

## **Uso de toxina botulínica tipo a en el tratamiento de la migraña crónica**

*Use of botulinum toxin type a in the treatment of chronic migraine*

**Esteban Cruz Angueta**

Universidad Técnica de Ambato

ecruz7654@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0006-8085-1922>

Ambato - Ecuador

**Sandra Villacis Valencia**

Universidad Técnica de Ambato

se.villacis@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-9584-0680>

Ambato - Ecuador

**Formato de citación APA**

Cruz, E. & Villacis, S. (2025). *Uso de toxina botulínica tipo a en el tratamiento de la migraña crónica*. Revista REG, Vol. 4 (Nº. 4), p. 2635 -2659.

**SOCIEDAD INTELIGENTE**

**Vol. 4 (Nº. 4). Octubre – diciembre 2025.**

**ISSN: 3073-1259**

**Fecha de recepción: 29-11-2025**

**Fecha de aceptación :03-12-2025**

**Fecha de publicación:31-12-2025**



## RESUMEN

La migraña crónica es una enfermedad neurológica discapacitante que llega a afectar a alrededor del 2% de la población mundial. Esta revisión bibliográfica integra los hallazgos actuales sobre la toxina botulínica A (BoNT-A) como tratamiento de la migraña crónica, uno de los trastornos migrañosos más comunes. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus, Springer y Wiley, incluyéndose 34 artículos. La BoNT-A inhibe la liberación de neurotransmisores clave para la transmisión del dolor. En referencia a la migraña crónica, esta inhibición provoca la disminución de la sensibilización periférica, un proceso asociado a la inflamación neurogénica. En la práctica clínica, el protocolo más usado de esta toxina para la migraña crónica consiste en aplicar 155 U aplicadas en 31 puntos predeterminados ubicados en siete músculos de la cabeza y el cuello, en un intervalo estándar de 12 semanas. Este tipo de toxina botulínica ha demostrado tener un sólido perfil de seguridad como tratamiento para la migraña. Los efectos adversos más frecuentes son transitorios, siendo dolor en sitio de inyección, rigidez o dolor cervical, debilidad muscular y en algunos casos, ptosis palpebral. También logra competir con otras opciones terapéuticas como el anti-CGRP y con los preventivos orales, como el topiramato, incluso logrando complementarse en terapias combinadas. Hoy en día, se requiere investigaciones que profundicen sobre la estabilidad de respuesta y métodos de selección de candidatos para el procedimiento, puesto que la respuesta clínica fluctúa entre pacientes tras varios ciclos.

**PALABRAS CLAVE:** Toxina Botulínica Tipo A, Trastornos Migrañosos , Terapia Combinada



## ABSTRACT

Chronic migraine is a disabling neurological disease that affects approximately 2% of the world's population. This literature review integrates current findings on onabotulinum toxin A (BoNT-A) as a treatment for chronic migraine, one of the most common migraine disorders. A search of the PubMed, Scopus, Springer, and Wiley databases was conducted, and 34 articles were returned. BoNT-A inhibits the release of key neurotransmitters for pain transmission. In chronic migraine, this inhibition leads to decreased peripheral sensitization, a process associated with neurogenic inflammation. In clinical practice, the most widely used protocol for this toxin for chronic migraine consists of 155 units administered to 31 predetermined points located in seven muscles of the head and neck, at a standard 12-week interval. This type of botulinum toxin has demonstrated a robust safety profile as a migraine treatment. The most common adverse effects are transient, including injection site pain, neck stiffness or pain, muscle weakness, and, in some cases, eyelid ptosis. It also competes with other therapeutic options such as anti-CGRP and oral preventatives, such as topiramate, and can even be used in combination therapies. Currently, research is needed to delve deeper into the stability of response and methods for selecting candidates for the procedure, since clinical response fluctuates among patients after several cycles.

**KEYWORDS:** Botulinum Toxin Type A, Migraine Disorders, Combination Therapy



## INTRODUCCIÓN

La migraña crónica (MC) es una enfermedad neurológica discapacitante. Se estima que afecta a alrededor del 2% de la población a nivel mundial, impactando directamente en la calidad de vida y productividad de las personas, y a su vez aumentando los gastos en el sistema de salud (Kępczyńska & Domitrz, 2022). Además, la MC se encuentra entre las principales causas de discapacidad en personas menores de 50 años (Baraldi et al., 2023). Su curso es recurrente y progresivo, lo que con frecuencia repercute en el desempeño laboral y contribuye al incremento de la carga socioeconómica en la población (Becker et al., 2023; Raciti et al., 2022).

Algunos autores señalan como más del 60% de estos pacientes están subdiagnosticados y sin un adecuado tratamiento preventivo, favoreciendo a la cronificación de la migraña (Palacios-Ceña et al., 2023; Raciti et al., 2022). En países con sistemas de salud que constan de recursos limitados, factores como el costo de tratamiento, barreras de acceso y diferencias socioeconómicas, vuelven esta situación más compleja (Ornello et al. 2021 a). Pese a su alta prevalencia, la evidencia epidemiológica a nivel regional es limitada, creando la necesidad de estudios en América del Sur que permitan dimensionar la carga a las realidades locales (Ornello et al. 2021 a).

Los tratamientos preventivos comunes, como los betabloqueantes o los antiepilepticos, demuestran una limitación en su efectividad además de efectos adversos frecuentes, lo que provoca altas tasas de abandono (Cheng & Ahmed, 2021; García-Azorín et al., 2022). Existen estudios recientes en donde se estipula como fármacos como el topiramato o el valproato pueden reducir la frecuencia de las crisis de migraña con una eficacia del 30-35%, pero sus efectos secundarios, como parestesias, fatiga, náuseas o alteraciones cognitivas, llevan a la discontinuación de este tratamiento hasta en un 40% de casos en el primer año (Corbelli et al., 2023; Martinelli et al., 2023). Esto se agrava por la presencia de comorbilidades psiquiátricas frecuentes en la migraña crónica, como la ansiedad o la depresión, ya que estos tienden a empeorar la percepción de los efectos adversos (Cheng & Ahmed, 2021).

La toxina onabotulínica A (BoNT-A) fue usado en un inicio para trastornos musculares, como el blefaroespasmo, la distonía cervical y la espasticidad post-ictus. Su amplio uso describe un panorama histórico que incluyen desde aplicaciones oftalmológicas hasta usos cosméticos (Baraldi et al., 2023). Además, la FDA ha aprobado su uso para trastornos como la vejiga neurogénica, la hiperhidrosis y la espasticidad. Su uso en cefalea fue incidental mientras se usaba como tratamiento estético, además que su seguridad y eficacia en otras patologías impulsaron esta aplicación (Kępczyńska & Domitrz, 2022; Turkel et al., 2023). En la actualidad, se discuten usos emergentes de la BoNT-A para la



depresión, el dolor neuropático periférico, la neuralgia postherpética, el bruxismo y el dolor miofascial (Raciti et al., 2022).

La BoNT-A se puede considerar como la primera terapia aprobada específicamente para la MC, demostrando su eficacia en ensayos como los PREEMPT y en varios estudios observacionales, en los cuales se han demostrado una reducción sostenida de los días de cefalea, menor uso de medicación de rescate y mejoría en la discapacidad (Argyriou et al., 2022; Becker et al., 2023; Brin & Burstein, 2023; Corbelli et al., 2023; Silberstein et al., 2024). Su mecanismo de acción, basado en la inhibición de la liberación de neurotransmisores como el Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP), la sustancia P y el glutamato, además de interferir en la sensibilización periférica y central, y evitando la cronificación de la migraña (Brin & Burstein, 2023; Cheng & Ahmed, 2021; Pak et al., 2021; Raciti et al., 2022).

