



Inteligencia artificial en migraña y otras cefaleas

Artificial intelligence in migraine and other headaches

Sonia Quintas*, Alicia González-Martínez y Ana B. Gago-Veiga

Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de la Princesa e Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España

Resumen

La inteligencia artificial (IA) puede ser de gran utilidad en el diagnóstico de los distintos tipos de cefalea gracias a herramientas automatizadas basadas en los actuales criterios diagnósticos que faciliten el cribado de los pacientes hacia niveles de atención médica más o menos especializada. La IA también puede facilitar la detección precoz de las crisis de dolor mediante su uso combinado con dispositivos portátiles. Por último, la IA permite detectar factores predictores de respuesta a tratamientos al identificar patrones y correlaciones. Todo ello hace de la IA una herramienta prometedora y útil para mejorar la atención médica y la calidad de vida de los pacientes con cefalea de forma complementaria al método clínico clásico.

Palabras clave: Cefalea. Migraña. Inteligencia artificial. Aprendizaje automático.

Abstract

Artificial Intelligence (AI) can be highly useful in diagnosing different types of headaches through automated tools based on current diagnostic criteria. It can also facilitate patient screening, directing them towards more or less specialized levels of medical care. Additionally, AI can aid in the early detection of pain attacks through the use of wearable devices. Furthermore, AI's ability to identify patterns and correlations enables the detection of predictors of treatment response. All of this makes AI a promising and valuable tool for improving healthcare and the quality of life of patients with headaches, always in conjunction with the classical clinical method.

Keywords: Headache. Migraine. Artificial intelligence. Machine-learning.

***Autora de correspondencia:**
Sonia Quintas
E-mail: sonia.qg@gmail.com

Fecha de recepción: 18-07-2023
Fecha de aceptación: 25-07-2023
DOI: 10.24875/KRANION.M23000063

Disponible en internet: 23-11-2023
Kranion. 2023;18:133-8
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

El uso de la inteligencia artificial (IA) es ya una realidad en muchas enfermedades, y el estudio y tratamiento de las cefaleas no son una excepción. La alta prevalencia de las cefaleas y el estigma que las acompaña en muchas ocasiones representan una oportunidad para que las herramientas digitales atiendan a grandes poblaciones de pacientes que además pueden no sentirse cómodos buscando la atención médica adecuada y necesaria para su dolor¹. Entre los principales usos más estudiados hasta el momento se encuentran: el diagnóstico diferencial de las distintas entidades, la detección precoz o predicción de las crisis de dolor y la predicción de la respuesta terapéutica (Tabla 1).

INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA CEFALEA

El diagnóstico de la cefalea es fundamentalmente clínico, basado en la anamnesis. Se puede considerar complejo en la medida en que se basa fundamentalmente en síntomas y signos clínicos que han de ser frecuentes

mente descubiertos mediante anamnesis dirigida. Dada la complejidad y heterogeneidad de las distintas cefaleas, los síntomas que ocurren antes, durante y después de las crisis de dolor pueden ser descritos de distintas formas por cada paciente⁵. Además, el *gold standard* actual para su diagnóstico, los criterios de la tercera edición de la clasificación internacional de cefaleas (CIC-3), son útiles para el diagnóstico de los cuadros típicos, pero para dolores atípicos es a menudo el enfoque subjetivo del médico especialista y su experiencia lo que define el mejor diagnóstico²². Pese a ello, las distintas técnicas de IA están ganando terreno en la época de telemedicina actual, ya que pueden ahorrar el tiempo que normalmente se dedica a una entrevista médica, a la vez que mejoran la precisión diagnóstica²³.

Aplicabilidad de la IA en el diagnóstico clínico de la cefalea

Un buen sistema de diagnóstico automatizado en cefaleas debería ser capaz, al menos, de diferenciar las distintas cefaleas primarias, reconocer el uso excesivo de medicación y detectar características de riesgo de una peor evolución de la enfermedad²⁴.

