10.1093/oso/9780199559961.003.0007.
20. Alam Z, Soma B. Magic Mushrooms. *Meducator.* 2023 Apr 11;1(43). doi:10.15173/m.v1i43.3480.

21. Nichols DE. Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020 May 12;73(10):679-686. doi:10.1038/s41429-020-0311-8.
22. Coppola M, Bevione F, Mondola R. Psilocybin for treating psychiatric disorders: a psychonaut legend or a promising therapeutic perspective? *J Xenobiotics*. 2022 Feb 7;12(1):41-52. doi:10.3390/jox12010004.
23. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metab Rev*. 2017 Jan 31;49(1):84-91. doi:10.1080/03602532.2016.1278228.
24. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2012 Mar 29;8:49-76. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049.
25. Baliki MN, Geha P, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci*. 2008 Feb 6;28(6):1398-403. doi:10.1523/JNEUROSCI.4123-07.2008.
26. Siegel JS, Subramanian S, Perry DA, Kay BP, Gordon E, Laumann TO, et al. Psilocybin desynchronizes brain networks. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Aug 24. doi:10.1101/2023.08.22.23294131.
27. Jaremek A, Kępa J, Kandefer N, Wyszowski M, Grabarczyk A, Pawlak A, et al. Psilocybin's emerging role in combating depressive disorder. *J Educ Health Sport*. 2023 Aug 8;40(1):127-138. doi:10.12775/jehs.2023.40.01.011.
28. Doss MK, Považan M, Rosenberg MD, Sepeda ND, Davis AK, Davis AK, et al. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2021 Nov 8;11(1):574. doi:10.1038/s41398-021-01706-y.
29. Barrett FS, Doss MK, Sepeda ND, Pekar JJ, Griffiths RR. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci Rep*. 2020 Feb 10;10(1):2214. doi:10.1038/s41598-020-59282-y.
30. Crespi F. Serotonin (5-HT) release in the hippocampus following various conditions and treatments affecting 5-HT receptors has been studied in vivo mainly by the

- means of brain micro-dialysis: a review. *Bioelectromagnetics*. 2017 Jan 1;2(4). doi:10.15761/BEM.1000128.
31. Askey T, Lasrado R, Maiarù M, Stephens GJ. Psilocybin as a novel treatment for chronic pain. *Br J Pharmacol*. 2024 Nov 29. doi:10.1111/bph.17420.
 32. Are psychedelics the answer to chronic pain: a review of current literature. *Pain Pract*. 2023 Jan 11;23(4):447-458. doi:10.1111/papr.13203.
 33. Edinoff AN, Fort JM, Singh C, Wagner SE, Rodriguez JR, Johnson CA, et al. Alternative options for complex, recurrent pain states using cannabinoids, psilocybin, and ketamine: a narrative review of clinical evidence. *Neurol Int*. 2022;14(2):423-436. doi:10.3390/neurolint14020035.
 34. Darnall BD, Carr DB, Schatman ME. Pain psychology and the biopsychosocial model of pain treatment: ethical imperatives and social responsibility. *Pain Med*. 2016 Jul 14;18(8):1413-1415. doi:10.1093/pm/pnw166.
 35. Walt JJNVD, Parker R. LSD and psilocybin for chronic nociplastic pain: a narrative review of the literature supporting the use of classic psychedelic agents in chronic pain. *S Afr Med J*. 2023 Nov 6. doi:10.7196/samj.2023.v113i11.814.
 36. Ablin JN. Nociplastic pain: a critical paradigm for multidisciplinary recognition and management. *Stomatology*. 2024 Sep 26;13(19):5741. doi:10.3390/jcm13195741.
 37. Nutt DJ, Carhart-Harris RL. The current status of psychedelics in psychiatry. *JAMA Psychiatry*. 2021 Feb;78(2):121-122. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.2171.
 38. Lieberman JA, Shalev D. Back to the future: research renewed on the clinical utility of psychedelic drugs. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec 1;30(12):1198-1200. doi:10.1177/0269881116675755.
 39. Dworkin RH, McDermott MP, Nayak SM, Strain EC. Psychedelics and psychotherapy: is the whole greater than the sum of its parts? *Klin Farmakol Ter*. 2023 Oct 5;114. doi:10.1002/cpt.3050.
 40. MacCallum CA, Lo LA, Pistawka CA, Deol JK. Therapeutic use of psilocybin: practical considerations for dosing and administration. *Front Psychiatry*. 2022;13. doi:10.3389/fpsyt.2022.1040217.

41. Straumann I, Holze F, Becker AM, Ley L, Halter N, Liechti ME. Safety pharmacology of acute psilocybin administration in healthy participants. *Neurosci Appl*. 2024 Mar 1. doi:10.1016/j.nsa.2024.104060.
42. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc*. 2018 Oct 4;106(4). Disponible en: <http://jmla.pitt.edu/ojs/jmla/article/view/345>.
43. Escala PEDro - PEDro [Internet]. 2016 [citado 2023 Feb 27]. Disponible en: <https://pedro.org.au/spanish/resources/pedro-scale/>
44. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*. 2003 Aug;83(8):713-721. PMID: 12882612.
45. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003 Sep;73(9):712-716. doi:10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x. PMID: 12956787.
46. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:14898. doi:10.1136/bmj.14898. PMID: 31462531.
47. Howick J, Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Strauss S, et al. Nuffield Department of Primary Care Health Sciences (Medical Science Division). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
48. Schindler EA, Gotlib D, Neubert FX, Sewell RA, Tien AY, D'Souza DC, et al. Exploratory investigation of low-dose psilocybin in the suppression of cluster headache: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2022 Sep;62(8):1039–1052. doi:10.1111/head.14381.
49. Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, Luddy C, Flynn LT, Lindsey H, et al. Exploratory controlled study of the migraine-suppressing effects of psilocybin. *Neurotherapeutics*. 2021;18:534-543. doi:10.1007/s13311-020-00962-y.

50. Rucker J, Butler M, Hambleton S, Bird C, Seynaeve M, Cheema S, et al. Low-dose psilocybin in short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks: results from an open-label phase Ib ascending dose study. *Headache*. 2024;64:1309-1317. doi:10.1111/head.14837.
51. Aday JS, McAfee J, Conroy DA, Hosanagar A, Tarnal V, Weston C, et al. Preliminary safety and effectiveness of psilocybin-assisted therapy in adults with fibromyalgia: an open-label pilot clinical trial. *Front Pain Res*. 2025;6:1527783. doi:10.3389/fpain.2025.1527783.
52. Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, Flynn LT, Zhu Y, Pittman BP, et al. Psilocybin pulse regimen reduces cluster headache attack frequency in the blinded extension phase of a randomized controlled trial. *J Neurol Sci*. 2024;460:122993. doi:10.1016/j.jns.2024.122993.
53. Baliki MN, Mansour A, Baria AT, Apkarian AV. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One*. 2014 Sep 2;9(9):e106133. doi:10.1371/journal.pone.0106133.
54. Mauney E, King F 4th, Burton-Murray H, Kuo B. Psychedelic-assisted therapy as a promising treatment for irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2025;59(5):385-392. doi:10.1097/MCG.0000000000002149.