



Toxina botulínica en migraña: 15 años de experiencia

Botulinum toxin in migraine: 15 years of experience

Dra. Merce Avellanet,^{*,‡} Dra. Esther Pages-Bolibar,^{*,‡}
Dra. Anna Boada-Pladellorens,^{*,‡} Dr. Christian Grillo,^{*,‡} Dra. Elvira Gea^{‡,§}

Palabras clave:

migraña crónica, toxina botulínica, OnabotA, PREEMPT, eficacia, seguridad.

Keywords:

chronic migraine, botulinum toxin, OnabotA, PREEMPT, efficacy, security.

RESUMEN

Introducción: la migraña crónica representa un reto clínico relevante por su alta prevalencia, impacto funcional y limitada respuesta a tratamientos preventivos orales. La toxina botulínica tipo A ha emergido como alternativa validada en migraña crónica refractaria. El objetivo es analizar la eficacia y seguridad de toxina botulínica en migraña crónica refractaria en una cohorte clínica durante 15 años, revisar su mecanismo de acción y perfil terapéutico. **Material y métodos:** estudio de cohorte retrospectivo longitudinal en adultos con migraña crónica refractaria tratados con toxina botulínica según protocolo PREEMPT (155-195 U, 31 puntos, cada 12 semanas). Se evaluaron días de cefalea/mes, intensidad del dolor, uso de medicación sintomática, comorbilidades y efectos adversos. **Resultados:** se evaluaron 57 pacientes (77.2% mujeres), 65% alcanzó una reducción $\geq 50\%$ en días de cefalea. Se observó disminución significativa del uso de triptanes/analgésicos y buena tolerancia, 47% siguió con tratamiento con toxina botulínica, 21% requirió cambio a anticuerpos monoclonales. Los efectos adversos fueron leves y reversibles, 26.3% presentaba patología psiquiátrica asociada. **Conclusiones:** la toxina botulínica tipo A es efectiva y segura en migraña crónica refractaria, con beneficio sostenido y perfil favorable de tolerancia. Su integración en un abordaje multidisciplinar permite optimizar el manejo de la migraña.

ABSTRACT

Introduction: chronic migraine poses a significant clinical challenge due to its high prevalence, functional impact, and limited response to oral preventive therapies. Botulinum toxin type A has emerged as a validated alternative in refractory CM. The aim was to analyze the efficacy and safety of botulinum toxin in refractory chronic migraine over 15 years in a clinical cohort and review its mechanism of action and therapeutic profile. **Material and methods:** retrospective longitudinal cohort study of adult patients with refractory chronic migraine treated with botulinum toxin following the PREEMPT protocol (155-195 U, 31 points, every 12 weeks). Headache days/month, pain intensity, symptomatic medication use, and adverse effects were assessed. **Results:** 57 patients were evaluated (77.2% women), 65% achieved a $\geq 50\%$ reduction in headache days. A significant decrease in triptan/analgesic use and good tolerance were observed, 47% continued treatment with botulinum toxin, 21% required a switch to monoclonal antibodies. Adverse effects were mild and reversible, 26.3% had associated psychiatric conditions. **Conclusions:** type A Botulinum toxin is effective and safe in refractory chronic migraine, providing sustained benefit and a favorable safety profile. Its integration into a multidisciplinary approach optimizes migraine management.

* Servicio de Rehabilitación.
Hospital Nostra Sra. de Meritxell. Escaldes-Engordany, Andorra.
‡ Grupo de Investigación en Ciencias de la Salud y Servicios de Salud. Universitat d'Andorra. Santa Julia de Lòria, Andorra.
§ Servicio de Farmacia. Hospital Nostra Sra. de Meritxell. Escaldes-Engordany, Andorra.