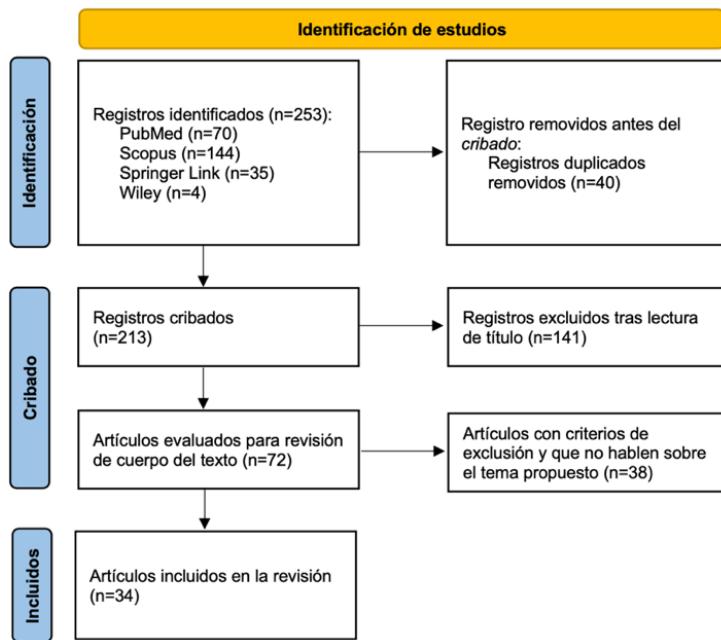
Tras una década desde su introducción, la BoNT-A se ha mantenido como una opción de prevención eficaz, segura y costo-efectiva, destacando beneficios como la mejoría en calidad de vida y de funcionalidad (Baraldi et al., 2023). Esta revisión bibliográfica integra los hallazgos actuales sobre la BoNT-A y su papel en el tratamiento de la MC, con el fin de analizar la viabilidad del uso de la toxina botulínica tipo A como tratamiento de la migraña crónica refractaria para poder brindar oportunidades de terapia a aquellos pacientes que presenten migraña crónica de difícil control.

## MÉTODOS MATERIALES

Se realizó una búsqueda entre los años 2021 y 2025 en las bases de datos PubMed, Scopus, Springer y Wiley. Se emplearon los términos: Toxina Botulínica Tipo A, Trastornos Migrañosos, Terapia Combinada. Se identificaron un total de 253 artículos. Como criterios de inclusión se establecieron ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones narrativas, en población adulta, disponibles en texto completo y en inglés o español. Como criterios de exclusión, casos clínicos, editoriales, cartas y notas. Tras el cribado se incluyeron 34 artículos.

Figura 1. Diagrama PRISMA.





Fuente: Realizado por autores.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

El mecanismo de acción de la toxina botulínica tipo A, derivada del *Clostridium botulinum*, está enfocado principalmente sobre las terminaciones nerviosas sensoriales, en donde inhibe la liberación de neurotransmisores clave para la transmisión del dolor. Este efecto se da gracias a la capacidad de la toxina para unirse a terminaciones nerviosas, en donde es endocitada y logra escindir a la proteína SNAP-25, un componente clave del complejo SNARE, el cual regula la fusión vesicular y la exocitosis (Brin & Burstein, 2023; Cheng & Ahmed, 2021; Raciti et al., 2022). Este mecanismo inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, y también de sustancias proinflamatorias como el glutamato, la sustancia P y el CGRP desde las fibras sensitivas primarias (Altamura et al., 2023; Atraszkiewicz et al., 2022; Onan, Arıkan, et al., 2023).

En referencia a la migraña crónica, esta inhibición provoca la disminución de la sensibilización periférica, un proceso asociado a la activación sostenida de las neuronas aferentes del ganglio trigeminal y a la liberación de mediadores que causan inflamación neurogénica (Cheng & Ahmed, 2021; García-Azorín et al., 2022; Pak et al., 2021). A su vez, se ha observado que la BoNT-A inhibe canales iónicos sensibles al dolor, como los TRPV 1, ubicados en la membrana de las neuronas nociceptivas, limitando su excitabilidad frente a estímulos que serían normalmente inocuos (Boudreau et al., 2022; Martinelli et al., 2023; Moore et al., 2023; Stovner et al., 2022).

De igual manera, este efecto en la sensibilización periférica tiene consecuencias indirectas en la sensibilización central. Puesto que, al reducir la entrada de estímulos dolorosos, se atenúa la activación de las neuronas del asta dorsal del trigémino y del tálamo, lo que podría explicar la disminución de la alodinia y la cronificación del dolor (Cheng & Ahmed, 2021; Conti et al., 2024; Martinelli et al., 2023; Raciti et al., 2022; Torrente, Pilati, et al., 2023). A pesar de que se ha planteado la posibilidad de la existencia de un efecto central directo de la BoNT-A, estudios recientes sugieren que esta no atraviesa la sinapsis y no logra llegar a neuronas de segundo o tercer orden, por lo que tendría una acción central indirecta al actuar sobre las fibras aferentes (Cheng & Ahmed, 2021; Turkel et al., 2023; Valente et al., 2021).

En algunos estudios preclínicos y en humanos se ha evidenciado que los efectos terapéuticos de la toxina perduran por un promedio de 12 semanas (Brin & Burstein, 2023; Cheng & Ahmed, 2021). Esto, junto a su baja inmunogenicidad contribuye a una eficacia a largo plazo (Cheng & Ahmed, 2021; Wilderman et al., 2021).

La evidencia clínica y eficacia de la BoNT-A como tratamiento de la MC se estableció en el programa PREEMPT, los cuales son dos ensayos fase III aleatorizados que incluyeron más de 1300 pacientes (Argyriou et al., 2022; Atraszkiewicz et al., 2022; Brin & Burstein, 2023). Estos ensayos emplean el protocolo de 155 U en 31 puntos musculares pericraneales, con la opción de añadir 40 U según la estrategia follow-the-pain. En estos estudios se evidenció una reducción significativa en la frecuencia de días de cefalea y migraña, un menor uso de triptanes y una mejoría en la discapacidad medida por el Headache Impact Test, HIT-6, evidenciando una eficacia mantenida hasta un año (Brin & Burstein, 2023; Silberstein et al., 2024; Turkel et al., 2023). De esta manera este esquema de inyección PREEMPT se aprobó como tratamiento de prevención específico para la MC, sin efectos adversos relevantes (Altamura et al., 2023; Argyriou et al., 2022; Raciti et al., 2022, 2022).

Los beneficios de la BoNT-A se han replicado o ampliado en varios estudios. Existen estudios multicéntricos en Europa con más de 2800 pacientes que han demostrado que la probabilidad de respuesta aumenta con ciclos sucesivos, sobre todo en los dos primeros (Ornello et al. 2021 a; Ornello et al. 2021 b). En cohortes como las de los estudios COMPEL y PREDICT, con seguimientos superiores a dos años, se han documentado una reducción mantenida en la frecuencia de días de cefalea y migraña, con una mejora en la calidad de vida, disminución de visitas a urgencia y menor uso de recursos sanitarios (Becker et al., 2023; Corbelli et al., 2023; Raciti et al., 2022; Turkel et al., 2023). Incluso en lapsos de cinco años, se ha evidenciado un descenso adicional de los días de cefalea en el



tercer y quinto año de tratamiento además de cifras menores de uso de medicación de rescate (Argyriou et al., 2022).

La reducción en el uso de medicación de rescate es uno de los beneficios más consistentes. Algunas cohortes han reportado descenso del 30 al 67% en el consumo de triptanes y analgésicos (Becker et al., 2023; Martinelli et al., 2023; Stovner et al., 2022), además existe evidencia que demuestra la reducción del uso excesivo de esta medicación (Torrente, Alonge, et al., 2023). En ciertos pacientes, también se ha demostrado la reducción de la necesidad de acudir a urgencias y un menor ausentismo laboral (Becker et al., 2023; Palacios-Ceña et al., 2023). A pesar de ello, varios estudios demuestran la existencia de un patrón de pérdida parcial de eficacia cerca del final del intervalo de 12 semanas, cursando con un repunte de sintomatología y consumo de medicación desde el tercer mes, conocido como fenómeno “wearing-off” (Pak et al., 2021; Simmonds et al., 2024; Zandieh & Cutrer, 2022), este hallazgo ha llevado a proponer ajustes individualizados del esquema.