TABLA 1. Principales aplicaciones de la inteligencia artificial en el campo de las cefaleas

Aplicaciones	Principales resultados hasta la fecha
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> – Existe una alta concordancia en el diagnóstico de migraña mediante entrevistas clínicas virtuales frente a la entrevista clínica real² – Las aplicaciones móviles con registro en tiempo real de características clínicas han definido 4 tipos diferentes de crisis de dolor en migraña³ – Algunos aspectos del lenguaje pueden diferenciar la fase interictal de la premonitoria de la crisis de migraña⁴ – El procesamiento del lenguaje natural y los algoritmos de aprendizaje automático permiten diferenciar pacientes con cefalea en racimos y migraña según los términos utilizados para describir su dolor⁵ – Las técnicas de IA pueden detectar asociaciones en factores desencadenantes y características sociodemográficas de la cefalea por uso excesivo de medicación⁶
Pruebas complementarias	<ul style="list-style-type: none"> – La resonancia magnética estructural y funcional combinada con IA puede clasificar a pacientes con migraña con alta precisión⁷⁻¹⁰ – El estudio del conectoma utilizando IA permite identificar marcadores de migraña y diferenciarla de otras enfermedades que cursan con dolor crónico¹¹ – El electroencefalograma y la magnetoencefalografía pueden servir como biomarcadores para diferenciar migraña con y sin aura^{12,13}
Predicción de crisis de migraña	<ul style="list-style-type: none"> – Los modelos de IA pueden predecir con alta precisión la fase de dolor en migraña si se combinan con dispositivos portátiles para el registro de variables biométricas en tiempo real¹⁴⁻¹⁶ – Las aplicaciones móviles han permitido recopilar grandes cantidades de datos clínicos y no clínicos (p. ej., tiempo atmosférico) que facilitan la predicción de crisis de migraña¹⁷ – El electroencefalograma en estado de reposo puede ayudar en la detección de fases preictales de la migraña¹⁸
Predicción de respuesta a fármacos	<ul style="list-style-type: none"> – La IA aplicada a datos clínicos y de neuroimagen puede predecir respuesta terapéutica en migraña y cefalea en racimos¹⁹⁻²¹

IA: inteligencia artificial.

Una revisión sistemática reciente que incluye los 41 estudios realizados hasta junio de 2021 que habían evaluado herramientas computarizadas/automáticas para el diagnóstico de migraña encontró que el 60% de estas herramientas se desarrollaron con base en los criterios de la CIC-3, la mitad fueron autoadministrados y más del 80% utilizaron entrevistas clínicas presenciales como método comparativo. La mediana de precisión diagnóstica fue del 89%, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 90%, si bien en el 95% de los estudios no existió un muestreo aleatorizado de los pacientes¹.

Migraña

La concordancia entre el diagnóstico *online*, autoadministrado y basado en un motor de diagnóstico computacional y una entrevista semiestructurada clínica podría ser excelente a la hora de diagnosticar migraña y probable migraña, con unas tasas de especificidad y de valor predictivo positivo cercanas al 90%².

Las técnicas de IA también permiten analizar el lenguaje espontáneo del paciente con migraña. Es posible clasificar pacientes con migraña frente a pacientes con cefalea en racimos de acuerdo con los términos utilizados durante la descripción espontánea de su dolor con técnicas de procesamiento del lenguaje natural y algoritmos de aprendizaje automático⁵. También se ha evidenciado la existencia de una alteración en la velocidad del habla, la duración de la fonación y/o la precisión de la articulación entre la fase interictal y la fase premonitoria de la crisis de migraña en casi la mitad de los pacientes con migraña sin aura⁴.

Otra posible utilidad de las técnicas de IA en el manejo diagnóstico de la migraña sería identificar a aquellos pacientes con una cefalea de mayor gravedad, al poder incluir en los algoritmos de aprendizaje automático variables tradicionalmente no relacionadas con el dolor²⁵.

Recientemente, el uso de una aplicación móvil con registro en tiempo real de las características clínicas del dolor ha permitido clasificar la fase de dolor de la crisis de migraña en cuatro tipos³.

Otras cefaleas primarias

En 2007, el sistema CHAT surgió como un programa de ordenador útil y experto en el diagnóstico de las cefaleas primarias y de la cefalea por uso excesivo de medicación analgésica. Como principal limitación, esta técnica mostró que era necesario que el paciente fuera preciso en sus respuestas, siendo más probable que una entrevista personal obtenga este tipo de respuestas. Además, el programa no permitía generar un diagnóstico con más de un tipo de dolor. Por ello se propuso que su principal utilidad era como método de cribado antes de la entrevista médica²⁴.