Abreviaturas:

CGRP = Calcitonin Gene-Related Peptide (péptido relacionado con el gen de la calcitonina)
MC = migraña crónica
OnabotA = toxina botulínica tipo A
PREEMPT = Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy

INTRODUCCIÓN

La migraña crónica (MC) afecta a 1-2% de la población global y constituye una de las

principales causas de dolor crónico en España, junto a la artrosis y el dolor lumbar.¹⁻³ La MC se caracteriza por cefalea al menos 15 días al mes, con rasgos migrañosos en al menos ocho de ellos, y un impacto severo en la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes.⁴ Representa un reto clínico y terapéutico por su impacto funcional severo, infradiagnóstico y sobremedicación frecuente. A pesar de la disponibilidad de tratamientos preventivos orales (antidepresivos, betabloqueadores, an-

Recibido: octubre, 2025.
Aceptado: enero, 2026.

Citar como: Avellanet M, Pages-Bolibar E, Boada-Pladellorens A, Grillo C, Gea E. Toxina botulínica en migraña: 15 años de experiencia. Rev Mex Med Fis Rehab. 2025; 37 (3-4): 52-57. <https://dx.doi.org/10.35366/122518>



tiépilépticos), hasta 30% no logra respuesta adecuada o presenta intolerancia, lo que conduce a sobremedicación y cronificación del dolor.^{2,5} La toxina botulínica tipo A (OnabotA) fue aprobada en octubre de 2010 tras los ensayos PREEMPT (*Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*) como tratamiento preventivo para la MC, demostrando eficacia comparada con placebo en la reducción de días de cefalea y uso de medicación aguda, y mejoría en la calidad de vida.⁶⁻⁸ Su mecanismo implica la inhibición de la liberación de acetilcolina y de neurotransmisores implicados en la sensibilización periférica y central del dolor (*calcitonin gene-related peptide* [CGRP], sustancia P, glutamato).⁹

El objetivo de este estudio es analizar los resultados de eficacia de la aplicación de OnabotA como tratamiento preventivo de la MC en una cohorte clínica de pacientes derivados al servicio de rehabilitación durante los 15 años de aprobación de este fármaco para esta indicación. También se evalúa la seguridad del fármaco, revisando su eficacia y seguridad, en MC refractaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: se trata de una cohorte retrospectiva longitudinal. *Población:* se incluyeron personas adultas (mayores de 18 años) con diagnóstico de MC refractaria, derivadas por neurología al servicio de rehabilitación entre noviembre de 2010 y abril de 2025. Se incluyeron por protocolo todos los pacientes de más de 18 años, con diagnóstico de MC según ICHD-3, que hubieran referido falta de respuesta previa a más de tres tratamientos preventivos orales. Los pacientes eran valorados por el médico especialista en rehabilitación y medicina física, remitidos desde neurología.

El protocolo de intervención seguía el esquema PREEMPT, con 155-195 unidades de OnabotA en 31 puntos de regiones frontales, temporales, occipitales y cervicales, con una frecuencia cada tres meses, durante tres ciclos, y posteriormente a demanda según el dolor (*Figura 1*). Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, aunque el tratamiento se encuentra validado en ficha técnica.

Variable principal: se valoraron los días de cefalea al mes. *Variables secundarias:* la intensidad del dolor, el uso de medicación sintomática, incluido el abuso de analgesia, y los posibles efectos adversos.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. Dado el diseño retrospectivo, este estudio se consideró una exención a la sumisión al Comité de Ética. Los datos de los pacientes fueron pseudonimizados.

Fuentes de datos y cohorte: los datos se extrajeron de las historias clínicas electrónicas por parte del médico tratante que tenía la autorización del paciente. Se recogieron datos demográficos y clínicos de los pacientes. La información demográfica incluía edad y sexo. Se extrajeron datos clínicos, como evolución clínica, abuso de fármacos, comorbilidades y efectos secundarios.

Respecto a la eficacia, se consideraron respondedores los pacientes con una reducción de $\geq 50\%$ en días de cefalea. Se valoró también la intensidad del dolor y la necesidad de medicación. Los pacientes no respondedores fueron los que referían una mejoría inferior a 50% de días de cefalea, estaban igual o peor, una vez administradas las tres dosis. Se realizó un análisis estadístico descriptivo.

RESULTADOS

Se trataron 57 pacientes, 13 Hombres y 44 mujeres (77.2%), con un promedio de edad de 50 años. El total de dosis infiltradas fueron 337. La edad media en la primera infiltración en mujeres fue de 49 años (rango 20-80) y en hombres, 52 años (rango 37-70).