La eficacia de la BoNT-A se ha demostrado incluso en pacientes refractarios, por ejemplo, aquellos que han usado terapia por vía oral sin mejoría (Altamura et al., 2023; Palacios-Ceña et al., 2023). Incluso se ha documentado una reducción significativa de las escalas de discapacidad, como el HIT-6 y el MIDAS, o Migraine Disability Assessment (Atraszkievicz et al., 2022; Conti et al., 2024; Raciti et al., 2022; Silberstein et al., 2024; Valente et al., 2021). También se ha evidenciado que permite a pacientes retomar sus actividades laborales (Becker et al., 2023; Palacios-Ceña et al., 2023), y en algunos casos, un mayor beneficio con un ajuste de dosis entre 150 a 200 U (Zandieh & Cutrer, 2022).

Dentro de los protocolos de tratamiento, el más usado para la MC es el empleado en los ensayos PREEMPT, el cual consiste en aplicar 155 U aplicadas en 31 puntos predeterminados ubicados en siete músculos de la cabeza y el cuello, el frontal, corrugador superciliar, prócer, occipital, temporal, trapecio y paraespinales cervicales (Atraszkievicz et al., 2022; Becker et al., 2023; Boudreau et al., 2022; Cheng & Ahmed, 2021; Conti et al., 2024; Silberstein et al., 2024). Además, este protocolo considera agregar hasta 40 U según la estrategia follow-the-pain, la cual consiste en aplicar 5 U hasta máximo en 8 sitios sobre músculos donde el paciente refiera mayor intensidad de dolor, por lo general en temporales, occipitales o trapecios, obteniendo una dosis total máxima de 195 U en 39 sitios (Becker et al., 2023; Boudreau et al., 2022; Ornello et al. 2021 b). Se aplica la inyección por vía intramuscular cada 12 semanas, coincidiendo con el efecto farmacológico documentado de la toxina (Algahtani et al., 2021; Atraszkievicz et al., 2022; Martinelli et al., 2023; Ornello et al. 2021 a; Turkel et al., 2023; Zandieh & Cutrer, 2022).



A pesar de que este esquema logra bloquear ampliamente las terminaciones sensitivas dentro de la activación trigeminovascular y logra reducir la sensibilización periférica y central, no todos los pacientes requieren o toleran esta pauta terapéutica, lo que a dado paso a alternativas. Por ejemplo, el esquema SjBoT (Subcutaneous injections of BoNT-A-targeted) enfoca una aplicación subcutánea en las zonas donde inicie el dolor máximo, existiendo patrones trigeminales y occipitales, con 20-40 inyecciones de 5 U con un máximo de 200 U. De esta manera se pretende actuar directamente sobre las fibras sensitivas superficiales que inician las crisis (Bono et al., 2023). Otra variante es el esquema FollowTheSutures (FTS) distribuye 90 U en 18 inyecciones encima de las suturas craneales, facilitando una difusión local (Stovner et al., 2022). También existen esquemas reducidos como el 5/20/100, que usa 100 U en 20 sitios ubicados en 5 músculos (Algahtani et al., 2021).

Como intervalo de tiempo entre aplicaciones, el estándar se mantiene en 12 semanas, demostrado una eficacia sostenida en estudios de cohortes prolongadas (Algahtani et al., 2021; Atraszkiewicz et al., 2022; Becker et al., 2023; Boudreau et al., 2022; Martinelli et al., 2023; Ornello et al. 2021 a; Pak et al., 2021). Inclusive se ha demostrado que retrasos en la administración pueden asociar a reaparición de síntomas (Palacios-Ceña et al., 2023), llegando a asociarse a un fenómeno de wearing-off con incremento de la sintomatología en las semanas previas al siguiente ciclo. Esto ha llevado a considerar la necesidad de refuerzos en casos seleccionados (Pak et al., 2021; Simmonds et al., 2024; Zandieh & Cutrer, 2022).

En pacientes refractarios al tratamiento, la evidencia recomienda incrementar la dosis a 195 o 1200 U, demostrando beneficios en la reducción de días de cefalea severa (Raciti et al., 2022; Zandieh & Cutrer, 2022). También se ha estudiado la combinación de la BoNT-A con otras líneas de terapia para este grupo de pacientes, como los anticuerpos monoclonales dirigidos al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (anti-CGRP), en donde se han evidenciado efectos sinérgicos (Moskatz et al., 2024; Raciti et al., 2022).

Referente a la seguridad y efectos adversos, la BoNT-A ha demostrado tener un sólido perfil de seguridad como tratamiento para la MC, ya sea en ensayos clínicos controlados o en estudios de práctica real. Los efectos adversos más frecuentes son transitorios, incluyendo dolor en sitio de inyección, rigidez o dolor cervical, debilidad muscular y en algunos casos, ptosis palpebral (Algahtani et al., 2021; Argyriou et al., 2022; Atraszkiewicz et al., 2022; Cheng & Ahmed, 2021; Corbelli et al., 2023; Onan, Arıkan, et al., 2023; Packard et al., 2021; Raciti et al., 2022; Stovner et al., 2022; Turkel et al., 2023). Sin embargo, la incidencia de ptosis palpebral varía según el estudio, algunos la sitúan como un efecto adverso común, del 3-5% (Becker et al., 2023; Boudreau et al., 2022; Cheng & Ahmed, 2021;



Kollewe et al., 2021; Turkel et al., 2023), mientras que otros autores no la observan o la sitúan como poco relevante (Algahtani et al., 2021; Argyriou et al., 2022; Bono et al., 2023; García-Azorín et al., 2022; Palacios-Ceña et al., 2023). Estas diferencias podrían estar relacionadas a variaciones en la técnica de inyección, en el sitio de aplicación o en el uso de dosis elevadas en la región frontal (Zandieh & Cutrer, 2022). Se han descrito otros efectos adversos poco comunes como eritema local y parestesias (Bono et al., 2023; Palacios-Ceña et al., 2023; Stovner et al., 2022).

En los ensayos PREEMPT, se detalla una proporción de efectos adversos del 62.4% en el grupo con BoNT-A frente a un 51.7% en el grupo placebo, siendo el dolor cervical (6,7%), la debilidad muscular (5,5%) y la ptosis (3,3%) los más comunes (Atraszkiewicz et al., 2022; Cheng & Ahmed, 2021). En estudios observacionales, la incidencia reportada es menor, estipulando el predominio de molestias locales leves, sin la necesidad de interrumpir el tratamiento en la mayoría de casos (Algahtani et al., 2021; Argyriou et al., 2022; Kollewe et al., 2021; Onan, Bentivegna, et al., 2023; Palacios-Ceña et al., 2023; Wilderman et al., 2021). Incluso según Wilderman et al. (2021) los pacientes reportan más preocupación por los posibles efectos secundarios que por los que realmente experimentan (Wilderman et al., 2021).

Los eventos adversos graves son poco frecuentes y, por lo general, sin relación directa con el tratamiento. Se ha documentado casos aislados de asimetría facial (Simmonds et al., 2024), hospitalización o fallecimiento por causas no atribuibles a la toxina (Brin & Burstein, 2023; Cheng & Ahmed, 2021; Corbelli et al., 2023; Stovner et al., 2022). Ciertos ensayos han confirmado la seguridad del BoNT-A, en las dosis establecidas, incluso en pacientes embarazadas o en lactancia (Raciti et al., 2022). Ensayos de tratamiento prolongados, con seguimientos de hasta cinco años, han descartado la toxicidad acumulativa y el incremento de efectos adversos con ciclos repetidos (Argyriou et al., 2022; Turkel et al., 2023).

