LA PREDICCIÓN DE LA MIGRAÑA

Análisis de la capacidad predictiva de los pacientes y de un nuevo sistema de monitorización multivariable

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

Ana Beatriz Gago Veiga

DIRIGIDA POR:

Dr. José Aurelio Vivancos Mora
Dra. Mónica Sobrado Sanz

Universidad Autónoma de Madrid
Departamento de Medicina

Madrid, 2018

Universidad Autónoma de Madrid
Departamento de Medicina

La predicción de la migraña

Análisis de la capacidad predictiva de los pacientes y de un nuevo sistema de monitorización multivariable

Tesis doctoral

Ana Beatriz Gago Veiga

Madrid, 2018

La predicción de la migraña

Análisis de la capacidad predictiva de los pacientes y de un nuevo sistema de monitorización multivariable

Tesis presentada por Ana Beatriz Gago Veiga para la obtención del Grado de Doctor en Medicina

Madrid, 2018

Directores de tesis

Dr. José Aurelio Vivancos Mora
Dra. Mónica Sobrado Sanz

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de la Princesa

A mis pilares más importantes,
mis padres, mi marido y mi hijo

Agradecimientos

En primer lugar, a mis directores de tesis, el Dr. José Vivancos y la Dra. Mónica Sobrado, por su valiosas aportaciones, apoyándome constantemente; sin duda, ambos serán siempre unos grandes referentes para mi. A mis compañeros de estudio, al incansable Dr. Josué Pagán, al Dr. José Luis Ayala y al Dr. José Luis Risco porque con ellos descubrí que se aprende mucho más trabajando desde diferentes perspectivas.

A mis compañeros de trabajo, en especial a la Dra. María Teresa Carreras, por enseñarme que trabajar puede ser todo un placer si es en buena compañía.

A mis compañeros "*Cefalólogos*", porque es un orgullo dedicarse a la Cefalea en España gracias a vosotros.

A mis pacientes, por cada día enseñarme lo mejor de mi profesión, porque un "muchas gracias, doctora", compensa todo el esfuerzo.

A mis amigos, porque estoy segura que me he quedado con lo mejor de cada etapa. Aunque algunos estéis lejos, gracias por estar siempre tan cerca. En especial a mis casi hermanas, Cris, Roci, Nati y Sasi.

A mi familia, a los Gagos, a los Veiga, y a los Rodríguez, por saber que estamos ahí, los unos para los otros, incondicionalmente.

Y a Pedro, mi marido, por hacerme crecer cada día y a Jorge, mi hijo, por enseñarme todo lo que significa la palabra "mamá". Sois el regalo más bonito que me ha dado la vida.

Resumen

Introducción: La migraña es una patología crónica con una alta prevalencia en nuestra sociedad. El dolor de cabeza aunque generalmente es la fase principal y más incapacitante para el paciente, no es la única. La fase premonitoria es aquella que antecede al dolor en una crisis de migraña, en ella se presentan los síntomas premonitorios; no siempre reconocidos por los pacientes. A diferencia del aura, fase justo anterior al dolor y de menor duración, que cursa con síntomas neurológicos principalmente visuales; aquí los síntomas abarcan una esfera mucho más amplia: cambios anímicos, cognitivos, alteraciones del sueño, cambios en la temperatura corporal, gastro-intestinales; entre otros. Algunos de estos síntomas implican una disfunción del sistema autónomo en el paciente con migraña.

El uso de tratamientos en esta etapa puede evitar la fase dolor hasta en dos tercios de los pacientes, aunque para ello es preciso que exista una correcta predicción del inicio del dolor.

Hipótesis y objetivos: Este trabajo evalúa, en una consulta especializada para el paciente que sufre de migraña, las siguientes hipótesis: El paciente con migraña tiene una baja capacidad de predicción del dolor a través de la identificación de los síntomas premonitorios, no existiendo un perfil de paciente con mayor capacidad de predicción basándonos en sus variables socio-demográficas, reserva cognitiva y características de su migraña.

Si se confirma nuestra hipótesis principal de investigación, planteamos como hipótesis secundaria que es posible predecir el dolor de la migraña a través de un conjunto de variables fisiológicas, monitorizadas de una manera continua con un dispositivo portable, de forma ambulatoria y con algoritmos de predicción.

Nuestros objetivos específicos son:

– Estudio de síntomas premonitorios: Analizar la prevalencia de los síntomas premonitorios y cuáles son los más frecuentes en una población de pacientes con migraña, con y sin aura, mediante el registro de éstos en un diario electrónico utilizando una aplicación en un dispositivo móvil de forma ambulatoria tras una formación específica. Demostrar la capacidad de predicción del dolor del paciente con migraña a través del reconocimiento de sus síntomas premonitorios. Evaluar el perfil específico del paciente que presente una mayor capacidad de predicción, mediante el estudio de sus variables socio-demográficas, reserva cognitiva y/o características de su migraña. Describir la capacidad de predicción del síntoma premonitorio en sí.

– Estudio de monitorización ambulatoria de variables fisiológicas: Demostrar que es posible la predicción del inicio del dolor en una crisis de migraña, a través de la monitorización ambulatoria y no invasiva de variables fisiológicas (frecuencia cardíaca, sudoración, saturación de O2 y temperatura) implementando un algoritmo de predicción. Y si es posible predecir una crisis sintomática a partir de dicho algoritmo, entonces: comparar la eficacia del modelo generado a partir de un paciente en otro paciente distinto.

Metodología: Este trabajo comprende dos estudios de investigación relacionados entre sí pero bien diferenciados metodológicamente.

– Estudio de síntomas premonitorios: Estudio observacional y prospectivo. Se incluyeron pacientes con migraña con y sin aura, registrándose sus características basales (socio-demográficas, reserva cognitiva, años de enfermedad, antecedentes familiares, comorbilidad). Tras una visita basal, donde se realizaba una formación específica del estudio, posteriormente durante un periodo de seguimiento de 2 meses, mediante el uso de una aplicación móvil, el paciente debía marcar cuando creía estar ante un síntoma premonitorio y posteriormente marcar el inicio del dolor si éste ocurría. Al finalizar una crisis de migraña,

debía completar un formulario con las características de la misma (incluyendo presencia de síntomas premonitorios no identificados a priori).

– Estudio de monitorización ambulatoria de variables fisiológicas: Estudio piloto de concepto, prospectivo y observacional. Se incluyeron pacientes con migraña con y sin aura registrándose sus características basales. Durante un periodo de seguimiento mínimo de un mes, debían llevar un sistema de monitorización ambulatoria no invasivo que registraba distintas variables fisiológicas (frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, sudoración y temperatura) y a su vez, mediante el uso de una aplicación móvil el paciente debía marcar inicio / fin de aura y/o dolor.

Resultados:

– Estudio de síntomas premonitorios: Se seleccionaron inicialmente 50 pacientes. Fueron incluidos en el análisis final 34 pacientes. Se registraron un total de 229 crisis de migraña, de éstas, 158 (69%) fueron acompañadas de síntomas premonitorios, se identificaron como tales antes del inicio del dolor en 63 casos (27,5%). Estos síntomas precedían al dolor 10 horas y 38 minutos de media.

  El 85% de los pacientes presentaron síntomas premonitorios y fueron capaces de predecir al menos una crisis un 67,6%, pero solamente el 35,3% fueron buenos predictores (capaces de predecir más del 50% de sus crisis de migraña). Hubo 11 casos en los cuales el paciente identificó erróneamente síntomas premonitorios (valor predictivo positivo (VPP) del 85,1%)

  En el análisis de las características clínicas de los pacientes, ninguna variable pudo considerarse con significación estadística como parámetro diferencial del paciente buen predictor. Sin embargo, existe un grupo de síntomas que son particularmente predictivos como son la visión borrosa, la apetencia por alimentos concretos y estar sediento. Si consideramos, no sólo su capacidad predictiva sino también su prevalencia y su VPP, hay que destacar la somnolencia, la fotofobia y los bostezos.

– Estudio de monitorización ambulatoria de variables fisiológicas: Se incluyeron 2 de los 10 pacientes monitorizados. Ambas eran mujeres, de 21 años (paciente A) y 40 (paciente B), con diagnóstico de migraña episódica de alta frecuencia con aura y sin aura respectivamente. En la paciente A se registraron 20 crisis de migraña evaluables y en la paciente B, 12.

  El mayor horizonte de predicción se consigue en la paciente B, siendo de 47 minutos y en la paciente A, de 25 minutos. En la paciente A la mejor combinación de variables predictoras fue la sudoración, la frecuencia cardíaca y la saturación de O2 y en la paciente B temperatura-sudoración-saturación O2. Aunque un sensor falle o se sature, el sistema permite la predicción aunque empeora con respecto a su combinación más favorable. La tasa de verdaderos positivos puede llegar al 90% y el valor predictivo positivo es siempre del 100% en un mismo paciente, pero los resultados no son generalizables de un paciente a otro.

Conclusiones: Tras nuestro estudio, hemos demostrado que, con un apropiado entrenamiento, una gran mayoría de pacientes con migraña presenta síntomas premonitorios y son capaces de predecir al menos una de sus crisis. Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje son buenos predictores y éstos, no tienen ningún perfil específico diferencial..

Por tanto, estrategias terapéuticas de anticipación durante la fase premonitoria basada únicamente en el reconocimiento de los síntomas premonitorios no pueden ser consideradas como eficientes. En consecuencia, se hace necesario buscar un sistema objetivo, que permita de una manera precisa saber cuando va a suceder el inicio del dolor y que pueda ser aplicado en una gran mayoría de pacientes. La monitorización no invasiva mediante un dispositivo portable de una combinación de variables fisiológicas podría ser un método factible para predecir el inicio del dolor de una manera objetiva y fiable.

Palabras clave: *migraña, fase premonitoria, síntomas premonitorios, predicción, diarios electrónicos, sistema nervioso autónomo, variables fisiológicas, tiempo real, monitorización ambulatoria.*

Lista de abreviaturas

APP: Aplicación movil.
CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CIC-III: Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª edición
DA: Dopamina
DR: Receptores dopaminérgicos
EDA: Electrodermal activity / Sudoración
FC: Frecuencia cardíaca
FN: Falso negativo
FP: Falso positivo
GPML: Gaussian process machine learning / aprendizaje automático mediante procesos gaussianos
HAD: hormona antidiurética
Hcrt/ox: Hipocretina/orexina
NA: Noradrenalina
PET: Tomografía por emisión de positrones
RM: Resonancia magnética
Sat0_2: Saturación de Oxígeno
SDMS2: Sistema de selección de modelo dependiente de sensor.
SNA: Sistema nervioso autónomo.
SP: Síntomas premonitorios.
SPp: Síntoma premonitorio predictivo / a priori
SPnp: Síntomas premonitorio no predictivo / a posteriori
Tª: Temperatura
TA: Tensión arterial
TPR o TVP: Tasa de verdaderos positivos
VPP o PPV: Valor predictivo positivo
VP o TP: Verdadero positivo
VN o TN: Verdadero negativo

Relación de tablas

Tabla 1. Descripción de los estudios clínicos dirigidos a la evaluación de los síntomas premonitorios.
Tabla 2. Relación entre el síntoma premonitorio que presenta el paciente y su correlación neuroanatómica.
Tabla 3. Selectividad del síntoma premonitorio.
Tabla 4. Relación entre las características basales de los pacientes y la posibilidad de ser buen predictor.
Tabla 5. Análisis de cada síntoma premonitorio: Prevalencia, capacidad predictiva, valor predictivo positivo y relevancia.
Tabla 6. Opinión del paciente sobre su capacidad de predicción vs la realidad.
Tabla 7. Características basales de los pacientes monitorizados.
Tabla 8. Validación de cada modelo obtenido.
Tabla 9. Horizontes de predicción para todas las combinaciones de variables fisiológicas para los Pacientes A y B.
Tabla 10. Análisis de solidez
Tabla 11. Nivel de confianza de la predicción promedio de los modelos seleccionados.
Tabla 12. Generalización del modelo de un paciente en otro.

Relación de figuras

Figura 1. Fases de la migraña
Figura 2. Esquema del tratamiento de la migraña.
Figura 3. Aplicación móvil utilizada por el paciente (Brainguard APP).
Figura 4. Dispositivo de monitorización ambulatoria para registro de variables fisiológicas en tiempo real.
Figura 5. Modelo de la curva subjetiva de dolor.
Figura 6. Diagrama de entrenamiento y validación.
Figura 7. Esquema de metodología para mejora de predicciones.
Figura 8. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio de síntomas premonitorios.
Figura 9. Descripción del momento de aparición de los distintos síntomas premonitorios.
Figura 10. Diagrama de Venn.
Figura 11. Aprendizaje automático mediante procesos Gaussianos (GPML) y sincronización de datos aplicados a una crisis de migraña.
Figura 12. Ajuste promedio obtenido del modelo de cada migraña.
Figura 13. Validación aplicando algoritmo obtenido de los modelos de las mejores crisis de migraña.
Figura 14. Diseño y uso del sistema de selección de modelo dependiente de sensor (SDMS2) para la implementación del sistema en tiempo real.
Figura 15. Jerarquías de conjuntos de modelos para el paciente A y el paciente B.

Índice

Agradecimientos **09**

Resumen **11**

Lista de abreviaturas **15**

Relación de tablas **17**

Relación de figuras **19**

Capítulo 1. Introducción **25**

1.1. La migraña 25

1.1.1. Epidemiología y situación actual 26

1.1.2. Fases de una crisis de migraña 27

1.1.3. Situación actual del tratamiento en la migraña 28

1.2. Predicción y migraña. 31

1.2.1. Importancia de la predicción 31

1.2.2. Relevancia terapéutica. Estudios previos 31

1.2.3. ¿Quién puede predecir una crisis de migraña? 32

1.3. Los síntomas premoritorios. 33

1.3.1. Principales estudios clínicos 34

1.3.2. Situación previa en relación a su capacidad de predicción 39

1.3.3. Correlato anatómico y neuroquímico 39

1.3.3.1. Papel del hipotálamo 39

1.3.3.2. Papel de los mecanismos dopaminérgicos 42

1.3.3.3. Papel del sistema límbico 43

1.3.4. Estudios de neuroimagen 43

1.4. Sistema de monitorización ambulatoria de variables fisiológicas. 45

1.4.1. Antecedentes de su uso en distintas patologías 46
1.4.2. Variables cuantificables – Sistema Nervioso Autónomo 46

Capítulo 2. Justificación 51
Capítulo 3. Hipótesis y objetivos 55
3.1. Hipótesis 55
3.2. Objetivos específicos 55
3.2.1. Estudio de síntomas premonitorios 55
3.2.2. Estudio de monitorización ambulatoria de variables fisiológicas.. 56

Capítulo 4. Metodología 57
4.1. Estudio de síntomas premonitorios 57
4.1.1. Tipo de estudio 57
4.1.2. Criterios de inclusión 57
4.1.3. Criterios de exclusión 58
4.1.4. Diseño de la metodología de trabajo 58
4.1.5. Variables analizadas 59
4.1.6. Seguimiento del paciente 61
4.1.7. Comité de ética 62
4.1.8. Análisis estadístico 62
4.2. Estudio de monitorización ambulatoria de variables fisiológicas 63
4.2.1. Tipo de estudio 63
4.2.2. Criterios de inclusión 64
4.2.3. Criterios de exclusión 64
4.2.4. Procedimientos parte tecnológica 65
4.3.4.1. Dispositivo de monitorización 65
4.3.4.2. Desarrollo de modelo predictivo 68
4.2.5. Diseño de la metodología de trabajo 71
4.2.6. Variables analizadas 72
4.2.7. Seguimiento del paciente 73
4.2.8. Criterios de retirada 74

4.2.9. Comité de ética 74
4.2.10. Encuesta sobre un futuro dispositivo de predicción de migraña: Opinión de pacientes y neurólogos 74

Capítulo 5. Resultados 77
5.1. Estudio síntomas premonitorios 77
5.1.1. Descripción de la muestra 77
5.1.2. Relación entre pacientes y sus síntomas premonitorios (en relación a su marcaje a priori (predictivos) o a posteriori) 77
5.1.3. Selectividad de los síntomas premonitorios 81
5.1.4. Estudios de los falsos positivos 83
5.1.5. Relación entre las características basales del paciente y la capacidad de predicción 83
5.1.6. Relación entre las características de la crisis de migraña y la probabilidad de predicción de ese episodio 83
5.1.7. Prevalencia, predictibilidad, valor predictivo positivo y relevancia del síntoma premonitorio 86
5.1.8. Encuesta final realizada a los pacientes participantes en el estudio de síntomas premonitorios 89
5.2. Estudio de monitorización ambulatoria de variables fisiológicas 89
5.2.1. Descripción de la muestra 89
5.2.2. Paso 1 : Preprocesamiento de los datos 92
5.2.3. Paso 2: Entrenamiento del modelo 93
5.2.4. Paso 3: Validación 93
5.2.5. Paso 4: Relación entre las distintas combianciones de variables y su capacidad de predicción 95
5.2.6. Paso 5: Sistema de selección de modelo dependiente de sensor (SDMS2) 97
5.2.7. Paso 6: Comprobar modelo de predicción 99
5.2.8. Paso 7: Generalización del modelo (validación en otro paciente) 101
5.2.9. Resultados de la encuesta a pacientes y neurólogos 103

Capítulo 6. Discusión **107**
6.1. Perspectivas futuras 116

Capítulo 7. Conclusiones **121**

Capítulo 8. Bibliografía **123**

Capítulo 9. Anexos **131**
I. Escalas utilizadas 131
II. Aprovación del Comité de Ética 136
III. Cuestionario estructurado - Vista de seguimiento 138
IV. Cuestionario a pacientes y neurólogos 139
V. Convocatorias públicas competitivas 142
VI. Comunicaciones en congresos y jornadas docentes 142
VII. Patentes 143
VIII. Premios 144
IX. Publicaciones 149

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1. LA MIGRAÑA

La migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante, con un componente importante hereditario, y que padecen con mayor frecuencia las mujeres.

Se caracteriza, según la actual Clasificación Internacional de Cefaleas, CIC-III (1) por dolores de cabeza recurrentes con episodios de 4-72 horas de duración. El dolor debe de tener al menos una de las siguientes cuatro características: localización unilateral, pulsátil, intensidad moderada-grave o empeoramiento con el ejercicio físico. También ha de asociarse a estos síntomas acompañantes: náuseas y/o vómitos o fotofobia y sonofobia (siendo muy característico, aunque no dentro de los criterios diagnósticos, la presencia de osmofobia).

La migraña se precede o se acompaña en algunas ocasiones de síntomas neurológicos transitorios (visuales, sensitivos o del lenguaje, entre otros); denominándose entonces migraña con aura. No todas estas características tienen que presentarse obligatoriamente en un mismo enfermo ni en cada episodio.

La migraña, es per, se un trastorno crónico, sin embargo en la CIC-III (1) se distingue como un subtipo la migraña crónica, para referirse a aquellos pacientes con migraña que tienen cefalea 15 o más días al mes durante más de 3 meses. Frente a ella podemos definir a la migraña episódica como aquella migraña que cursa con menos de 15 días al mes de cefalea. Tanto la migraña sin aura como la migraña

con aura pueden cursar de manera crónica o episódica. Por otra parte, en algunos estudios se distinguen entre migraña episódica de baja frecuencia (menos de 10 días al mes) y de alta frecuencia (entre 10 y 14 días) (2).

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y SITUACIÓN ACTUAL

La migraña constituye, en nuestros días, un problema muy importante de salud pública por:

- Su alta prevalencia: en España se estima una prevalencia de 12,6% global (5-8% de los varones y 15-20% de las mujeres), siendo el motivo neurológico de consulta más frecuente (3). En España hay más de 4 millones de pacientes con migraña (4,5). Sin embargo, la naturaleza episódica, la ausencia de marcadores para confirmar el diagnóstico y el no implicar un aumento de la mortalidad, son factores que contribuyen a la subestimación del problema.
- Provocar una carga importante para los pacientes, la familia y la sociedad. La migraña se considera una de las patologías más incapacitantes con consecuencias importantes sobre las actividades sociales y laborales (absentismo y pérdida de productividad) y, por ende, con un elevado coste socioeconómico. Según la Organización Mundial de la Salud, en su estudio del año 2010 sobre la carga que las enfermedades suponen en el mundo, la migraña es la séptima causa de incapacidad (6). Se encuentra entre los trastornos de salud económicamente más costosos para la sociedad europea, con un coste anual medio de 1222 euros por paciente migrañoso/año (7).

A pesar de la prevalencia de la migraña y las consecuencias sanitarias, sociales y económicas de ésta, tanto por sí misma como por incrementar el riesgo de otras patologías (8), los recursos asignados a la investigación y a la atención de los pacientes no son proporcionales con la magnitud de su impacto en la salud pública. El estudio de los mecanismos patofisiológicos implicados en la migraña es de gran relevancia para un adecuado abordaje preventivo y terapéutico.

1.1.2. FASES DE UNA CRISIS DE MIGRAÑA

La migraña es un proceso de curso episódico con fases sintomáticas, en el que la cefalea es el componente predominante (figura 1).

Dentro de la fase sintomática (crisis de migraña), el paciente puede presentar:

- Fase premonitoria: Ésta se inicia con una pléyade de síntomas premonitorios (SP) que se asocian con la activación del hipotálamo y otras áreas cerebrales e informan respecto a factores de orden inhibitorio o excitatorio (por ejemplo, dificultad en la concentración, la sensibilidad a la luz, la tristeza, la irritabilidad, bostezos, disnomia, apetencia por determinados alimentos o rigidez de cuello) (1,9).
- La crisis de migraña progresa en algunos pacientes a una fase llamada aura que implica cambios en la función cortical, el flujo sanguíneo y en la unidad neuro-

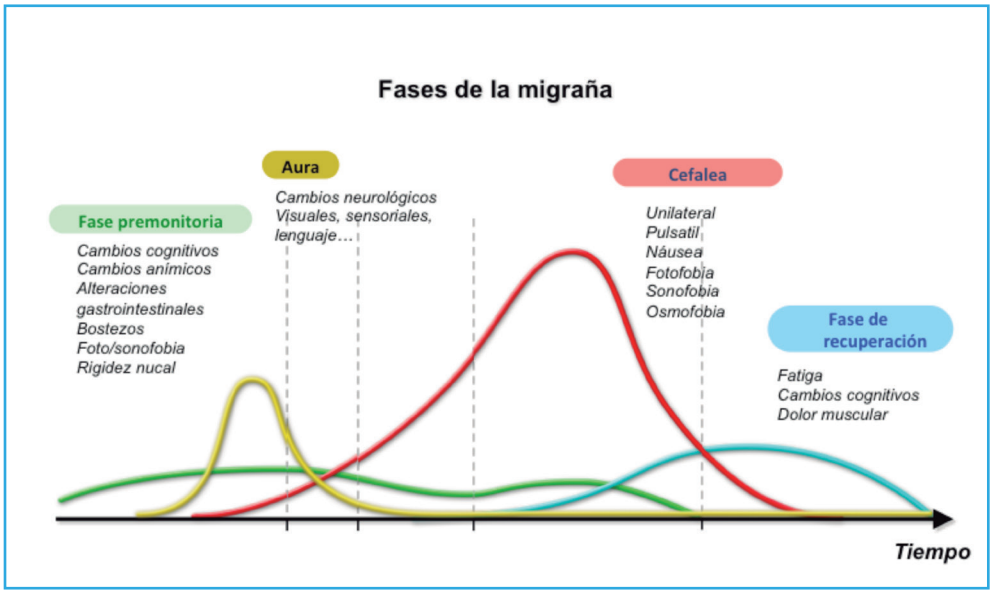


Figura 1. Fases de la migraña. En la imagen se muestra la sucesión temporal de las distintas fases en una crisis (fase premonitoria, aura, cefalea y fase de recuperación).

vascular. Se manifiesta con síntomas visuales (por ejemplo sensación de ver a través de agua, flashes, líneas en zigzag o espectro de fortificación), sensoriales, del lenguaje o motores; aparecen de forma gradual y duran, normalmente, entre 5 a 20 minutos pudiendo llegar a ser más prolongada. Estos síntomas aparecen antes del dolor (93%) o coincidiendo con su aparición (5%) (1,9).

- La fase de aura se solapa con la fase de dolor de cabeza o cefalea, que se asocia con más cambios en el flujo sanguíneo y en la función del tronco cerebral, el tálamo, hipotálamo, y la corteza. Los receptores de serotonina, el óxido nítrico, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria y los prostanoides son mediadores químicos característicos de la migraña. La cefalea presenta las características previamente descritas. Si sobrepasa las 72 horas se denomina estado migrañoso y se considera una de las complicaciones de la migraña. El dolor suele empeorar con las actividades físicas del día a día (1,9)
- Algunos síntomas de la migraña persisten más allá de la resolución del dolor de cabeza (fase de recuperación), junto con cambios persistentes en el flujo sanguíneo en varias regiones del cerebro. Estos síntomas de "resaca" de la migraña pueden durar días después de ésta e incluyen cambios de humor, fatiga, irritabilidad o dificultad de concentración (1,9).

1.1.3. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO EN LA MIGRAÑA

Partiendo del hecho de que la migraña es una enfermedad crónica, que no tiene tratamiento curativo, en el momento actual, su tratamiento se basa en 3 ejes fundamentales (Figura 2) (2):

- Tratamiento no farmacológico: Es muy importante que todo paciente con migraña sea aconsejado para seguir una serie de rutinas que puedan ayudar a mejorar su enfermedad. Se recomienda que el paciente tenga un ritmo de sueño regular, haga una dieta equilibrada intentando evitar el sobrepeso, no ayune, realice una

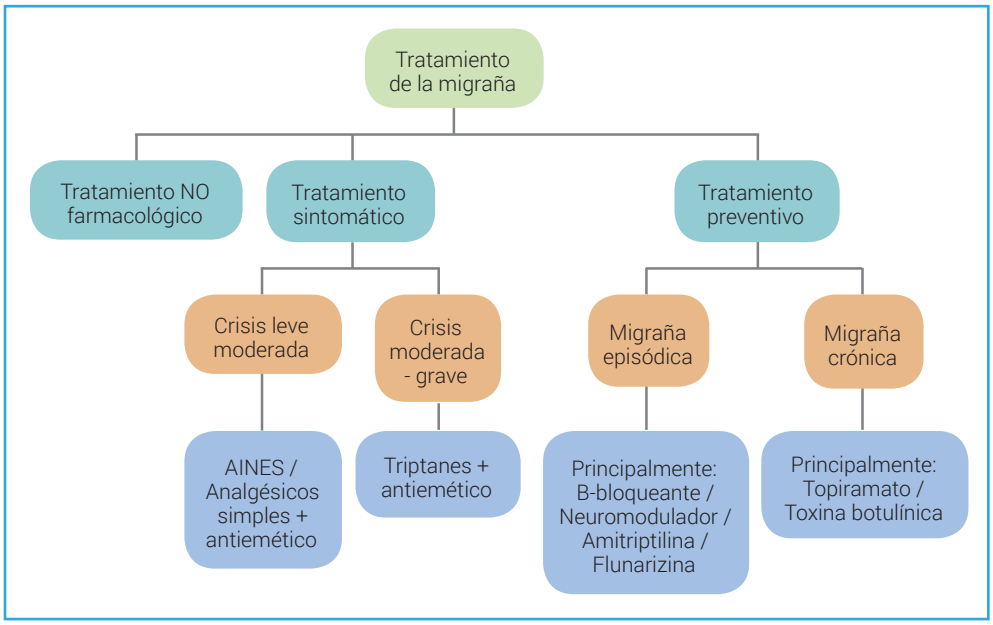


Figura 2. Esquema del tratamiento de la migraña.

correcta hidratación, haga deporte y reduzca el estrés laboral en la medida de lo posible.

– Tratamiento agudo / sintomático: Es aquel que se utiliza en el momento de la crisis de migraña para intentar aliviar el dolor, aunque su uso excesivo, puede producir una cefalea denominada cefalea por abuso de analgésicos que puede llegar a ser muy refractaria a tratamientos. El tratamiento agudo debe adaptarse a las características del paciente y de sus crisis, utilizando la vía de administración más adecuada para cada caso. Algunos ejemplos de tratamientos para las crisis serían: los analgésicos simples tipo paracetamol (aunque su utilidad muy escasa en esta patología), los antiinflamatorios no esteroideos o los triptanes (almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán), agonistas serotoninérgicos usados como tratamiento específico en las crisis moderadas-graves; si bien es cierto que están contraindicados en

pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad coronaria y cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, han demostrado ser seguro en pacientes sin patología vascular. La asociación con antagonistas de los receptores de la dopamina (tipo domperidona / metoclopramida) también es fundamental debido a su ayuda como antieméticos y en el alivio del dolor. Es altamente recomendable evitar los mórficos y las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína, tramadol y/o cafeína, por el riesgo de ocasionar, la ya comentada, cefalea por abuso. El metamizol, ampliamente utilizado en nuestro país, no cuenta con estudios sólidos que lo avalen.

Un punto fundamental del tratamiento de la crisis de migraña es el tratamiento precoz. Se ha demostrado que dar el fármaco en la fase aguda, antes de que se produzca la sensibilización central (activación del núcleo trigeminal) cuya manifestación clínica es la alodinia cutánea, la cual comienza entre los 20 y 120 primeros minutos tras el inicio de la cefalea; detiene el ciclo del dolor y evita su perpetuación (10). Por ello, en la educación sanitaria del paciente con migraña, siempre se insiste en que se tome el tratamiento de la forma más precoz posible, que en el momento actual, es el inicio del dolor.

– Tratamiento preventivo: Son aquellos que tomados de una manera continuada en el tiempo hacen que el paciente reduzca de forma progresiva la frecuencia y/o la intensidad del dolor, haciendo que las crisis sean más fáciles de manejar. Se calcula que un 25% de los pacientes que consultan por migraña requieren tratamiento preventivo, sin embargo no llega al 5% los que lo reciben. En líneas generales, está indicado en todo paciente que tenga más de 3 crisis al mes o éstas sean muy incapacitantes o no respondan a la medicación aguda. El tratamiento preventivo puede tardar un mes y medio en mostrar su eficacia y si lo consigue, se recomienda mantener al menos 6 meses y ser retirado de forma progresiva. El tratamiento debe indicarse de forma individualizada, valorando las características y la comorbilidad del paciente. Los fármacos que han demostrado eficacia demostrada en el tratamiento preventivo de la migraña son principalmente: B-bloqueantes, determinados neuromoduladores (topiramato, valproico, zonisamida), flunarizina, amitriptilina, candesartán, lisinopril y la administración de toxina botulínica (indicado para casos de frecuencia elevada

de días de dolor). Entre las posibles nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento preventivo de la migraña, cabe destacar los tratamientos con anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor, no comercializados en el momento actual, pero con resultados favorables tras la realización de los ensayos clínicos de fase 3.