Estos 57 sujetos recibieron 337 dosis, nueve pacientes una dosis, cinco pacientes dos dosis, 16 pacientes tres dosis. Cinco están empezando el protocolo. Los 27 restantes han recibido entre cuatro y 27 dosis, con una mediana de 8. De estos 27, 12 han recibido entre 10 y 27 dosis. De los 57 casos, seis (10,5%) han precisado tratamiento con anticuerpos monoclonales, 65% alcanzó una reducción $\geq 50\%$ en días de cefalea.

Se observó disminución significativa del uso de triptanes/analgésicos y muy buena tolerancia con escasos efectos adversos locales (básicamente dolor en sitio de inyección) y reversibles en pocos días. Un solo paciente refirió cervicalgia con sensación de pesadez durante cuatro semanas postinfiltración, aunque este efecto adverso no condicionó que siguiera con infiltraciones debido a la mejoría de la migraña, 47% siguió con tratamiento con OnabotA.

De los 57 casos, 12 (21%) han precisado cambiar de tratamiento preventivo con anticuerpos monoclonales, 26.3% presentaba patología psiquiátrica asociada. Solo cuatro pacientes manifestaron claramente un abuso de analgésicos.

DISCUSIÓN

Los resultados observados en esta cohorte confirman la eficacia y seguridad de OnabotA en la prevención de la MC refractaria, en línea con los hallazgos de los ensayos PREEMPT y con la evidencia posterior.

En estos estudios multicéntricos y controlados con placebo, OnabotA logró una reducción media de -8.4 días de cefalea/mes frente a -6.6 del placebo, junto con disminución del uso de medicación aguda y mejoría de la calidad de vida.^{6,7} Se demostró el posible beneficio en pacientes con MC intratable que no hubieran respondido a al menos tres medicamentos preventivos convencionales. En 2016, la *American Academy of Neurology* actualizó sus pautas de 2008 sobre el uso de la toxina botulínica, incluyendo el tratamiento de la MC, definida como ataques que duran cuatro o más horas durante al menos 15 días al mes durante tres meses.¹⁰

En la revisión *Cochrane* publicada en 2019, incluyendo 28 estudios (n = 4,190) de calidad mixta, el tratamiento con toxina botulínica se mostró eficaz y seguro

comparado con placebo, con una disminución de dos días de dolor al mes (IC95% -2.8 a -1.1, $I^2 = 37\%$) y una disminución de severidad de -2.70 cm (IC95% -3.31 a -2.09, n = 75) en MC.¹¹

La OnabotA actúa escindiendo las proteínas SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment receptor*), que son esenciales para la liberación de neurotransmisores. Después de entrar en las neuronas a través de la endocitosis, la cadena ligera de OnabotA degrada por proteólisis selectivamente proteínas específicas como SNAP-25 (*synaptosomal-associated protein of 25 kDa*) o syntaxina. Esta escisión impide la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica, lo que conduce a la inhibición de la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina o CGRP.^{9,12} Así, el mecanismo de



1. Ficha técnica de BOTOX® 50 U/100 U /200 U polvo para solución inyectable (toxina botulínica tipo A). Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

2. Blumenfeld A et al. (2010). Method of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: a safe, well tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 50(9): 1406-1418.

3. Blumenfeld AM, et al. Headache (2017), Insights into the Functional Anatomy Behind the PREEMPT Injection Paradigm Guidance on Achieving Optimal Outcomes, *Headache*, 57(15), 766-777.

abbvie

Figura 1: Protocolo de infiltración PREEMPT. Cortesía de Abbvie Medical Department.

Tomado de: Ficha técnica de BOTOX® 50 U/100 U /200 U polvo para solución inyectable (toxina botulínica tipo A).