La evolución de la tecnología de los últimos años y su combinación con aplicaciones móviles, aplicaciones

web y técnicas de aprendizaje automático ha permitido mejorar la fiabilidad de este tipo de sistemas. En la era en la que la mayor parte de los pacientes tienen acceso inmediato a un teléfono inteligente con red de internet se puede facilitar el registro de las crisis de dolor y de la medicación utilizada en cualquier momento y lugar²².

La viabilidad de las técnicas de IA en el desarrollo de estrategias de clasificación automatizada en las cefaleas primarias está siendo continuamente analizada, sin ser capaces de reemplazar el diagnóstico médico en muchos de los casos. Sin embargo, es posible que estas técnicas detecten características diferenciales de los tipos de dolor, no recogidos en la actual clasificación, como son el modo de inicio, las características demográficas y la calidad del dolor²⁶.

Los algoritmos artificiales de clasificación inmunes pueden aumentar la precisión diagnóstica de los sistemas clásicos de IA hasta un 95-99% a expensas de una pérdida de especificidad por la baja representación de las cefaleas más inhabituales²⁷.

Los sistemas de diagnóstico basados en IA pueden ser especialmente útiles en la consulta de los médicos de atención primaria, que deben clasificar diferentes enfermedades, estableciendo grados de certeza y de posible gravedad según una serie de signos y síntomas. Este tipo de abordaje es similar al usado por muchos de los métodos de aprendizaje automático, cuya precisión diagnóstica podría ser algo superior a la de los médicos no especialistas²⁸. Estos modelos de diagnóstico se han ensayado con datos de hasta 4.000 pacientes y resultados satisfactorios²³.

Cefalea por uso excesivo de medicación analgésica

La cefalea por uso excesivo de medicación analgésica (CUEM) resulta una entidad especialmente atractiva en el contexto de la medicina predictiva, ya que muchos de sus factores desencadenantes (exposición a fármacos, estilo de vida, características sociodemográficas) son rutinariamente recogidos en las historias clínicas electrónicas. Las técnicas de aprendizaje automático, en especial si se combinan con vectores de soporte y optimización aleatoria, permiten una ponderación de la importancia relativa de los diferentes atributos y detectar asociaciones más generales y poco analizadas hasta el momento⁶.

Aplicabilidad de la IA en el diagnóstico mediante pruebas complementarias en migraña

Resonancia magnética estructural y funcional

El primer estudio que mostró la posible utilidad de la resonancia magnética estructural en la clasificación de controles sanos y pacientes con migraña episódica y

crónica data de 2015. En él se utilizaron métodos de clasificación cruzada secuencial con clasificadores que contenían varias medidas estructurales del polo temporal, la corteza cingulada anterior, el lóbulo temporal superior, la corteza entorinal, la circunvolución frontal orbital medial y la *pars triangularis*⁷.

Estudios posteriores han tratado de mejorar la posibilidad de clasificar pacientes con migraña al aunar técnicas como el tensor de difusión (DTI) y pruebas psicológicas junto con técnicas de aprendizaje automático. Se obtendría un 93% de precisión con tres clasificadores que contendrían las siete características más importantes de las imágenes DTI y datos relacionados con la emoción y cognición⁸.

La conectividad funcional en reposo de las regiones temporal media derecha, insular posterior, cingulada media, prefrontal ventromedial izquierda y amigdalar bilateral podría ser otro marcador diferenciador del cerebro con migraña del cerebro sano con una precisión algo superior al 86%. Esta diferencia sería mayor en pacientes con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad⁹. Otras técnicas de IA, como *Inception*, aumentarían la precisión de la resonancia magnética funcional en estado de reposo hasta casi el 99% para el diagnóstico de pacientes con migraña¹⁰.

Es precisamente el estudio del conectoma, entendido como el estudio de las redes o los sistemas cerebrales y no de las estructuras cerebrales individuales, el que se ha ido posicionando como la parte más importante en la fisiopatología de la migraña. Un estudio multínivel que utilizó un enfoque de aprendizaje automático y de conectividad funcional en estado de reposo de todo el cerebro permitió identificar un marcador neuronal con conectividad funcional anormal dentro de varias redes que permitía discriminar a los pacientes con migraña con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 89%, incluso frente a otros trastornos que cursan con dolor crónico (fibromialgia y dolor lumbar crónico)¹¹.