1.2. PREDICCIÓN Y MIGRAÑA

1.2.1. IMPORTANCIA DE LA PREDICCIÓN

Según la Real Academia de Lengua Española, predecir es anunciar por revelación, conocimiento fundado, intuición o conjetura algo que ha de suceder.

¿Qué pasaría entonces si nosotros pudiésemos llegar a predecir, con conocimiento fundado, el dolor de una crisis de migraña? Como se comentaba previamente, el dolor es la fase principal y más incapacitante de una crisis de migraña (episodio sintomático). Poder llegar a predecir cuando se va a producir el dolor, podría ayudar a conocer mejor la fisiopatología de la migraña, daría la posibilidad al paciente de ponerle sobre aviso, pero sobre todo abre el camino para diseñar dianas terapéuticas más dirigidas, que podrían darse en un estadio previo al inicio del dolor.

1.2.2. RELEVANCIA TERAPÉUTICA. ESTUDIOS PREVIOS

Ya existen en la literatura científica varios trabajos que nos sugieren que tratar al paciente durante la fase premonitoria, es decir, antes del inicio del dolor, puede evitar el comienzo del mismo. En el trabajo de Waelkens et al (11) usaron la domperidona como tratamiento agudo cuando aparecen los SP mientras que Luciani et al (12) utilizaron naratriptán. Las conclusiones de ambos trabajos, con un tamaño muestral aproximado de 20 pacientes, fueron similares. Consiguieron evitar el dolor de forma

completa, aproximadamente, en dos tercios de los pacientes, y en el tercio restante, el dolor que se presentaba era de menor intensidad. Ambos trabajos también destacaron que hay un punto temporal que pasado el mismo, el ciclo del dolor ya ha comenzado, un punto llamado de no retorno, que se establece en un mínimo de 2 horas, con lo cual el tratamiento debería administrarse antes de este momento. Fue considerado en ese punto, ya que los pacientes que habían tomado la medicación durante las 2 horas previas al inicio del dolor, fueron en los que no se logró evitar completamente. Pero en estos estudios se seleccionaron a pacientes que se consideraban buenos predictores para saber en qué momento dar la medicación, con las limitaciones que esto conlleva: no todos los pacientes pueden predecir sus crisis y es posible que se incluyeran falsos positivos, es decir, pacientes que pensaban que iban a tener una crisis de migraña y realmente estaban equivocados.

Otro trabajo muy interesante en su planteamiento, es el Cady et al (13) que dividen a los pacientes (N=76) en dos grupos, grupo A, a quienes se les trata con topiramato a diario y con frovatriptán las crisis de dolor; y grupo B, quienes tomaban frovatriptán en la fase premonitoria. La diferencia en número de días de dolor no fue significativa en ambos grupos, lo que respalda el hecho de que tratar los SP puede evitar el dolor. Si bien, la mayor satisfacción del paciente la referían los del grupo A. Dicho resultado es justificado por los autores por dos 2 aspectos: hubo un porcentaje mayor de retiradas en este grupo por los efectos adversos del topiramato, no incluyéndose estos pacientes en el análisis final y la toma de topiramato a diario también reduce la aparición de SP, los cuales, como antes comentábamos, también afectan a la calidad de vida de nuestros pacientes.

1.2.3. ¿QUIÉN PUEDE PREDECIR UNA CRISIS DE MIGRAÑA?

Cuando se revisa la literatura en busca de trabajos que estudien la capacidad de predicción de una crisis de migraña, apenas existe bibliografía. Los pocos trabajos que hablan de predicción se centran en los SP y en la capacidad del propio paciente de su reconocimiento.

Se describe a continuación los principales trabajos que estudian los SP, su importancia neuroanatómica, los principales mecanismos neuroquímicos implicados y finalmente, lo descrito hasta el momento en relación a predicción a través de los mismos.

En relación a un método más objetivo y viable en el día a día del paciente (excluyendo, por tanto, aquellos test no realizables de forma ambulatoria tipo estudios neurofisiológicos) no encontramos ningún antecedente en migraña, si bien si existen en otras patologías a través de sistemas de monitorización ambulatoria. Se exponen los antecedentes que hay en el uso de estos sistemas y los hallazgos, que hasta el momento existen, en relación con las distintas variables fisiológicas que podrían ser susceptibles de monitorizarse de una manera continua en el paciente con migraña.

1.3. LOS SÍNTOMAS PREMONITORIOS

Como comentábamos, la fase premonitoria de una crisis de migraña es la fase previa al dolor y en la que el paciente presenta los SP.

Fue Gowers (14) en el año 1899, quien describió el primer síntoma premonitorio (somnolencia). Pero no fue hasta el año 1980 con Blau (15), cuando se reconoció claramente esta fase e incluso acuñó el término de "*Migraña completa*" cuando el paciente la presentaba. Se comienza entonces a hablar del potencial papel del hipotálamo en los SP y con ello, en el origen de la migraña, postulándose ya en contra de la teoría vascular que era la que prevalecía en ese momento.

En la anterior clasificación, la versión beta de la CIC-III (16), los SP se definían como "aquellos que anteceden y avisan de una crisis migrañosa con una antelación entre 2 y 48 horas, de aparición anterior al aura en la migraña con aura y anterior al inicio del dolor en la migraña sin aura". Ya recomendaban no emplear términos como *pródromos o síntomas de aviso* por su ambigüedad y su uso con otro significados.

Sin embargo, Maniyar FH et al. (17) consideraron que en esta definición había dos aspectos que había que tener en cuenta. En primer lugar, el síntoma premonitorio no antecede ni avisa de la crisis de migraña sino que forma parte de ella. Y como segundo punto, estos síntomas pueden estar presentes en el intervalo entre el inicio del aura y/o dolor y durante las 2 horas siguientes. La definición hacía esta separación para diferenciar claramente un síntoma premonitorio del aura pero realmente este vacío no existe, tal y como demuestran estudios prospectivos (18) y el aura es claramente distinta desde un punto de vista fisiopatológico. Por ello, plantearon que se revisara para la versión definitiva y así se tuvo en cuenta. En la actual Clasificación Internacional de Cefaleas, CIC-III (1), ya no aparece el término de 2 horas, si no que se deja más abierta la definición: síntomas que aparecen entre horas y un día o dos antes del dolor, planteando también la posibilidad de que estos síntomas realmente ya formen parte de una crisis de migraña.

Aparte de los SP comentados, se han descrito otros mucho menos comunes pero muy llamativos como los que aparecen en el texto *Migraña* (19), donde Oliver Sacks detalla hechos tan peculiares como que uno de sus pacientes, con un carácter normalmente flemático, tenía una tendencia casi incontrolable a reír, bailar o cantar durante unas horas antes del inicio del dolor. También podemos encontrar otros SP como sensación de estrechez de la cabeza, posición ligeramente inclinada hacia delante o cambios en la expresión facial (11,20)

¿Por qué es tan importante la fase premonitoria de la migraña? Lo valioso de su estudio radica en que es el estadio más precoz hasta ahora conocido, nos indica las áreas del cerebro implicadas en el inicio de una crisis de migraña y por tanto, podría ayudarnos en el futuro a encontrar estrategias terapéuticas diseñadas para anticiparse al dolor.

1.3.1. PRINCIPALES ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE LOS SÍNTOMAS PREMONITORIOS

Se resumen los estudios clínicos realizados hasta el momento dirigidos al análisis de los SP en la Tabla 1.

Tabla 1

Descripción de los estudios clínicos dirigidos a la evaluación de los síntomas premonitorios

Primer autor. Año publicación	Tamaño muestral	Diseño del estudio	Metodología según recogida de datos
Amery et al. 1986	149	Retrospectivo	Recuerdo no estructurado y Cuestionario
Santoro et al. 1990	100	Retrospectivo	Recuerdo no estructurado
Giffin et al. 2003	97	Prospectivo	Diario electrónico
Kelman 2004	893	Retrospectivo	Recuerdo no estructurado y cuestionario
Quintela et al. 2006	100	Prospectivo con registro retrospectivo	Cuestionario de 3 crisis.
Schoonman et al. 2006	374	Retrospectivo	Cuestionario
Wöber et al. 2007	327	Prospectivo	Cuestionario en 3 meses
Hashizume et al. 2008	16	Prospectivo	Cuestionario 4 veces/día
Cuvellier et al. 2009	103	Retrospectivo	Teléfono. Cuestionario
Houtveen, Sorbi 2013	87	Prospectivo	Smartphone cuestionario diario 4 veces
Shulte et al 2015	1010	Retrospectivo	Cuestionario
Karsan et al 2016	100	Retrospectivo	Revisión de historias
Laurell et al. 2016	2223	Retrospectivo	Cuestionario

Según el diseño del estudio, la mayoría de los trabajos se han realizado de forma retrospectiva (20-27) por lo que el paciente pudo no recordar a priori todos los SP que había presentado y éstos son más difíciles de asociar a cada migraña de manera independiente. Si bien los estudios prospectivos (18, 28-31) resuelven estas limitaciones, el tamaño muestral es mucho menor.

También tiene relevancia saber cómo fue la metodología del estudio en cuanto a la recogida de datos (32). Ésta puede ser en forma de diario libre o recuerdo no

estructurado, lo cual puede llevar asociado el sesgo de que el paciente olvide rellenarlo todos los días, además de la sobrecarga que esto implica. Si es en forma de cuestionario o "*checklist*", el paciente ha de ceñirse a los ítems propuestos, donde puede obviar variables relevantes o, al contrario, podría marcar algunos que por sí mismo no los hubiera relacionado o que habría olvidado. Por otro lado, el uso de "*smartphones*" o dispositivos electrónicos, aunque presentan también algunos de los inconvenientes mencionados, sin embargo, permiten realizar un estudio en tiempo real, un hecho importante sobre todo para valorar de la capacidad predictiva de estos síntomas.

Teniendo en cuenta lo expuesto, describimos a continuación, las principales conclusiones de dichos estudios:

La fase premonitoria puede abarcar una esfera muy amplia de manifestaciones, desde alteraciones anímicas como euforia e hiperactividad, hasta tristeza y apatía, afectación cognitivas, trastornos gastro-intestinales y de apetito, rigidez nucal, bostezos, alteraciones sensoriales (foto, sono u osmofobia), patología dérmica, mareo, visión borrosa, aumento o disminución de la temperatura corporal y sudoración, entre otras.

Cuando se valora la prevalencia de los SP, si se consideran los sesgos metodológicos antes comentados, no sorprende observar importantes discrepancias entre diferentes autores. Se describen prevalencias tan pequeñas como del 9% (33), pasando por prevalencias del 33-39% (22, 23, 25) hasta otros trabajos donde se sitúa en cifras tan elevadas como 77-92% (21, 24, 27, 28).

La media de síntomas por paciente es habitualmente 3 SP en cada crisis (24,27), sin embargo, si se tiene en cuenta la recogida de datos, se han descrito 7 e incluso 12 síntomas de media en cada migraña (25,28).

Un punto poco estudiado es si en todas las crisis de migraña el paciente presenta los mismos SP. Quintela et al. (28) describen, analizando 3 crisis de migraña

en cada paciente, una consistencia de SP de un 63% en al menos 2 crisis y de un 30% en todas ellas. Los SP más consistentes fueron dificultad de concentración, tristeza, ansiedad y bostezos.

Aunque según la definición de la CIC-III (1), los SP pueden aparecer hasta 48 horas antes, se ha estudiado que la media de aparición de estos síntomas se sitúa entre 6 y 10 horas (23, 25, 31). También podemos ver un hecho interesante, hay síntomas como la hiperactividad y la euforia que son más característicos en la fase premonitoria más precoz, es decir, más alejados del dolor (25-36 horas antes) y otros que se producen mucho más cerca del inicio del mismo (menos de 12 horas), como son rigidez nucal, la fatiga o la irritabilidad (31). Esto nos lleva a considerar el concepto de SP no evolutivos y evolutivos (34) , basados en las características específicas de cada uno. Los síntomas no evolutivos aparecen en el momento más precoz de la fase premonitoria, presentan una intensidad constante y desaparecen horas antes del inicio del dolor. Los SP evolutivos aparecen más próximos al inicio del dolor y se vuelven cada vez más pronunciados según se acerca éste. Este fenómeno encaja, como veremos más adelante, con la fisiopatología y la neuroimagen.

Por otra parte, una observación común (21-24, 27, 28) es que hay un perfil de crisis de migraña con mayor presencia de SP. Es aquel paciente que describe un dolor más intenso, con más síntomas acompañantes, factores desencadenantes, síntomas postdrómicos y antecedentes familiares, de tipo unilateral, pulsátil, con mayor duración y latencia de respuesta al triptán (definida como tiempo transcurrido entre la toma del mismo y la evidencia de respuesta). Por lo tanto, se hipotetiza que los pacientes con crisis de migraña generalmente precedidas por SP tienen un perfil de migraña más invalidante, lo cual puede implicar un fracaso prematuro de sus sistemas de adaptación antinociceptivos para el medio ambiente y para los acontecimientos estresantes. Respecto a si son más frecuentes según la edad hay discrepancias en la literatura. Varios estudios no encontraron diferencias

(24,27,28), mientras que otros postulan que son más frecuentes en jóvenes (22). Lo mismo ocurre respecto al género donde, o bien no se han visto diferencias entre mujeres y hombres (23,28), o son más frecuentes en las primeras (21,24); aunque probablemente al analizar otros factores sea porque en ellas las crisis son más intensas. Respecto a los pacientes que presentan migraña con aura se ha visto que no tienen mayor porcentaje de SP (24) pero sí más de media por episodio, son de mayor intensidad y, de forma curiosa, tienen menos síntomas aquellos con escotoma centelleante (27).

A su vez, existe también un perfil de paciente que presenta de forma más frecuente un tipo determinado de SP (25). Por poner algunos ejemplos, en las mujeres suele haber mayor apetito y náuseas; en los pacientes con aura, más osmofobia, bostezos, dificultad de concentración, mareo y náuseas; y en los pacientes con síntomas acompañantes al dolor, éstos suelen estar más presentes antes de éste.

Algunos autores (28) han observado que los pacientes que están bajo tratamiento preventivo, en concreto con amitriptilina, B-bloqueantes, flunarizina, topiramato y fluoxetina, presentan un menor número de SP, sugiriendo un posible "*papel protector*" de éstos, pues no sólo reducen el dolor sino toda la esfera de síntomas asociados a una crisis de migraña.

Por último, los SP no son específicos de la migraña ya que se han observado en otras patologías como por ejemplo en la cefalea en racimos (35). Esto no es sorprendente dado que ambas comparten anatomía y mecanismos fisiopatológicos comunes. Tampoco son específicos de la edad adulta, como demuestran los trabajos de Cuvellier et al y Karsan et al (20,26) donde nos hablan de la presencia de SP en niños y adolescentes, se describen incluso en un niño de 18 meses (26). Estos trabajos muestran prevalencias de SP altas (67-85%), una media de síntomas por episodio similar al adulto y añaden un síntoma más característico de esta edad como son los cambios faciales, fáciles de evidenciar en el niño.

1.3.2. SITUACIÓN PREVIA DE PREDICCIÓN GRACIAS AL RECONOCIMIENTO DE LOS SINTOMAS PREMONITORIOS

El principal trabajo que estudia la capacidad de predicción del inicio del dolor en base a los SP se llevó a cabo por Giffin et al (18) en el año 2003. Se evaluaron 97 pacientes considerados "buenos predictores" de sus crisis de migraña y éstos consiguieron predecir correctamente una de sus crisis en el 72% de los casos, el 82% acertaban en más de la mitad de las ocasiones y en el 68%, lo más probable, era que ocurriera en las 6 horas siguientes. Los SP más predictores fueron dificultad para hablar (92% de posibilidad de acierto), dificultad para leer y escribir (90%) y bostezar (84%). Los síntomas menos predictores fueron el cansancio, la rigidez nucal, las náuseas y los vómitos. Otro hecho relevante es que si el paciente tenía casi la certeza de que iba a acertar, acertaba en el 95% de las ocasiones.

1.3.3. CORRELATO ANATÓMICO Y NEUROQUÍMICO EN LOS SÍNTOMAS PREMONITORIOS

Cuando tienen lugar los SP en un paciente podemos observar las áreas anatómicas y mecanismos neuroquímicos implicados en el comienzo de una crisis de migraña (Tabla 2).

Desde un punto de vista práctico, estas áreas y mecanismos nos señalan nuevas dianas y plantean nuevos enfoques terapéuticos que pueden aplicarse antes de que la cefalea tenga lugar.

En relación con los SP se encuentran implicados fundamentalmente el hipotálamo, el sistema dopaminérgico y la región insular. Estos se describen a continuación:

1.3.3.1. Papel del hipotálamo

Dado que el hipotálamo es un área anatómica fundamental en los SP, una de las aproximaciones terapéuticas es actuar sobre los neuropéptidos implicados en las dife-

Tabla 2

Relación entre el síntoma premonitorio que presenta el paciente y su correlación neuroanatómica.

Síntoma premonitorio	Área anatómica relacionada
Bostezo	Hipotálamo / área tegmental ventral (DA)
Polaquiuria, sed	Hipotálamo (HAD)
Náuseas / vómitos	Hipotálamo (DA) / tronco del encéfalo (núcleo tracto solitario, sustancia gris periacueductal) / ínsula
Alteración del ánimo (depresión, irritabilidad)	Conexión hipotálamo-otras estructuras límbicas / ínsula (DA)
Fatiga	Conexión hipotálamo-otras estructuras límbicas (DA)
Dificultad de concentración	Hipotálamo (DA) / córtex frontal
Cambios en el ciclo del sueño, alimentación, síntomas disautonómicos	Hipotálamo (Hcrt/ox) / ínsula
Antojos	Área tegmental ventral / núcleo accumbens /amígdala (DA)
Foto / sono / osmofobia	Foto / sono / osmofobia
Rigidez nucal	Hipotálamo / Complejo trigémino– cervical

DA: Dopamina; HAD: hormona antidiurética; Hcrt/ox: Hipocretina/orexina; NA: Noradrenalina.

rentes funciones hipotalámicas como las orexinas/hipocretinas (9,36), involucrados en la regulación del sueño/vigilia, la alimentación o el estrés. Todo esto puede ser crítico para mejorar la carga alostática y evitar consecuentemente la siguiente migraña. Se define carga alostática (37) como la cantidad de actividad cerebral necesaria para gestionar adecuadamente el estrés fisiológico y emocional.

En esta línea, un interesante trabajo de Burstein et al. (37) propone que cambios en la homeostasis como los que ocurren en situaciones de ansiedad, de sobrecarga,

alteraciones de la alimentación y del sueño, pueden llevar a que el dolor se desarrolle o no, en función del tono o carga alostática del tronco encefálico cuando recibe ese estímulo. De tal forma que, si el tono es alto, las señales nociceptivas son inhibidas y no se desarrolla el dolor. En el extremo contrario estaría el estado migrañoso, donde se entraría en un proceso cíclico y no cedería el mismo. Por este motivo, no siempre los mismos factores desencadenantes, como la fatiga o los cambios de humor, generan en el paciente una crisis de migraña.

El hipotálamo puede explicar muchos de los SP y a favor de su papel en el origen de la migraña, se suma también, la alteración del sueño y del patrón hormonal como factor desencadenante o la existencia de un ritmo circadiano en la misma. Su activación junto con la del tronco del encéfalo, antes de que ocurra el dolor, sugiere un papel protagonista en la etiopatogenia de esta patología.

Respecto al papel del hipotálamo en el origen del dolor, existen dos teorías: una más general, donde hay una alteración en el eje hipotálamo-tronco del encéfalo, implicando una alteración del umbral de activación que permite la transmisión de la señal nociceptiva del tálamo, donde se selecciona, amplifica y prioriza el paso al córtex (en presencia de una suficiente carga alostática); y otra teoría más específica, donde el hipotálamo se conecta con las neuronas parasimpáticas preganglionares del núcleo salival superior, y éstas con las neuronas parasimpáticas postganglionares del ganglioesfenopalatino, produciendo vasodilatación con liberación de sustancias proinflamatorias y de ahí la activación última del sistema trigémino-vascular (38).

La primera demostración de la activación hipotalámica, la realiza Denuelle et al (39) que realiza un $H_2{}^{15}O$ PET (Tomografía por emisión de positrones) a 7 pacientes, en las primeras horas desde el inicio del dolor y después del uso de sumatriptán. Se observa que la activación hipotalámica está al inicio del dolor y persiste a pesar del alivio con el tratamiento lo que podría explicar la recurrencia cuando deja de hacer efecto el triptán y nos replantea la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en la crisis de migraña.

1.3.3.2. Papel de los mecanismos dopaminérgicos

Actualmente en la literatura, la relación entre migraña y dopamina (DA) es en cierto modo controvertida, pero hay un consenso en que el paciente con migraña padece una hipofunción dopaminérgica crónica. La disfunción dopaminérgica llevaría a una sobreexpresión de receptores de DA y esto se traduce en que el paciente sea más sensible a la estimulación dopaminérgica y a un control inhibitorio reducido de neuronas trigeminales. Este hecho incrementa la susceptibilidad de activación de estas neuronas en respuesta a estímulos desencadenantes de la migraña (9,37).

Una crisis comienza con una baja concentración de dopamina (DA) que estimula los receptores presinápticos (produciendo SP tales como bostezos o somnolencia); posteriormente, se incrementan los niveles del neurotransmisor lo cual implica una activación a nivel de los receptores postsinápticos (manifestándose con náuseas e hipotensión) hasta llegar a un nivel donde ya es tarde para impedir la activación del sistema trigémino-vascular y con ello el dolor. La DA desempeña un papel en la modulación nociceptora de este sistema sobre todo a través de los receptores dopaminérgicos (DR) D2.

Cuando los niveles de DA vuelven a su situación basal los pacientes muestran síntomas como la somnolencia y la fatiga, aunque en algunos permanecen elevados presentando euforia y polaquiuria (40).

También la implicación dopaminérgica en la migraña está avalada por la respuesta a distintos tratamientos: La domperidona, antagonista DRD2, evita el inicio de la migraña (11), pero su efecto es más a nivel periférico ya que no atraviesa barrera hematoencefálica (de ahí que no produzca efecto extrapiramidal). Otro antagonista DRD2 que sí atraviesa la barrera es la metoclopramida la cual, evita las náuseas y también el dolor. La apomorfina que es un agonista sobretodo de DRD4, produce bostezos, náuseas y somnolencia (sin embargo no desencadena dolor, incluso en aquellos pacientes más sensibles), y si se administra de una forma continua, disminuyendo la hipofunción crónica dopaminérgica, invierte el ciclo reduciendo la frecuencia y la intensidad. La flunarizina

es un calcio-antagonista que se utiliza como tratamiento preventivo en la migraña. Se ha podido comprobar que actúa también como antagonista de la DA. En este caso, parece ser que el efecto sobre la vía dopaminérgica no es a través de DRD2 (41).

Otro hecho significativo que apoya la implicación de la DA en la fase premonitoria, es que las crisis de migraña en los pacientes con enfermedad de Parkinson, el paradigma del déficit dopaminérgico, van desapareciendo según se manifiesta la enfermedad y éstos responden mejor a las terapias dopaminérgicas (9, 40).

1.3.3.3. Papel del sistema límbico

No se debe considerar la migraña como una enfermedad que radica anatomofisiológicamente en la ínsula, pero ésta juega un papel importante en la integración de muchos procesos dinámicos envueltos en la migraña, como se muestra en el trabajo de Borsook et al. (42). La ínsula está relacionada con los cambios cognitivos, la respuesta autonómica, las alteraciones sensitivas, la osmofobia, las náuseas/vómitos, el vértigo asociado a la migraña, las alteraciones del sueño y los cambios anímicos que refieren estos pacientes en las diferentes fases de esta enfermedad, incluyendo la fase premonitoria. El hecho de hacer ejercicio, una correcta hidratación, disminución del estrés, correcto ritmo del sueño o el tratamiento con triptanes produce un descenso de la activación del córtex insular. Sin embargo, en los pacientes con abuso de medicación o con migraña crónica se ve un incremento en la actividad de la ínsula. Otro punto para reflexionar es si los cambios funcionales en la ínsula producidos con los años, pueden estar relacionados con las diferencias que se ven con la edad del paciente con migraña.

1.3.4. ¿EXISTE RELACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN?

Un trabajo que supuso un punto de inflexión en los estudios de neuroimagen de la fase premonitoria de la migraña fue el trabajo de Maniyar et al (43). Se indujo una crisis de migra-

ña tras la infusión con nitroglicerina en 8 pacientes que presentaban de forma habitual SP. Las áreas que se activaron al inicio de la crisis de migraña, observadas por $H_2{}^{15}O$ PET, fueron principalmente: hipotálamo, área tegmental ventral, sustancia gris periacueductal, puente dorsal, putamen, pulvinar y varias áreas corticales, acorde con la presencia de SP que refería el paciente. Cabe destacar que hubo una activación distinta en la fase premonitoria más precoz con respecto a la fase premonitoria más tardía, viéndose que la activación detectada desaparecía según nos acercábamos al inicio del dolor en áreas como el hipotálamo, área tegmental ventral, sustancia gris periacuedal y putamen; y sin embargo, el puente dorsal se mantenía activo en todas las fases y en la ínsula aparecía la activación más próxima a la fase de dolor. Este hecho está probablemente relacionado con lo comentado previamente acerca de la diferencia de síntomas evolutivos versus no evolutivos; completando otra pieza más del *puzzle*, e insistiendo en que futuras dianas terapéuticas podrían estar dirigidas a estas áreas que se activan en la fase premonitoria más precoz.

En otro trabajo, estos mismos autores, escogieron a un subgrupo de pacientes que tenían hipersensibilidad fótica (fotofobia durante la fase previa al dolor)(44), y observaron una activación del córtex visual independiente del sistema trigeminal, a diferencia de la fase dolor, donde ambos confluyen. Así, estos datos muestran que en presencia de luz el dolor se perciba como más intenso.

Seleccionaron también otro subgrupo de pacientes quienes presentaban náuseas como SP (45). donde observaron una activación en la médula dorsal rostral (incluyendo el núcleo del tracto solitario, el núcleo motor dorsal del nervio vago y el núcleo ambiguo) y de la sustancia gris periacueductal, concluyendo que las náuseas son un síntoma central en la migraña. Esto no excluye que puedan empeorar durante la fase dolor debido a las conexiones trigeminales como un mecanismo fisiopatológico adicional, un hecho que puede respondernos a preguntas como porqué algunos pacientes cuando vomitan mejoran del dolor.

Otro trabajo clave en el estudio de neuroimagen durante la fase premonitoria es el realizado recientemente por Shulte LH y May A (46). En él se realizó una resonan-

cia magnética (RM) funcional a una misma paciente durante 30 días consecutivos. El principal hallazgo fue que, al aproximarse la siguiente migraña (24 horas antes), existía una activación del hipotálamo así como una conexión anómala con el núcleo espinal trigeminal y, ya en la fase de dolor, con la protuberancia. Esto apoya la hipótesis que esta conectividad existente en el eje hipotálamo-tronco del encéfalo pueda ser el "*generador*" de una crisis de migraña, relegando de este puesto al puente dorsal, como se pensaba previamente.

En esta misma línea ya se había postulado el trabajo de Stankewitz et al. (47) años antes. Se demostró por RM que los pacientes con migraña presentaban unos niveles más bajos de activación del núcleo espinal trigeminal comparado con controles sanos en situación basal y que según se acercaba la fase dolor (preictal), la activación aumentaba hasta equipararse a los controles y descendiendo posteriormente en la fase dolor. La conclusión de este estudio fue que a partir de la activación del núcleo espinal trigeminal, modulada por el hipotálamo, se podría predecir la siguiente crisis de migraña.

1.4. SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA

Los sistemas de monitorización ambulatoria permiten registrar diferentes variables fisiológicas de una manera continua mediante la colocación de unos sensores inalámbricos. A su vez emplean un canal radioeléctrico para la transmisión de los datos vitales recogidos a un dispositivo coordinador, pudiendo así enviarse los datos en tiempo real al personal médico (48-51).

Estos dispositivos son una de las herramientas más prometedoras para el manejo de la salud, ya que permiten detectar cambios en las variables monitorizadas a lo largo del día a día del paciente, importante de cara a patologías que no requieren habitualmente hospitalización como la migraña. Esto da la oportunidad de captar toda la complejidad de un escenario de salud real de una forma completa y multidimensional.

Los volúmenes de datos son masivos, y como consecuencia, el enfoque de los sistemas de monitorización está cambiando progresivamente. Desde la mera lectura del sensor, hasta el tratamiento y procesamiento de esta gran cantidad de datos.

Un problema que deben también solventar los sistemas de monitorización en la vida real es la pérdida de datos, debido al movimiento constante del paciente, con la posible caída o saturación del sensor (que haya demasiado artefacto), intentando que esto afecte, de la menor manera posible, a su objetivo final.

Los tres desafíos que pretenden solucionar los sistemas de monitorización de datos clínicos son: la detección de anomalías, el diagnóstico y, recientemente, la predicción (52).

1.4.1. ANTECEDENTES DE SU USO EN DISTINTAS PATOLOGÍAS

Estos dispositivos ya han sido utilizado en diferentes patologías crónicas que cursan de una manera episódica como la detección (53) y predicción de arritmias cardíacas (54), alteraciones de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos (55, 56) o crisis de asma (57).

También se ha aplicado en patologías dentro del ámbito neurológico como en la predicción de crisis epilépticas (58,59).

1.4.2. VARIABLES CUANTIFICABLES - SISTEMA NERVIOSO AUTONÓMO

Las variables fisiológicas que pueden monitorizarse en el paciente con migraña están reguladas por el sistema nervioso autónomo (SNA).