Si se compara con otros tratamientos preventivos, la BoNT-A logra competir, y en algunos contextos complementar, con los anti-CGRP y con los preventivos orales, como el topiramato. En comparación con los anti-CGRP, como erenumab, fremanezumab y galcanezumab, la BoNT-A comparte eficacia preventiva y tolerabilidad similares (Cheng & Ahmed, 2021; Corbelli et al., 2023; Raciti et al., 2022). Mientras con los anti-CGRP actúan bloqueando las fibras A $\delta$ , la BoNT-A actúa sobre las fibras C, lo cual sugiere un posible efecto sinérgico en terapia combinada para pacientes refractarios (Altamura et al., 2023). Según guías del sistema de salud griego, el uso de anti-CGRP suele reservarse a pacientes que hayan fracasado tres tratamiento preventivos, incluyendo BoNT-A. Esto se debe a su alto coste anual, que puede ser hasta seis veces superior al de BoNT-A (Argyriou et al., 2022).



Debido a ello, los anti-CGRP tienen una mayor tasa de abandono frente a BoNT-A (23,3% y 3,3%).

Además, que estudios abiertos han situado a BoNT-A con tasas igual o superiores al de algunos anti-CGRP como galcanezumab y fremanezumab (Simmonds et al., 2024).

Al compararse con preventivos orales, como topiramato y betabloqueantes, la BoNT destaca por una mayor tolerabilidad y, en algunos ensayos, eficacia. El ensayo FORWARD demostró una incidencia significativamente menor de efectos adversos entre la BoNT-A y el topiramato (48% y 79% respectivamente), además de una tasa de abandono más baja (1% y 42%) (Cheng & Ahmed, 2021). Los efectos adversos comunes del topiramato incluyen parestesias, fatiga, náuseas, alteraciones cognitivas y anorexia, limitando su uso a largo plazo (García-Azorín et al., 2022). En términos económicos, aunque el uso prolongado de BoNT-A implique un gasto acumulativo considerable por el coste del fármaco y su administración en relación al topiramato, el uso de BoNT-A reduce los costos asociados a hospitalización por crisis migrañas (Martinelli et al., 2023; Moskate et al., 2024). Incluso, en un estudio de seguimiento de cinco años los pacientes que continuaron el tratamiento obtuvieron puntuaciones ≥5 en la escala Patient Global Impression of Change (PGIC), evidenciando una efectividad sostenida con el uso prolongado de BoNT-A (Argyriou et al., 2022).

Existe un importante impacto económico y en la calidad de vida de los pacientes. La BoNT-A tiene un coste menor en comparación a terapias con biológicos. Se han realizado evaluaciones basadas en modelos de Markov que confirman que BoNT-A es más costo-efectiva que la mayoría de terapias preventivas de nueva generación. Además, presenta una mejor tolerabilidad que el topiramato a pesar de ser más costoso. (Argyriou et al., 2022; Mistry et al., 2024).

Además, estudios como PREDICT y COMPEL evidencian que el BoNT-A también disminuye hospitalizaciones, visitas médicas y pruebas de diagnóstico (Becker et al., 2023; Kollewe et al., 2021; Martinelli et al., 2023; Onan, Arıkan, et al., 2023; Raciti et al., 2022), además de mejorar la productividad laboral (Becker et al., 2023; Zandieh & Cutrer, 2022). Sin embargo, en algunos casos el coste total sigue siendo un impedimento para continuar el tratamiento (Wilderman et al., 2021).

En referencia a la calidad de vida, BoNT-A se asocia con mejoras sostenidas en escalas como HIT-6, MIDAS y Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) desde los primeros ciclos de uso (Altamura et al., 2023; Bono et al., 2023; Conti et al., 2024; Silberstein et al., 2024). Esto se evidencia en el estudio REPOSE, en donde los pacientes con menos de 15 días de cefalea al mes presentaron mejoría en todos los dominios del MSQ (Silberstein et al., 2024). Además, se ha demostrado que estas mejorías permiten retomar actividades cotidianas y la reintegración social y laboral (Palacios-Ceña et al., 2023; Wilderman et al., 2021).



Dentro de las perspectivas del paciente y retos futuros, el tratamiento con BoNT-A suele tener una adherencia alta, en gran parte, debido a la percepción de beneficios parciales de los pacientes (Ornello et al. 2021 a). Factores como el sexo pueden influir en la persistencia, siendo menor en varones (Ornello et al. 2021 b). Se ha reportado la existencia de un temor previo a las inyecciones y frustración ante resultados tardíos que terminan al alcanzar mejoría. Sin embargo, se pueden generar expectativas no cumplidas por la variabilidad del efecto (Palacios-Ceña et al., 2023).

Hoy en día, se requiere investigaciones que profundicen sobre la estabilidad de respuesta y métodos de selección de candidatos para el procedimiento, puesto que la respuesta clínica fluctúa entre pacientes tras varios ciclos, además de otros grupos de pacientes con aparición tardía de beneficios (Ornello et al. 2021 a; Silberstein et al., 2024). También se debe profundizar sobre criterios de reinyección y definir criterios para categorizar a los pacientes no respondedores (Simmonds et al., 2024). Se debe ahondar en la combinación de BoNT-A con anti-CGRP para lograr efectos de sinergia (Altamura et al., 2023; Raciti et al., 2022). Además, temas como la dosis máxima para contrarrestar el “wearing off” y beneficios adicionales en trastornos afectivos y en salud cutánea son temas a abordar (Brin & Burstein, 2023; Packard et al., 2021; Torrente, Pilati, et al., 2023; Zandieh & Cutrer, 2022).

## DISCUSIÓN

La BoNT-A es una de las estrategias más estudiadas para el tratamiento y prevención de la MC. Ensayos clave como los PREEMPT han demostrado reducciones significativas en la frecuencia de días de cefalea y en el uso de medicación de rescate, logrando estandarizar como referencia internacional el protocolo de 155-195 U en 31-39 sitios (Argyriou et al., 2022; Atraszkiewicz et al., 2022; Brin & Burstein, 2023; Raciti et al., 2022). Estos hallazgos han sido comprobados por estudios a gran escala como COMPEL, REPOSE y PREDICT, corroborando beneficios clínicos, mejoras en calidad de vida y reducción de recursos sanitarios (Becker et al., 2023; Corbelli et al., 2023; Raciti et al., 2022; Turkel et al., 2023).

En referencia a la eficacia clínica, revisiones sistemáticas, como las de Baraldi (2023) y Kępczyńska (2022), coinciden en la capacidad para reducir días de migraña y cefalea (Baraldi et al., 2023; Kępczyńska & Domitrz, 2022). No obstante, el porcentaje de beneficio suele variar según el diseño del estudio y la población incluida. En los PREEMPT, la reducción estimada está entre 1.4 y 2.3 días de cefalea al mes (Brin & Burstein, 2023; Silberstein et al., 2024), resultados estadísticamente relevantes, pero limitante en comparación con la expectativa de muchas pacientes y en comparación con los anti-CGRP en ensayos clínicos (Frank et al., 2021). Además, existe heterogeneidad en la



---

respuesta alcanzada, mientras ciertos grupos alcanzan reducciones mayores al 50% en la frecuencia de las crisis, otros experimentan algunos cambios significativos. Esto plantea la necesidad de predictores de respuesta.

Uno de los mayores beneficios reportados es la disminución de medicación de rescate. Estudios multicéntricos como el PREDICT han demostrado la reducción de un 30-67% en el consumo de triptanes y analgésicos, además de una menor cantidad de ausentismo laboral y necesidad de acudir a urgencias (Becker et al., 2023; Martinelli et al., 2023; Palacios-Ceña et al., 2023; Stovner et al., 2022). Este efecto también disminuye el sobreuso de medicación, causante de la cronificación del dolor (Torrente, Alonge, et al., 2023). Alonge et al. (2024) destacan que BoNT-A también modula fenómenos fisiopatológicos inherentes en la sensibilización e interfiere en síntomas interictales, como la fotofobia y la fonofobia, aunque no los revierta por completo (Alonge et al., 2024).