Aún más recientemente, la combinación de la espectroscopia funcional cercana al infrarrojo con el aprendizaje automático habría demostrado poder diferenciar con una alta sensibilidad y especificidad a los pacientes con migraña crónica de aquellos con CUEM y de controles sanos gracias a los cambios en la hemoglobina de la corteza prefrontal durante una tarea de aritmética²⁹.

Electroencefalografía

Un estudio realizado durante el estado de reposo con electroencefalografía ha mostrado que una métrica de conectividad funcional de los datos electroencefalográficos podría servir como biomarcador para diferenciar entre migraña con y sin aura con una precisión del 84,62%¹².

Magnetoencefalografía

En comparación con la electroencefalografía convencional, la magnetoencefalografía es superior a la hora de localizar y medir la actividad cortical. Esto ha permitido estudiar la participación de redes corticales superiores multisensoriales en el procesamiento del dolor. Un estudio con datos magnetoencefalográficos en estado de reposo que incluyó a 135 pacientes con migraña (100 migraña crónica y 35 migraña episódica), 70 controles sanos y 35 pacientes con fibromialgia, observó diferencias en las interacciones funcionales en las redes sensitivomotoras y por defecto en los pacientes con migraña crónica frente a controles sanos y migraña episódica con una precisión del 86,8 y el 94,5%, respectivamente¹³.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA PREDICCIÓN DE CRISIS DE MIGRAÑA

En muchos pacientes, la aparente impredecibilidad de las crisis de dolor conlleva síntomas de ansiedad, con mayor deterioro funcional. La estrategia actual de los tratamientos sintomáticos es su toma precoz una vez iniciado el dolor. El 67,6% de los pacientes son capaces de predecir al menos una crisis de dolor, pero solo algo más de un tercio de ellos pueden ser considerados buenos predictores (detección de más del 50% de las crisis)³⁰.

Poder predecir la fase de dolor ha cobrado especial importancia en los últimos años. Así, los factores desencadenantes, los síntomas premonitorios y los cambios fisiológicos que ocurren en la fase premonitoria pueden usarse en modelos predictivos de ataques. El aprendizaje automático es una opción prometedora para tales análisis predictivos, más en su uso combinado con dispositivos portátiles capaces de detectar variables biométricas en tiempo real¹⁴.

La aplicación de modelos de predicción personalizados que utilizaban memoria a corto plazo de redes neuronales artificiales recurrentes a los datos obtenidos de estos registros ha sido capaz de generar un algoritmo de predicción de la fase de dolor preciso en el 95% de las crisis^{15,16} (Fig. 1). El inconveniente de este tipo de modelos es la necesidad de usar el dispositivo a lo largo de todo el día, ya que el registro exclusivamente nocturno reduce las tasas de predicción al 84%³¹.

La pandemia por COVID-19 supuso un auge en la telemedicina y en el uso de aplicaciones móviles, también para el registro de las crisis de dolor en los usuarios con migraña. Este tipo de aplicaciones pueden incluir información meteorológica, tradicionalmente referida como un factor desencadenante importante en las crisis de migraña¹⁷. Así, se habría encontrado que la presión barométrica baja, los cambios de presión barométrica, la humedad más alta y la lluvia se asociaron con un mayor número de casos de dolor de cabeza en datos recogidos de 4.375 usuarios.

Algunas pruebas complementarias también podrían contribuir a la detección de las fases preictales. Este es