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FichaTecnica_63194.html.pdf

acción de OnabotA implica la inhibición de la liberación de neurotransmisores proinflamatorios (CGRP, sustancia P, glutamato) y modulación del umbral de activación del eje trigémino-vascular, con efecto indirecto sobre la sensibilización central. A nivel periférico, disminuye excitabilidad de nociceptores periféricos (TRPV1, SNAP-25).^{12,13}

El dolor en la MC surge de la activación de las fibras nociceptivas que inervan las meninges y los dermatomas craneales y es consecuencia de la activación trigeminovascular.¹³ El término trigeminovascular abarca los hallazgos inmunohistoquímicos y neuroquímicos asociados con la vía del trigémino a las arterias piales.¹⁴ Durante los ataques de migraña, los aferentes trigeminales liberan CGRP y otras sustancias neuroinflamatorias.^{13,14} De hecho, la infusión de CGRP en humanos desencadena migraña, pero no en sujetos normales.¹⁵ Los niveles de neuropéptido CGRP en sangre aumentan durante el ataque de migraña y se mantienen elevados en pacientes con migrañas frecuentes y MC, normalizándose cuando el tratamiento preventivo con OnabotA es exitoso.^{5,16} La disfunción del sistema trigeminovascular conlleva una sensibilización central y periférica mantenida.^{13-15,17} La respuesta será menor si el paciente desarrolla sensibilización central, por lo que es fundamental el tratamiento precoz de los ataques y el establecimiento de un tratamiento preventivo.¹⁷ Esto justifica su uso en MC refractaria, especialmente en pacientes no respondedores o intolerantes a profilaxis oral.

La evolución de la farmacoterapia en el tratamiento de la migraña ha ido de la mano de la evolución del conocimiento de la enfermedad a nivel fisiopatológico, así como de su impactación en la sociedad, por su alta prevalencia y discapacidad con unos costes sociales elevados.

Este paradigma despierta interés en equipos de investigación y en la industria farmacéutica, que son motores de innovación.

Evolucionamos de fármacos inespecíficos para el tratamiento de la migraña episódica y/o crónica por serendipia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y onabotulinumtoxinaA, a fármacos específicos que actúan en receptores involucrados en el proceso de despliegue de la migraña. En la década de 1920, se desarrollaron los primeros, fueron los fármacos activos frente a receptores 5-HT₁: triptanes, ergotamínicos y recientemente, los ditanes que son activos a 5-HT_{1F}.⁵

A partir de este conocimiento evolucionamos hacia el papel de los péptidos proinflamatorios como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP) en la migraña. Se han desarrollado fármacos bloqueadores de la diana CGRP que están disponibles en el mercado farmacéutico: anticuerpos monoclonales

anti CGRP y los gepantes. En este momento el desarrollo de fármacos anti PACAP está en investigación.

El desarrollo de medicamentos antagonistas de CGRP dio lugar a la aparición de anticuerpos monoclonales anti CGRP de administración subcutánea mensual, aprobados en España desde 2019. Se indican en pacientes con MC que no hayan respondido previamente a tres fármacos preventivos, incluida la OnabotA, y han mostrado excelentes perfiles de seguridad, aceptabilidad y eficacia.¹⁸

Estos dos fármacos preventivos para el tratamiento de la MC, la OnabotA y los anticuerpos monoclonales anti-CGRP, actúan inhibiendo la activación y sensibilización de diferentes clases de nociceptores meníngeos periféricos. Al parecer, la OnabotA inhibe las fibras C, pero no los nociceptores meníngeos de tipo Aδ.¹⁹ En cambio, fremanezumab, un anticuerpo monoclonal anti CGRP inhibe los nociceptores meníngeos finamente mielinizados (Aδ) pero no los no mielinizados (C).²⁰

En nuestra cohorte, 10.5% de pacientes tratados con OnabotA precisó cambiar a anticuerpos monoclonales, aunque no todos lo toleraron. Diversos estudios preclínicos y clínicos sugieren que la OnabotA y los anticuerpos monoclonales anti CGRP tienen efectos sinérgicos dentro del sistema trigeminovascular y la terapia combinada podría ser una alternativa eficaz en pacientes no respondedores.²¹⁻²³