En lo que respecta a seguridad, BoNT-A se caracteriza por efectos adversos leves y transitorios. Los más comunes son dolor en el sitio de inyección, rigidez o dolor cervical, debilidad muscular y, en ocasiones, ptosis palpebral (Alqahtani et al., 2021; Atraszkiewicz et al., 2022; Cheng & Ahmed, 2021; Corbelli et al., 2023). La incidencia de ptosis es heterogénea, mientras que algunos autores lo sitúan como un efecto relativamente frecuente (Boudreau et al., 2022, 2022; Cheng & Ahmed, 2021; Kollewe et al., 2021; Turkel et al., 2023), otros la consideran poco relevante (Alqahtani et al., 2021; Argyriou et al., 2022; Bono et al., 2023; García-Azorín et al., 2022; Palacios-Ceña et al., 2023). Esta variabilidad puede deberse a deficiencias en la técnica, la dosis administrada y la experiencia del operador. Al final de cuentas, la mayoría de efectos se resuelven espontáneamente, sin la necesidad de suspender el tratamiento. Los efectos graves son raros y, por lo general, no atribuibles al fármaco (Argyriou et al., 2022; Simmonds et al., 2024; Turkel et al., 2023). Wilderman et al. (2021) destacan como los efectos adversos que ocurren en los pacientes suelen ser menores que los temidos en un principio, reforzando la aceptabilidad del tratamiento (Wilderman et al., 2021).

La comparación con otros tratamientos, BoNT-A mantiene mejor tolerabilidad que el topiramato y el valproato, además de tasas de abandono significativamente inferiores (Cheng & Ahmed, 2021; Corbelli et al., 2023; García-Azorín et al., 2022). Según Frank (2021) los anticuerpos monoclonales anti-CGRP han mostrado reducciones de días de migraña similar al BoNT-A, incluso mayor en ciertos contextos (Frank et al., 2021). A pesar de ello, el elevado costo y complicada accesibilidad de los anti-CGRP han limitado su uso generalizado, por lo que varias guías continúan priorizando la BoNT-A como primera línea en la MC refractaria (Argyriou et al., 2022; Raciti et al., 2022).



Baraldi et al. (2023) insisten en que la principal ventaja de la toxina no es solo su eficacia, si no su seguridad a largo plazo y la evidencia acumulada en la práctica clínica (Baraldi et al., 2023).

También se debe hacer énfasis en las limitaciones de la evidencia, puesto que la mayoría de estudios observacionales no incluyen grupo control, pudiendo sobreestimar la respuesta por efecto placebo o sesgo de selección. Además, existe una limitación en la metodología al compararse con otras terapias preventivas, necesitando de análisis indirectos. La heterogeneidad de protocolos de inyección que no sea el impuesto por PREEMPT, como el SjBoT o FollowTheSutures, dificulta homogenizar los resultados (Bono et al., 2023; Stovner et al., 2022). Por último, la mayoría de estudios incluyen poblaciones de predominio femenino, obstaculizando la validez externa de los resultados en la población masculina, en quienes se ha demostrado una menor adherencia al tratamiento (Ornello et al. 2021 b).

Otro aspecto clave es el fenómeno de “wearing-off”, observado en varias cohortes, en donde los beneficios tienden a limitarse en las semanas previas al siguiente ciclo de inyección de 12 semanas (Pak et al., 2021; Simmonds et al., 2024; Zandieh & Cutrer, 2022). Dicho patrón podría indicar que el intervalo estandarizado, aunque se base en la farmacodinamia de la toxina, podría no ser apropiado para todos los pacientes. A su vez, la evidencia carece de investigaciones que comparen diferentes intervalos de tiempo, lo que limita la personalización del tratamiento. Zandieh & Cutrer (2022), plantean que un máximo de dosis de 200 U podría mejorar la respuesta de pacientes refractarios, aunque la evidencia todavía es limitada (Zandieh & Cutrer, 2022).

Por último, las futuras investigaciones deberían enfocarse en la identificación de factores predictores de buena respuesta, ya sean aspectos clínicos, genéticos o imagenológicos, de esta manera se podría optimizar la selección de candidatos. También se debe profundizar sobre las combinaciones terapéuticas, sobre todo con anticuerpos anti-CGRP, para abordar su sinergia sobre fibras trigeminovasculares distintas (Altamura et al., 2023; Raciti et al., 2022). Finalmente, para mejorar la eficacia en grupos refractarios se debe ahondar en protocolos alternativos como SjBoT o FollowTheSutures (Bono et al., 2023; Packard et al., 2021; Stovner et al., 2022).



## CONCLUSIONES

La BoNT-A se estipula como una opción de tratamiento efectiva y segura para la Migraña Crónica, sustentada por una importante evidencia científica, la cual ha demostrado reducir las crisis de migraña y el uso de medicación de rescate. Este tratamiento también lograría mejorar la calidad de vida de forma significativa además de estar acompañado de efectos adversos leves y transitorios en su mayoría. Para su aplicación segura, se ha estandarizado el protocolo PREEMPT, con el cual se han obtenido resultados consistentes, a pesar de la documentación de ciertos casos refractarios que puedan requerir ajuste de dosis, tema del cual existe una cantidad limitada de investigación. Al compararse con otras opciones preventivas, esta toxina presenta una mejor tolerabilidad y una mayor relación costo-efectividad. No obstante, el punto negativo de la evidencia actual presenta, es que en gran medida presenta heterogeneidad y una falta de comparaciones directas con otras terapias como las biológicas. A su vez, el fenómeno de “wearing-off” que presenta pérdida parcial de eficacia al finalizar los ciclos y ciertas barreras económicas es un limitante para recomendar este tratamiento en todos los casos de MC de difícil control. Para esto, las investigaciones futuras tienen que enfocarse en identificar predictores de respuesta, combinaciones terapéuticas, y ajustes para terapias personalizadas, para lograr una mejoría en el paciente.



#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alqahtani, H., Shirah, B., Sukkar, G., Bukhari, H., Meftah, I., Alhazmi, A., Alshareef, A., Algethami, A., Alshanqiti, A., & Andeejani, M. (2021). Botulinum toxin injection in the management of chronic migraine: The Saudi experience with a proposal for a new protocol. *Acta Neurologica Belgica*, 121(6), 1783–1787. Scopus. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01521-0>
- Alonge, P., Brighina, F., Maccora, S., Pilati, L., Di Marco, S., Ventimiglia, D., Maggio, B., Cutrò, I., Camarda, C., & Torrente, A. (2024). Beyond Pain: The Effects of OnabotulinumtoxinA Therapy on Sensitization and Interictal Symptoms in Chronic Migraine. *Toxins*, 16(5), 203. <https://doi.org/10.3390/toxins16050203>
- Altamura, C., Brunelli, N., Viticchi, G., Salvemini, S., Cecchi, G., Marcosano, M., Fofi, L., Silvestrini, M., & Vernieri, F. (2023). Quantitative and Qualitative Pain Evaluation in Response to OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine: An Observational Real-Life Study. *Toxins*, 15(4). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins15040284>
- Argyriou, A. A., Dermitzakis, E. V., Vlachos, G. S., & Vikelis, M. (2022). Long-term adherence, safety, and efficacy of repeated onabotulinumtoxinA over five years in chronic migraine prophylaxis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 145(6), 676–683. <https://doi.org/10.1111/ane.13600>
- Atraszkiewicz, D., Ito, R., & Bahra, A. (2022). The efficacy of botulinum toxin type-A for intractable chronic migraine patients with no pain-free time. *British Journal of Pain*, 16(1), 41–49. Scopus. <https://doi.org/10.1177/20494637211014544>
- Baraldi, C., Lo Castro, F., Ornello, R., Sacco, S., Pani, L., & Guerzoni, S. (2023). OnabotulinumtoxinA: Still the Present for Chronic Migraine. *Toxins*, 15(1), 59. <https://doi.org/10.3390/toxins15010059>
- Becker, W. J., Boudreau, G., Finkelstein, I., Graboski, C., Ong, M., Christie, S., Sommer, K., Bhogal, M., & Davidovic, G. (2023). OnabotulinumtoxinA Reduces Health Resource Utilization in Chronic Migraine: PREDICT Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 50(3), 418–427. Scopus. <https://doi.org/10.1017/cjn.2022.43>
- Bono, F., Mazza, M. R., Magro, G., Spano, G., Idone, G., Laterza, V., Tedeschi, D., Pucci, F., Gambardella, A., & Sarica, A. (2023). Regional Targeted Subcutaneous Injection of Botulinum Neurotoxin Type A in Refractory Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Toxins*, 15(5), 324. <https://doi.org/10.3390/toxins15050324>