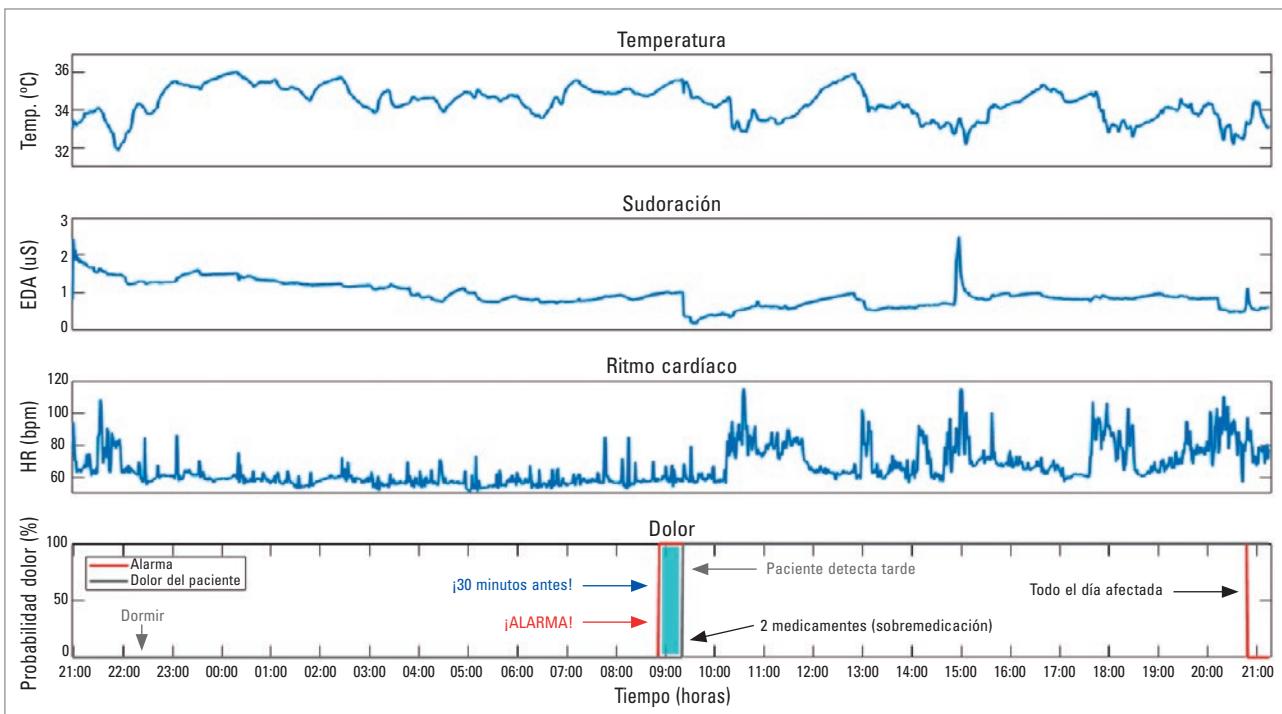


FIGURA 1. Representación del registro de diferentes variables biométricas con un dispositivo portátil. Registro inferior, zona central (dolor): se ejemplifica la posibilidad de detectar y avisar de la fase de dolor (línea roja) antes de la toma habitual de medicación (línea gris).

el caso del electroencefalograma del estado de reposo, que podría detectar cambios dinámicos de la conectividad efectiva en las redes frontocentral y centroposterior¹⁸, con una mejora o «normalización» de la complejidad del electroencefalograma frontal durante la fase preictal en comparación con la fase interictal³².

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA PREDICCIÓN DE RESPUESTA A FÁRMACOS

En los últimos años, dadas la mejora en el diagnóstico y la aparición de nuevos fármacos, ha aumentado la necesidad de tener marcadores fiables de respuesta a los tratamientos que faciliten las políticas de financiación por los sistemas de salud. La IA se postula como una herramienta útil para obtener información y establecer planes de tratamiento personalizados con base en análisis de subgrupos y de efectividad comparativa.

Migraña

Los resultados de efectividad en cefaleas, al igual que ocurre en otras enfermedades que cursan con dolor crónico o en los trastornos del estado de ánimo, son a menudo catalogados como «suaves» en la medida que son, de alguna manera, predominantemente subjetivos. A pesar de ello, en migraña se ha podido demostrar que la IA aplicada a datos no estructurados puede identificar y

simplificar características predictivas de respuesta terapéutica en la práctica clínica real¹⁹.

Recientemente, se ha obtenido un modelo predictivo de respuesta a anticuerpos anti-CGRP a los 6, 9 y 12 meses con datos de días de dolor de cabeza al mes, días de migraña al mes y puntuación en la escala HIT-6, con una precisión medida por F1 score de 0,7-0,97²⁰.

Cefalea en racimos

En otras cefaleas, la aplicabilidad de modelos de IA en la predicción de respuesta terapéutica ha sido menos estudiada, si bien han surgido unos primeros modelos que combinan datos clínicos y de neuroimagen para predecir la respuesta a verapamilo en pacientes con cefalea en racimos, aunque con datos de precisión algo más modestos que en el caso de la migraña²¹.