El SNA se encarga de mantener la homeostasis corporal, regulando actividades fisiológicas que incluyen: sistema cardiovascular, respiratorio, digestivo y endocri-

no. Además de estas funciones claves, también está implicado en la regulación emocional y funciones cognitivas. Se divide en SNA simpático y parasimpático, los cuales trabajan independientemente pero con una perfecta coordinación y equilibrio. Un desequilibrio se traduce en disautonomía, la cual puede manifestarse como hipo- o hiper-función del SNA (60)

Harold Wollf (61) en 1930 propuso que una disfunción específica del SNA ocurría en el origen de la migraña. Él postuló que la migraña comenzaba con una vasoconstricción de las arterias extracraneales seguidas por vasodilatación y que esto era debido a una alteración en el tono autonómico vascular.

Numerosos trabajos (62-71) han seguido describiendo la implicación del SNA en esta patología, tanto en su génesis como en su persistencia, demostrando que existe una disfunción disautonómica. Este hecho se puede observar en las distintas fases de una crisis, incluida la fase premonitoria, donde SP descritos previamente tales como náuseas, cambios de la temperatura o en el ritmo intestinal implican alteración del SNA.

Estudios realizados con RM funcional (72), muestran que la base anatómica de esta disfunción puede estar localizada en el hipocampo y sus conexiones con diferentes áreas anatómicas tales como locus coeruleus, sustancia gris periacueductal o cortex temporal.

No obstante, a diferencia de la insuficiencia autonómica pura y la atrofia multisistémica, la disfunción en la migraña se produce sobre un SNA anatómicamente intacto, conservando la capacidad, aunque subóptima, para aumentar en plasma diferentes neurotransmisores después de estresores fisiológicos (73).

Hasta la actualidad, sólo se puede inferir que el SNA influye en la migraña y en su patogénesis sin llegar a resultados que determinen que el compromiso autonómico existente en esta enfermedad sea causa o consecuencia de la misma**,** considerándolo simplemente como un epifenómeno (74).

Cuando se revisa la literatura científica sobre la relación entre el SNA y la migraña, se evidencia controversia sobre la manera en la que éste se afecta, ya que los resultados observados son discordantes y muestran tanto una hipo (68,69) como una hiperfunción simpática (62,65,66) y una hipo (62,64) o una hiperfunción parasimpática (70); sin embargo, en una revisión reciente se concluye que existe un cierto predominio de la afectación simpática frente a la parasimpática, con hipofunción interictal e hiperfunción ictal (75), aunque en ella no se revisan todas las variables reguladas por el SNA.

El SNA se ve influenciado por el ambiente, las emociones, los estímulos físicos, por los ritmos circadianos y por factores propios del paciente (edad, sexo…) esto hace que sea muy difícil controlar todo estos parámetros pudiendo incidir en los hallazgos encontrados.

Una de las limitaciones más importantes que tienen la mayoría de estos trabajos es que se valora la alteración de una única variable durante un periodo basal del paciente y no analizan si existen cambios durante el periodo sintomático.

Se describen a continuación cuáles son los trabajos que han estudiado, durante la fase dolor, variables que pueden ser monitorizadas de una manera continua de forma ambulatoria: Tensión arterial (TA), temperatura (Tª), frecuencia cardíaca (FC), saturación de Oxígeno ($Sat0_2$) y sudoración.

- Tensión arterial: El único estudio que existe que haya analizado si existen cambios en la TA arterial durante la fase dolor, fue llevado a cabo por Secil et al en 2010 (76). Se evaluaron a 62 pacientes normotensos con y sin aura. Durante 6 crisis consecutivas debían medir su TA en 3 momentos: Uno justo antes o de una manera precoz al inicio del dolor, otro durante (punto máximo de dolor) y otro una hora después de la crisis. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores sistólicos y diastólicos obtenidos en los distintos momentos ($p > 0.05$), aunque sí que se encontró una tendencia a la hipotensión diastólica no significativa.
- Temperatura: Los dos únicos trabajos que describen cambios de Tª en pacientes como parte del espectro de sus crisis de migraña, son ambos del grupo de

Porta-Etessam J y Cuadrado ML del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. En el primero (77) describen a un paciente que presenta hipotermia durante la fase de dolor y en el segundo trabajo (78) describen a un paciente que presentaba un incremento recurrente de la Tª corporal en sus crisis de migraña. Además se observó una correlación positiva entre el aumento de la Tª y la intensidad, descendiendo únicamente cuando el dolor era aliviado, no variándola ni el paracetamol ni el ibuprofeno. Tampoco varió tras pautar diferentes tratamientos preventivos como propanolol o flunarizina.

- Frecuencia cardíaca: Hay varios estudios que muestran alteraciones en el electrocardiograma durante la fase de dolor, pero la gran mayoría nos muestran cambios en el patrón de conducción: Aumento del intervalo QT (79,80), aumento de la dispersión de la onda P (que es la diferencia entre la P máxima y la mínima medida individualmente en cada una de las derivaciones) (79), fibrilación auricular (81), PR prolongado (80), T invertida (80) y alteraciones del ST (80). Respecto a los trastornos del ritmo, únicamente se ha descrito bradicardia sinusal (80,82,83).
- Hasta nuestro conocimiento, no hay ningún estudio en la literatura que estudie la $SatO_2$ ni la sudoración durante la fase dolor.

CAPÍTULO 2

JUSTIFICACIÓN

Entre los aspectos que la Sociedad Española de Neurología y su Grupo de Estudio de Cefaleas estima que es preciso mejorar se encuentra la investigación destinada a potenciar líneas terapéuticas dirigidas a aspectos concretos de las cefaleas primarias. Esta Tesis doctoral se encuentra en el marco de esta línea de investigación.

La migraña constituye un importante problema de salud pública con una gran repercusión tanto sobre el individuo que la sufre como sobre la sociedad en la que recaen sus consecuencias. Este impacto sobre el individuo y la sociedad puede ser cotejado mediante evaluaciones sobre la calidad de vida, pérdida de horas de trabajo, frecuentación de servicios de salud y consumo de medicamentos.

Consideramos que si se pudiera predecir el dolor podríamos actuar de forma más precoz, objetiva, eficaz y segura para tomar el tratamiento.

Trabajos previos (11,12), basados en el registro de SP por el paciente antes del inicio del dolor, ya han demostrado que tratar con domperidona o naratriptán evitaría éste hasta en dos tercios de los pacientes, evitando así la parte más incapacitante de una crisis de migraña. No obstante, para dar el tratamiento antes de que se inicie el dolor, deberíamos ser capaces de predecirlo con bajo porcentaje de error.

Si existiese un perfil de paciente que tuviese una alta probabilidad de acierto en la predicción del dolor en las siguientes horas, podríamos aplicar alguna de las estrategias terapéuticas disponible de forma anticipada al inicio del dolor, evitando así

el sufrimiento que éste les conlleva, mejorando su calidad de vida y reduciendo el impacto socioeconómico que supone esta patología.

Hasta el momento, la única forma de predicción del inicio del dolor descrita en la literatura ha sido a través de estos SP. La gran mayoría de trabajos publicados sobre éstos tienen un diseño retrospectivo, como se comentaba previamente (20-27), lo que no permite valorar de forma fiable la capacidad de predicción del paciente, fundamental a la hora de plantearnos tratar en esta fase. Los pocos estudios prospectivos publicados (18, 28-31), son en su mayoría descriptivos salvo los trabajos de Giffin et al. y Hourtveert and Sorvi que valoran la capacidad predictiva de los SP a través de diarios electrónicos. La ventaja del uso de este tipo de diarios es que nos permite un estudio en tiempo real, aumentando la fiabilidad predictora. Estos estudios se llevaron a cabo mediante la realización de una encuesta diaria donde se le preguntaba al paciente sobre la presencia de síntomas "distintos a dolor", pero ambos se realizaron exclusivamente con un grupo seleccionado de buenos predictores.

Sin embargo, en el trabajo que hemos realizado, por primera vez se valora la capacidad predictiva del paciente mediante su propio reconocimiento de los SP, siempre con un marcaje espontáneo y sin seleccionar previamente si era o no un buen predictor. Esto es así, ya que si nos planteamos dar la medicación con antelación al inicio del dolor, basándonos en el reconocimiento de los SP por parte del paciente, se hace necesario que éstos sepan identificar estos síntomas.

En este proyecto, por tanto, hemos evaluado cuál es la capacidad del paciente de reconocer los SP de forma previa al dolor y, a su vez, valorar si existe algún perfil específico del paciente que resultó ser un buen predictor (capacidad de predicción del inicio del dolor en más del 50% de sus crisis), analizando sus datos socio-demográficos, reserva cognitiva y las características de sus crisis.

Para complementar el eje principal de esta tesis doctoral, se ha realizado un estudio paralelo. Hemos planteado, en forma de estudio piloto de prueba de concepto, dado

que en la fase premonitoria existen también cambios fisiológicos en distintas variables biológicas, valorar a través de una monitorización continua en tiempo real, si es posible predecir el inicio del dolor en una crisis de migraña de una manera objetiva, valorando los cambios que ocurren en variables tales como temperatura, frecuencia cardíaca, sudoración y saturación de oxígeno, gracias a la aplicación de una red de sensores inalámbricos corporales de la migraña que permiten un registro no invasivo continuo 24 h, un hecho distintivo en este proyecto.

Hasta donde nosotros sabemos, no existen trabajos previos que analicen los cambios fisiológicos de varias variables biológicasinámicas en un mismo estudio de manera continua, ambulatoria y no invasiva a lo largo de una crisis de migraña. La adquisición sistematizada de estos datos ha de permitir la elaboración de un modelo computacional en el paciente que nos indique que es posible predecir el inicio del dolor en una crisis de migraña. Este hecho nos abriría la puerta para poder continuar esta línea de investigación en el futuro.

El abordaje de las preguntas clínicas en este estudio requiere la estrecha relación de carácter interdisciplinar entre la investigación clínica y las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones. En este proyecto por tanto, se pretenden resolver cuestiones del ámbito científico-tecnológico como son el mejor conocimiento de los SP, valorar su capacidad de predicción del inicio del dolor a través del reconocimiento por parte del paciente mediante un estudio prospectivo y gracias al uso de una aplicación de móvil de desarrollo propio y, a su vez, valorar si es posible generar un modelo matemático predictivo en el paciente con migraña a partir de variables monitorizadas de forma ambulatoria y no invasiva, que pueda permitir en un futuro un método objetivo y generalizable.

CAPÍTULO 3

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

Este trabajo evalúa, en una consulta especializada para el paciente que sufre de migraña, las siguientes hipótesis:

1. El paciente con migraña tiene una baja capacidad de predicción del dolor a través de la identificación de los síntomas premonitorios.
2. No existe un perfil de paciente con mayor capacidad de predicción basándonos en sus variables socio-demográficas, reserva cognitiva y características de su migraña.

Si se confirma nuestra hipótesis principal de investigación, planteamos como hipótesis secundaria:

3. Es posible predecir el dolor de la migraña a través de un conjunto de variables fisiológicas, monitorizadas de una manera continua con un dispositivo portable, de forma ambulatoria y con algoritmos de predicción.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. ESTUDIO DE SÍNTOMAS PREMONITORIOS:

1. Analizar la prevalencia de los síntomas premonitorios y cuáles son los más frecuentes en una población de pacientes con migraña, con y sin aura, median-

te el registro de éstos en un diario electrónico utilizando una aplicación en un dispositivo móvil de forma ambulatoria tras una formación específica.
2. Demostrar la capacidad de predicción del dolor del paciente con migraña a través del reconocimiento de sus síntomas premonitorios.
3. Evaluar el perfil específico del paciente que presente una mayor capacidad de predicción, mediante el estudio de sus variables socio-demográficas, reserva cognitiva y/o características de su migraña.
4. Describir la capacidad de predicción del síntoma premonitorio en sí.

3.2.2. ESTUDIO DE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE VARIABLES FISIOLÓGICAS

1. Demostrar que es posible la predicción del inicio del dolor en una crisis de migraña, a través de la monitorización ambulatoria y no invasiva de variables fisiológicas (frecuencia cardíaca, sudoración, temperatura y saturación de Oxígeno) implementando un algoritmo de predicción.

Y si es posible predecir una crisis sintomática a partir de dicho algoritmo, entonces:

2. Comparar la eficacia del modelo generado a partir de un paciente en otro paciente distinto.

CAPÍTULO 4

METODOLOGÍA

4.1. ESTUDIO SÍNTOMAS PREMONITORIOS :

4.1.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional y prospectivo en pacientes con migraña.

4.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad entre 15 años y 69 años.
- Diagnosticados de migraña con y sin aura por un neurólogo especialista en cefaleas y según los criterios propuestos por la CIC-IIIbeta (16).
- Tener una media de crisis entre 1 y 8 al mes considerando los últimos 3 meses previos a la inclusión.*
- Poder completar los dos meses de seguimiento del estudio.
- Historia de migraña de al menos 1 año de evolución.
- Podían estar utilizando en el momento de incorporación al estudio cualquier tratamiento preventivo para la migraña o estar sin ellos.
- Capacidad de manejo a nivel de usuario de dispositivos electrónicos tipo *"smartphone"* (teléfono inteligente).
- Examen neurológico normal.
- Haber otorgado su consentimiento informado (CI).

No se consideró como criterio de inclusión si referían o no síntomas premonitorios previamente.

* Se consideró de esta manera para intentar al menos el registro de una crisis y que no se solaparan los SP de una crisis con los síntomas postdrómicos de la anterior.

4.1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que:

- Presentaran cefaleas no migrañosas, que a criterio del investigador, no fueran capaces de diferenciar de una crisis de migraña.
- No registraran correctamente los datos solicitados.
- Deficiencia cognitiva o cualquier otra patología que pudiera impedir que el paciente realizara correctamente el estudio.

4.1.4. DISEÑO DE LA METOLOGÍA DE TRABAJO

Los pacientes se reclutaron de 2 Unidades Monográficas especializadas en Cefaleas (Hospital Universitario de la Princesa y Hospital Clínico San Carlos, ambas en la Comunidad de Madrid, España).

Se citó presencialmente a los pacientes en grupos de 2-3 pacientes, con la finalidad de exponerles el objetivo y la metodología del estudio, solicitar su participación y su CI. El paciente debía instalarse una aplicación en su dispositivo móvil (BrainGuard APP), que fue desarrollada por el equipo investigador para dispositivos con sistema operativo Android (Figura 3). La aplicación fue instalada desde los servidores del equipo investigador y permite enviar de una manera anonimizada los datos a los servidores Cloud del equipo investigador con acceso protegido.

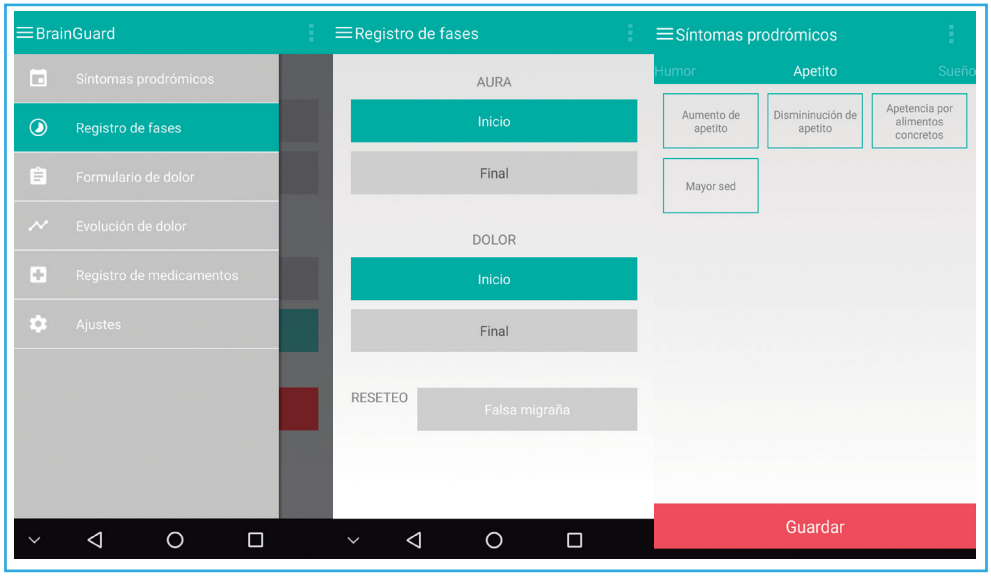


Figura 3. Se muestra una imagen del menú principal, el de inicio/fin de aura y/o dolor (registro de fases) y un ejemplo del marcaje de síntoma premonitorio.

La aplicación consta de una primera página donde se deben completar los datos basales del paciente. Cuando se termina de completar, el sistema le asigna un número al paciente y se pasa ya a la pantalla principal. En ésta aparece un desplegable (menú principal): Síntomas premonitorios, registro de fases (dolor y aura), curva de dolor y formulario sobre información de cada crisis registrada.

4.1.5. VARIABLES ANALIZADAS

En dicha aplicación es donde el paciente completa un cuestionario auto administrado, según la siguiente pauta: en la primera visita, el paciente junto con el neurólogo especialista, rellenaron la primera página de la aplicación con los datos basales: sexo, edad, confirmación del diagnóstico de migraña con/sin aura, edad de inicio,

cualidad global de su dolor (implosiva/explosiva/retroocular y mixta), frecuencia de dolor, componente catamenial, presencia de antecedentes familiares (si/no), nivel de estudios (básicos/primarios/secundarios), alteración del sueño (insomnio de concialiación/despertar precoz/somnolencia) y tratamientos actuales preventivos usados para la migraña. En esta visita se administraron también 4 escalas: Escala de discapacidad HIT-6, la escala de Goldberg para ansiedad y depresión y reserva cognitiva (Anexo I)

Se describen a continuación estas escalas utilizadas:

- *HIT-6* (84): Escala utilizada para medir el impacto que los dolores de cabeza tienen en su capacidad para funcionar en el trabajo, la casa, la escuela y en situaciones sociales. Puntuación menos de 49 : Poco o ningún impacto, 50-55: Cierto impacto, 56-59: impacto importante, más de 60 : impacto muy severo.
- *Escala de Goldberg para ansiedad y depresión* (85): Es un instrumento de cribaje para detectar ansiedad y/o depresión. Cada una de las subescalas se estructura en 4 ítems iniciales de despistaje y un segundo grupo de 5 ítems que se formulan sólo en caso de si se obtienen respuestas positivas a las preguntas cribaje. Los puntos de corte son > o igual a 4 en ansiedad y > o igual a 2 en depresión.
- *Reserva Cognitiva* (86,87): Ocho ítems agrupados en tres secciones: educación, actividad laboral y tiempo libre. Los ítems son educación de los padres, educación formal, cursos realizados, trabajo, idiomas hablados, hábitos de lectura, educación musical y frecuencia en la práctica de actividades intelectualmente desafiantes (crucigrama, ajedrez). Cuanto mayor sea la puntuación, mejor será la reserva cognitiva. Siendo una puntuación igual o menor de 6 (rango inferior), 7-9 (rango medio-bajo), 10-14 (medio-alto) y mayor o igual a 15 (superior).

A partir de este momento el neurólogo les explicaba lo que debían realizar de forma ambulatoria. Se realizaban varios ejemplos de simulación en consulta para asegu-

rarnos de que habían entendido bien el estudio y se les proporcionó la formación necesaria para distinguir un SP y los factor desencadenantes propios de su migraña (aquéllos que si desaparecieran condicionarían el inicio de la misma) (32).

Cuando el paciente presentaba o sospechaba que tenía SP marcaría cuál/cuáles eran dentro de un "check-list" o lista: alteraciones anímicas (euforia, hiperactividad, tristeza, apatía, irritabilidad, ansiedad), alteración cognitiva (dificultad para escribir, para emitir lenguaje, dificultad de concentración), alteraciones gastrointestinales/urinarias (náuseas y/o vómitos, flatulencia, estreñimiento, retención de líquidos/hinchazón, polaquiuria), alteraciones del apetito (aumento, disminución, apetencia por alimentos concretos, mayor sed), alteración sensorial (foto/sono/osmofobia, alodinia), alteración térmica (más frío/más calor), alteración del sueño (insomnio/somnolencia), acúfenos, fatiga, mareo, bostezos, cambios dérmicos/vasculares, rigidez nucal, visión borrosa y otros (campo abierto); quedando reflejado hora y día.

Posteriormente, cuando presentaba dolor y/o aura, marcaría inicio de aura/dolor y fin de aura/dolor.

Si el paciente marcaba dolor, al final de éste, tenía que completar un formulario con las características de esa crisis (incluyendo localización, cualidad, síntomas acompañantes (foto/sono/osmofobia, náuseas/vómitos), factores desencadenantes, intensidad de dolor, síntomas postdrómicos). Si en el plazo de 72 horas el paciente no marcaba inicio dolor, este evento fue considerado un falso positivo. Se consideraron las 72 horas siguiendo el límite establecido en la mayoría de autores que estudian los SP de forma prospectiva [18,31]

En el formulario también podían indicar si habían presentado SP pero no los habían reconocido previamente al inicio del dolor (SPnp: Síntoma premonitorio no predictivo), pero se diferenció a la hora de realizar el estudio estadístico si el marcaje fue previo o posterior al dolor.

4.1.6. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

El periodo de seguimiento de cada paciente fue de 2 meses a partir de la visita basal.

Para verificar que había un buen cumplimiento por parte del paciente, el dispositivo tenía una alarma cada 3 días para recordarle que formaba parte del estudio. Además se realizaron labores de seguimiento consistentes en llamadas cada semana de forma estricta por parte del neurólogo y del equipo técnico para la verificación de registros incompletos, seguimiento del estudio, dudas en la identificación de los síntomas, problemas con la aplicación móvil (APP), etc.

Al finalizar el estudio se administró una encuesta a cada paciente donde debían indicar si antes de la inclusión ya reconocía la presencia de SP y cuál consideraba que era su capacidad predictiva ("No soy capaz de predecir mis crisis de migraña", "Soy buen predictor", "Sólo en alguna ocasión").

4.1.7. COMITÉ DE ÉTICA

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Hospital de la Princesa (Número de registro: PI-879) para llevar a cabo el estudio. Todos los pacientes firmaron el CI previamente a la inclusión en el mismo. Los datos del paciente fueron codificados para su análisis (Anexo II).

4.1.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado utilizando la herramienta Matlab en su versión 2017-b. Los datos categóricos han sido analizados usando un test χ^2 bilateral. En los casos en los que resultó necesario, se llevaron a cabo las correcciones de Yates y test exactos de Fischer-Irwin. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con un p-valor < 0.05.

El análisis de clasificación y selección de variables con técnicas de *machine learning* ha sido realizado con la herramienta WEKA en su versión 3.8.1 y llevado a cabo por el equipo de ingenieros del estudio. El algoritmo de clasificación de eventos (o crisis de migraña) predictivos es un *Random Forest* (de la familia de los árboles de clasificación) con los parámetros por defecto de la aplicación. Para la selección de variables se ha usado como evaluador la *Information Gain* con *Ranker* como método de búsqueda. Se ha realizado un análisis de regresión logística con desenlace dicotómico para pacientes con SP predictivos sí/no y con variables independientes introducidas en tres bloques consecutivos: bloque 1, edad, estudios, años de enfermedad y reserva cognitiva; bloque 2, sexo, diagnóstico, cualidad y HIT6; bloque 3, depresión, ansiedad, tratamiento preventivo y antecedentes. Para la selección de variables se han utilizado métodos de introducción forzada de variables y selección por pasos. Secundariamente se ha desarrollado un modelo con desenlace politómico: paciente con SP predictivos no/<50%/>50%. El análisis de regresión logística se realizó con el programa IBM SPSS versión 23.

De los pacientes analizados no hubo ningún dato perdido. La variable de contraste fue siempre la predictividad.

4.2. ESTUDIO DE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE VARIABLES FISIOLÓGICAS:

4.2.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio piloto, de prueba de concepto, observacional y prospectivo en pacientes con migraña.

Se incluye un único brazo que comprende pacientes con migrañas que llevarán un dispositivo portable no invasivo de monitorización durante un periodo que permita registrar un mínimo de 5 crisis de migraña por paciente.

4.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente con edad comprendida entre 15 y 69 años.
- Paciente que tras las explicaciones oportunas y resolución de dudas, firme el consentimiento informado.
- Paciente diagnosticado de migraña con y sin aura por un clínico especialista en cefaleas y según los criterios propuestos en CIC-IIIbeta (16).
- Tener al menos un año de historia de migraña.
- Tener entre 5 y 10 crisis al mes, valorando el calendario de sus 3 últimos meses.*
- El paciente podía estar con o sin tratamiento preventivo concomitante.
- Exploración neurológica normal.
- Tener un manejo nivel usuario de teléfonos inteligentes "*smartphone*".

* Se consideró este criterio para que el proceso de monitorización no fuera demasiado prolongado para el paciente, ni tuviera muy frecuencia tan alta de dolor que hiciera muy difícil discernir el inicio y el fin entre episodios.

4.2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente que presente otro tipo de cefaleas no migrañosas, que no sea capaz (a criterio del investigador) de diferenciar clínicamente.
- Focalidad neurológica en la exploración.
- Embarazo o periodo de lactancia.
- Deficiencia cognitiva o cualquier otra patología que a criterio del investigador pueda impedir que el paciente realice correctamente el estudio.
- Procesos infecciosos activos durante la monitorización.
- Pacientes cardiópatas y/o broncópatas conocidos, síndrome de Sjogren; Diabetes mellitus; hipertiroidismo o hipotiroidismo no controlado.
- Portadores de marcapasos, neuroestimuladores o cualquier dispositivo electrónico que pueda interferir con el dispositivo inalámbrico en prueba.

- Pacientes que por algún problema anatómico no puedan llevar el dispositivo.
- Pacientes en los que a criterio del investigador no tengan previsiblemente la capacidad de completar el estudio por cualquier motivo.

4.2.4. PROCEDIMIENTO DE LA PARTE TECNOLÓGICA

4.2.4.1. Dispositivo de monitorización

Dado que las plataformas tecnológicas existentes en el mercado carecen de la capacidad de monitorizar un conjunto amplio de variables biológicas como las seleccionadas en este estudio, así como de la suficiente capacidad de almacenamiento y comunicación inalámbrica para permitir la adquisición continua de variables, se diseñó un sistema *Ad Hoc* por el equipo investigador. El dispositivo inalámbrico utilizado está basado en una red de sensores corporales para medir las variables fisiológicas: FC, sudoración, $Sat0_2$ y Tª corporal, en tiempo real.

Los sistemas inalámbricos utilizados fueron PLUX-Wireless Biosignals (88) para el registro de FC, sudoración y Tª y Nonin Onyx II (89) para la $Sat0_2$.

No se utilizó finalmente el registro de tensión arterial, ya que con los electrodos que utilizamos en este estudio, ésta era una medida indirecta que se obtenía con los resultados de variables registradas por dos sistemas inalámbricos distintos, que tenían un registro de los tiempos diferente, lo que imposibilitaba su medición de forma conjunta.

Las localizaciones utilizadas fueron: 3 sensores de electrocardiograma colocados sobre el pecho para el cálculo posterior de la FC, uno para la $Sat0_2$ localizado en el dedo y 1 para sudoración y otro de Tª ambos situados en el borde lateral de la axila. Se hicieron varias correlaciones siguiendo las fichas técnicas de ambos sistemas inalámbricos con la ayuda del servicio de Neurofisología para la validación de la técnica. Éstas fueron las zonas corporales que daban los resultados más fiables (Figura 4)

Figura 4. Dispositivo de monitorización ambulatoria para medir los cambios en las variables fisiológicas en tiempo real. El dispositivo consta de 6 sensores.

Este sistema de monitorización es portátil y no invasivo para el paciente. Cuenta con un nodo procesador conectado mediante cables a los sensores mencionados. Este nodo envía de manera inalámbrica la señal a un terminal inteligente (*smartphone*, tableta) que sirve de pasarela para enviar los datos a un sistema mayor (servidores Cloud); datos que fueron usados para la generación de modelos para la predicción de un episodio de dolor.

Para el desarrollo del modelo predictivo se necesitan unos datos de entrada (datos con lo que queremos obtener la predicción) y datos de salida (lo que se quiere obtener). En nuestro estudio como datos de entrada hemos utilizado las variables fisiológicas: FC, $Sat0_2$, Tª y sudoración. Como datos de salida, como el dolor no es una variable cuantitativa ni es un único punto temporal, en cada migraña del paciente hemos desarrollado su curva de dolor. Esto se ha realizado de la siguiente manera:

Sistema de evaluación del dolor de cada crisis de migraña: Índice global y curva de dolor.

Teniendo en cuenta que la intensidad del dolor es un hecho subjetivo que depende de cada paciente, en este estudio, se evaluó el dolor de cada una de sus crisis de migraña de dos maneras:

1. Índice global de dolor para el período total de esa crisis: Hemos elegido un número limitado para representar la intensidad de dolor global, donde 0 es no dolor y 10 representa el más alto (para cada paciente). Hay tres categorías para esta escala: leve (1-3), moderado (4-6) o grave (7-10), en un escala normalizada 0-10 (90). A partir del resultado indicado en esta escala, consideramos la crisis de migraña de una forma global como una crisis leve, moderada o grave.
2. Evaluación del dolor durante la crisis de migraña ("curva de dolor"): Durante el periodo de dolor, además, el paciente debía marcar en diferentes momentos la intensidad del mismo en relación al momento previo, partiendo de una puntuación inicial indicada por el propio paciente.

   Hemos elegido un límite ilimitado en una escala numerada donde 0 es la inexistencia de dolor, y en la evolución, los puntos marcados crecen y caen de acuerdo a la percepción del paciente. Si el dolor aumenta, el paciente marca un número positivo, negativo si disminuye y 0 si permanece igual. Por lo tanto, se puede dibujar una curva de evolución de síntomas subjetivos.

   El máximo representa el mayor dolor y será diferente para cada migraña.

   El rango ilimitado responde a la ignorancia del paciente que no sabe si se ha alcanzado el máximo dolor o no. Con una escala limitada, podría haber varios puntos saturados al máximo de la escala a lo largo de un período de tiempo.