- Boudreau, G., Finkelstein, I., Graboski, C., Ong, M., Christie, S., Sommer, K., Bhogal, M., Davidovic, G., & Becker, W. J. (2022). OnabotulinumtoxinA Improves Quality of Life in Chronic Migraine: The PREDICT Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 49(4), 540–552. Scopus. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.153>
- Brin, M. F., & Burstein, R. (2023). Botox (onabotulinumtoxinA) mechanism of action. *Medicine (United States)*, 102, E32372. Scopus. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032372>
- Cheng, F., & Ahmed, F. (2021). OnabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of headaches in adult patients with chronic migraine: A safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, 20(11), 1275–1289. Scopus. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1948531>
- Conti, M., Bovenzi, R., Palmieri, M. G., Placidi, F., Stefani, A., Mercuri, N. B., & Albanese, M. (2024). Early effect of onabotulinumtoxinA on EEG-based functional connectivity in patients with chronic migraine: A pilot study. *Headache*, 64(7), 825–837. Scopus. <https://doi.org/10.1111/head.14750>
- Corbelli, I., Verzina, A., Leone De Magistris, I., De Vanna, G., Eusebi, P., Mataluni, G., Pisani, A., Prudenzano, A. M. P., Trojano, M., Delussi, M., De Tommaso, M., Russo, A., Silvestro, M., Tedeschi, G., Calabresi, P., & Sarchielli, P. (2023). Sustained Efficacy, Safety and High Adherence Rate of Onabotulinum Toxin Type A in Chronic Migraine Patients: A Multicentric Prospective Real-Life Study. *Toxins*, 15(1). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins15010034>
- Frank, F., Ulmer, H., Sidoroff, V., & Broessner, G. (2021). CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalgia: An International Journal of Headache*, 41(11–12), 1222–1239. <https://doi.org/10.1177/03331024211018137>
- García-Azorín, D., Martínez, B., Gutiérrez, M., Ruiz-Piñero, M., Echavarría, A., Sierra, A., & Guerrero, A. L. (2022). Real-World Evaluation of the Tolerability to Onabotulinum Toxin A: The RETO Study. *Toxins*, 14(12). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins14120850>
- Kępczyńska, K., & Domitrz, I. (2022). Botulinum Toxin—A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches. *Toxins*, 14(9), 619. <https://doi.org/10.3390/toxins14090619>



Kollewe, K., Gaul, C., Gendolla, A., & Sommer, K. (2021). Real-life use of onabotulinumtoxinA reduces healthcare resource utilization in individuals with chronic migraine: The REPOSE study. *The Journal of Headache and Pain*, 22(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01260-4>

Martinelli, D., Pocora, M. M., De Icco, R., Allena, M., Vaghi, G., Sances, G., Castellazzi, G., & Tassorelli, C. (2023). Searching for the Predictors of Response to BoNT-A in Migraine Using Machine Learning Approaches. *Toxins*, 15(6). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins15060364>

Mistry, H., Naghdi, S., Brown, A., Rees, S., Madan, J., Grove, A., Khanal, S., Duncan, C., Matharu, M., Cooklin, A., Aksentyte, A., Davies, N., & Underwood, M. (2024). Preventive drug treatments for adults with chronic migraine: A systematic review with economic modelling. *Health Technology Assessment*, 28(63). Scopus. <https://doi.org/10.3310/AYWA5297>

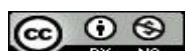
Moore, A. A., Nelson, M., Wickware, C., Choi, S., Moon, G., Xiong, E., Orta, L., Brideau-Andersen, A., Brin, M. F., Broide, R. S., Liedtke, W., & Moore, C. (2023). OnabotulinumtoxinA effects on trigeminal nociceptors. *Cephalgia*, 43(2). Scopus. <https://doi.org/10.1177/03331024221141683>

Moskatel, L. S., Gruber-Naidich, A., He, Z., & Zhang, N. (2024). Long-term persistence to onabotulinumtoxinA to prevent chronic migraine: Results from 11 years of patient data from a tertiary headache center. *Pain Medicine (United States)*, 25(8), 487–492. Scopus. <https://doi.org/10.1093/pmt/pnae020>

Onan, D., Arıkan, H., & Martelletti, P. (2023). The Effect of OnabotulinumtoxinA on Headache Intensity and Number of Monthly Headache Days in Individuals with Chronic Migraine with Different Levels of Neck Disability. *Toxins*, 15(12). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins15120685>

Onan, D., Bentivegna, E., & Martelletti, P. (2023). OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Investigation of Its Effects on Disability, Headache and Neck Pain Intensity. *Toxins*, 15(1). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins15010029>

Ornello, R., Ahmed, F., Negro, A., Miscio, A. M., Santoro, A., Alpuente, A., Russo, A., Silvestro, M., Cevoli, S., Brunelli, N., Vernieri, F., Grazzi, L., Baraldi, C., Guerzoni, S., Andreou, A. P., Lambru, G., Frattale, I., Kamm, K., Ruscheweyh, R., ... Sacco, S. (2021). Early Management of OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Insights from a Real-Life European Multicenter Study. *Pain and Therapy*, 10(1), 637–650. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00253-0>



Ornello, R., Ahmed, F., Negro, A., Miscio, A. M., Santoro, A., Alpuente, A., Russo, A., Silvestro, M., Cevoli, S., Brunelli, N., Vernieri, F., Grazzi, L., Baraldi, C., Guerzoni, S., Andreou, A. P., Lambru, G., Kamm, K., Ruscheweyh, R., Russo, M., ... Sacco, S. (2021). Is There a Gender Difference in the Response to onabotulinumtoxinA in Chronic Migraine? Insights from a Real-Life European Multicenter Study on 2879 Patients. *Pain and Therapy*, 10(2), 1605–1618. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00328-y>

Packard, A., Arciniegas, A. A., & Smotherman, C. (2021). Effectiveness of preventive onabotulinumtoxin A injections for migraine headaches is dependent on the circadian time of administration. *Chronobiology International*, 38(4), 576–583. Scopus. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1856128>

Pak, A. T., Üstün, İ., & Sengul, Y. (2021). Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: How long does the maximum efficiency last? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 79(10), 886–890. Scopus. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0542>

Palacios-Ceña, D., Ordás-Bandera, C., Casas-Limón, J., Pérez-Corrales, J., Güeita-Rodríguez, J., Arias-Navalón, J. A., & Cuadrado, M.-L. (2023). Real-world experience of OnabotulinumtoxinA treatment in female patients with chronic migraine: A qualitative study using in-depth interviews. *Annals of Medicine*, 55(2). Scopus. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2255215>

Raciti, L., Raciti, G., Militi, D., Casella, C., & Calabò, R. S. (2022). Chronic Migraine: A Narrative Review on the Use of Botulinum Toxin with Clinical Indications and Future Directions. *Journal of Integrative Neuroscience*, 21(5). Scopus. <https://doi.org/10.31083/j.jin2105141>

Silberstein, S. D., Diener, H.-C., Dodick, D. W., Sommer, K., & Lipton, R. B. (2024). Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: An analysis of the pooled Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) randomized controlled trials. *Headache*, 64(7), 838–848. <https://doi.org/10.1111/head.14743>

Simmonds, L., Jamtøy, K. A., Aschehoug, I., Hara, S., Meisingset, T. W., Matharu, M. S., Tronvik, E., & Bratbak, D. F. (2024). Open label experience of repeated OnabotulinumtoxinA injections towards the sphenopalatine ganglion in patients with chronic cluster headache and chronic migraine. *Cephalalgia*, 44(8). Scopus. <https://doi.org/10.1177/03331024241273967>



Stovner, L. J., Hagen, K., Tronvik, E., Bruvik Gravdahl, G., Burstein, R., & Dodick, D. W. (2022).