CONCLUSIONES

La gran prevalencia de las cefaleas las convierte en un grupo de enfermedades muy atractivo para la IA y sus aplicaciones. En la última década, diferentes grupos de trabajo han tratado de mostrar la utilidad de estas herramientas, si bien la interpretación de estos resultados, a menudo opacos en la metodología y aplicados a pequeñas muestras de pacientes, debe interpretarse con cautela. Un diagnóstico precoz y más preciso de las distintas entidades permitirá reducir el tiempo hasta el diagnóstico, instaurar tratamientos efectivos de forma precoz y mejorar

los algoritmos de derivación a los distintos niveles de atención especializada. Y, todo ello, en aras de un futuro de medicina personalizada con una «firma cerebral» específica de cada paciente con cefalea.

FINANCIACIÓN

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

CONFLICTO DE INTERESES

Sonia Quintas ha recibido honorarios como ponente de Novartis, Lilly y Exeltis.

Alicia González Martínez ha recibido honorarios como ponente de TEVA.

Ana Beatriz Gago Veiga ha recibido honorarios como ponente o consultora de Novartis, Ei-Lilly, TEVA, Lundeck, Pfizer, Exeltis, Allergan-Abbvie y Almirall.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Las autoras declaran que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Las autoras declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Las autoras declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos

Las autoras declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni en la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la European Union (ESF+) por la beca Río Hortega (CM21/00178) a A.G.M. y al ISCIII por el proyecto PMP 222/00158.