   La intensidad varía a lo largo de un episodio de migraña, generalmente comienza con niveles bajos, pero dependiendo del paciente puede alcanzar su intensidad máxima de forma variable; lo mismo ocurre con su desaparición. Por lo tanto, la curva de dolor debe ser individualizada por cada paciente.

Además de los puntos que se realizan a lo largo del episodio de dolor, disponemos de 2 puntos adicionales (inicio de dolor y fin de dolor), con esto se puede generar la curva de dolor individualizada para cada paciente necesaria para la generación del modelo predictivo (Figura 5).

4.2.4.2. Desarrollo de un modelo predictivo de aprendizaje automático e implementación del algoritmo

- Generación de un modelo de predicción para cada paciente usando técnicas de aprendizaje automático (Figura 6).
- Se utiliza el modelo de caja negra, donde los datos de entrada, como se comentaba, son las variables registradas y los datos de salida son las curvas de dolor generadas por el paciente (ver más arriba, sección "curvas de dolor").
- Para resolver el modelo de caja de negra se realiza una metodología de modelado. Para este proyecto, tras hacer estudios con varios algoritmos posibles, se eligió, por parte del equipo de ingenieros del estudio, el algoritmo N4SID implementado en el entorno de programación MATLAB para generar el modelo, utilizándose datos obtenidos en la monitorización de hasta 100 minutos antes del dolor.
- Se consideró un modelo de predicción de 30 minutos de anticipación.
- Se estableció un criterio de calidad suficiente en el ajuste de los modelos generados. Se consideró que un ajuste superior al 70% es una buena métrica de calidad del modelo. Con este criterio, para cada modelo generado para 30 minutos, se fue aumentando su horizonte de funcionamiento hasta que bajase del umbral del 70%. El horizonte de predicción se define como el tiempo transcurrido entre que se genera la alarma de predicción y el evento sucede.
- El 75% de las crisis de migraña de cada paciente fueron utilizadas para el entrenamiento y validación y el 25% restante para testear los modelos.
- Se entrenan modelos para diferentes conjuntos de sensores: los cuatro anteriormente mencionados, y las cuatro combinaciones posibles de agrupaciones de tres en tres (para tener modelos disponibles en caso de que un sensor falle).

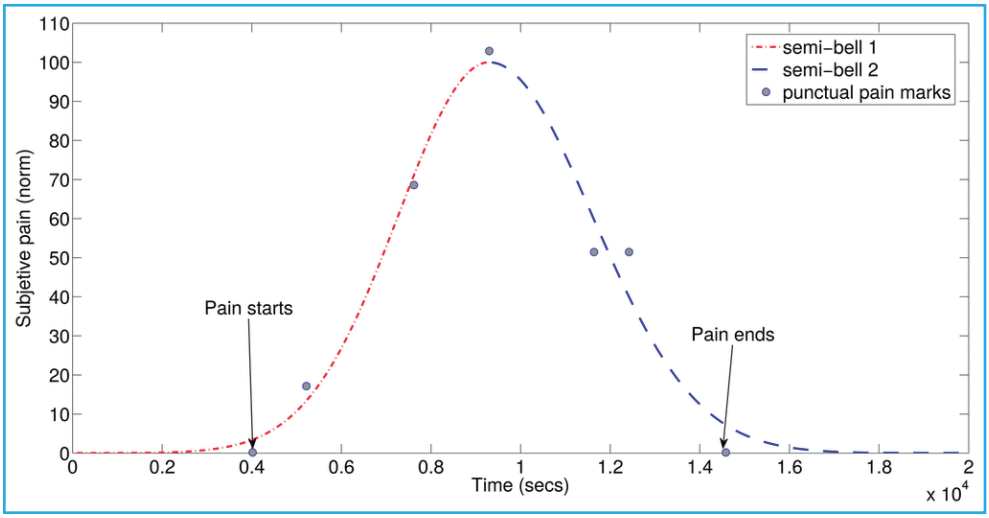


Figura 5. Modelo de la curva subjetiva de dolor. En esta figura se observa el marcaje de 5 puntos que indican la intensidad del dolor en un momento concreto de una crisis de migraña. A partir de ellos, se ha generado la curva de dolor para este episodio en concreto, teniendo en cuenta también el momento de inicio y de fin del dolor.

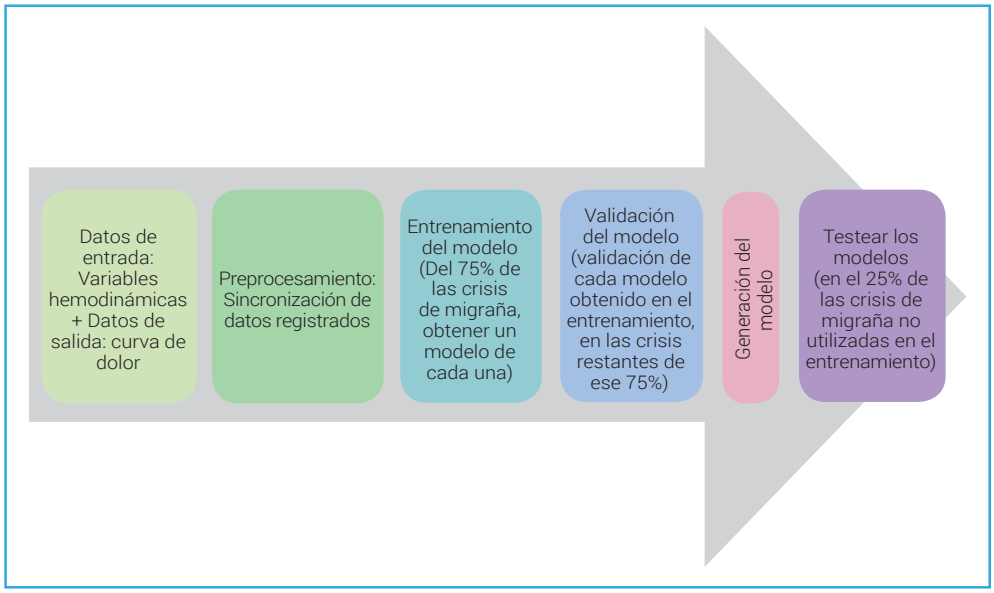


Figura 6. Diagrama de obtención del modelo más óptimo de predicción.

- Los modelos no se eligen en entrenamiento, sino en la fase siguiente, validación. Para mejorar la predicción se elige, no sólo el mejor modelo en validación, sino el obtenido del promedio de los mejores (mínimo 3, ó ⅓ de los modelos entrenados).
- Posteriormente a la validación, para valorar la capacidad de predicción del modelo, éste se testea sobre el 25% de las crisis de migraña del paciente (no usadas en entrenamiento) y sobre periodos basales. Posteriormente, se hace un ranking del ajuste promedio conseguido por cada uno. Se mantiene el criterio de calidad del 70% de ajuste, como mínimo.
- Para estudiar la capacidad de generalización de los modelos de un paciente, éstos se testean sobre las crisis de migraña y basales de otro paciente distinto.
- Debido a que el paciente utiliza estos sensores a lo largo de su vida diaria, a veces se despegan o el registro puede no ser el óptimo. Se considera que un sensor no proporciona datos correctos cuando éste da valores saturados o ruidosos en un intervalo de tiempo superior a 3 minutos.

  Para superar esta limitación, se propone un sistema de selección de modelo dependiente de sensor (SDMS2). SDMS2 es un módulo que detecta cuándo un sensor está alterado. Los datos se intentan regenerar durante un periodo de unos 10 minutos (utilizando técnicas de Gaussian Process Machine Learning, GPML). Si el sensor no se ha arreglado o recolocado, el SDMS2 usará modelos entrenados que no requieran de información de ese sensor.
- Se analizaron los falsos positivos que se puedan producir en momentos basales. Para intentar reducir el número de falsos positivos. El sistema es capaz de eliminar aquellos eventos espurios que no son la crisis real de dolor y perjudican la predicción (“falsos reconocimientos”) (Figura 7) (91):
  - Eventos muy cortos (< 1 hora de duración)
  - Eventos que no superen el 50% de probabilidad del máximo de dolor. La curva de dolor (modelada de forma Gaussiana) (descrita anteriormente), se proyecta a una curva de probabilidad lineal de dolor, donde el máximo representa el 100% de dolor y el inicio de la curva el 0%. El 50% de esta línea corta aproxima-

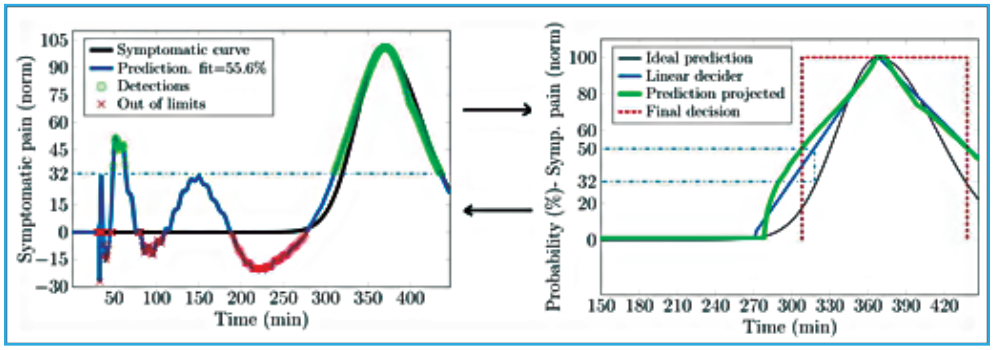


Figura 7. Imagen cedida por el Dr. Josué Pagán, en ella se muestra la metodología seguida para mejorar las predicciones. (a) Predicción sobre la curva sintomática real (línea de color negro). Se eliminan aquellos eventos o que no llegan al 50% del máximo del dolor (1ª y 3ª curva) o que duran menos de una hora (1ª y 2ª curva) o los datos negativos (en rojo); (b) Se muestra la probabilidad de aparición de dolor a partir de la predicción sobre la curva de probabilidad ideal. Se traza una línea recta (línea azul oscuro) que une el punto máximo con el punto inicial de dolor. El punto del 50% de probabilidad de aparición de la curva de dolor se extrapola sobre la predicción ideal (línea negra) que se correspondía con el percentil 32.

damente un dolor del 32% del máximo de la curva. Ahí es donde se establece el umbral para considerar, o no, un falso positivo.

- Predicciones negativas (se define el dolor siempre positivo).

– Se calculará el valor predictivo positivo (VPP) y, junto con la tasa de verdaderos positivos (TVP), se obtiene el Fvalor que es la media armónica de ambos.

4.2.5. DISEÑO DE LA METODOLOGÍA DE TRABAJO

Se citó de forma presencial e individualizada a cada paciente, previa verificación que cumplía los criterios de inclusión y exclusión descritos. Se les explicó el objetivo y la metodología del estudio y tras resolución de dudas se firmó CI. El paciente debía instalar en su dispositivo móvil la aplicación del estudio (Brainguard app). Desde ella se mandaron los datos a los servidores Cloud de manera anonimizada.

En este estudio además se le coloco al paciente el dispositivo con los electrodos de FC, sudoración, SatO2 y Tª, en las zonas correspondientes, tal y como se ha descrito previamente, explicándoselo también a él y siguiendo un manual explicativo, que le fue entregado para que lo tuviera en su domicilio.

El paciente tenía que llevar el dispositivo el máximo tiempo posible, idealmente las 24 horas del día, pero podía retirárselo, si deseaba, para dormir. También se le indicaba que debía realizar su vida habitual, para que el entorno fuera lo más real posible.

El paciente podía tomar analgésicos si tenía una cefalea moderada-intensa, en estos casos el fin de dolor lo hemos considerado acelerado con respecto a su evolución natural. Se mantuvo su medicación habitual preventiva.

A cada paciente se le entrenó en la identificación de cada uno de los síntomas de sus crisis de migraña. Se realizaron varios ejemplos de simulación en consulta para asegurarnos de que habían entendido bien el estudio y se revisó con el paciente todo el manual explicativo que resumía los pasos principales del estudio.

A su vez se le facilitó un correo electrónico y un teléfono de contacto que podían utilizar siempre que les surgiera alguna duda o problema.

4.2.6. VARIABLES ANALIZADAS

Se rellenó la pantalla de inicio de la aplicación de su dispositivo móvil en donde el paciente completó sus datos basales junto con el neurólogo especializado en cefalea (incluyendo los resultados de las escalas realizadas en esta visita de inicio): sexo, edad, estudios, confirmación del diagnóstico de migraña con y sin aura, situación actual profesional, factores de riesgo vascular (hipertensión, dislipemia, diabetes, fumador, sobrepeso u obesidad, índice de masa corporal (peso (Kg) / estatura (m^2)),

antecedentes familiares, edad de inicio, tratamiento preventivo para la migraña, otros tratamientos usados a diario durante el estudio, escala HIT-6, presencia de status previamente, presencia de factores cronificadores (consumo de cafeína (más de 2 cafés al día), estrés, abuso de analgésicos, alteraciones del sueño, ansiedad o depresión (Escala de Golberg)).

El paciente debía marcar el inicio del aura y/o dolor y fin del dolor (el marcaje del fin del aura sólo si era previo al inicio del dolor).

Tras finalizar el dolor debía completar un formulario en la aplicación. Se le indicó que lo hiciese lo más precozmente posible, como máximo en las 12 horas siguientes para que los datos fuesen los más verídicos posibles. En dicho formulario se debían completar las siguientes características de esa crisis: síntomas premonitorios (en este estudio el marcaje siempre fue a posteriori), presencia de aura y tipo, características del dolor (localización, cualidad, síntomas acompañantes (foto/sono/osmofobia, náuseas/vómitos), intensidad, factores desencadenantes, tratamientos usados y síntomas postdrómicos.

4.2.7. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Para verificar el buen cumplimiento por parte del paciente, el dispositivo tenía una alarma cada 3 días para recordarle que forma parte del estudio. Además se realizaron labores de seguimiento consistentes en llamadas cada semana de forma estricta por parte del neurólogo y del equipo técnico donde, guiándose de un cuestionario estructurado (ANEXO III), se verificaban registros incompletos, se hacía un seguimiento del estudio, se resolvían dudas en la identificación de los síntomas, problemas con los sensores y la APP.

Se recogieron los acontecimientos adversos ocurridos durante el tiempo de seguimiento.

4.2.8. CRITERIOS DE RETIRADA

Se retiraría el dispositivo a los pacientes que expresaran su deseo de abandonarlo y retiraran su consentimiento.

4.2.9. COMITÉ DE ÉTICA

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Hospital de la Princesa (Número de registro: PI-771) para llevar a cabo el estudio. Los pacientes firmaron el CI previamente a la inclusión en el mismo. Los datos del paciente fueron codificados para su análisis (Anexo II)

4.2.10. ENCUESTA SOBRE UN FUTURO DISPOSITIVO DE PREDICCIÓN EN MIGRAÑA: OPINIÓN DE PACIENTES Y NEURÓLOGOS

Para valorar la opinión global sobre la utilidad futura de un dispositivo que pudiese predecir el dolor en la migraña, se entregó una encuesta auto administrada dirigida a pacientes con migraña y otra dirigida a médicos especialistas en Neurología (ANEXO IV).

– Se entregó dicha encuesta a todos los pacientes incluidos en el estudio de síntomas premonitorios y en el estudio de monitorización al inicio del mismo (en la visita basal). A su vez, también se les realizó la misma encuesta, a todos los pacientes diagnosticados de migraña crónica y migraña episódica de alta frecuencia atendidos en un día de consulta monográfica de la Unidad de Cefaleas del Hospital de la Princesa, para así poder saber la opinión de estos pacientes con crisis de migraña muy frecuentes, pero que no cumplían criterios para ser incluidos en ninguno de los dos estudios. En ella se les preguntó sobre si consideraban que tomar la medicación antes le resultaba más efectiva, cuánto implicaría

para él tener este tipo de dispositivo, si una reducción del 60% sería suficiente, cuántas crisis de migraña valdría la pena tener para que le compensara usarlo o si le importaría llevarlo consigo de forma habitual.

– Se envió vía mail una encuesta auto administrada a 20 neurólogos, 10 especialistas en Cefalea y 10 neurólogos generales, de distintas zonas del territorio nacional y sin relación con el estudio, donde se les preguntaba entre otros ítems, en qué momento indicaban tomar la medicación, qué pacientes creían que se podrían beneficiar más de un dispositivo de predicción, qué condiciones esperarían para recomendarlo (tiempo de aviso previo, porcentaje de acierto) o qué les haría confiar menos, un falso positivo o un falso negativo.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DE SÍNTOMAS PREMONITORIOS

5.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Inicialmente se incluyeron 50 pacientes que cumplían los criterios de selección, de los cuales un total de 16 fueron excluidos del análisis final: nueve pacientes por no haber tenido ninguna crisis durante el estudio y otros 7 pacientes por no haber realizado correctamente alguno (s) de los requisitos del mismo (no completaban el formulario al final de sus crisis o hicieron un marcaje erróneo constante, por ejemplo marcando inicio/fin de dolor en el mismo momento, haciendo no fiable el estudio de sus datos) (Figura 8). Se incluyeron en el análisis final, por tanto, 34 pacientes con un total de 229 crisis de migraña (siendo la media de crisis analizadas por paciente de 6,7 en los dos meses de seguimiento).

Los pacientes del estudio tenían una media de edad de 41,2 años +/- 11,2 años y de los 34, eran mujeres 30 (88,2%).

5.1.2. RELACIÓN ENTRE LOS PACIENTES Y SUS SÍNTOMAS PREMONITORIOS (CON MARCAJE A PRIORI DEL INICIO DEL DOLOR (O PREDICTIVOS) Y A POSTERIORI)

El porcentaje de pacientes que presentó al menos un episodio con síntomas premonitorios fue del 85,3% (29/34 pacientes).

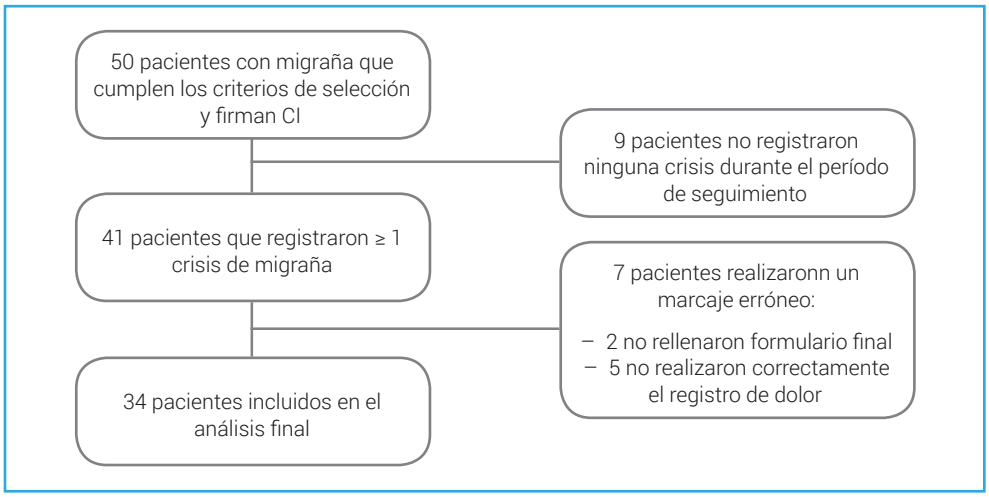


Figura 8. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio para valorar su capacidad predicción a través del reconocimiento de sus síntomas premonitorios.

El número promedio de SP marcados fue de 4,3 +/- 3,3 en cada evento. Si consideramos la media de síntomas premonitorios marcados en cada evento a priori (síntomas premonitorios predictivos (SPp) fue de 3,4 +/- 2,0 y a posteriori (SPnp) 5,1 +/- 4,9.

La Figura 9 refleja el momento de aparición de los distintos SP. La media de aparición fue de 10 horas y 38 minutos previamente al inicio del dolor (fueron considerados para esta evaluación los SPp para saber la hora exacta de aparición). Los que se identificaron más cerca del inicio del dolor (<8 horas, considerando aquellos marcados en al menos 3 ocasiones) fueron náuseas y vómitos, apatía, dificultad de concentración, visión borrosa y rigidez nucal. Los más alejados (>12 horas) fueron la osmofobia, la alodinia, la ansiedad, los cambios en la temperatura corporal, los bostezos y los acúfenos.

En el Diagrama de Venn (Figura 10), se muestra la distribución de los pacientes y sus crisis de migraña (eventos), en función de si habían presentado eventos con o sin SP y cómo había sido el marcaje de los mismos (a priori o a posteriori). Un

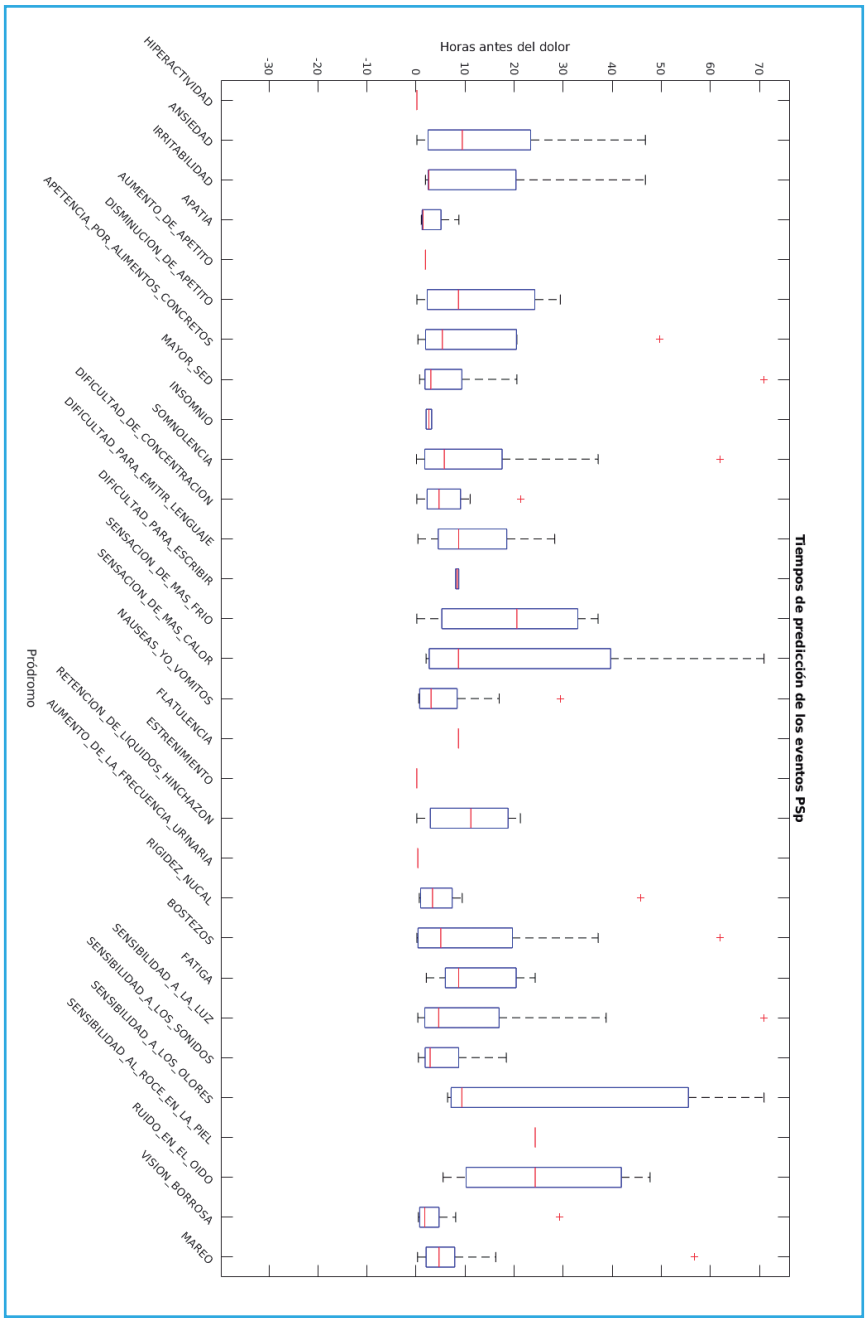


Figura 9. Descripción del momento de aparición de los distintos síntomas premonitorios.

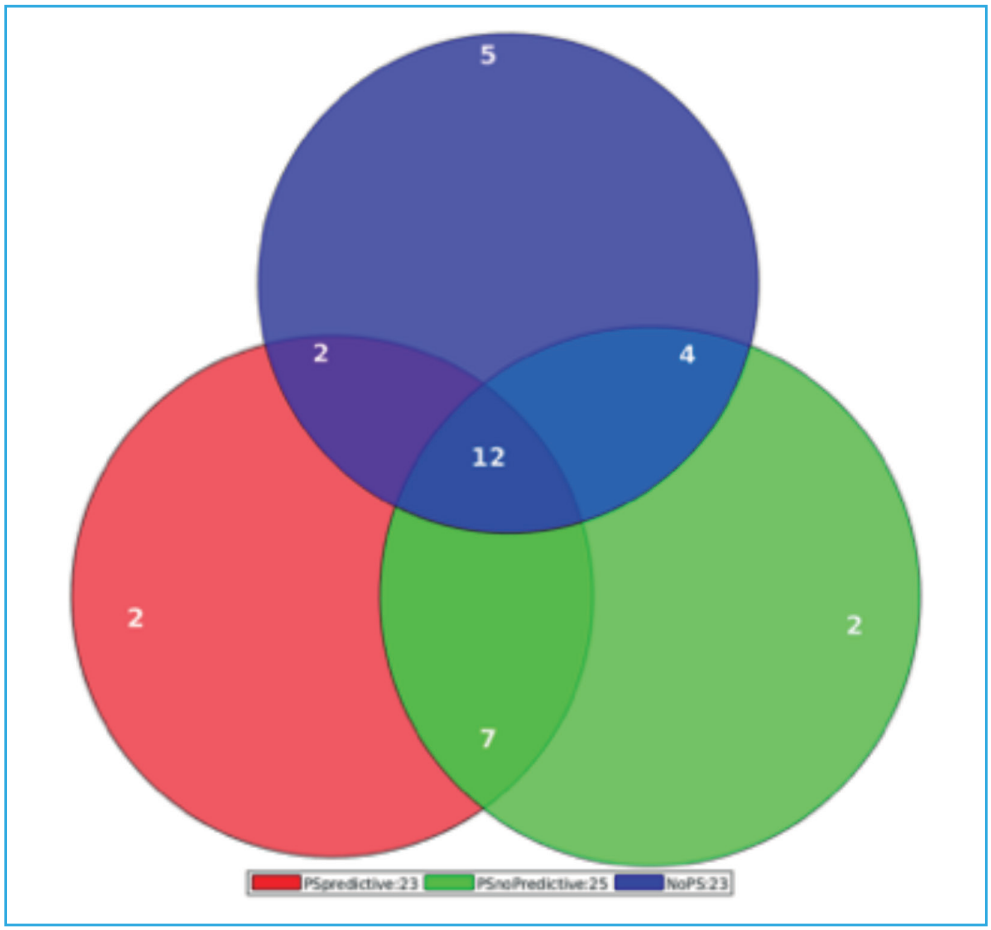


Figura 10. Diagrama de Venn. Representación del grupo total de pacientes con migraña según como el tipo de crisis que hubiera tenido. Rojo: pacientes que presentaron en alguna crisis con síntomas premonitorios a priori (total 23). Azul: pacientes que presentaron alguna crisis sin síntomas premonitorios (total 23). Verde: pacientes que presentaron alguna crisis con SP pero a posteriori (total 25).

mismo paciente podría tener por tanto las 3 combinaciones (eventos sin SP y con SP a priori y a posteriori), 2 combinaciones o ser "*puros*" (no tener eventos con SP, siempre que tenía SP los reconocía antes del dolor, o tener siempre SP pero nunca ser capaz de reconocerlos).

El número total de pacientes que fueron capaces de predecir en al menos una ocasión (color azul en el diagrama de Venn) fue de 23; lo que implica que la posibilidad de predicción de un paciente de alguna de sus crisis en nuestro estudio fue del 67,6%. De éstos, 12 (35,5% del total) eran buenos predictores (capaces de predecir en más del 50% de sus crisis).

Sin embargo, únicamente 4 pacientes (11,8%) fueron siempre capaces de predecir sus crisis si éstas tenían síntomas premonitorios (2 de ellos solamente tuvieron una crisis de migraña y la predijeron y los otros 2 tuvieron 5 crisis, uno de ellos predijo 4 (el 80%) (en la crisis restante no tuvo SP) y el otro predijo 3 (60%) (en las otras 2 crisis de migraña no presentó SP). Pero la gran mayoría de pacientes, o presentaban algún evento donde no eran capaces de reconocer la presencia de sus síntomas premonitorios (25 pacientes, 73,5%) o no tuvieron SP en ninguna de sus crisis (5 pacientes, 14,7%). De forma global, obtuvimos 11 pacientes (32,3%), que no fueron capaces de predecir ninguna crisis (o porque no los tuvieron o porque no los reconocieron previamente al inicio del dolor).

El grupo mayoritario de pacientes (12) fue aquel que presentaba las 3 posibilidades (crisis sin SP, con marcaje previo y posterior).

Con respeto a los eventos, se registraron 229 crisis de migraña. De éstas 158 tuvieron SP (69%). En 63 los SP fueron marcados previamente al inicio del dolor (27,5% del total) frente a 95 que fueron ya marcados en el formulario tras ya haber sufrido el dolor (41,5%). No presentaron síntomas premonitorios 71 eventos (31%) .