FollowTheSutures: Piloting a new way to administer onabotulinumtoxinA for chronic migraine.

Cephalgia: An International Journal of Headache, 42(7), 590–597.

<https://doi.org/10.1177/03331024211067775>

Torrente, A., Alonge, P., Pilati, L., Gagliardo, A., Vassallo, L., Di Stefano, V., Lupica, A., Quartana, I.,

Viticchi, G., Silvestrini, M., Bartolini, M., Camarda, C., & Brighina, F. (2023). Effects of a Single

Session of OnabotulinumtoxinA Therapy on Sleep Quality and Psychological Measures:

Preliminary Findings in a Population of Chronic Migraineurs. Toxins, 15(9). Scopus.

<https://doi.org/10.3390/toxins15090527>

Torrente, A., Pilati, L., Di Marco, S., Maccora, S., Alonge, P., Vassallo, L., Lupica, A., Coppola, S.,

Camarda, C., Bolognini, N., & Brighina, F. (2023). OnabotulinumtoxinA Modulates Visual

Cortical Excitability in Chronic Migraine: Effects of 12-Week Treatment. Toxins, 15(1). Scopus.

<https://doi.org/10.3390/toxins15010023>

Turkel, C. C., Aurora, S., Diener, H.-C., Dodick, D. W., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., & Brin, M. F. (2023).

Treatment of chronic migraine with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, insights, and

impact. Medicine, 102(S1), e32600. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000032600>

Valente, M., Lettieri, C., Russo, V., Janes, F., & Gigli, G. L. (2021). Clinical and neurophysiological effects

of botulinum neurotoxin type a in chronic migraine. Toxins, 13(6). Scopus.

<https://doi.org/10.3390/toxins13060392>

Wilderman, I., Tallarigo, D., & Pugacheva-Zingerman, O. (2021). A Qualitative Study to Explore Patient

Perspectives of Prophylactic Treatment with OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine. Pain

and Therapy, 10(2), 1523–1536. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00316-2>

Zandieh, A., & Cutrer, F. M. (2022). OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: Is the response dose

dependent? BMC Neurology, 22(1), 218. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02742-x>

Alqahtani, H., Shirah, B., Sukkar, G., Bukhari, H., Meftah, I., Alhazmi, A., Alshareef, A., Algethami, A.,

Alshanqiti, A., & Andeejani, M. (2021). Botulinum toxin injection in the management of chronic

migraine: The Saudi experience with a proposal for a new protocol. Acta Neurologica Belgica,

121(6), 1783–1787. Scopus. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01521-0>



- Alonge, P., Brighina, F., Maccora, S., Pilati, L., Di Marco, S., Ventimiglia, D., Maggio, B., Cutrò, I., Camarda, C., & Torrente, A. (2024). Beyond Pain: The Effects of OnabotulinumtoxinA Therapy on Sensitization and Interictal Symptoms in Chronic Migraine. *Toxins*, 16(5), 203. <https://doi.org/10.3390/toxins16050203>
- Altamura, C., Brunelli, N., Viticchi, G., Salvemini, S., Cecchi, G., Marcosano, M., Fofi, L., Silvestrini, M., & Vernieri, F. (2023). Quantitative and Qualitative Pain Evaluation in Response to OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine: An Observational Real-Life Study. *Toxins*, 15(4). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins15040284>
- Argyriou, A. A., Dermitzakis, E. V., Vlachos, G. S., & Vikelis, M. (2022). Long-term adherence, safety, and efficacy of repeated onabotulinumtoxinA over five years in chronic migraine prophylaxis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 145(6), 676–683. <https://doi.org/10.1111/ane.13600>
- Atraszkiewicz, D., Ito, R., & Bahra, A. (2022). The efficacy of botulinum toxin type-A for intractable chronic migraine patients with no pain-free time. *British Journal of Pain*, 16(1), 41–49. Scopus. <https://doi.org/10.1177/20494637211014544>
- Baraldi, C., Lo Castro, F., Ornello, R., Sacco, S., Pani, L., & Guerzoni, S. (2023). OnabotulinumtoxinA: Still the Present for Chronic Migraine. *Toxins*, 15(1), 59. <https://doi.org/10.3390/toxins15010059>
- Becker, W. J., Boudreau, G., Finkelstein, I., Graboski, C., Ong, M., Christie, S., Sommer, K., Bhogal, M., & Davidovic, G. (2023). OnabotulinumtoxinA Reduces Health Resource Utilization in Chronic Migraine: PREDICT Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 50(3), 418–427. Scopus. <https://doi.org/10.1017/cjn.2022.43>
- Bono, F., Mazza, M. R., Magro, G., Spano, G., Idone, G., Laterza, V., Tedeschi, D., Pucci, F., Gambardella, A., & Sarica, A. (2023). Regional Targeted Subcutaneous Injection of Botulinum Neurotoxin Type A in Refractory Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Toxins*, 15(5), 324. <https://doi.org/10.3390/toxins15050324>
- Boudreau, G., Finkelstein, I., Graboski, C., Ong, M., Christie, S., Sommer, K., Bhogal, M., Davidovic, G., & Becker, W. J. (2022). OnabotulinumtoxinA Improves Quality of Life in Chronic Migraine: The PREDICT Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 49(4), 540–552. Scopus. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.153>



Brin, M. F., & Burstein, R. (2023). Botox (onabotulinumtoxinA) mechanism of action. *Medicine (United States)*, 102, E32372. Scopus. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032372>

Cheng, F., & Ahmed, F. (2021). OnabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of headaches in adult patients with chronic migraine: A safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, 20(11), 1275–1289. Scopus. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1948531>

Conti, M., Bovenzi, R., Palmieri, M. G., Placidi, F., Stefani, A., Mercuri, N. B., & Albanese, M. (2024). Early effect of onabotulinumtoxinA on EEG-based functional connectivity in patients with chronic migraine: A pilot study. *Headache*, 64(7), 825–837. Scopus. <https://doi.org/10.1111/head.14750>

Corbelli, I., Verzina, A., Leone De Magistris, I., De Vanna, G., Eusebi, P., Mataluni, G., Pisani, A., Prudenzano, A. M. P., Trojano, M., Delussi, M., De Tommaso, M., Russo, A., Silvestro, M., Tedeschi, G., Calabresi, P., & Sarchielli, P. (2023). Sustained Efficacy, Safety and High Adherence Rate of Onabotulinum Toxin Type A in Chronic Migraine Patients: A Multicentric Prospective Real-Life Study. *Toxins*, 15(1). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins15010034>

Frank, F., Ulmer, H., Sidoroff, V., & Broessner, G. (2021). CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalgia: An International Journal of Headache*, 41(11–12), 1222–1239. <https://doi.org/10.1177/03331024211018137>

García-Azorín, D., Martínez, B., Gutiérrez, M., Ruiz-Piñero, M., Echavarría, A., Sierra, A., & Guerrero, A. L. (2022). Real-World Evaluation of the Tolerability to Onabotulinum Toxin A: The RETO Study. *Toxins*, 14(12). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins14120850>

Kępczyńska, K., & Domitrz, I. (2022). Botulinum Toxin—A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches. *Toxins*, 14(9), 619. <https://doi.org/10.3390/toxins14090619>