Siguiendo el protocolo PREEMPT, las inyecciones de OnabotA se realizan en 31 puntos fijos con opción a algunos puntos adicionales (*follow the pain*) por lo que la cantidad total de unidades puede variar entre 155 y 195. Las zonas infiltradas son frontal, temporal, occipital, trapecios, cervicales. En nuestros pacientes, la tolerancia fue excelente, limitándose los efectos adversos a molestias locales y cervicalgia leve, en concordancia con la literatura. El abandono se asoció principalmente a falta de respuesta. Los pacientes que han sido tratados durante largos periodos no han presentado efectos secundarios adicionales. Existe evidencia de la eficacia y la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de OnabotA en pacientes tratados periódicamente durante años.²⁴

Aunque los menores de 18 años fueron considerados criterio de exclusión, la experiencia clínica con el uso de OnabotA en niños con espasticidad ha demostrado su perfil de seguridad. En diversos estudios de pacientes pediátricos con MC y/o cefaleas crónicas diarias, el tratamiento preventivo con OnabotA no solo mejoraba el dolor sino la calidad de vida y componentes psicológicos como la ansiedad o la depresión.^{25,26}

Las limitaciones de este estudio se basan fundamentalmente en la naturaleza retrospectiva y ausencia de grupo control. Aunque se podría considerar un posible sesgo de selección, se trata de un estudio en vida real, ya que se

atendían todos los pacientes valorados por los diferentes neurólogos del país.

Respecto a sus fortalezas, aunque el tamaño muestral puede parecer limitado, recoge la proporcionalidad de la población. Asimismo, es de destacar el seguimiento de 15 años, coincidiendo con la aprobación de OnabotA como tratamiento preventivo de la MC.

La integración de OnabotA en un abordaje multidisciplinar (neurología, rehabilitación, atención primaria) optimiza el manejo de la MC, permitiendo identificar precozmente a los candidatos y evitar la cronificación por abuso de medicación aguda.

CONCLUSIONES

OnabotA es un tratamiento efectivo y seguro para la MC refractaria, avalado por evidencia científica robusta y 15 años de experiencia clínica. Su perfil de seguridad favorable y la posibilidad de uso sostenido lo posicionan como opción de elección antes de tratamientos más invasivos o costosos. La adherencia al protocolo PREEMPT y la evaluación rigurosa de no respondedores son claves para maximizar resultados. Futuros estudios deben explorar biomarcadores predictivos de respuesta y estrategias de optimización individualizada.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su especial agradecimiento a la Sra. Cristina García Ferreiro por su ayuda y apoyo en la gestión de los datos y de los pacientes.