5.1.3. SELECTIVIDAD DE LOS SÍNTOMAS PREMONITORIOS

Al observar la diferencia entre la probabilidad de tener SP y ser predictivos (Tabla 3), podemos valorar la selectividad. Se aprecia que cuantos más eventos con SP tenga el paciente, es menos probable que logre predecir (se es menos selectivo). Es decir, el

Tabla 3

Selectividad del síntoma premonitorio. Porcentaje de pacientes que tuvieron crisis con síntomas premonitorios (SP) y la de que éstos tengan capacidad predictiva (SPp). En la cuarta columna; se indica el porcentaje que suponen los predictivos dentro de su grupo correspondiente de SP. En las dos últimas columnas se indica la media de SP según el global y dentro del grupo de los predictivos

	Probabilidad de tener SP	Probabilidad de que sea SPp	% de pacientes que predicen entre los que tienen SP	SP de media por crisis en SP	SP de media por crisis en SPp
En al menos 1 crisis	85,3%	67,6%	79,3%	3,4	3,5
En 1 de cada 4 crisis	85,3%	44,1%	51,7%	3,4	3,5
En 1 de cada 2 crisis	76,5%	35,3%	46,1%	3,6	3,8
En 3 de cada 4 crisis	61,8%	17,2%	27,9%	4,0	3,7
En 9 de cada 10 crisis	35,3%	5,9%	16,7%	4,5	3,0

porcentaje de acierto va disminuyendo conforme aumenta la proporción de eventos que presentan SP: de los pacientes que tienen SP en un 25% de sus crisis (1 de cada 4), son capaces de predecir un 52% vs a los que tienen en un 90% de sus crisis (9 de cada 10), que lo consiguen sólo un 17%. Esto nos llevó a preguntarnos si podría ser por la heterogeneidad de los SP; por ello analizamos si los eventos de los pacientes del último grupo marcan más SP de media por crisis. Se aprecia que cuantos más eventos con SP, más síntomas marcan de media, sin embargo en los eventos predictivos no, y de hecho, los pocos que predicen (16,7%), son más selectivos, bajando la media de SP a 3 (a 1,5 puntos de la media global de su grupo).

5.1.4. ESTUDIO DE LOS FALSOS POSITIVOS

Además de las crisis de migraña registradas, observamos 11 episodios donde el paciente marcó un síntoma creyendo que podía estar ante un SP pero finalmente no lo era; estos episodios fueron considerados falsos positivos. Considerando los 63 episodios con SPp (verdaderos positivos) y los 11 episodios falsos positivos, en nuestro estudio el marcaje de un síntoma como posible SP tiene un valor predictivo positivo del 85%. Tras el análisis estadístico se observó que el porcentaje de error es similar entre pacientes que son capaces de predecir y los que no.

5.1.5. RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DEL PACIENTE Y LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN

Cuando analizamos si existe alguna característica basal del paciente (datos sociodemográficos, reserva cognitiva, años de enfermedad, antecedentes familiares de migraña; entre otras) que aumente la probabilidad de ser capaz de predecir alguno de sus episodios o de ser considerado un buen predictor (poder predecir más de un 50% de sus crisis), no encontramos ningún dato estadísticamente significativo (Tabla 4) tras el análisis clásico de regresión logística, con desenlace dicotómico y politómico, ni con análisis avanzado utilizando técnicas machine learning.

5.1.6. RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA CRISIS DE MIGRAÑA Y LA PROBABILIDAD DE PREDICCIÓN DE ESE EPISODIO

En relación a las características de la propia crisis de migraña, las que más se relacionan con episodios predichos, fueron la presencia de:

– Factores desencadenantes (en los episodios con SPp son 52 los que tienen factores desencadenantes (o "*triggers*") y 11 los que no, frente a los episodios sin SP donde 41 tienen triggers y 29 no tienen; p=0,004).

Tabla 4

Relación entre las características basales de los pacientes y la posibilidad de ser un buen predictor

	Total	(n=34)	Grado de predicción						
			No	(n=11)	<50%	(n=11)	>50%	(n=12)	
Variable	n	%	n	%	n	%	n	%	P
Sexo (Mujer)	30	88,2%	9	81,8%	10	90,9%	11	91,7%	0,72
Estudios (universitarios)	25	73,5%	8	72,7%	8	72,7%	9	75,0%	0,99
Aura (Sí)	19	55,9%	4	36,4%	7	63,6%	8	66,7%	0,28
Cualidad Implosiva	13	38,2%	3	27,3%	5	45,5%	5	41,7%	
Explosiva	6	17,6%	2	18,2%	1	9,1%	3	25,0%	0,53
Mixta	9	26,5%	3	27,3%	2	18,2%	4	33,3%	
Retroocular	6	17,6%	3	27,3%	3	27,3%	0	0,0%	
Antecedentes (Sí)	25	73,5%	8	72,7%	8	72,7%	9	75,0%	0,99
Ansiedad (Sí)	23	67,6%	7	63,6%	7	63,6%	9	75,0%	0,79
Depresión (Sí)	10	29,4%	4	36,4%	4	36,4%	2	16,7%	0,48
Estrés prolongado (Sí)	19	55,9%	6	54,5%	7	63,6%	6	50,0%	0,80
Tto preventivo (Sí)	24	70,6%	9	81,8%	7	63,6%	8	66,7%	0,60
Edad, media (DT)	38,3	(14,6)	35,9	(20,3)	42,6	(11,6)	36,5	(10,5)	0,49
Años enf, media (DT)	24,3	(14,8)	23,3	(17,1)	27,3	(13,3)	22,4	(14,6)	0,71
Reserva cog, media (DT)	15,9	(3,6)	16,5	(3,3)	16,2	(2,7)	15,0	(4,5)	0,56
Edad inicio, media (DT)	15,0	(7,7)	15,5	(6,8)	15,3	(6,5)	14,2	(9,8)	0,91

(Continua en la página siguiente)

Tabla 4 (Cont.)

Relación entre las características basales de los pacientes y la posibilidad de ser un buen predictor

	Total	(n=34)	Grado de predicción						
			No	(n=11)	<50%	(n=11)	>50%	(n=12)	
Variable	n	%	n	%	n	%	n	%	P
HIT, media (DT)	60,4	(9,6)	61,4	(7,4)	60,7	(7,1)	59,1	(13,4)	0,96
Migraña catamenial	13	38,2%	5	45,5%	5	45,5%	3	25%	0,50
Alteración del sueño									
Ninguna	15	44,1%	7	63,6%	3	27,3%	5	42,7%	0,49
IC	5	14,7%	1	9,1%	1	9,1%	3	25%	
IC/Somnolencia	1	2,9%	0	0,0%	1	9,1%	0	0,0%	
IC / DP	1	2,9%	0	0,0%	1	9,1%	0	0,0%	
DP	7	20,6%	1	9,1%	3	27,3%	3	25%	
DP/Somnolencia	2	5,9%	0	0,0%	1	9,1%	1	8,3%	
Somnolencia	3	8,8%	2	18,2%	1	9,1%	0	0,0%	

Buen predictor de sus crisis de migraña se define como aquel paciente capaz de predecir al menos un 50% de las mismas. Tto: tratamiento, enf: enfermedad, cog: cognitiva, IC: insomnio de conciliación, DP: despertar precoz.

– Aura (eventos con aura y SPp son 16 y sin aura 47; y eventos con aura y SPnp + sin SP son 16 y sin aura 150; p=0,004). Para asegurarnos que no eran únicamente eventos que sucedían después del inicio de la misma, lo que haría más sencilla la predicción, hemos analizado además que la media de aparición de los SP en los eventos con aura era de 10 horas y 24 minutos antes del marcaje de inicio de aura. Los SP más prevalentes en estos eventos predictivos con aura son la sensibilidad a la luz (9/16) y la visión borrosa (5/16).

No hay relación, sin embargo, entre la presencia de síntomas simultáneos de la crisis, la localización, la cualidad, intensidad o duración del dolor o la presencia de síntomas postdrómicos del episodio con la capacidad de predicción del mismo.

5.1.7. PREVALENCIA, PREDICTIBILIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y RELEVANCIA DEL SÍNTOMA PREMONITORIO

En la tabla 5 se muestran la "probabilidad de marcar un SP", la "probabilidad de ser predictivo", el "valor predictivo positivo" (VPP) de ese SP en concreto, y un cómputo métrico que evalúa la "relevancia" de la predicción de cada SP como una multiplicación de los tres factores previos.

Es importante destacar que cuando los pacientes marcaban un síntoma como premonitorio (registrados en la Tabla 5), era porque ellos consideraban estos síntomas en relación con una crisis de sus migrañas, diferenciándolos de su estado basal.

Los síntomas más predictivos en nuestro estudio fueron: visión borrosa, apetencia por alimentos concretos y estar sediento. Sin embargo, los más relevantes, si consideramos de forma conjunta prevalencia, capacidad predictiva y VPP, han sido somnolencia, fotofobia y el bostezo.

Tabla 5

Análisis de cada síntoma premonitorio en relación a su prevalencia, capacidad de predicción, valor predictivo positivo y relevancia

Síntoma premonitorio	Total de veces registrado	Probabilidad de presentarlo	Probabilidad de que sea predictivo	Valor predictivo Positivo (VPP)	Relevancia (probabilidad de presentarlo x predictibilidad x VPP)
Somnolencia	68	42,8	32,3	78,6	10,9
Fotofobia	54	31,9	40,7	75,9	9,8
Bostezos	45	26,6	33,3	100	8,8
Mayor sed	32	18,9	43,7	100	8,3
Visión borrosa	23	13,6	56,5	86,6	6,7
Dificultad de concentración	42	24,8	26,2	91,7	6,0
Náuseas/ vómitos	27	16,0	44,4	80	5,7
Rigidez nucal	42	24,8	28,6	75	5,3
Sonofobia	45	26,6	25	78,6	5,2
Mareo	32	18,9	34,4	78,6	5,1
Fatiga	48	28,4	18,7	81,8	4,4
Apetencia alimentos concretos	17	10,1	47	88,9	4,2
Sensación de más calor	20	11,8	35	100	4,1
Ansiedad	26	15,4	23,1	100	3,6
Irritabilidad	25	14,8	28	77,8	3,2
Apatía	14	8,3	28,6	80	1,9
Dificultad emitir lenguaje	9	5,3	33,3	100	1,8
Disminución de apetito	10	5,9	30	100	1,8

(Continua en la página siguiente)

Tabla 5 (Cont.)

Análisis de cada síntoma premonitorio en relación a su prevalencia, capacidad de predicción, valor predictivo positivo y relevanciar

Síntoma premonitorio	Total de veces registrado	Probabilidad de presentarlo	Probabilidad de que sea predictivo	Valor predictivo Positivo (VPP)	Relevancia (probabilidad de presentarlo x predictibilidad x VPP)
Retención de líquidos	16	9,5	18,7	100	1,8
Osmofobia	14	8,3	21,4	100	1,8
Acúfenos	28	16,6	14,3	66,7	1,6
Sensación de más frío	6	4,1	42,8	75	1,3
Insomnio	14	8,3	14,3	100	1,2
Dificultad para escribir	5	2,9	40	100	1,2
Flatulencia	11	6,5	9	50	0,6
Hiperactividad	4	2,4	25	0	0,6
Aumento de apetito	4	2,4	25	100	0,6
Estreñimiento					
Polaquiuria	5	2,9	20	50	0,3
Alodinia	10	5,9	10	33,3	0,2
Tristeza	23	13,6	0	0	0
Euforia	2	1,2	0	0	0
Cambios dérmicos y vasculares	2	1,2	0	0	0

La tristeza fue un síntoma premonitorio muy prevalente pero no fue predictivo en nuestra muestra (se registró 23 veces, pero nunca después del inicio del dolor).

Se ha realizado un estudio avanzado utilizando técnicas de machine learning para valorar la capacidad de saber a priori si un evento va a ser predictivo o no cuando el paciente nos indique cuál es su SP. Mediante el algoritmo *Random forest* mejorado con *AdaBoost* (92) y con una validación cruzada de 10 iteraciones, se ha podido clasificar el 79,0% de las crisis correctamente. Los SP que nos permiten un mayor grado de acierto en la clasificación del evento (predictivo, o no) son: fotofobia, fatiga, tristeza, somnolencia, rigidez nucal, bostezos, sonofobia y dificultad de concentración (en este orden).

5.1.8. ENCUESTA FINAL REALIZADA A LOS PACIENTES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO DE SÍNTOMAS PREMONITORIOS

Respecto a la encuesta facilitada a los pacientes al terminar del estudio y realizada a aquéllos que pudieron ser incluidos en el análisis final: hubo 16 pacientes (47,1%) que aunque posteriormente se corroboró que sí tenían SP, ellos no se habían dado cuenta de los mismos o no los habían relacionado con sus crisis, antes de la realización de la visita basal.

La opinión de los pacientes sobre cómo perciben su capacidad de predicción se distribuyó como sigue: "soy buen predictor": 29% (10/34). "sólo en alguna ocasión": 44% (15/34), "no soy capaz de predecir mis crisis de migraña": 21% (7/34), y "no sabe/no contesta": 6% (2/34). Sin embargo, cuando se correlaciona con los datos obtenidos, de los 12 buenos predictores (> 50% de sus crisis predichas), realmente de los que dicen ser buenos predictores, realmente lo son el 30 % (3/10) y hay quién es buen predictor pero no se considera: 41% (9/22) (Tabla 6).

Tabla 6

Opinión del paciente sobre su propia capacidad de predicción vs la realidad

Opinión del paciente	Correcto	No correcto
Soy buen predictor	3	7
No soy buen predictor*	13	9

No soy buen predictor incluye: No soy capaz de predecir y sólo en alguna ocasión. No se incluyeron en esta tabla los 2 pacientes que contestaron NC/NS.

5.2. ESTUDIO DE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE VARIABLES FISIOLÓGICAS

5.2.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron inicialmente en el estudio un total de 10 pacientes de la Unidad especializada de Cefalea del Hospital Universitario de la Princesa que cumplían los criterios de selección.

De los 10 pacientes, se pudieron incluir en el análisis final 2 pacientes. Los otros 8 pacientes se excluyeron del estudio debido a que los datos obtenidos no eran fiables:

- En 6 pacientes porque no se colocaban el dispositivo de manera continua, sino en periodos de tiempo muy breves o justo cuando ya tenían el dolor, con lo cual no teníamos datos basales ni en la fase premonitoria. Los pacientes nos refirieron como causa de la baja adherencia al protocolo del estudio que el dispositivo no era lo suficiente ergonómico como para poder llevarlo en su vida habitual, sobretodo el sensor de $SatO_2$ que le impedía escribir, algo fundamental en su vida diaria.
- En 2 pacientes, durante el periodo que fueron monitorizados, su migraña aumentó considerablemente su frecuencia, cumpliendo criterios de migraña crónica. Ambos pacientes fueron incapaces de marcar un inicio y final claro, ya que siempre tenían un dolor constante aunque leve, con picos de intensidad más alta.

Se muestran en la Tabla 7 las características basales de los 2 pacientes (paciente A y paciente B) monitorizados e incluidos en el estudio final.

La paciente A fue monitorizada en dos periodos de 1 mes cada uno, donde registró 10 crisis de migraña en cada mes (total: 20 crisis de migraña). La paciente B fue monitorizada durante un mes donde registró 12 crisis de migraña.

Tabla 7

Características basales de los pacientes monitorizados

	Paciente A	Paciente B
Sexo	Mujer	Mujer
Edad	21	43
Estudios	Universitarios	Universitarios
Situación actual	Estudiante	En paro
Factores de riesgo vascular	No (No HTA. No DM. No DL. No fumadora. No SB)	Sobrepeso (No HTA. No DM. No DL. No fumadora. SB)
Índice de masa corporal	18,9	25,8
Antecedentes familiares	No	No
Tipo de cefalea	Migraña episódica de alta frecuencia con aura	Migraña episódica de alta frecuencia sin aura
Cualidad	Mixta	Implosiva
Edad de inicio	6 años	18 años
Tratamiento preventivo en momento del estudio	Ninguno	Ninguno
Otros tratamientos	No	No
Técnicas utilizadas	Ninguna	Ninguno
Tratamiento exitosos previos	B-bloqueantes / Ca-antagonista	Ninguno
Tratamiento no exitosos	Topiramato	B-bloqueante / topiramato / ca-antagonista / tricíclicos
HIT-6	53	64
Factores cronificadores	No (cafeína, analgésicos, estrés, alteraciones del sueño, ansiedad-depresión escala Golberg)	Abuso > 10 analgésicos / mes. Otros no
Status	No	Si

5.2.2. PASO 1. PRE-PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

En primer lugar, los datos de las cuatro variables biológicas se han de pre-procesar. El resultado se muestra en la Figura 11. Las secciones de señal de color verde son períodos de tiempo asintomáticos, mientras que las secciones de color rojo representan la crisis de migraña en si misma (entre barras verticales negras).

Algunos de los datos perdidos han sido recuperados gracias al aprendizaje automático mediante procesos gaussianos (GPML - Gaussian Process Machine Learning). Estos datos son representados con puntos negros en los gráficos. La zona gris representa los intervalos de confianza de GPML.

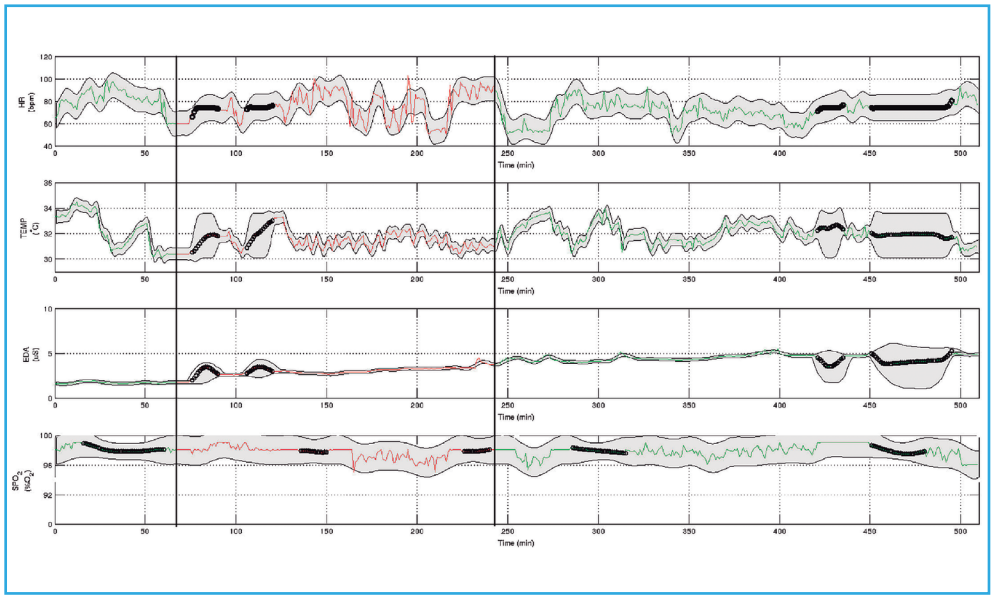


Figura 11. Ejemplo del pre-procesamiento de datos gracias al aprendizaje automático mediante procesos Gaussianos (GPML).

HR: Frecuencia cardíaca (Heart Rate), TEMP: Temperatura, EDA: Sudoración (Electrodermal activity), SPO2:Saturación de Oxígeno.

5.2.3. PASO 2. ENTRENAMIENTO: CREACIÓN DE MODELOS

El entrenamiento para la paciente A se realizó con 15 crisis de migraña (75%) seleccionadas al azar por el sistema. Se han utilizado las cuatro variables biológicas disponibles: FC, Tª, Sudoración y $SatO_2$. El entrenamiento se ha realizado para un horizonte de predicción de 30 minutos como se ha descrito en la metodología.

En la Figura 12, vemos que con cada migraña se ha obtenido un modelo y de estos hay algunos que se asemejan más del 80% a la curva real de dolor, en el horizonte fijo de 30 minutos. En concreto 7 modelos muestran un ajuste superior o igual al 80%. Es importante matizar que ninguno muestra un ajuste menor al 70%.

En promedio estos modelos de predicción son capaces de adaptarse a una crisis de migraña con el 75,1 % de precisión.

5.2.4. PASO 3. VALIDACIÓN

De cada una de las 15 crisis de migraña seleccionadas para el entrenamiento de la paciente A, se obtiene un modelo. Este modelo se usa en el resto de las 14 crisis de migraña. En la Tabla 8 se muestran los resultados medios, máximos y mínimos obtenidos tras usar cada modelo en el resto de crisis. Se aprecia que el máximo horizonte

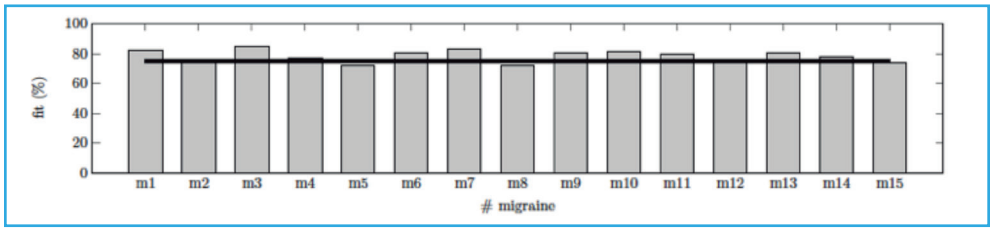


Figura 12. Ajuste obtenido para cada uno de las 15 crisis de migraña y el promedio (línea negra horizontal), después de entrenarlos con el Algoritmo N4SID y con un horizonte futuro de predicción de 30 minutos.

Tabla 8

Horizonte de predicción para cada modelo obtenido de cada una de las 15 crisis de migraña tras la validación sobre las 14 restantes con un ajuste del 70%

	M_6	M_{13}	M_2	M_8	M_{10}	M_4	M_{15}	M_{11}	M_9	M_{12}	M_3	M_7	M_5	M_1	M_{14}
$fh_{average}$	22	20	20	20	16	15	14	14	13	13	12	9	5	5	5
fh_{min}	18	19	17	17	10	10	9	8	10	8	7	4	3	2	1
fh_{max}	25	21	22	24	22	20	19	29	14	21	15	11	7	8	10

promedio de predicción en este paciente es de 22 minutos. De las 15 crisis de migraña seleccionadas para el entrenamiento, se eligen a las 5 que dan los mejores resultados tras validar sus modelos (M6, M13, M2, M8, M10). Se escogen por tanto, no sólo la mejor, si no las 5 mejores (1/3 de las 15) para evitar un sobreajuste. Las 5 mejores son aquellas que tienen un horizonte promedio de predicción más alto, consiguiendo un ajuste a la curva real de dolor al menos del 70%.

Un ajuste del 70% se ha considerado un buen umbral de similitud. Superar un ajuste mayor del 80% es difícil tal y como vimos en la Figura 12 y los valores inferiores al 70% no se han considerado lo suficientemente buenos, por tanto, este valor ha sido seleccionado como la referencia o valor de ajuste mínimo aceptado, tal y como se describió también en la sección de metodología.

Hay que tener en cuenta que, si bien los modelos M1, M3 y M7 superaron el 80% del ajuste en la etapa de entrenamiento (Figura 12), no han sido seleccionadas como parte de los mejores modelos en la validación. Esto se debe a que estos modelos están sobreajustados, es decir, que se adaptan demasiado bien exclusivamente a la migraña en la que fueron creados.

Con el resto de las otras 10 crisis de migraña, se aplica a cada una de ellas el algoritmo obtenido de los 5 modelos de las mejores crisis de migraña (Figura 13); eliminando

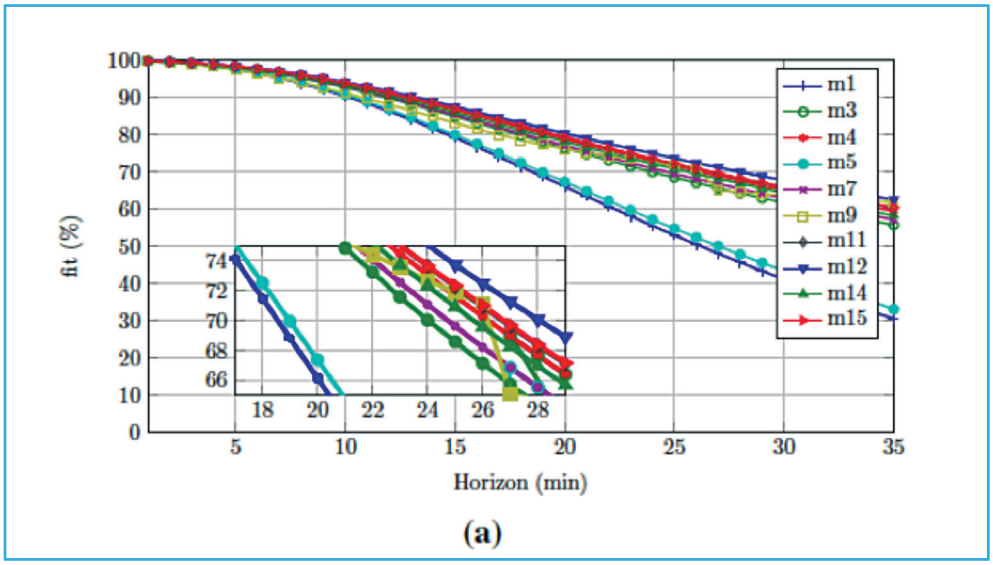


Figura 13. Validación aplicando el algoritmo obtenido de los modelos de las 5 mejores crisis de migraña sobre las 10 crisis de migraña restantes.

previamente también los falsos reconocimientos. En dicha figura, el eje "x" representa el horizonte de predicción, mientras que el eje "y" representa el ajuste entre el modelo promedio y la curva sintomática real.

Se ve que con dicho modelo promedio en 8 de las 10 restantes, en el minuto 24 aproximadamente hay un similitud de curvas y de acierto del 70% que es el que estipulamos como válido, si nos alejamos más ya baja demasiado la probabilidad.

5.2.5. PASO 4. RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS COMBINACIONES DE VARIABLES Y SU CAPACIDAD DE PREDICCIÓN

En la Tabla 9 también se muestran los datos de la paciente B, donde se han seguido los mismos pasos de entrenamiento y validación.

Tabla 9

Horizontes de predicción para todas las combinaciones de variables fisiológicas para los Pacientes A y B

	TEMP-EDA-HR-Sp02		TEMP-EDA-HR		TEMP-EDA-HR-Sp02		TEMP-EDA-HR-Sp02		EDA-HR-Sp02	
	Patient A	Patient B	Patient A	Patient B	Patient A	Patient B	Patient A	Patient B	Patient A	Patient B
$fh_{average}$ (min)	24	28	25	35	24	47	23	45	25	29
fh_{min} (min)	19	17	16	28	19	43	17	37	19	25
fh_{max} (min)	28	32	31	50	28	52	32	52	34	33

Fh (Fvalor) (Media armónica obtenida entre TPR (tasa de verdaderos positivos) y VPP (valor predictivo positivo)); TEMP, temperatura; EDA, sudoración; HR, Frecuencia cardíaca; Sp02, saturación de oxígeno.

El conjunto de datos de entrenamiento se obtuvo de 9 crisis de migraña (75% de las 12 crisis monitorizadas) y los modelos se obtuvieron de los tres mejores (1/3).

El análisis de la Tabla 9 arroja resultados significativos. Por ejemplo, para el paciente A, la ausencia de la variable sudoración empeora el horizonte de predicción en 2 minutos con respecto a su mejor combinación de variables. Sin embargo, el resto de combinaciones de 3 variables mantienen o mejoran el horizonte de predicción promedio y máximo.

Pero en la paciente B, esto no ocurre de la misma manera. En este caso, el peor escenario ocurre cuando están las cuatro variables; en los otros, la ausencia de una característica mejora el horizonte de predicción. Esto significa que existe una fuerte dependencia a uno de los sensores que artefacta el resultado.

Adicionalmente, apreciamos que los resultados de la paciente B resultan mejores predicciones que la paciente A. Esto puede estar relacionado con el hecho de que la

paciente A tenía muchas crisis de migraña que comenzaban al despertar con lo cual el momento inicial no lo sabemos con seguridad.

El mejor resultado se logra para la combinación de variables : Tª-sudoración-Sat0_2 con una predicción promedio (de todas las crisis) de 47 minutos.

Por último, como se puede observar, la selección de variables que dan una mejor predicción es distinta entre ambas pacientes.

5.2.6. PASO 5. SISTEMA DE SELECCIÓN DE MODELO DEPENDIENTE DE SENSOR (SDMS2)

De los resultados obtenidos en el paso previo, tomemos la mejor combinación de variables para cada paciente: Sudoración-FC-SatO_2 para Paciente A y Tª-Sudoración-SatO_2 para el paciente B, así como sus mejores modelos seleccionados.

En este paso, se fuerza a los modelos a situaciones extremas para evaluar su solidez frente a fallos del sensor (caída/pérdida o saturación parcial o total).

La Tabla 10 muestra la predicción promedio, superior e inferior (en minutos) logrados en diferentes situaciones de sensores defectuosos (nuevamente, para una referencia de ajuste de 70%). Como se ve en dicha tabla, los mejores casos de predicción obtenidos anteriormente (25 y 47 minutos para el paciente A y el paciente B respectivamente), nunca se alcanzan con la pérdida de un sensor tanto por pérdida como saturación, y solo para el paciente B, el horizonte promedio alcanza 46 minutos cuando se pierde el sensor sudoración.

En este punto, podemos introducir el sistema de selección de modelos dependiente del sensor (SDMS2). Este sistema, que se muestra en la Figura 14, es capaz de detectar sensores saturados o con pérdida. El SDMS2 es un sistema de automatizado que

Tabla 10

Análisis de la solidez frente a pérdida o saturación de cada sensor

	Patient A						Patient B					
	EDA (μs)		HR (bpm)		SpO2 (%)		TEMP (°C)		EDA (μs)		SpO2 (%)	
	0	25	0	100	0	80	0	35	0	25	0	80
$fh_{average}$ (min)	22	23	11	18	11	20	11	38	46	41	11	28
fh_{min} (min)	18	18	10	15	9	16	10	33	42	37	9	24
fh_{max} (min)	26	33	11	19	12	30	12	45	50	46	13	30

Fh (Fvalor) (Media armónica obtenida entre TPR (tasa de verdaderos positivos) y VPP (valor predictivo positivo)); TEMP, temperatura; EDA, sudoración; HR, Frecuencia cardíaca; Sp02, saturación de oxígeno.