Kollewe, K., Gaul, C., Gendolla, A., & Sommer, K. (2021). Real-life use of onabotulinumtoxinA reduces healthcare resource utilization in individuals with chronic migraine: The REPOSE study. *The Journal of Headache and Pain*, 22(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01260-4>



Martinelli, D., Pocora, M. M., De Icco, R., Allena, M., Vaghi, G., Sances, G., Castellazzi, G., & Tassorelli, C. (2023). Searching for the Predictors of Response to BoNT-A in Migraine Using Machine Learning Approaches. *Toxins*, 15(6). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins15060364>

Mistry, H., Naghdi, S., Brown, A., Rees, S., Madan, J., Grove, A., Khanal, S., Duncan, C., Matharu, M., Cooklin, A., Aksentyte, A., Davies, N., & Underwood, M. (2024). Preventive drug treatments for adults with chronic migraine: A systematic review with economic modelling. *Health Technology Assessment*, 28(63). Scopus. <https://doi.org/10.3310/AYWA5297>

Moore, A. A., Nelson, M., Wickware, C., Choi, S., Moon, G., Xiong, E., Orta, L., Brideau-Andersen, A., Brin, M. F., Broide, R. S., Liedtke, W., & Moore, C. (2023). OnabotulinumtoxinA effects on trigeminal nociceptors. *Cephalgia*, 43(2). Scopus. <https://doi.org/10.1177/03331024221141683>

Moskatel, L. S., Graber-Naidich, A., He, Z., & Zhang, N. (2024). Long-term persistence to onabotulinumtoxinA to prevent chronic migraine: Results from 11 years of patient data from a tertiary headache center. *Pain Medicine (United States)*, 25(8), 487–492. Scopus. <https://doi.org/10.1093/pm/pnae020>

Onan, D., Arıkan, H., & Martelletti, P. (2023). The Effect of OnabotulinumtoxinA on Headache Intensity and Number of Monthly Headache Days in Individuals with Chronic Migraine with Different Levels of Neck Disability. *Toxins*, 15(12). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins15120685>

Onan, D., Bentivegna, E., & Martelletti, P. (2023). OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Investigation of Its Effects on Disability, Headache and Neck Pain Intensity. *Toxins*, 15(1). Scopus. <https://doi.org/10.3390/toxins15010029>

Ornello, R., Ahmed, F., Negro, A., Miscio, A. M., Santoro, A., Alpuente, A., Russo, A., Silvestro, M., Cevoli, S., Brunelli, N., Vernieri, F., Grazzi, L., Baraldi, C., Guerzoni, S., Andreou, A. P., Lambru, G., Frattale, I., Kamm, K., Ruscheweyh, R., ... Sacco, S. (2021). Early Management of OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Insights from a Real-Life European Multicenter Study. *Pain and Therapy*, 10(1), 637–650. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00253-0>

Ornello, R., Ahmed, F., Negro, A., Miscio, A. M., Santoro, A., Alpuente, A., Russo, A., Silvestro, M., Cevoli, S., Brunelli, N., Vernieri, F., Grazzi, L., Baraldi, C., Guerzoni, S., Andreou, A. P., Lambru, G., Kamm, K., Ruscheweyh, R., Russo, M., ... Sacco, S. (2021). Is There a Gender Difference in



the Response to onabotulinumtoxinA in Chronic Migraine? Insights from a Real-Life European Multicenter Study on 2879 Patients. *Pain and Therapy*, 10(2), 1605–1618.  
<https://doi.org/10.1007/s40122-021-00328-y>

Packard, A., Arciniegas, A. A., & Smotherman, C. (2021). Effectiveness of preventive onabotulinumtoxin A injections for migraine headaches is dependent on the circadian time of administration. *Chronobiology International*, 38(4), 576–583. Scopus.  
<https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1856128>

Pak, A. T., Üstün, İ., & Sengul, Y. (2021). Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: How long does the maximum efficiency last? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 79(10), 886–890. Scopus. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0542>

Palacios-Ceña, D., Ordás-Bandera, C., Casas-Limón, J., Pérez-Corrales, J., Güeita-Rodríguez, J., Arias-Navalón, J. A., & Cuadrado, M.-L. (2023). Real-world experience of OnabotulinumtoxinA treatment in female patients with chronic migraine: A qualitative study using in-depth interviews. *Annals of Medicine*, 55(2). Scopus.  
<https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2255215>

Raciti, L., Raciti, G., Militi, D., Casella, C., & Calabrò, R. S. (2022). Chronic Migraine: A Narrative Review on the Use of Botulinum Toxin with Clinical Indications and Future Directions. *Journal of Integrative Neuroscience*, 21(5). Scopus. <https://doi.org/10.31083/j.jin2105141>

Silberstein, S. D., Diener, H.-C., Dodick, D. W., Sommer, K., & Lipton, R. B. (2024). Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: An analysis of the pooled Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) randomized controlled trials. *Headache*, 64(7), 838–848. <https://doi.org/10.1111/head.14743>

Simmonds, L., Jamtøy, K. A., Aschehoug, I., Hara, S., Meisingset, T. W., Matharu, M. S., Tronvik, E., & Bratbak, D. F. (2024). Open label experience of repeated OnabotulinumtoxinA injections towards the sphenopalatine ganglion in patients with chronic cluster headache and chronic migraine. *Cephalalgia*, 44(8). Scopus. <https://doi.org/10.1177/03331024241273967>

Stovner, L. J., Hagen, K., Tronvik, E., Bruvik Gravdahl, G., Burstein, R., & Dodick, D. W. (2022). FollowTheSutures: Piloting a new way to administer onabotulinumtoxinA for chronic migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 42(7), 590–597.  
<https://doi.org/10.1177/03331024211067775>



Torrente, A., Alonge, P., Pilati, L., Gagliardo, A., Vassallo, L., Di Stefano, V., Lupica, A., Quartana, I.,

Viticchi, G., Silvestrini, M., Bartolini, M., Camarda, C., & Brighina, F. (2023). Effects of a Single Session of OnabotulinumtoxinA Therapy on Sleep Quality and Psychological Measures: Preliminary Findings in a Population of Chronic Migraineurs. *Toxins*, 15(9). Scopus.  
<https://doi.org/10.3390/toxins15090527>

Torrente, A., Pilati, L., Di Marco, S., Maccora, S., Alonge, P., Vassallo, L., Lupica, A., Coppola, S.,

Camarda, C., Bolognini, N., & Brighina, F. (2023). OnabotulinumtoxinA Modulates Visual Cortical Excitability in Chronic Migraine: Effects of 12-Week Treatment. *Toxins*, 15(1). Scopus.  
<https://doi.org/10.3390/toxins15010023>

Turkel, C. C., Aurora, S., Diener, H.-C., Dodick, D. W., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., & Brin, M. F. (2023).

Treatment of chronic migraine with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, insights, and impact. *Medicine*, 102(S1), e32600. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032600>

Valente, M., Lettieri, C., Russo, V., Janes, F., & Gigli, G. L. (2021). Clinical and neurophysiological effects

of botulinum neurotoxin type a in chronic migraine. *Toxins*, 13(6). Scopus.  
<https://doi.org/10.3390/toxins13060392>

Wilderman, I., Tallarigo, D., & Pugacheva-Zingerman, O. (2021). A Qualitative Study to Explore Patient

Perspectives of Prophylactic Treatment with OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine. *Pain and Therapy*, 10(2), 1523–1536. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00316-2>

Zandieh, A., & Cutrer, F. M. (2022). OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: Is the response dose

dependent? *BMC Neurology*, 22(1), 218. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02742-x>

#### **CONFLICTO DE INTERÉS:**

*Los autores declaran que no existen conflicto de interés posibles*

#### **FINANCIAMIENTO**

*No existió asistencia de financiamiento de parte de pares externos al presente artículo.*

#### **NOTA:**

*El artículo no es producto de una publicación anterior.*