REFERENCIAS

1. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (11): 954-976. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3.
2. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin.* 2019; 37 (4): 631-649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001.
3. Navarro-Pérez MP, Marín-Gracia M, Bellosta-Diago E, Santos-Lasaosa S. Epidemiología de la migraña en España y Latinoamérica. *Rev Neurol.* 2020; 71 (3): 110-118. doi: 10.33588/rn.7103.2019266.
4. Goadsby PJ, Evers S. International Classification of Headache Disorders - ICHD-4 *alpha*. *Cephalalgia.* 2020; 40 (9): 887-888. doi: 10.1177/0333102420919098.
5. Belvís R, Irimia P, González N, García-Ull J, Pozo-Rosich P, López-Bravo A et al. Migraine treatment consensus document of the Spanish Society of Neurology (SEN), Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC), Society of Primary Care Medicine (SEMERGEN) and Spanish Association of Migraine and Headache (AEMICE) on migraine treatment. *Med Clin (Barc).* 2024; 163 (4): 208.e1-208.e10. doi: 10.1016/j.medcli.2024.02.006.
6. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010; 50 (6): 921-936. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x.
7. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand.* 2014; 129 (1): 61-70. doi: 10.1111/ane.12171.
8. Albanese A. Clinical guidelines: no more mistaken identities for botulinum neurotoxins. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12 (7): 373-374. doi: 10.1038/nrneurol.2016.86.
9. Ayoub N. Botulinum toxin therapy: a comprehensive review on clinical and pharmacological insights. *J Clin Med.* 2025; 14 (6): 2021. doi: 10.3390/jcm14062021.
10. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS et al. Practice guideline update summary: botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache [RETIRED]: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016; 86 (19): 1818-1826. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560.
11. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives NJ et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open.* 2019; 9 (7): e027953. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027953.
12. Kumar R, Singh BR. Botulinum toxin: a comprehensive review of its molecular architecture and mechanistic action. *Intern J Mol Sci.* 2025; 26 (2): 777. doi: 10.3390/ijms26020777.
13. Baraldi C, Lo Castro F, Ornello R, Sacco S, Pani L, Guerzoni S. OnabotulinumtoxinA: still the present for chronic migraine. *Toxins (Basel).* 2023; 15 (1): 59. doi: 10.3390/toxins15010059.
14. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (8): 795-804. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30185-1.
15. Brennan KC, Pietrobon D. A systems neuroscience approach to migraine. *Neuron.* 2018; 97 (5): 1004-1021. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.029.
16. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Cambor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain.* 2015; 156 (5): 820-824. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000119.
17. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain.* 2018; 22 (2): 216-241. doi: 10.1002/ejp.1140.
18. Yang CP, Zeng BY, Chang CM, Shih PH, Yang CC, Tseng PT et al. Comparative effectiveness and tolerability of the pharmacology of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide and its receptor for the prevention of chronic migraine: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurotherapeutics.* 2021; 18 (4): 2639-2650. doi: 10.1007/s13311-021-01128-0.
19. Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia.* 2014; 34 (11): 853-869. doi: 10.1177/0333102414527648.
20. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, Schain AJ, Noseda R, Stratton J et al. Fremanezumab-A humanized monoclonal anti-CGRP antibody-inhibits thinly myelinated (Aδ) but not unmyelinated

- (C) meningeal nociceptors. *J Neurosci*. 2017; 37 (44): 10587-10596. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2211-17.2017.
21. Pellesi L, Do TP, Ashina H, Ashina M, Burstein R. Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin for migraine prevention: is there a rationale? *Headache*. 2020; 60 (6): 1056-1065. doi: 10.1111/head.13843.
 22. Argyriou AA, Dermitzakis EV, Xiromerisiou G, Vikelis M. OnabotulinumtoxinA add-on to monoclonal anti-CGRP antibodies in treatment-refractory chronic migraine. *Toxins (Basel)*. 2022; 14 (12): 847. doi: 10.3390/toxins14120847.
 23. Corasaniti MT, Lawrence GW, Bagetta G, Iannacchero R, Tarsitano A, Monteleone A et al. Combination of anti-CGRP/CGRP-R mAbs with onabotulinumtoxin A as a novel therapeutic approach for refractory chronic migraine: a retrospective study of real-world clinical evidence and a protocol for a double-blind, randomized clinical trial to establish the efficacy and safety. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1296577. doi: 10.3389/fphar.2023.1296577.
 24. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack-Adams A. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain*. 2018; 19 (1): 13. doi: 10.1186/s10194-018-0840-8.
 25. Akbar A, Ford J, Tripathi S. The use of botulinum toxin type A in medically refractory pediatric patients with chronic daily headaches and its impact on the quality of life. *J Child Neurol*. 2024; 39 (1-2): 55-60. doi: 10.1177/08830738241227061.
 26. Santana L, Liu C. Experience of botulinum toxin A injections for chronic migraine headaches in a pediatric chronic pain clinic. *J*

Pediatr Pharmacol Ther. 2021; 26 (2): 151-156. doi: 10.5863/1551-6776-26.2.151.

Consideraciones éticas: es un estudio observacional retrospectivo que no precisa de aprobación de comité ético. Los datos de los participantes se pseudoanonimizaron y sólo se utilizaron aquellos que constituyen las variables del estudio. Se cumple con la ley de protección de datos vigente. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes del tratamiento.

Financiación: la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses: los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Correspondencia:

Dra. Merce Avellanet

Hospital Nostra Sra. de Meritxell,
Servicio de Rehabilitación, Fiter i Rossell 1-13,
Escaldes-Engordany, AD700, Andorra.

E-mail: mavellanet@saas.ad