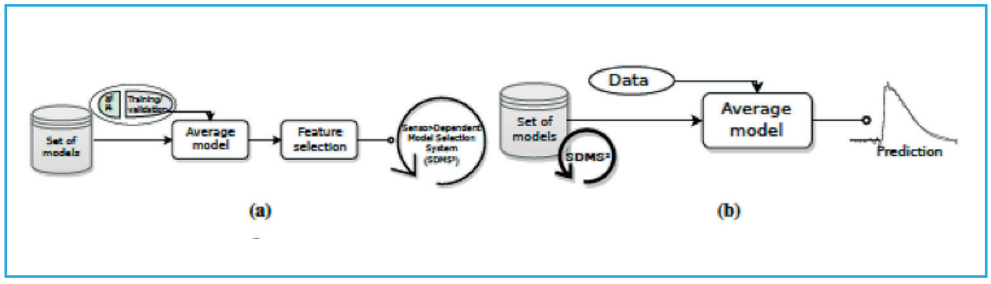


Figura 14. Diseño y uso de SDMS2 para la implementación del sistema en tiempo real.

detecta el estado de los sensores y elige el mejor conjunto de modelos según su disponibilidad en tiempo real. Para cada paciente, en la etapa de validación, este sistema implementa una jerarquía de conjuntos de modelos, dependiendo de la disponibilidad de sensores, después de crear todo el conjunto de modelos para cada combinación de variables de acuerdo con la Tabla 9.

Las jerarquías de conjuntos de modelos para el paciente A y el paciente B se muestran en la Figura 15. Se muestra en orden de mejor a peor en referencia a los valores de la Tabla 9.

Este sistema podrá ser usado en el futuro. Los pacientes se monitorizarán y llevarán los sensores a lo largo del día. El modelo seleccionado para cada individuo se aplicará para predecir sus crisis de migraña. Si uno de los sensores falla o se satura, entonces el próximo modelo, de acuerdo con el conjunto de características disponibles, se seleccionará tratando de mantener el horizonte de predicción.

Es posible eliminar uno de los sensores si el paciente lo desea. Sin embargo, vale la pena señalar que, si un sensor falla o se satura, el horizonte de predicción será menor, de acuerdo con la Tabla 10.

5.2.7. PASO 6. COMPROBACIÓN DEL MODELO DE PREDICCIÓN (FASE DE TESTEO)

La predicción promedio obtenida se ha aplicado a los episodios de migraña restante (25%), cinco para el paciente A y tres para el paciente B y también en varios intervalos asintomáticos.

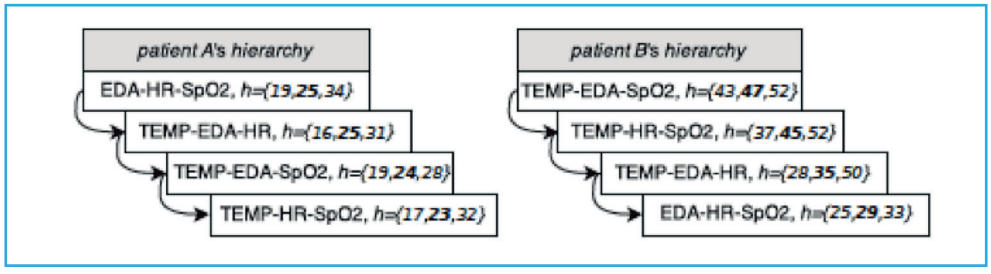


Figura 15. Jerarquías de conjuntos de modelos para el paciente A y el paciente B. El vector h representa la información de los horizontes temporales: mínimo, promedio (resaltado) y máximos.

TEMP, temperatura; EDA, sudoración; HR, Frecuencia cardíaca; Sp02, saturación de oxígeno

Para evaluar los resultados, se usa el Fscore estadístico. La Fscore es la media armónica entre el VPP (Valor predictivo positivo) y TPR (Tasa de verdaderos positivos) (Fscore= 2 TPR * VPP / TPR + VPP).

El TPR o TVP (Vp / Vp + Fn) muestra la tasa de detecciones positivas, considerando Vp (Verdadero positivo) cuando se detecta una crisis de migraña y es real y Fn (Falso negativo), no se detecta y realmente si era una crisis real.

Se considera un Vp cuando se logra una detección y el ajuste en el período de migraña es mayor o igual al 70%. Esto evita detecciones falsas sin un ajuste confiable.

El VPP confirma cuántas de esas detecciones son ciertas (Vp / Vp + Fp) (Fp= falso positivo, no había crisis y se detectó como tal).

Como se describió en metodología, los valores superiores al 50% de la probabilidad de la curva de dolor se marcan como positivos. Detecciones espurias no eliminadas por el submódulo de reparación del modelo serían los Fp.

Vale la pena señalar que el Fscore no se puede comparar entre los conjuntos de variables (no compara directamente una conjunto de variables sobre otro, simplemente te dice cómo ese conjunto tan bueno es, no es una comparativa).

La Tabla 11 muestra los resultados obtenidos para ambos pacientes. La confianza en los modelos seleccionados es suficientemente buena para la mayoría de los conjuntos de variables. Solo la combinación Tª-Sudoración-SatO_2 para el paciente A y la combinación Sudoración-FC-SatO_2 para el Paciente B presenta resultados bastante pobres. Evitando estos casos, en general, la TVP está alrededor o por encima del 70%. Además, el VPP es 100% para ambos pacientes; implicando entonces, que todas las crisis predichas son todas verdaderas crisis. El mejor caso para el paciente A es para las combinaciones Tª-Sudoración-FC y Sudoración-FC-SatO_2 con un Fscore A= 80% y para el paciente B, las combinaciones Tª-Sudoración-SatO_2 y

Tabla 11

Datos obtenidos tras la utilización del mejor modelo obtenido en la validación sobre el 25% de las crisis de migraña restantes y momentos basales (Fase de testeo)

Features	Patient A			Patient B		
	TPR (%)	PPV (%)	F_{score} (%)	TPR (%)	PPV (%)	F_{score} (%)
TEMP-EDA-HR-SpO2	60	100	75	50	100	67
TEMP-EDA-HR	67	100	80	60	100	75
TEMP-EDA-SpO2	47	100	64	90	100	95
TEMP-HR-SpO2	53	100	70	90	100	95
EDA-HR-SpO2	67	100	80	40	100	57

TPR o TVP : Tasa de verdaderos positivos, PPV o VPP: Valor predictivo positivo, Fscore: Media armónica obtenida entre TPR (tasa de verdaderos positivos) y VPP (valor predictivo positivo); TEMP, temperatura; EDA, sudoración; HR, Frecuencia cardíaca; Sp02, saturación de oxígeno.

Tª-FC-$SatO_2$ con Fscore B = 95%. Esto no significa que estas son las variables que logran los mejores horizontes pero son los más confiables, aunque en nuestras pacientes coinciden.

Es importante matizar que ninguno de los períodos asintomáticos conduce a falsos positivos para cualquier conjunto de variables.

5.2.8. PASO 7. GENERALIZACIÓN DEL MODELO (VALIDACIÓN EN OTRO PACIENTE)

En este paso vamos a ver que capacidad de generalización tienen los modelos que hemos generado en un paciente sobre otro, incluyendo los periodos asintomáticos. Nuevamente, se considera un verdadero positivo (Tp o Vp) cuando se logra una detección y el ajuste en el período de migraña es mayor o igual al 70%. Los resultados son mostrados en la Tabla 12.

Tabla 12

Generalización de modelo. Datos obtenidos tras el uso del modelo de un paciente sobre el del otro

Features	Patient A Models over Data from Patient B			Patient B Models over Data from Patient A		
	TPR (%)	PPV (%)	F_{score} (%)	TPR (%)	PPV (%)	F_{score} (%)
TEMP-EDA-HR-SpO2	0	100	0	0	100	0
TEMP-EDA-HR	22	64	33	0	100	0
TEMP-EDA-SpO2	44	100	62	0	100	0
TEMP-HR-SpO2	33	100	50	0	100	0
EDA-HR-SpO2	33	73	46	0	100	0

TPR o TVP : Tasa de verdaderos positivos, PPV o VPP: Valor predictivo positivo, Fscore: Media armónica obtenida entre TPR (tasa de verdaderos positivos) y VPP (valor predictivo positivo); TEMP, temperatura; EDA, sudoración; HR, Frecuencia cardíaca; Sp02, saturación de oxígeno.

Para el paciente A y la combinación de variables Tª-Sudoración-$SatO_2$, los modelos son capaces de detectar algunas crisis de migraña del paciente B (un TVP del 44% significa que este porcentaje de las crisis analizadas del paciente B han sido detectadas correctamente). Pero esto no ocurre en otros conjuntos de variables y el resto Fscore es bastante bajo.

Sin embargo, los resultados del uso del modelo de la paciente B sobre los datos de la paciente A son todavía más desalentadores, la Vp fue de 0 para cualquier combinación de variables, lo que implica que no se detectó ninguna migraña.

En ninguna de las dos, usando el modelo de la otra paciente, se registraron falsos positivos en periodos asintomáticos.

Como último punto a tener en cuenta, ningún paciente presentó efectos adversos durante la realización del estudio en relación con el mismo.

5.2.9. RESULTADO DE LA ENCUESTA REALIZADA A NEURÓLOGOS Y PACIENTES SOBRE UN FUTURO DISPOSITIVO DE PREDICCIÓN DE CRISIS DE MIGRAÑA.

En relación a la encuesta realizada tanto a pacientes como a neurólogos en relación a su visión global sobre la utilidad futura de un dispositivo que pudiese predecir el dolor de una crisis de migraña, los resultados fueron los siguientes:

- Pacientes: Se realizaron 66 encuestas pacientes (50 pacientes que participaron en el estudio de SP, 10 pacientes del estudio de monitorización y 6 pacientes de una consulta monográfica de Cefaleas). La edad media fue de 42 años y el 82% eran mujeres. El 14% tenía entre 1-2 crisis de migraña al mes, el 22% entre 2-4, el 46% tenía entre 4-8, el 9 % tenía entre 8-15 y > 15 días el 8%. El 70% se toman la medicación en cuanto notan los primeros síntomas de dolor y/o aura, el resto cuando ya está establecido el dolor. El 87% creen que el tratamiento es más efectivo cuanto antes se lo tomen (un 92% considera que mejora más del 50%, el 63% piensa que en más de un 75% e incluso un 9% que lo hace desaparecer de forma completa). El 95% de los encuestados estarían interesados en adquirir un dispositivo que les predijera de una forma objetiva el dolor (incluso el 85% aunque no lo evitara completamente sino que disminuyese su intensidad), principalmente por intentar reducir su malestar y por poder organizar su vida habitual. El 54% lo llevaría siempre, el 37% por épocas concretas, el 5% sólo por la noche y el 3% sólo en relación con su menstruación. Para comprar el dispositivo un 20% considera tener al menos de una crisis al mes, el 15% al menos 2, un 38% al menos 4, el 21% al menos 8 y un 5% al menos 15. El 97% considera que si fuera una pulsera o un brazalete lo llevaría sin inconvenientes, sin embargo, este porcentaje baja al 36% si el dispositivo no es tan ergonómico aunque un 68% estaría dispuesto a probarlo y el 90% se replantaría el llevarlo si sus crisis aumentaran de intensidad y/o frecuencia.
- Médicos especialistas en Neurología: Se recibieron finalmente un total de 15 encuestas, 9 de especialistas en Cefalea y 6 de neurólogos generales, pertenecientes a 6 comunidades autónomas (1 de Andalucía, 1 de Aragón, 1 de Galicia, 2 de Castilla y León, 3 de Cataluña y 7 de la Comunidad de Madrid).

La media de pacientes que atienden semanalmente con migraña es de 32 (12-70); lo cual supone una media del total de sus pacientes del 52% (10-85%). En su experiencia personal un 70% (50%-90%) responden bien al tratamiento agudo (estando en fase dolor). Todos coinciden que el paciente debe tomarlo lo más precozmente posible. El 100% considera beneficioso instaurar este dispositivo en su práctica habitual ya que implicaría diferentes modificaciones en consulta: Reducción de días de dolor de sus pacientes, reducción de visitas, cambio en el tipo de tratamiento de la crisis, probablemente no habría que dar segundas dosis (reducción de porcentaje de pacientes con abuso de medicación). El 87% considera que se podría evitar el dolor y el 13% restante que se reduciría la intensidad. Todos consideran que el paciente diana es un paciente con migraña episódica, con un mínimo de 2 crisis al mes, pero sobretodo aquellos con dolor incapacitante y de inicio muy rápido, no siendo tan idóneo para niños ni ancianos. Las dos características que priorizarían es que fuese cómodo y seguro. Los especialistas exigirían un mínimo de acierto de predicción del 75% para recomendar el dispositivo. El 28% considera que un tiempo de predicción entre 15-30 min sería el adecuado, el 50% 1 hora, un 14% entre 2 -6 horas y un 7% 24 horas. Al 71% le incomodaría más un falso negativo que un falso positivo, porque finalmente se produciría igualmente la crisis y realmente un falso positivo, no sabrían si fue porque el analgésico fue eficaz o porque realmente no hubo crisis. El 100% lo recomendaría, si se cumple lo antes descrito. Como inconvenientes destacan el posible coste, la ergonomicidad, la falta de adherencia y la posible ansiedad anticipatoria en algunos pacientes; pero el 100% considera que si consigue el objetivo principal de predecir, el beneficio sería mayor que los inconvenientes.

En resumen, tanto pacientes como neurólogos, consideran que tomar cuanto antes la medicación, reduce el dolor en un crisis de migraña, con lo que ambos grupos estarían interesados en adquirir un dispositivo capaz de predecir el inicio del mismo, incluso aunque no evitara el dolor de forma completa con tal de que disminuyese la intensidad. Debido a que probablemente fuese un dispositivo que se tenga que llevar

de una manera continua, ambos destacan la importancia de que sea seguro y ergonómico. Coinciden en que el paciente ideal sería aquel que tuviera al menos entre 2-4 crisis al mes, sobre todo cuando éstas son muy incapacitantes, no siendo recomendable en los extremos de la vida. Los especialistas consideran que sería necesario un mínimo de acierto del 75%, con un tiempo de predicción idóneo entre 15 minutos y 1 hora, evitando en la medida de lo posible los falsos negativos.

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

La fase premonitoria es el estadio previo al dolor, muchas veces no reconocida por el propio paciente. Pese a ser una etapa, hasta el momento, poco estudiada es fundamental en la migraña, como sugieren diversos trabajos recientes.

Su análisis nos ha guiado hacia un punto clave en el origen de una crisis, el eje hipotálamo-tronco del encéfalo, reforzado tanto por la clínica que describe el paciente como por los estudios de neuroimagen. Además, plantea un cambio en el punto de mira para futuras estrategias terapéuticas. Un objetivo interesante es actuar sobre estas dianas en la fase premonitoria para impedir el inicio de la activación trigémino vascular, y con ello actuar sobre la aparición del dolor, evitando así el síntoma que produce mayor sufrimiento al paciente con esta patología.

Por tanto, si se lograse, administrar un tratamiento antes de que el dolor se comience y éste pudiese parar el mismo, supondría un antes y un después no sólo en términos económicos sino también en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, nuestro verdadero objetivo final.

Pero para ser más eficaces y seguros en la reducción del dolor con los tratamientos disponibles y conseguir dar el tratamiento antes de que éste se inicie, debemos hacer una correcta predicción de su inicio, asegurándonos que realmente estamos en esa fase premonitoria, y de aquí surge este proyecto.

Hasta la fecha y hasta donde llega nuestro conocimiento es la primera vez que se valora de forma prospectiva la capacidad de predicción de una crisis de migraña

basándonos exclusivamente en el marcaje espontáneo realizado por el paciente cuando éste cree estar ante un SP. Este hecho es fundamental para poder administrar un tratamiento durante la fase premonitoria (11,12), ya que no es lo mismo, tener SP y darse cuenta de ellos tras el inicio del dolor, que ser capaz de reconocerlos durante su día a día y ser capaz de interpretarlos como que se está iniciando una crisis de migraña, antes de haber aparecido el dolor.

Nuestros hallazgos indican que la probabilidad de que un paciente presente SP y que sea capaz de predecir al menos una crisis de migraña es alta, sin embargo, un punto clave es que, como demostramos, **solamente un tercio de nuestros pacientes son buenos predictores** (paciente capaz de predecir más de la mitad de sus crisis). No obstante, debemos destacar que si un paciente cree que está ante un síntoma premonitorio su posibilidad de acierto es muy alta (VPP del 85%).

Tampoco observamos alguna característica basal o perfil específico bien definido del paciente que nos indique que éste va a ser un buen predictor, ni siquiera si va a ser capaz de predecir algunas de sus crisis. Si bien es cierto, que si el paciente considera que la crisis tuvo un factor desencadenante, es más probable que reconozca la presencia de SP, ya que probablemente sepa que van a suceder.

Analizando estos datos de una forma más detallada, nuestro estudio muestra una de las prevalencias más altas de la literatura (85%), esto puede deberse a su diseño metodológico, ya que además del cuestionario o *"checklist"*, se le dejaba al paciente abierta la posibilidad de añadir un SP que no estuviera en la lista. Asimismo, un dato que consideramos relevante, es que en la visita basal donde se explicaba el estudio, se dedicaba un tiempo específico a realizar una anamnesis dirigida y se les enseñaba en qué consistían los SP; un tiempo que normalmente en una consulta no se suele contar con él. Por ello, el paciente, no suele relacionar los SP con su dolor, como se pudo comprobar tras la encuesta facilitada a los pacientes, donde un 47% previamente a esta entrevista no los habían relacionado con sus crisis de migraña o no los habían identificado.

Tampoco sorprende ver la diferencia en la media de SP por evento, donde en nuestra muestra fue 4 y en la literatura científica revisada nos hablaban habitualmente de 3 SP (24,27), pero se han descrito 7 e incluso 12 síntomas de media en cada migraña (25,28). En nuestro estudio, adicionalmente, observamos que la media de SP era menor si se marca a priori, dado que no todos los SP son tan identificables, siendo el paciente predictor más selectivo a la hora de marcar sus SP.

Varios trabajos (18, 20, 23-29) describen los bostezos, la irritabilidad y apatía, rigidez nucal, fotofobia, náuseas, somnolencia, fatiga y dificultad de concentración como los síntomas más frecuentes. En nuestra muestra además de éstos, hemos apreciado también como SP frecuentes la sensación de cambio de la temperatura corporal y el aumento de ganas de beber.

En la versión beta de la CIC-III (16), los SP podían aparecer entre 2 y hasta 48 horas antes. Este vacío entre el inicio del dolor y las 2 horas no existe, tal y como demuestran estudios prospectivos (18, 93) y ahora también el nuestro, donde el paciente puede describir síntomas distintos a dolor de cabeza propiamente dicho ("*nonheadache symptoms*") minutos antes del inicio del dolor. En la versión definitiva publicada este mismo año (2018), CIC-III (1) ya no matizan exactamente 2 horas, sino que indican que los SP aparecen entre horas antes del dolor hasta 1 día o 2 previamente.

La media de aparición de los SP en nuestra muestra fue 10 horas, en línea con lo referenciado en la bibliografía que los sitúa entre 6-12 horas (18, 31). También podemos observar un hecho interesante, hay síntomas que se presentan característicamente, al igual que en trabajos previos (31), más cerca del inicio del dolor como son la rigidez nucal, las náuseas, la apatía, la dificultad de concentración y la fatiga y otros más alejados del mismo, como los cambios en la temperatura corporal, la ansiedad, la osmofobia, los bostezos, la alodinia y acúfenos, síntomas precoces a los que también hace referencia trabajos como el de Waelkens (34). También las alteraciones anímicas tipo euforia e hiperactividad aparecen descritas de forma precoz en trabajos previos (34) pero en nuestro trabajo, en estos SP en concreto, no podemos extraer esta con-

clusión dado que apenas fueron reconocidos por nuestros pacientes, hecho similar al que ocurrió en el trabajo de Giffin et al (18).

Como se comentaba, el principal trabajo que estudia la capacidad de predicción del inicio del dolor en base a los SP se llevó a cabo por Giffin et al. en el año 2003 (18). En este estudio el paciente debía completar un diario (aunque también daban la oportunidad del marcaje voluntario), donde se le preguntaba sobre diferentes cambios cognitivos, sensoriales, anímicos… y luego se analizaba si estos síntomas eran diferentes durante las horas-días previas al dolor. Se evaluaron 97 pacientes, los cuales debían tener SP en al menos 2 de cada 3 crisis y además, debían considerarse a si mismos como "buenos predictores". Estos pacientes consiguieron predecir correctamente una de sus crisis en el 72% de los casos y el 82% de los pacientes acertaban en más de la mitad de las ocasiones. Este último dato contrasta con el nuestro (35% vs 82%), lo cual puede ser explicado por dos hechos. El primero, nosotros incluimos en nuestro estudio cualquier paciente con migraña, y no solamente aquellos considerados buenos predictores, ya que el objetivo de nuestro trabajo era evaluar la capacidad de predicción del paciente de una forma global. A su vez, en el trabajo de Giffin et al (18), se instruía al paciente para que todos los días cubriera un diario a una hora en concreto cuando sonaba una alarma, aunque también podía hacer un marcaje espontáneo cuando reconociera sus síntomas. Se observa que la mayoría de datos se obtuvieron en el diario registrado tras sonar la alarma (68%). Sin embargo, si en la práctica diaria queremos dar un tratamiento previo al inicio del dolor basándonos en la aparición de SP, debe ser el propio paciente el que reconozca estos síntomas a priori, por ello decidimos incluir únicamente los datos registrados de forma espontánea por el paciente.

Los SP más predictores en el estudio de Giffin et al. (18) fueron dificultad para hablar, dificultad para leer y escribir y el bostezo; todos ellos en nuestro estudio también presentan una probabilidad alta de marcaje a priori. Además, hemos observado en nuestra muestra que los SP más relevantes (considerando el número de veces que fue marcado, su capacidad de predicción y su VPP) fueron fotofobia y somnolencia. Estos SP también fueron síntomas buenos predictores en el trabajo de Giffin (18) y

otros muy interesantes también a tener en cuenta evaluando ambos trabajos de forma conjunta son la visión borrosa, estar sediento, apetencia por alimentos concretos, mareo, cambios de temperatura (sobre todo sensación subjetiva de hipertermia) y la dificultad de concentración. Así mismo hay síntomas que no ayudan en la predicción como la tristeza o la apatía. En la presencia de náuseas y vómitos, sin embargo, existen discrepancias, donde para nosotros son buenos predictores, no así en el trabajo de Giffin (18), posiblemente debido a que, aunque sus pacientes lo registran a priori en un porcentaje bastante alto de eventos, también se equivocan con frecuencia (sin embargo en nuestro estudio el VPP de este síntoma es 80).

Un punto también muy interesante, es saber que gracias a las técnicas de machine learning, como las aplicadas en nuestro trabajo, cuando un paciente nos dice cuál es su síntoma premonitorio, a partir de este síntoma, podemos decirle con una precisión prácticamente del 80%, si su crisis va a poder ser predicha o no.

Tras evaluar las encuestas observamos que el paciente se equivoca con frecuencia en considerarse a sí mismo buen predictor. Creemos que resulta importante verificar esta información, ya que podría ocurrir tanto una infra como una sobreestimación de lo que ellos consideran.

Como limitaciones principales de nuestro estudio sobre evaluación de la capacidad de predicción de los SP, mediante su reconocimiento por parte del paciente, debemos mencionar: el tamaño muestral, la necesidad de usar una aplicación móvil que hace que exista un grupo de pacientes que no se haya podido incluir por no disponer de un conocimiento mínimo como usuario de un *smartphone* y que probablemente la capacidad predictiva pueda ser incluso menor porque durante estos dos meses el paciente ha estado de una forma mucho más atenta y dirigida al reconocimiento de sus SP. A pesar de ello, los puntos fuertes de nuestro trabajo consideramos que son, el estudio prospectivo en tiempo real, con la posibilidad de estudio de múltiples crisis de migraña, múltiples datos de entrada y análisis de machine learning que junto la combinación de una gran cantidad de datos y el uso de una aplicación instalada en el

propio móvil del paciente, hacen que el estudio refleje de una forma muy fidedigna la realidad del día a día de nuestros pacientes.

Siguiendo la línea de investigación del grupo: "la predicción del dolor en una crisis de migraña," de forma paralela al eje principal de la investigación de esta tesis doctoral, tras haberse verificado las limitaciones que presenta la predicción basándonos exclusivamente en el reconocimiento de los SP por parte del paciente, se ha intentado resolver con otro abordaje experimental.

Hemos demostrado, que **es posible predecir el inicio del dolor,** de manera independiente al reconocimiento de SP, **gracias a la monitorización de forma continua de distintas variables biológicas y con un algoritmo de predicción basado en el conocimiento y aprendizaje supervisado** por primera vez en la literatura.

Cuando se revisan los trabajos que estudian las distintas variables fisiológicas se aprecian una serie de limitaciones: se valora únicamente una variable concreta, la evaluación se realiza en la mayor parte de los casos en situación basal y no se hace de una forma continua, a diferencia de nuestro estudio que registra 4 variables (FC, $Sat0_2$, sudoración y Tª) de forma simultánea, de una manera constante, lo que nos ha permitido ver los cambios que ocurren en un periodo basal, en un periodo con dolor y en los momentos previos al inicio del mismo.

Hay otras variables fisiológicas que también podrían variar de forma previa al inicio del dolor pero que no se han incluido en el estudio debido a la dificultad en su registro de forma continua y ambulatoria: pupilometría, respuesta lacrimal, alteración del olfato, umbral térmico, cambios en la contracción muscular o electroencefalográficos.

Se han monitorizado de forma completa a 2 pacientes, ambas mujeres con migraña episódica de alta frecuencia, una de ellas (A) de 21 años con aura, y la otra paciente (B) de 43 años sin aura.

Tras el entrenamiento y la validación del modelo con las crisis registradas de cada paciente, se ha obtenido el mejor algoritmo de predicción para cada una de ellas. El mejor horizonte de predicción que se obtiene es de 47 minutos y es con la paciente B, con la combinación de variables Tª, sudoración y $SatO_2$. El tiempo de predicción obtenido máximo en la paciente A que fue de 25 minutos con la combinación de variables: Sudoración, FC y $Sat0_2$. Ante estos resultados se puede ya observar como las variables mejor predictoras son distintas en cada paciente y que el horizonte máximo conseguido es diferente. La paciente A tuvo más crisis nocturnas, donde el momento exacto del inicio del dolor se desconoce, ello puede justificar el peor tiempo de predicción.

Otro punto a consideración, es que en ocasiones el hecho de incluir una variable, empeora la predicción, esto es debido a que existe una fuerte dependencia a uno de los sensores que artefacta el resultado. En la paciente B por ejemplo el peor resultado se obtiene cuando están presentes las 4 variables.

Como se comentaba, uno de los retos de esta investigación, es que es un estudio llevado a cabo en el día a día de un paciente, donde éste presenta continuos movimientos, con mucha facilidad de pérdida o saturación por demasiado ruido del sensor. No obstante, hemos visto como el sistema sigue siendo fiable, aunque con menor precisión, y consigue seguir prediciendo el inicio de la crisis del paciente; eligiendo el mismo la siguiente combinación más óptima sin ese sensor.

La tasa de verdaderos positivos puede llegar a ser hasta del 90% en la paciente B, aunque se reduce si se cambia de combinación de variables (lo que puede suceder si falla un sensor) y también disminuye en la paciente A donde se consigue una TVP máxima de 67%. Con todo, un hecho importante es que el VPP es siempre del 100%, lo que implica que no habido falsos positivos. Esto supone que es posible que el sistema no detecte algunas crisis, pero cuando ha detectado el inicio de una, siempre será una migraña “real”.

Posteriormente, como parte de la prueba de concepto, intentamos generalizar el

algoritmo obtenido de un paciente en el otro, incluyendo también los periodos asintomáticos. El porcentaje de predicción fue muy bajo, respaldando la hipótesis inicial de que los modelos deben ser entrenados por paciente. Aunque también es importante matizar que el uso del modelo de un paciente, en un periodo basal de otro, no dio lugar a falsos positivos.

Con todo ello, hemos observado que las variaciones en las variables fisiológicas medidas realmente aparecen antes de que comience el dolor y estos cambios son dependientes del paciente. Esto puede ser debido a que los síntomas disautonómicos (62, 64-67, 68-70), no siguen un único patrón global para todos los pacientes con migraña y es posible que no se pueda encontrar un modelo general, sino que los modelos deben ser entrenados de forma individualizada. Sin embargo, hemos de validar nuestra prueba de concepto con un mayor tamaño muestral (aunque los datos obtenidos hasta el momento, apuntan a este hecho).

En relación a las encuestas vemos que la idea de predicción gracias a una monitorización que permita una predicción no basada en la subjetividad del paciente, ha sido muy bien acogida por médicos especialistas en neurología en las encuestas realizadas, implicando grandes beneficios en la consulta como reducción de días del dolor de nuestros pacientes, reducción visitas a urgencias, probable reducción de abuso de medicación, entre otras. El perfil ideal para la monitorización sería aquel paciente que tuviera más de 2 crisis al mes pero sin llegar a ser una migraña crónica; así como aquel con crisis muy incapacitantes.

Nuestro horizonte máximo de predicción ha sido 47 y 25 minutos en el paciente B y el paciente A, respectivamente; este tiempo es considerado como óptimo por el 30% aproximadamente de los neurólogos, pero podría aumentar este porcentaje, si se consigue demostrar que es suficiente como para detener el inicio del dolor, un hecho que hasta el momento no es posible asegurar ya que los trabajos previos hablan de un mínimo de 2 horas (11,12) . Si bien es cierto, que estos estudios no trabajaban con una medición objetiva del dolor, sino a través del reconocimiento de los SP y que

además se podría ampliar la ventana de alternativas terapéuticas que nos ayuden a frenar el dolor más cerca de su inicio.

Nuestro estudio tiene la ventaja que no ha detectado ningún falso positivo, esto significa, que no se registró ninguna crisis de migraña de forma errónea, lo que implica que el paciente no tome medicación en vano. Si bien es cierto que en el futuro, cuando validemos el estudio, no podremos saber si persistirá esta tasa de falsos positivos tan exitosa, ya que si el paciente se toma la medicación antes, no sabremos si es que ésta frenó el inicio del dolor o realmente fue un error de predicción. Los falsos negativos es un punto que incomoda más a los especialistas que los falsos positivos, porque es cierto que haría reducir la confianza en el dispositivo ya que el paciente seguiría teniendo dolor. Aunque el porcentaje de falsos negativos no es alto, 10% en la paciente B con dos combinaciones de variables, es cierto que este porcentaje empeora si se pierde alguno de los sensores o disminuye por ejemplo en la paciente A donde supone el 33%.