BIBLIOGRAFÍA

1. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Computerized migraine diagnostic tools: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223211065236.
2. Cowan RP, Rapoport AM, Blythe J, Rothrock J, Knievel K, Peretz AM, et al. Diagnostic accuracy of an artificial intelligence online engine in migraine: A multi-center study. *Headache* 2022;62(7):870-82.
3. Galvez-Goicurla J, Pagan J, Gago-Veiga AB, Moya JM, Ayala JL. Cluster-Then-Classify Methodology for the identification of pain episodes in chronic diseases. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2022;26(5):2339-50.
4. Schwedt TJ, Pepinski J, Garcia-Filion P, Berisha V. Altered speech with migraine attacks: A prospective, longitudinal study of episodic migraine without aura. *Cephalgial Int J Headache.* 2019;39(6):722-31.
5. Vandenbussche N, van Hee C, Hoste V, Paemeleire K. Using natural language processing to automatically classify written self-reported narratives by patients with migraine or cluster headache. *J Headache Pain.* 2022;23(1):129.
6. Ferroni P, Zanzotto FM, Scarpato N, Spila A, Fofi L, Eggo G, et al. Machine learning approach to predict medication overuse in migraine patients. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:1487-96.
7. Schwedt TJ, Chong CD, Wu T, Gaw N, Fu Y, Li J. Accurate classification of chronic migraine via brain magnetic resonance imaging. *Headache J Head Face Pain.* 2015;55(6):762-77.
8. Garcia-Chimeno Y, Garcia-Zapirain B, Gomez-Beldarrain M, Fernandez-Ruanova B, Garcia-Monco JC. Automatic migraine classification via feature selection committee and machine learning techniques over imaging and questionnaire data. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017;17(1):38.
9. Chong CD, Gaw N, Fu Y, Li J, Wu T, Schwedt TJ. Migraine classification using magnetic resonance imaging resting-state functional connectivity data. *Cephalgia.* 2017;37(9):828-44.
10. Yang H, Zhang J, Liu Q, Wang Y. Multimodal MRI-based classification of migraine: using deep learning convolutional neural network. *Biomed Eng OnLine.* 2018;17(1):138.
11. Tu Y, Zeng F, Lan L, Li Z, Maleki N, Liu B, et al. An fMRI-based neural marker for migraine without aura. *Neurology.* 2020;94(7):e41-51.
12. Frid A, Shor M, Shifrin A, Yarnitsky D, Granovsky Y. A biomarker for discriminating between migraine with and without aura: Machine learning on functional connectivity on resting-state EEGs. *Ann Biomed Eng.* 2020;48(1):403-12.
13. Hsiao FJ, Chen WT, Pan LLH, Liu HY, Wang YF, Chen SP, et al. Resting-state magnetoencephalographic oscillatory connectivity to identify patients with chronic migraine using machine learning. *J Headache Pain.* 2022;23(1):130.
14. Stubberud A, Ingvaldsen SH, Brenner E, Winnberg I, Olsen A, Gravdahl GB, et al. Forecasting migraine with machine learning based on mobile phone diary and wearable data. *Cephalgia.* 2023;43(5):033310242311692.
15. González Martínez A, Gálvez-Goicuría J, Pagán J, Quintas S, Vieira Campos A, Ramíro CA, et al. 17593 - Predicción de una crisis de migraña utilizando variables hemodinámicas registradas en tiempo real mediante dispositivos portátiles de muñeca. *Neuro Perspect.* 2022;2(Espec Cong 1):20.
16. Pagán J, de Orbe MI, Gago A, Sobrado M, Risco-Martín JL, Mora JV, et al. Robust and accurate modeling approaches for migraine per-patient prediction from ambulatory data. *Sensors (Basel).* 2015;15(7):15419-42.
17. Katsuki M, Tatsumoto M, Kimoto K, Iiyama T, Tajima M, Munakata T, et al. Investigating the effects of weather on headache occurrence using a smartphone application and artificial intelligence: A retrospective observational cross-sectional study. *Headache J Head Face Pain.* 2023;63(5):585-600.
18. Cao Z, Lin CT, Chuang CH, Lai KL, Yang AC, Fuh JL, et al. Resting-state EEG power and coherence vary between migraine phases. *J Headache Pain.* 2016;17(1):102.
19. Hindyel NA, Riskin D, Alexander K, Cady R, Kymes S. Development and validation of a novel model for characterizing migraine outcomes within real-world data. *J Headache Pain.* 2022;23(1):124.
20. González Martínez A, Pagán J, Sanz-García A, García-Azorín D, Rodríguez-Vico JS, Jaimes A, et al. Machine-learning-based approach for predicting response to anti-calitonin gene-related peptide (CGRP) receptor or ligand antibody treatment in patients with migraine: A multicenter Spanish study. *Eur J Neurol.* 2022;29(10):3102-11.
21. Tso AR, Brudfors M, Danno D, Grangeon L, Cheema S, Matharu M, et al. Machine phenotyping of cluster headache and its response to verapamil. *Brain.* 2021;144(2):655-64.
22. Vandewiele G, De Backere F, Lannoye K, van den Berghe M, Janssens O, van Hoecke S, et al. A decision support system to follow up and diagnose primary headache patients using semantically enriched data. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2018;18(1):98.
23. Katsuki M, Shimazu T, Kikui S, Danno D, Miyahara J, Takeshima R, et al. Developing an artificial intelligence-based headache diagnostic model and its utility for non-specialists' diagnostic accuracy. *Cephalgia.* 2023;43(5):033310242311569.
24. Maizels M, Wolfe WJ. An expert system for headache diagnosis: the Computerized Headache Assessment tool (CHAT). *Headache.* 2008;48(1):72-8.
25. Pérez-Benito FJ, Conejero JA, Sáez C, García-Gómez JM, Navarro-Pardo E, Florencio LL, et al. Subgrouping factors influencing migraine intensity in women: A semi-automatic methodology based on machine learning and information geometry. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* 2020;20(3):297-309.
26. Kwon J, Lee H, Cho S, Chung CS, Lee MJ, Park H. Machine learning-based automated classification of headache disorders using patient-reported questionnaires. *Sci Rep.* 2020;10(1):14062.
27. Çelik U, Yurtay N, Koç ER, Tepe N, Güllüoğlu H, Ertaş M. Diagnostic accuracy comparison of artificial immune algorithms for primary headaches. *Comput Math Methods Med.* 2015;2015:1-8.
28. Ellertsson S, Loftsson H, Sigurdsson EL. Artificial intelligence in the GPs office: a retrospective study on diagnostic accuracy. *Scand J Prim Health Care.* 2021;39(4):448-58.
29. Chen WT, Hsieh CY, Liu YH, Cheong PL, Wang YM, Sun CW. Migraine classification by machine learning with functional near-infrared spectroscopy during the mental arithmetic task. *Sci Rep.* 2022;12(1):14590.
30. Gago-Veiga A, Pagán J, Henares K, Heredia P, González-García N, De Orbe MI, et al. To what extent are patients with migraine able to predict attacks? *J Pain Res.* 2018;11:2083-94.
31. Siirtola P, Koskimäki H, Mönttinen H, Röning J. Using sleep time data from wearable sensors for early detection of migraine attacks. *Sensors.* 2018;18(5):1374.
32. Cao Z, Lai KL, Lin CT, Chuang CH, Chou CC, Wang SJ. Exploring resting-state EEG complexity before migraine attacks. *Cephalgia.* 2018;38(7):1296-306.