Respecto a los pacientes, prácticamente su totalidad (95%) estarían interesados en adquirir un dispositivo que predijese su dolor y ayudara a que el tratamiento fuera más eficaz en reducirlo, aunque no lo hiciera desaparecer totalmente; ya que esto supondría una mejora sustancial de su calidad de vida. Un punto fundamental para ellos es la ergonomicidad del dispositivo para la monitorización (un punto también observado por el equipo investigador durante la realización del estudio), ya que la gran mayoría no tienen un periodo claro donde va a aparecer su migraña y lo deberían llevar puesto siempre (una minoría lo llevaría en periodos concretos, como por ejemplo, pacientes con migraña catamenial exclusivamente, lo que haría que solo lo portaran en ese momento). Coinciden con los especialistas que valdría la pena si al menos tienen entre 2-4 crisis al mes.

Esta línea paralela de investigación, ha sido un estudio piloto de prueba de concepto, con la que hemos podido demostrar que es posible predecir el inicio del dolor de una forma objetiva en un paciente con migraña, que tiene la fortaleza de ser un estudio preciso en tiempo real, donde persiste la capacidad de predicción a pesar de la posibilidad de pérdida de datos, desconexión del sensor o datos ruidosos; hechos

que pueden suceder con frecuencia al ser un estudio realizado en el día a día del paciente y aún así se ha garantizado la capacidad de predicción (si bien es cierto que con horizontes temporales menores).

Aunque, como se comentaba, este estudio ha servido para verificar una prueba de concepto que, aunque supone un gran avance, nos ha puesto en relevancia dos importantes limitaciones a tener en cuenta de cara a un futuro:

En primer lugar, no hemos podido predecir la aparición de crisis de migraña en aquellos pacientes que tienen un dolor muy continuo, ya que debemos tener claro un inicio y fin de dolor, un hecho francamente complicado para aquellos pacientes con migraña crónica donde su situación basal muchas veces es un dolor leve. Además en ellos, también existía un solapamiento continuo entre los síntomas postdrómicos del paciente y los SP. El marcaje del inicio del dolor tampoco es posible en aquellos donde las crisis comienzan durante el sueño, como ha sucedido en la paciente A, pero como no todas sus crisis tenían esta característica, nos ha permitido predecir igualmente su dolor, no obstante, con menor precisión.

El segundo punto, es que esta predicción se ha conseguido gracias al registro de varias variables simultáneas, pero nos ha puesto de manifiesto la dificultad de portar un sistema que permita dicho registro y que no sea ergonómico para el paciente dado que debe llevarlo de una manera constante para poder registrar lo que ocurre antes del dolor. El prototipo con el que hemos realizado este estudio no era ergonómico para los pacientes como para completar estudio de una manera satisfactoria y poderlo validar con un tamaño muestral mayor.

6.1. PERSPECTIVAS FUTURAS

A la luz de nuestros resultados, a partir de esta prueba de concepto, planteamos continuar, no sólo en nuestro centro, sino llevar a cabo un estudio multicéntrico, para poder incluir pacientes de diferentes áreas sanitarias y sobretodo aumentar el tamaño

muestral, que nos permita validar nuestra metodología (actualmente ya patentada) y nuestros resultados preliminares, demostrando así que es posible monitorizar y predecir el inicio de una crisis de migraña en un amplio grupo de pacientes. Para ello, se hace indispensable mejorar la ergonomicidad de nuestro prototipo para facilitar su portabilidad en el día a día del paciente.

En este estudio multicéntrico, también podremos estudiar si es posible la agrupación de pacientes en subgrupos gracias a la aplicación de BIGDATA. Aunque hemos visto que el algoritmo de predicción no es generalizable entre pacientes, se podría plantear la posibilidad de agrupar por algunas características comunes que implicara una importante similitud en sus algoritmos de predicción.

Por otra parte, pretendemos mejorar los horizontes temporales de predicción gracias al desarrollo de modelos avanzados, a aumentar el número de pacientes, a mejorar la ergonomicidad y a la posibilidad de complementar con otras variables. A pesar de que consideramos que el uso único del reconocimiento de los SP por parte del paciente no es un método útil para conseguir una predicción objetiva, por lo demostrado en esta tesis doctoral, sí que consideramos que puede complementar y ayudar a mejorar la predicción, si el propio paciente también verifica la información recibida por el sistema con su propia capacidad de reconocimiento del inicio de la crisis. A su vez también planteamos el uso de distintas variables externas como variables atmosféricas (presión, cambios en la temperatura…) y factores desencadenantes (estrés, alimentos, alteración del sueño…) con el mismo objetivo de complementar pero siempre considerando como punto de partida la predicción a través de las variables biológicas objetivas como son el registro continuo de la FC, sudoración, $Sat0_2$ y Tª. Esto es debido a que, si únicamente nos fijamos en estas variables, puede que no siempre estén presentes, ya que no todos los pacientes presentan esta sensibilidad a factores externos o que el paciente considere que es claramente un factor desencadenante para él y en realidad no lo sea, llevándolo a error; pero sí podemos aprovecharnos de esta información adicional (94-99).

Esta ventaja de trabajar sobre un sistema objetivo y no fijarnos únicamente en

variables externas, nos diferencia de aplicaciones muy extendidas que hablan de predicción en migraña como por ejemplo *Migraine Buddy* ©.

No obstante, toda esta línea de investigación tiene un objetivo último, que sería el siguiente paso, demostrar la eficacia de administrar el tratamiento sintomático de una crisis de migraña, no en la fase dolor, sino en la fase premonitoria a partir de una predicción fiable, ya que sabremos con certeza que estamos en ella. Los que nos dedicamos a tratar pacientes con migraña, siguiendo la línea del trabajo de Burstein et al. (10) siempre tenemos en mente indicar al paciente que se tome la medicación lo más precozmente posible ya que así es más efectiva (actualmente les aconsejamos en la primera media hora desde el inicio del dolor). Pero como ya se demostró en trabajos previos (11-13), dar el tratamiento en esta fase premonitoria, podría evitar el inicio del dolor en 2/3 de los pacientes, sin embargo esto sólo se podía plantear en pacientes buenos predictores, con las limitaciones que hemos observado: suponen una minoría dentro del global de pacientes con migraña y habría que verificar que realmente estamos ante un buen predictor. Si se verifican los resultados de nuestro estudio piloto, sabríamos con objetividad y en la gran mayoría de pacientes, que estamos en esta fase premonitoria sin necesidad de que el paciente fuese un buen reconocedor de sus SP. Estos trabajos (11-13) hablan de un punto sin retorno en las 2 horas previas al dolor, pero contando con las ventajas de un sistema preciso de predicción, es posible que este horizonte temporal pueda modificarse. Hu et al. (100) demuestran que tratamientos específicos de la migraña, como el rizatriptán, pueden cortar una crisis de migraña en 30 minutos pero hay otros con un inicio más rápido como el sumatriptán subcutáneo, que reduce este tiempo a 10 minutos. Los horizontes que hemos conseguido podrían, por tanto, ser útiles; pero habría que destacar, como se comentó previamente, que tenemos la posibilidad de mejorar el tiempo de predicción conseguido. Otro punto muy importante también a tener en cuenta, es que no debemos sólo centrarnos en los fármacos clásicos de tratamientos agudos como son los antiinflamatorios o los triptanes (que posiblemente no sean los más óptimos en esta fase de la migraña) sino también podemos plantearnos fármacos antidopaminérgicos o nuevas dianas terapéuticas en la migraña como pueden ser las orexinas dada su

relación hipotalámica. Así pues, con cualquiera de ellos, tendríamos que demostrar que los horizontes de predicción alcanzados son suficientes para evitar el inicio del dolor o al menos reducir la intensidad y estudiar en qué porcentaje de pacientes lo conseguimos. Si el estudio resulta positivo, se esperaría obtener un beneficio en el propio paciente a corto plazo (en su bienestar y funcionamiento general) y a largo plazo (rendimiento escolar, productividad en el trabajo, bienestar mental, relaciones familiares y sociales) y con el consecuente impacto a nivel socioeconómico (costes directos, como gasto farmacéutico, e indirectos, como bajas laborales).

Como siempre en medicina, aunque consideramos que hemos conseguido un gran paso en la predicción de una crisis de migraña, un punto fundamental en las líneas de investigación dentro del campo de la cefalea (101), lo que nos queda claro es que nos ha abierto un largo camino para continuar investigando.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

1 La fase premonitoria de una crisis de migraña, pese a ser una etapa hasta el momento poco estudiada, es una fase fundamental ya que puede plantear un cambio en el punto de mira para futuras estrategias terapéuticas.

En nuestra población, un 85% de los pacientes presentaron SP, siendo los más frecuentes somnolencia, fotofobia y fatiga.

2. Tras la formación adecuada, un 67.6% de los pacientes de nuestro estudio fueron capaces de predecir, al menos, una de sus crisis de migraña. No obstante, si consideramos administrar precozmente el tratamiento sintomático dentro de esta fase únicamente basándonos en el reconocimiento previo por parte del paciente de sus síntomas premonitorios, menos de la mitad de nuestros pacientes podrían beneficiarse de esta estrategia, ya que el porcentaje de pacientes buenos predictores (aquellos que predicen más del 50% de sus crisis) desciende al 35.5%.

3. No hemos encontrado ninguna característica o perfil específico del paciente que nos oriente a saber que estamos ante un paciente buen predictor, siendo más ventajoso considerar el síntoma premonitorio en sí. Sin embargo, hay que destacar que si el paciente cree estar ante un SP su probabilidad de acierto es muy alta.

4. Los síntomas más predictivos en nuestro estudio fueron: visión borrosa, apetencia por alimentos concretos y estar sediento. Sin embargo, los más relevantes,

si consideramos de forma conjunta prevalencia, capacidad predictiva y VPP, han sido la somnolencia, la fotofobia y el bostezo.

5. Hemos conseguido probar por primera vez que es posible predecir una crisis de dolor de migraña de una manera objetiva, a través de la monitorización ambulatoria continua y no invasiva de variables fisiológicas, mediante un dispositivo portable, implementando un algoritmo de predicción.

   Las técnicas de modelado desarrolladas son capaces de predecir una crisis de migraña con un horizonte promedio máximo de 47 minutos, presentando un valor predictivo positivo del 100% en el mismo paciente.

6. El algoritmo de predicción obtenido en un paciente no es eficaz en otro paciente; lo que implica que probablemente no haya un algoritmo generalizable a todos los pacientes con migraña, sino que cada uno tendrá su propio modelo.

CAPÍTULO 8

BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1-211.
2. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas 2015. Ezpeleta D, Pozo-Rosich P. Editorial Luzán 5, Madrid 2015. ISBN: 978-84-15198-99-4.
3. Guerrero AL, Rojo E, Herrero S, et al. Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. Headache 2011; 51: 226-31.
4. Lainez JM, Vioque j, Hernández-Aguado I, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. En: Olesen J, editor. Headache classification and epidemiology. New York: Raven Press Ltd; 1994. p 221-5
5. Matias-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, et al. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. Cephalalgia 2011; 31: 463-70.
6. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. Lancet 2012; 380: 2163-96.
7. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol. 2012; 19: 703-11.
8. Adelborg K, Szepligeti SK, Holland-Bill L et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. BMJ 2018; 360: k96.
9. Charles A. The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. Headache. 2013; 53: 413-19.
10. Burstein R, Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracraneal pain: a race against the development of central sensitisation. Ann Neurol 2004; 55: 27-36.

11. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. Cephalalgia 1984; 4: 85-90.

12. Luciani R, Carter D, Mannix L et al. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. Cephalalgia 2000; 20: 122-6.

13. Cady RK, Voirin J, Farmer K et al. Two center, randomized pilot study of migraine prophylaxis comparing paradigms using pre-emptive frovatriptan or daily topiramate: research and clinical implications. Headache 2012; 52: 749-64.

14. Gower WR. A Manual of Diseases of the Nervous System, 3rd edn. Philadelphia, PA: P. Blakiston, Son & Co; 1899.

15. Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. Br Med J 1980; 6: 658-60

16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629–808

17. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T et al. The premonitory phase of migraine – what can we learn from it? Headache 2015; 55: 609-20.

18 Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. Neurology 2003, 60: 935-40.

19. Sacks O. Migraine. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 1992; p.28.

20. Cuvellier JC, Mars A, Vallée L. The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents. Cephalalgia 2009; 29: 1197-201.

21. Amery WK, Waelkens J, Vandenbergh V. Migraine warnings. Headache 1986; 26: 60-6

22. Santoro G, Bernasconi F, Sessa F, Venco A. Premonitory symptoms in migraine without aura: clinical investigation. Func Neurol 1990; 5:339-44.

23. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. Headache 2004; 44: 865-72.

24. Schoonman GG, Ever DJ, Terwindt GM et al. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. Cephalalgia 2006; 28: 1209-13.

25. Shulte LH, Jürgens TP, May A. Photo-, osmo-, and photophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? J. Headache Pain 2015; 15; 16: 14-19

26. Karsan N, Prabhakar P, Goadsby P. Characterising the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service. J Headache Pain 2016; 17: 94-101.

27. Laurell K, Artto V, Bendtsen L. et al. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. Cephalalgia 2016; 36: 951-9.

28. Quintela E, Castillo J, Muños P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. Cephalalgia 2006; 26: 1051-60.

29. Wöber C, Brannath W, Schmidt K. et al; PAMINA Study Group. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. Cephalalgia 2007; 27: 304-14.

30. Hashizume M, Yamada T, Sato A. et al. Stress and psychological factors before a migraine attack: A time-based analysis. Biopsychosoc Med 2008 18; 2: 14-20

31. Hourtveen JH, Sorbi MJ. Prodromal Functioning of Migraine Patients Relative to their interictal State – An Ecological Momentary Assessment Study. PloS ONE 2013; 16: 8: e72827.

32. Lipton RB, Pavlovic JM, Haut SR et al. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. Headache 2014; 54: 1661-9.

33. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. Cephalalgia 1996; 16: 239-45.

34. Waelkens J. Warning symptoms in migraine: characteristics and therapeutic implications. Cephalalgia 1985; 5: 223-8.

35. Blau JN, Engel HO. Premonitory and prodromal symptoms in cluster headache. Cephalalgia 1998; 18: 91-3.

36. Holland P, Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. Headache 2007; 47: 951-62.

37. Burstein R, Noseda R, BorsooK D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. J Neurosci 2015; 35: 6619-29.

38. Alstadhaug KB. Migraine and the hypothalamus. Cephalalgia 2009; 29: 809-17

39. Denuelle M, Fabre N, Payoux P. et al. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. Headache 2007; 47: 1418-26.

40. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine. Neurol Sci 2013; 34: S67-70.

41. Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. Cephalalgia 2007; 27:1308-14.

42. Borsook D, Veggeberg R, Erpelding N. et al. The insula: A "Hub of Activity" in Migraine. Neuroscientist 2016; 22: 632-652.

43. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T. et al. Brain activation in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Brain 2014; 137: 232-41.

44. Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. Photic hypersensitivy in the premonitory phase of migraine – a positron emission tomography study. Eur J Neurol 2014; 21: 1178-83.

45. Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. The origin of nausea in migraine – A PET study. J Headache Pain 2014; 15: 84-90

46. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Brain 2016; 139: 1987-93.

47. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. J Neurosci 2011; 31: 1937-43

48. Dilmaghani, R.S.; Bobarshad, H.; Ghavami, M et al. Wireless sensor networks for monitoring physiological signals of multiple patients. IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst. 2011; 5: 347–56.

49. Chung, W.Y.; Lee, Y.D.; Jung, S.J. A wireless sensor network compatible wearable u-healthcare monitoring system using integrated ECG, accelerometer and SpO2. In Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS 2008), Vancouver, BC, Canada, 20–25 August 2008; pp. 1529–1532.

51. Adnane, M.; Jiang, Z.; Choi, S.; Jang, H. Detecting specific health-related events using an integrated sensor system for vital sign monitoring. Sensors 2009; 9: 6897–69

52. Jin Soo Choi and MengChu Zhou. Recent Advances in Wireless Sensor Networks for Health Monitoring". The International, Journal of Intelligent Control and Systems, 2010;15: 49-58

53. Banaee, H.; Ahmed, M.U.; Loutfi, A. Data mining for wearable sensors in health monitoring systems: A review of recent trends and challenges. Sensors 2013; 13: 17472–17500.12.

54. Kanoun K, Mamaghanian H, Khaled H and Atienza D. A Real-Time Compressed Sensing-Based Personal Electrocardiogram Monitoring System", Design and Test in Europe Conference, 2011.

55. Kutur, C.S.; Ravi Kanth, K.; Sree Kanth, K. Improved Algorithm for Prediction of Heart Disease. IJRCCT 2012; 1: 420-24

56. Zhu Y. Automatic detection of anomalies in blood glucose using a machine learning approach. J. Commun. Netw 2011; 13: 125-31.

57. Chatterjee, S.; Dutta, K.; Xie, H. et al. Persuasive and pervasive sensing: A new frontier to monitor, track and assist older adults suffering from type-2 diabetes. In Proceedings of the 46th Hawaii International Conference on System Sciences (HICSS), Maui, HI, USA, 7–10 January 2013; 2636–2645.

58. Edmund Y. Seto W. A Wireless Body Sensor Network for the Prevention and Management of Asthma, SIES, 2009.

59. Mormann F., Kreuz T., Rieke C. et al. On the predictability of epileptic seizures. Clin. Neurophysiol. 2005; 116: 569–87.

60. Alontaiby TN, Alshebeili SA, Alotaibi FM, Alrshoud SR. Epileptic Seizure Predicting Using CSP and LDA por Scalp EEG Signals. Comput Intell Neurosci 2017; 2017: 1240323.

61. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology and Pharmacology of the Autonomic Nervious System. Compr Physiol 2016; 6: 1239-78.

62. Akkermans R. Harold G. Wolff Lancet Neurol 2015; 14: 982-83.

63. Gass JJ, Glaros AG. Autonomic dysregulation in headache patients. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2013; 38: 257-63.

64. Mosek A, Novak V, Opfer-Gehrking TL, et al. Autonomic dysfunction in migraineurs. Headache. 1999; 39: 108-17.

65. Sanya EO, Brown CM, von Wilmowsky C, et al. Impairment of parasympathetic baroreflex responses in migraine patients. Acta neurol Scand. 2005;111:102-7.

66. Benjelloun H, Birouk N, Slaoui I, et al. Autonomic profile of patients with migraine. Neurophysiol Clin. 2005;35: 127-134.

67. Yakinci C, Mungen B, Er H, Durmaz Y, Karabiber H. Autonomic nervous sysmtem function in childhood migraine. Pediatr Int 1999; 41: 529-33.

68. Takeshima T, Takao Y, Takahashi K. Pupillary sympathetic hypofunction and asymmetry in muscle contraction headache and migraine. Cephalalgia 1987; 7: 257-62.

69. Drummond PD. Disturbances in ocular sympathetic function and facial flow in unilateral migraine headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 52: 121-25.

70. Mosek A, Novak V, Opfer-Gehrking TL, Swanson JW, Low PA. Autonomic dysfunction in migraineurs. Headache 1999; 39: 108-17.

71. Avnon Y, Nitzan M, Sprecher E. et al. Different patterns of parasympathetic activation in uni-bilateral migraineurs. Brain 2003; 126: 1660-70

72. Mamontov OV, Babayan L, Amelin AV. et al. Autonomous control of cardiovascular reactivity in patients with episodic and chronic forms of migraine. J Headache Pain 2016; 17: 52-60

73. Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. Headache 2004; 44: 53-64.

74. Gazerani P, Cairns BE. Dysautonomia in the pathogenesis of migraine. Expert Review of Neurotherapeutics. 2008 doi: 10.1080/14737175.2018.144601

75. Miglis MG. Migraine and Autonomic Dysfunction: Which is the horse and which is the Jockey? Curr Pain Headache Rep 2018; 22: 19.

76. Secil Y, Unde C, Beckmann YY, et al. Blood pressure changes in migraine patients before, during and after migraine attacks. Pain Pract. 2010; 10: 222-27.

77. Porta-Etessam J, Cuadrado ML, Rodríguez-Gómez O. et al. Hypothermia during migraine attacks. Cephalalgia 2010; 30:1406-7.

78. Ordás CM, Cuadrado ML, Rodríguez-Cambrón AB. et al. Increase in body temperature during migraine attacks. Pain Med 2013; 14: 1260-4.

79. Duru M, Melek I, Seyfeli E. et al. QTc dispersion and P-wave dispersion during migraine attacks. Cephalalgia 2006; 26: 672-7.

80. Aygun d, Altintop I, Doganay Z et al. Electrocardiographic changes during migraine attacks. Headache 2003; 43: 861-6

81. Turhan H, Riza Erbay A, Yetkin E. Migraine headache induced recurrent atrial fibrillation: a case report. Acta Cardiol. 2004; 59: 569-70

82. Jhee S, Salazar D, Ford N. et al. Monitoring of acute migraine attacks: placebo response and safety data. Headache 1998; 38: 35-38.

83. Pitarokoili K, Dahlhaus S, Hellwig K et al. Ventricular tachycardia during basilar-type migraine attack. Ther Adv Neurol Disord. 2013; 6: 35-40

84. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB. et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. Qual Life Res. 2003; 12: 963-74.

85. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, et al. Detecting anxiety and depression in general medical settings. Br Med J 1988; 97: 897-99.

86. Rami L, Valls-Pedret C, Bartre´s-Faz D, et al. Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease [article in Spanish]. Rev Neurol 2011; 52: 195–201.

87. Nucci M, Mapelli D and Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): A new instrument for measuring cognitive reserve. Aging Clin Exp Res 2012; 24: 218–26.

88. PLUX-Wireless Biosignals Website. Available online: http://www.biosignalsplux.com/index.php/product

89. Nonin. Available online: http://www.nonin.com/Home

90. Kellog KM, Fairbanks RJ, O' Connor AB. et al. Association of pain score documentation and analgesic use in a pediatric emergency department. Pediatr. Emerg. Care 2012; 28: 1287-92.

91. Pagan J, Risco-Martín JL, Moya JM, Ayala JL. Modeling methodology for the accurate and prompt prediction of symptomatic events in chronic diseases. Journal of Biomedical Informatics 2016; 62: 136-47.

92. Thongkam J., Xu G. and Zhang Y. AdaBoost algorithm with random forests for predicting breast cancer survivability. 2008 IEEE International Joint Conference on Neural Networks (IEEE World Congress on Computational Intelligence), Hong Kong 2008; pp. 3062-3069.

93. Isler H-R. Frequency and time course of premonitory phemomena. In: Amery WK, Wauquier A, eds. The prelude to the migraine attack. London: Balliere Tindall, 1986.

94. Prince PB, Rapoport AM, Sheftell FD et al. The effect of weather on headache. Headache 2004; 44: 596-602.

95. Friedman DI, De ver Dye T. Migraine and the environment. Headache 2009; 49: 941-52.

96. Connelly M, Miller T, Gerry G, Bickel J. Electronic momentary assessment as a trigger of headaches in children. Headache 2010; 50: 779-89.

97. Hoffmann J, Lo H, Neeb L, Martus P, Reuter U. Weather sensibility in migraineurs. J Neurol 2011; 258: 596-602.

98. Santos-Lasaosa S, Morandeira-Rivas C, Navarro-Calzada J. et al. Weather and migraine. Rev Neurol 2012; 55: 511-2.

99. Houle TT, Turner DP, Golding AN. et al. Forecasting Individual Headache Attacks Using Perceived Stress: Development of Multivariable Prediction Model for Persons with Episodic Migraine. Headache 2017; 57: 1041-50

100. Hu XH, Raskin NH, Cowan R. et al. United States Migraine Study Protocol (USMAP) Group. Treatment of migraine with rizatriptan: When to take the medication. Headache 2002; 42: 16-20.

101. Lipton RB, Pavlovic JM, Buse DC. Why Migraine Forecasting Matters. Headache 2017; 57: 1023-25.

CAPÍTULO 9

ANEXOS

ANEXO I. ESCALAS. HIT-6

Descripción e Interpretación de HIT-6:

El Examen del Impacto del Dolor de Cabeza (HIT) es una herramienta utilizada para medir el impacto que los dolores de cabeza tienen en su capacidad para funcionar en el trabajo, la casa, la escuela y en situaciones sociales. Su puntuación le muestra el efecto que los dolores de cabeza tienen en la vida diaria normal y en su capacidad para funcionar. HIT fue desarrollado por un equipo internacional de expertos en dolores de cabeza de neurología y de medicina de cuidados primarios en colaboración con los psicólogos quienes desarrollaron la herramienta de valoración de la salud SF-36.

Si obtuvo una puntuación de 60 ó más: IMPACTO MUY GRAVE. Sus dolores de cabeza están teniendo un impacto muy grave en la vida del paciente. Implica que el paciente puede estar experimentando un dolor que lo inhabilita y otros síntomas que son aún más intensos que los de aquellos otros afectados por dolores de cabeza.

Si obtuvo una puntuación entre 56-59: IMPACTO IMPORTANTE Sus dolores de cabeza están teniendo un impacto importante en la vida del paciente.

Si obtuvo una puntuación entre 50-55: CIERTO IMPACTO Sus dolores de cabeza están teniendo un cierto impacto en la vida del paciente.

Si obtuvo una puntuación de 49 ó menos: POCO O NINGÚN IMPACTO Sus dolores de cabeza están teniendo poco ó ningún impacto en la vida del paciente en este momento.

INICIALES — — —

Escala HIT-6 **Fecha:** ☐☐/☐☐/☐☐

INSTRUCCIONES: En cada pregunta debe marcar con una cruz la casilla que corresponda a su respuesta.

1. Cuando usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

2. ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales como las tareas domésticas, el trabajo, los estudios o actividades sociales?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

3. Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

4. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansada/o para trabajar o realizar las actividades diarias debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

5. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido harta/o o irritada/o debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

6. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

Valoración (a completar por el investigador):

Nunca	6 puntos x _____ (nº respuestas)	
Pocas veces	8 puntos x _____ (nº respuestas)	
A veces	10 puntos x _____ (nº respuestas)	Puntuación total: ☐
Muy a menudo	11 puntos x _____ (nº respuestas)	
Siempre	13 puntos x _____ (nº respuestas)	

ESCALA DE GOLDBERG

ESCALA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN DE GOLDBERG (E.A.D.G)

Indicación: instrumento de cribaje para detectar la ansiedad y la depresión.

Codificación proceso: 300.00 Ansiedad, 311 Depresión (CIE9-MC).

Administración: Su aplicación es hetero-administrada, intercalada en el contexto de la entrevista clínica, en la que se interroga al paciente sobre si ha presentado en las últimas dos semanas alguno de los síntomas a los que hacen referencia los ítemes; no se puntúan los síntomas que duren menos de dos semanas o que sean de leve intensidad.
Interpretación: Cada una de las subescalas se estructura en 4 ítems iniciales de despistaje para determinar si es o no probable que exista un trastorno mental, y un segundo grupo de 5 ítems que se formulan sólo si se obtienen respuestas positivas a las preguntas de despistaje (2 o más en la subescala de ansiedad, 1 o más en la subescala de depresión).
Los puntos de corte son ≥ 4 para la subescala de ansiedad, y ≥ 2 para la de depresión. el instrumento está diseñado para detectar "probables casos", no para diagnosticarlos
Propiedades psicométricas La escala global tiene una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 82 %. La subescala de depresión muestra una alta sensibilidad para captar los pacientes diagnosticados de trastornos depresivos (85,7 %), con una capacidad discriminante para los trastornos de ansiedad algo baja (captó el 66 % de los pacientes con trastornos de ansiedad). La de ansiedad tiene una sensibilidad algo menor (72 %), pero mayor capacidad discriminante (sólo detecta un 42 % de los trastornos depresivos).

Escala de EADG – (Escala de ansiedad - depresión)	Si/No
Subescala de ansiedad	
1. ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión?	
2. ¿Ha estado muy preocupado por algo?	
3. ¿Se ha sentido muy irritable?	
4. ¿Ha tenido dificultades para relajarse?	
Si hay 2 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando Subtotal	
5. ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir?	
6. ¿Ha tenido dolores de cabeza o nuca?	
7. ¿Ha tenido los siguientes síntomas: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea?	
8. ¿Ha estado preocupado por su salud?	
9. ¿Ha tenido alguna dificultad para quedarse dormido?	
TOTAL ANSIEDAD	

≥ 4 : Ansiedad probable

Subescala de depresión	Si/No
1. ¿Se ha sentido con poca energía?	
2. ¿Ha perdido el interés por las cosas?	
3. ¿Ha perdido la confianza en usted mismo?	
4. ¿Se ha sentido desesperanzado, sin esperanzas?	
Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de la preguntas anteriores, continuar preguntando Subtotal	
5. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?	
6. ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)	
7. ¿Se ha estado despertando demasiado temprano?	
8. ¿Se ha sentido usted enlentecido?	
9. ¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?	
TOTAL DEPRESIÓN	

≥ 2 : Depresión probable

CUESTIONARIO DE RESERVA COGNITIVA (CRC)

Variables a evaluar	Puntuación
Escolaridad	
- Sin estudios	0
- Lee y escribe de manera autodidacta	1
- Básica (< 6 años)	2
- Primaria (≥ 6 años)	3
- Secundaria (≥ 9 años)	4
- Superior (diplomatura/licenciatura)	5
Escolaridad de los padres (Marcar el de mayor escolaridad)	
- No escolarizados	0
- Básica o primaria	1
- Secundaria o superior	2
Cursos de formación	
- Ninguno	0
- Uno o dos	1
- Entre dos y cinco	2
- Más de cinco	3
Ocupación laboral	
- No cualificado (incluye "sus labores")	0
- Cualificado manual	1
- Cualificado no manual (incluye secretariado, técnico)	2
- Profesional (estudios superiores)	3
- Directivo	4
Formación musical	
- No toca ningún instrumento ni escucha música frecuentemente	0
- Toca poco (aficionado) o escucha música frecuentemente	1
- Formación musical reglada	2

(Continua en la página siguiente)

Variables a evaluar	Puntuación
Idiomas (Mantiene una conversación)	
- Solamente el idioma materno	0
- Dos idiomas (incluye catalán, gallego, euskera, castellano)	1
- Dos/tres idiomas (uno diferente al catalán, gallego o euskera)	2
- Más de dos idiomas	3
Actividad lectora	
- Nunca	0
- Ocasionalmente (incluye diario/un libro al año)	1
- Entre dos y cinco libros al año	2
- De 5 a 10 libros al año	3
- Más de 10 libros al año	4
Juegos intelectuales (Ajedrez, puzzles, crucigramas…)	
- Nunca o alguna vez	0
- Ocasional (entre 1 y 5 al mes)	1
- Frecuente (más de 5 al mes)	2
PUNTUACIÓN TOTAL (MÁXIMO: 25 PUNTOS)	

Los datos normativos del Cuestionario de Reserva Cognitiva se determinaron mediante el uso de cuartiles. De esta manera, una puntuación igual o menor de 6 puntos, que pertenece al cuartil 1 (≤ C1), situaría el grado de reserva cognitiva del sujeto en el rango inferior. Entre 7 y 9 puntos (C1-C2) correspondería a una reserva cognitiva situada en el rango medio-bajo, mientras que entre 10 y 14 (C2-C3) se consideraría medio-alto. Aquellas puntuaciones ≥ 15 puntos se clasificarían como una reserva cognitiva situada en la categoría superior (≥ C4).

ANEXO III. CUESTIONARIO ESTRUCTURADO PARA LA VISITA DE SEGUIMIENTO

CUESTIONARIO - VISITA DE SEGUIMIENTO

1. ¿Ha registrado alguna migraña en este periodo?

2. Datos de confirmación que nos encontramos ante una migraña:

Al menos dos de :

- Unilateral : SI/NO
- Pulsatil : SI / NO
- Dolor de intensidad moderada/grave (Interrumpe actividad) : SI / NO
- Busca tumbarse/empeora al mover la cabeza: SI / NO
- Presentó 1 o más de: SI/NO
    - Nauseas y/o vómitos
    - Fotofobia y sonofobia

3. ¿A que hora aproximada marcó inicio y fin de dolor?

4. ¿Tuvo aura?

5. ¿Tomó analgésicos? ¿Cuándo?

7. ¿Tuvo puestos los sensores las horas previas al dolor, incluyendo durante el mismo?

8. ¿Ha tenido algún problema con la aplicación o el dispositivo?

9. Otros datos relevantes:

ANEXO IV. CUESTIONARIO A PACIENTES Y NEURÓLOGOS

CUESTIONARIO PACIENTES CON MIGRAñA NHC :

1.Edad

2. Género

3. Aproximadamente, ¿cuántas crisis de migraña tiene a lo largo de un mes?

4. ¿En qué momento se toma la medicación para su dolor?

* En cuanto nota los primeros síntomas (aura y/o dolor)
* Cuando ya está establecido el dolor
* No tomo fármacos.

5. ¿Tiene la sensación de que cuánto antes se tome la medicación, ésta es más efectiva?

6. ¿Cuánto más? (ej. si me tomo la medicación cuando ya está establecido el dolor, me mejora un 50% pero si me la tomo a su inicio, me mejora del todo).

7. ¿Le gustaría tener un dispositivo que le dijera de una manera objetiva que va a sufrir una crisis de migraña antes de que se iniciara el dolor? Si es que sí, ¿por qué?

8. Si al tener este dispositivo, usted se pudiese tomar el tratamiento antes del inicio del dolor para así poder llegar a evitarlo o al menos, disminuir su intensidad, ¿Cuánto supondría esto para usted?

9. Si disminuyese de forma significativa la intensidad, aunque no lo hiciese desaparecer por completo , ¿lo seguiría comprando?

10. Si el dolor se redujese de forma completa en el 60% de sus migrañas, y el resto disminuyese la intensidad, ¿esto sería ya suficiente para usted, para mejorar su calidad de vida, y seguir comprandolo?

11. ¿Estaría dispuesto a llevar encima algún sistema de captación de señales (pulsera, adhesivo, brazalete...) que permitiera informar con anticipación de una crisis?

12. Si este dispositivo no fuese tan ergonómico, e implicase llevar colocados un sistema de sensores no invasivos de registro de temperatura, pulso cardíaco, sudoración, etc., ¿supondría un obstáculo importante para usted o estaría dispuesto a llevarlo? l

13. En caso de suponerle un obstáculo, ¿cuál sería el motivo?
Molestia/incomodidad
Estético
No le merecería la pena por el beneficio obtenido
Otros

14. En caso de no estar dispuesto a llevar un dispositivo así, ¿considera que si sus migrañas fueran más frecuentes o intensas sí se plantearía llevarlo?

15. ¿Cuántas migrañas al mes cree que debería tener como mínimo como para compensarle llevar el dispositivo?

16. ¿Considera que, entonces, habría que llevarlo siempre puesto o habría algún modo de establecer momento o época de menor riesgo (ej. alguna estación del año, algún momento del día…)

17. ¿Cuánto estaría dispuesto a pagar?

* Menos de 100 euros
* Entre 100 - 300 euros
* Entre 300 - 500 euros
* Más de 500 euros.

18. ¿Pertenece a alguna asociación de pacientes?

19. ¿Algo más que no le haya preguntado y le gustaría comentar? este dispositivo ya esta en funcionamiento ?

Cuestionario a profesionales (neurólogos)

1. ¿Cuántos pacientes con migraña estimas que puedes atender en consulta a lo largo de una semana? ¿Qué porcentaje supone del total de tus pacientes?

2. Según tu experiencia, ¿qué porcentaje aproximado de pacientes tienen buena respuesta a la crisis aguda con el tratamiento indicado?

3. ¿En qué momento (o fase de la migraña) y de qué modo sueles indicar a tus pacientes con migraña que tomen los fármacos para el dolor agudo?

4. ¿Considerarías ventajoso el empleo de un dispositivo capaz de predecir las crisis de migraña?¿qué cambiaria en tu practica clinica habitual? (p.e. administracion de fármacos (momento de indicación, tipo), seguimiento pacientes, etc.)

5. ¿Crees que con este dispositivo y dar el tratamiento antes del inicio del dolor, podría evitar o al menos disminuir su intensidad?

6. Bajo tu punto de vista, ¿qué perfil de paciente con migraña se podría beneficiar más de este dispositivo?

- Número de migrañas al mes:
- Alguna características de las mismas:
- Edad:
- Condición sociolaboral del paciente:
- Otros :

7. ¿Bajo que condiciones técnicas del dispositivo estarías cómodo en que los pacientes utilicen este dispositivo?

a. ¿Qué porcentaje mínimo de acierto de predicción considerarías adecuado para indicar el uso de un dispositivo así?
b. ¿Cuánto tiempo de predicción considerarías necesario? ¿Aceptarías un error de precisión? ¿De cuánto tiempo?
c. ¿Qué te incomodaría más como neurológo, un falso positivo o un falso negativo? ¿Por qué?

8. ¿Habría algún problema para recomendar un dispositivo así en tu servicio/consulta? ¿Crees que te beneficiaría en tu día a día?

9. ¿Qué inconvenientes o ventajas de su posible uso verías un dispositivo para tal fin?

10. ¿Algo que no te haya preguntado y quieras añadir?

ANEXO V. CONVOCATORIAS PÚBLICAS COMPETITIVAS CONSEGUIDAS CON ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

- Fondo de Investigación en Salud. Instituto de Salud Carlos III. *Monitorización ambulatoria no invasiva de variables biométricas y biofísicas como método para la predicción de una crisis de migraña.* Investigador principal: Dr. José Aurelio Vivancos Mora. Investigadores colaboradores: Dra. Ana Beatriz Gago Veiga, Dra. Mónica Sobrado, Dra. María Teresa Carreras, Dra. Rybel Wix, Dr. Goyeneche. Periodo de ejecución: 01.01.2016 al 31.12.2018 (PI15/01976)
- Ayudas para la realización de Estudios de Viabilidad de las Innovaciones en Salud (FIPSE). Sistema wearable para la predicción de crisis de migraña. Investigador principal: Dra. Ana Beatriz Gago Veiga. Investigadores colaboradores: Dr. José Aurelio Vivancos Mora, Dra. Mónica Sobrado Sanz, Dr. José Luis Risco, Dr. José Luis Ayala y D. Josue Pagán Ortiz. Convocatoria 2017.

ANEXO VI. COMUNICACIONES EN CONGRESOS Y JORNADAS DOCENTES.

JORNADAS DOCENTES

- III Reunión de Actualización en migraña crónica y otras Cefaleas. CEFABOX 2014
  - Predicción de la crisis de migraña: no solo pródromos.
  - Ponente: Dra. Ana Gago
- Neurología e ingeniería. Una relación de éxito en la predicción del dolor. 2015
  - Ponentes: Dra. Ana Gago y Dr. José Luis Ayala.
- V reunión de actualización en migraña crónica y otras cefaleas. CEFABOX 2016
  - Conceptos novedosos en el estudio del cerebro migrañoso. ¿Se puede predecir la migraña? Sensores para monitorizarla.
  - Ponente : Dra. Ana Gago
- VI Reunión de Actualización en Migraña crónica y Otras Cefaleas. CEFABOX 2017

- Síntomas premonitorios: Buscando la clave.
- Ponente: Dra. Ana Gago

– Foro neurociencias. Migraña. Nuevos abordajes para una vieja enfermedad. 2017
  - Fase premonitoria de la migraña y su papel en la predicción del dolor.
  - Ponente: Dra. Ana Gago.

ANEXO VII. PATENTES

– Título de la Patente: Método para determinar el nivel de activación del sistema trigéminovascular"
  Número de solicitud: P201600158
  Fecha solicitud: 29/02/2016
  Concesión: 09/03/2018
  Titulares: FUNDACIÓN DE INVESTIGACIÓN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA (51%) y UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (49%)
  Autores del software: Ana Beatriz Gago Veiga, Mónica Sobrado Sanz, José Aurelio Vivancos Mora, Josué Pagán Ortiz, María Irene de Orbe Izquierdo y José Luis Ayala Rodrigo.

– Título: Método para determinar el nivel de activación del sistema trigémino-vascular.
  Número: PCT/ES2017/070004
  Fecha de solicitud: 03/01/2017
  Titulares: FUNDACIÓN DE INVESTIGACIÓN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA (51%) Y UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (49%)
  Inventores: Ana Beatriz Gago Veiga, Mónica Sobrado Sanz, José Aurelio Vivancos Mora, Josué Pagán Ortiz, María Irene de Orbe Izquierdo y José Luis Ayala Rodrigo

ANEXO VIII. PREMIOS

- Beca al mejor proyecto de investigación otorgado por el Grupo de Estudio Nacional en Cefaleas (GECSEN). Año 2013.
- Primer primero al Mejor Proyecto ejecutado de TIC en Sanidad, otorgado por la Fundación AdQualitatem. Año 2015
- Mejor iniciativa en Investigación, Farmacología y Producto, premio otorgado por el Correo Farmacéutico. Año 2016
- HiPEAC Technology Transfer Award, otorgado por Comité Ejecutivo del HiPEAC Network of Excellence. Año 2016
- Finalistas de premios de investigación Esteve. Año 2016.
- Finalistas en los premios de aceleración tecnológica HealthStart. Año 2016
- Primer Premio Madrid+ d a la mejor idea empresarial de base científica y tecnológica. Año 2017
- Ganador de "Emprende in Health" otorgado por la Asociación Nacional de Informadores de la Salud. Año 2018
- Primer premio Tecnología Disruptiva de Santander-Explorer. Año 2018
- Primer premio de Categoría absoluta de Santander-Explorer. Año 2018
- Ganadores del Premio "Indraventures a la Innovación Disruptiva. Año 2018
- Ganadores del Premio UCM-Santander: Investigación y Empresa. Año 2018
- Finalista del proyecto DISRUPTIVE – SANITAS. Año 2018.

Madrid, 21 de febrero de 2017

Estimado amigo:

Un año más, **Correo Farmacéutico** reconoce la labor diaria de aquellas personas, instituciones o empresas que con su aportación han ayudado a mejorar el mundo de la farmacia, la atención farmacéutica y la salud a lo largo del 2016.

Por este motivo, me es grato comunicarle que el **Desarrollo de un modelo automatizado que predice la aparición de migrañas** de la **Unidad de Cefaleas del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid)** ha sido elegida como una de **Las Mejores Iniciativas de la Farmacia del Año 2016** por **Correo Farmacéutico** en el apartado de **Investigación, farmacología y producto**.

Reciba mi más sincera enhorabuena, y espero dársela personalmente el próximo **13 de marzo a partir de las 19:30 en los Teatros del Canal de Madrid***.

Un cordial saludo,

CORREO FARMACÉUTICO

Protocolo de entrega de premios: Los premiados deberán acercarse al set de azafatas ubicado en hall de entrada para recoger su premio, decir a la empresa que representan y su nombre completo. En el acto los premiados subirán en grupos por categorías y serán fotografiados. Cada empresa será representada por una persona, en ningún caso dos o más.

HiPEAC
COMPILATION ARCHITECTURE

The Steering Committee of the
HiPEAC Network of Excellence
has awarded a

HiPEAC Technology Transfer Award

to

Jose L. Ayala, Jose L. Risco, Josue Pagan, Jose A. Vivancos, Monica Sobrado and Ana Gago

for a technology transfer project called

BrainGuard, a brand-new start-up providing technology for migraine prediction

HiPEAC Coordinator
Prof. Koen De Bosschere

La Asociación Nacional de Informadores de la Salud

Otorga el Presente

Diploma

*Como **GANADOR** del **I Concurso de Emprendedores ANIS** by Emprende inHealth*

Emilio de Benito
Presidente de ANIS

Lilly EMPRENDE IN HEALTH anis INFORMADORES DE LA SALUD UNLTD SPAIN

Premios madri+d a las Mejores Ideas y Empresas de Base Tecnológica

XII Premios madri+d

Mejor Plan de Empresa

Ganador: Showleap Technologies www.showleap.com/

Accésit: www.autodrive.solutions/

Mejor Idea Empresarial de Base Científico Tecnológica

Ganador: Brainguard.

Accésit: Counterfog. www.counterfog.eu/es/

Mención Especial a la Trayectoria Empresarial: Ingeniería Viesca: www.ingenieriaviesca.com/

MODALIDAD IV. PREMIO A PROYECTOS ETCU

Premio "Indraventures a la Innovación Disruptiva"

BRAINGuard

José Luis AYALA RODRIGO (Facultad de Informática)
Josué PAGÁN ORTIZ (Facultad de Informática)
Ana Beatriz GAGO VEIGA (HGU de la Princesa)
José Aurelio VIVANCOS MORA (HGU de la Princesa)

Premio "UCM-Santander: Investigación y Empresa"

BRAINGuard

José Luis AYALA RODRIGO (Facultad de Informática)
Josué PAGÁN ORTIZ (Facultad de Informática)
Ana Beatriz GAGO VEIGA (HGU de la Princesa)
José Aurelio VIVANCOS MORA (HGU de la Princesa)

ANEXO IX. PUBLICACIONES

- Gago-Veiga AB, Pagán J, Henares K, Heredia P, González-García N, De Orbe MI, Ayala JL, Sobrado M, Vivancos J. To what extent are patients with migraine able to predict attacks? Journal of Pain Research. In press 2018

- Gago-Veiga AB, Vivanos J, Sobrado M. The premonitory phase: A crucial stage in migraine. Neurologia 2017; doi: 10.1016/j.nrl.2017.09.014.

- Pagán J, De Orbe MI, Gago A, Sobrado M, Risco-Martin JL, Vivancos J, Moya JM, Ayala JL. Robust and Accurate Modeling Approaches for Migraine Per-Patient Prediction from Ambulatory Data. Sensors (Basel) 2015; 15: 15419-42.

Journal of Pain Research

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

To what extent are patients with migraine able to predict attacks?

AUTHOR PROOF Not for publication

Ana B Gago-Veiga[1]
Josué Pagán[2,3]
Kevin Henares[2,4]
Patricia Heredia[1]
Nuria González-García[3]
María-Irene De Orbe[4]
Jose L Ayala[2,4]
Mónica Sobrado[1]
Jose Vivancos[1]

[1]Headache Unit, Department of Neurology, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain; [2]Department of Electronic Engineering, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, Spain; [3]Center for Computational Simulation, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, Spain; [4]Department of Computer and Automation Architecture, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; [5]Headache Unit, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, Spain

Purpose: Premonitory symptoms (PSs) of migraine are those that precede pain in a migraine attack. Previous studies suggest that treatment during this phase may prevent the onset of pain; however, this approach requires that patients be able to recognize their PSs. Our objectives were to evaluate patients' actual ability to predict migraine attacks based on their PSs and analyze whether good predictors meet any characteristic profile.

Patients and methods: This prospective, observational study included patients with migraine with and without aura. Patients' baseline characteristics were recorded. During a 2-month follow-up period, patients used a mobile application to record what they believed to be PSs and later to record the onset of pain, if this occurred. When a migraine attack ended, patients had to complete a form on the characteristics of the episode (including the presence of PSs not identified prior to the attack).

Results: Fifty patients were initially selected. A final total of 34 patients were analyzed, recording 229 attacks. Of whom, 158 (69%) were accompanied by PSs and were recorded prior to the pain onset in 63 (27.5%) cases. A total of 67.6% of the patients were able to predict at least one attack, but only 35.3% were good predictors (>50% of attacks). There were only 11 cases in which a patient erroneously reported their PSs (positive predictive value: 85.1%). Good predictors were not differentiated by any specific clinical characteristic. However, a range of symptoms were particularly predictive; these included photophobia, drowsiness, yawning, increased thirst, and blurred vision.

Conclusion: A large majority of patients with migraine experienced a PS and were able to predict at least one attack. Besides, only a small percentage of patients were considered as good predictors; however, they could not be characterized by any specific profile. Nonetheless, when patients with migraine believed that they were experiencing PSs, they were frequently correct.

Keywords: migraine, premonitory symptoms, prediction, real-time, electronic diary, machine learning

Introduction

When we talk about migraine attacks, we are generally referring to headache, which is usually the most disabling part of the attack. However, migraine attacks encompass a far wider range of symptoms. Prior to the pain, patients may experience the so-called premonitory symptoms (PSs), which were first described in 1980 by Blau[1] and are defined as those symptoms that precede and alert patients of a migraine attack between hours and 2 days in advance. According to the International Classification of Headache Disorders, third edition (ICHD-3),[2] they precede aura in migraine with aura

Correspondence: Ana B Gago-Veiga
Headache Unit, Department of Neurology, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa, Calle Diego de León 62, Madrid, CP 28006, Spain
Tel +34 91 520 2416
Fax +34 91 520 2416
Email dra.anagago@gmail.com

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress
175402
11 September 2018

© 2018 Gago-Veiga et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at https://www.dovepress.com/terms.php and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (https://www.dovepress.com/terms.php).

and pain in migraine without aura. Examples of PSs include euphoria, fatigue, depression, increased appetite, or cravings for a particular type of food.

Studying these symptoms is valuable as they are the first that patients report during an attack and can indicate which anatomical regions and neurochemical mechanisms are affected at onset (mainly, the hypothalamus, limbic system, and dopaminergic mechanisms).[3,4] Another important factor, suggested in several papers, is the administration of the treatment during this phase with the aim of anticipating and preventing the pain onset. Waelkens[3] used domperidone as a treatment in response to the onset of PSs, while Luciani et al[6] used naratriptan. These studies reached similar conclusions, both using samples of ~20 patients. Pain was entirely prevented in approximately two-thirds of the patients; in the remaining one-third, pain occurred but was less intense. However, it should be noted that these studies included only patients who had previously been determined to be good predictors based on their PSs.

A large majority of studies about PSs in the literature followed a retrospective approach;[7–12] it is not possible with this design to assess patients' ability to predict attacks,[14] which is fundamental if we intend to administer treatment during this phase. The few prospective studies that do exist[15–19] are mainly descriptive, with the exception of the articles by Giffin et al[15] and Houtveen and Sorbi,[19] which used electronic diaries to evaluate patients' ability to predict migraine attacks. The advantage of using these diaries is that data can be collected in real time, increasing prediction reliability. In these studies, patients completed a daily questionnaire with questions about "non-headache" symptoms. In the study of Giffin et al,[15] there was also the possibility for patients to record symptoms spontaneously; however, the patients included in this study were selected due to their ability to predict migraine attacks.

As opposed to the methodology of Giffin et al and Houtveen and Sorbi,[15–19] our research does not ask the patients about their symptoms (reactively), but it allows them to spontaneously register their symptoms as soon as they appear (proactively), providing a set of potential symptoms to select from. Our aim is hence to exploit the capability of the patients to recognize their own symptoms in order to drive a potential early intake of the drugs.

Therefore, this study, besides using the benefits of electronic diaries through a mobile application, is the first to assess only the symptoms recognized spontaneously by patients not selected based on their ability to predict an attack and to proactively request the patients to register their PSs. The study aimed to address the following questions: What percentage of patients are able to predict migraine attacks? Do they predict all attacks? Do good predictors have a specific profile? Is any combination of PSs particularly predictive?

Patients and methods

Study population

We performed a prospective, observational study of patients with migraine meeting the following inclusion criteria: age between 15 and 69 years; diagnosis of migraine with or without aura made by a neurologist specialized in headaches, according to the criteria established in ICHD-3;[2] having an average of between one and eight attacks per month in the 3 months prior to the inclusion in the study (in order to record a minimum of two attacks and prevent overlap between the postdrome symptoms of one attack and the PSs of the following one – for that reason, no patient had chronic migraine); being able to complete 2 months of follow-up for the study; having at least 1 year of history of migraine (patients using preventive treatments for migraine at the time of inclusion in the study were allowed to participate); having user-level proficiency with smartphone-type electronic devices; having normal neurological examination results; and having given informed consent to be included in the study. Whether or not patients had previously reported PSs was not considered as an inclusion criterion. The study excluded patients meeting the following criteria: experiencing non-migraine headaches that could not be distinguished from migraine attacks by them, incorrect recording of the details requested in reference to their attacks, cognitive impairment or any other disorder that may prevent them from correctly complying with study conditions, and active infections or acute diseases during monitoring.

Patients were recruited from two specialized headache units (Hospital Universitario de la Princesa and Hospital Clínico San Carlos, both located in the region of Madrid, Spain) from February 1, 2017 until April 30, 2017.

Methodology of the study

Sessions were held with groups of two to three patients to explain the purpose and methodology of the study and to request their participation and informed consent. Patients were asked to install an application (BrainGuard App) on their mobile devices; the application was developed by the research team for devices running Android operating systems (Figure 1). The application, which was installed from the research team's servers, enables patients to anonymously send data to the team's secure cloud servers.

Patients used this application to complete a self-administered questionnaire. In the initial consultation, the patient

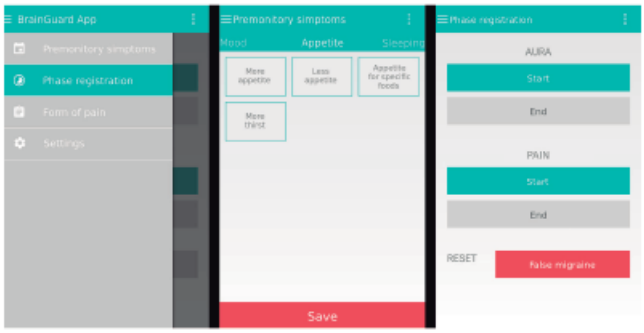


Figure 1 Android smartphone electronic diary screenshots.
Note: The image shows the main menu and sample recordings of a PS and the start/end of aura and/or pain.
Abbreviation: PS, premonitory symptom.

and the neurology consultant completed the first section together. This section concerned patients' baseline data: sex, age, confirmation of diagnosis of migraine with/without aura, age at onset, overall qualities of pain (imploding/exploding/retro-ocular/mixed), pain frequency, presence of a catamenial component, family history (yes/no), level of study (primary education/secondary education/higher education), sleep disorders (sleep-onset insomnia/early awakening/drowsiness), and current preventive treatments for migraine. Four other scales were also administered at this baseline visit: the 6-item Headache Impact Test (HIT-6),[20] the Goldberg scales for anxiety and depression,[21] and the Cognitive Reserve Index questionnaire.[22,23] The latter assesses education, training courses completed, work, languages spoken, reading habits, musical education, and frequency of participation in intellectually challenging activities (eg, crosswords, chess). Higher scores indicate greater cognitive reserve.

Following completion of the baseline questionnaire, the neurologist explained the steps to be taken outside the hospital. The procedure was simulated several times during the consultation to ensure patients' complete understanding; patients were provided the training needed to distinguish PSs from migraine trigger factors. For this purpose, the patients were instructed to detect an external factor the occurrence of which determines the appearance of the migraine (trigger), from those internal statuses that, even removed, would not condition the beginning of the crisis (PSs).[14]

When patients suspected that they were experiencing a PS, they had to select the symptom from a checklist. The symptoms listed were mood alterations (euphoria, hyperactivity, sadness, apathy, irritability, anxiety), cognitive alterations (difficulty writing, speaking, or concentrating), digestive/urinary alterations (nausea and/or vomiting, flatulence, constipation, fluid retention/bloated sensation, frequent urination), altered appetite (increase, reduction, appetite for specific foods, increased thirst), sensory alterations (photo-/phono-/osmophobia, allodynia), changes in perceived body temperature (hot/cold), sleep disorders (insomnia/drowsiness), tinnitus, fatigue, dizziness, yawning, skin/vascular alterations, neck stiffness, blurred vision, and other (blank field). Day and time of symptom occurrence were also recorded. Later, patients recorded the start and end of pain/aura, when these occurred. When the attack ended, patients recording pain were asked to complete a form on the characteristics of the attack: location, quality, accompanying symptoms (photo-/phono-/osmophobia, nausea/vomiting), trigger factors, pain intensity, and postdrome symptoms. If the patient did not record the onset of pain within a period of 72 hours, the event was considered a false positive. This period was established at 72 hours, in line with the limit set by the majority of researchers conducting prospective studies on PSs.[13,19]

Patients could also indicate whether they had experienced PSs but did not recognize them prior to pain onset (non-predictive premonitory symptoms [npPSs]); our analysis differentiated between whether PSs were reported before and after pain onset. Each patient was followed up for 2 months following their baseline visit.

To verify patient's compliance, the application implements an alarm, which sounded every 3 days to remind patients of their participation in the study. Patients were also followed up with weekly telephone calls from the neurologist and technicians to verify the status of incomplete forms and study adherence and to resolve doubts regarding the identification of symptoms or issues with the application, etc.

At the end of the study period, patients completed a survey in which they were asked to indicate whether they already recognized PSs prior to their inclusion in the study and their self-perceived predictive ability ("I am not able to predict my migraines", "I am good at predicting my migraines", "I can only sometimes predict my migraines").

As this study aims to evaluate the predictive capability of the patients, they were not instructed to take any medication during the premonitory phase.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the MATLAB tool (2017-b version). Categorical data were analyzed using a two-tailed chi-squared test. The Yates correction and the Fisher's exact test were also applied where necessary. Results with a *P*-value of <0.05 were considered as statistically significant.

Machine learning techniques were used to analyze the classification and selection of variables using the Weka tool (version 3.8.1). A random forest algorithm was used to classify predictive events (migraine attacks), using the application's default parameters. Variables were selected using the Information Gain attribute evaluator with the Ranker search method. Logistic regression analysis was used to determine the relationship between a dichotomous outcome (predictive PSs/no predictive PSs) and a set of independent variables, distributed in three separate blocks: block 1 comprised age, education, years of disease progression, and cognitive reserve; block 2 comprised sex, diagnosis, pain quality, and HIT-6 score; and block 3 comprised depression, anxiety, preventive treatment, and clinical history. This initial segmentation of independent variables into groups aimed to validate/invalidate a set of good predictive variables vs those that do not predict the events clearly. The classification was performed by clinical criteria and, in any case, did not condition the results of the study. Variables were selected using the enter method and stepwise selection. We also developed a polytomous model (outcomes: no predictive PSs/<50% predictive PSs/>50% predictive PSs). Logistic regression analysis was performed using the IBM SPSS software (version 23). The likelihood calculation was performed by this logistic regression function and normalized by the *P*-value.

There were no missing data on any patient analyzed. The contrast variable was always predictable.

The statistical study, using the metrics p-valor, f-valor, and chi-square, has been designed to expose the correlations between the predictive capability of the patients and the collected sociodemographical variables, in order to expose any predictive profile of the patients.

The study was approved by Hospital de la Princesa's Ethics Committee (register number: PI-879). All patients signed informed consent forms prior to inclusion in the study. Patient data were anonymized for data analysis.

Results

Description of our sample

We included all the patients who met the inclusion criteria during the recruiting period, resulting in 50 patients, 16 of whom were subsequently excluded: nine experienced no migraine attacks during the study and seven did not correctly comply with study conditions (they did not complete the form when attacks ended or consistently recorded symptoms incorrectly, for example by recording the start/end of pain at the same time; this compromised the reliability of their data). During the follow-up of the study, we assured that the patients did register every event, so there are not missing data in the form. The final analysis, therefore, included a total of 34 patients and 229 migraine attacks (the mean number of attacks analyzed per patient was 6.7 over the 2-month study period). Participants' mean age was 41.2±11.2 years; 30 of 34 (88.2%) patients were women.

A total of 29 (85.3%) patients experienced PSs during at least one episode. The mean number of PSs recorded was 4.3±3.3 per event. The mean number of PSs recorded per event was 3.4±2.0 for symptoms recorded prior to pain onset (predictive premonitory symptom [a priori; pPS]) and 5.1±4.9 for symptoms recorded after onset (npPSs).

Figure 2 shows the time at which the different PSs manifested. The mean time of manifestation was 10 hours 38 minutes prior to pain onset (this evaluation took into account pPSs in order to determine the exact moment that symptoms manifested). The symptoms identified closest to the pain onset (<8 hours; symptoms recorded on at least three occasions) were nausea and vomiting, apathy, difficulty concentrating, blurred vision, and neck stiffness. The symptoms occurring earliest before the pain onset (>12 hours) were osmophobia, allodynia, anxiety, perceived changes in body temperature, yawning, and tinnitus.

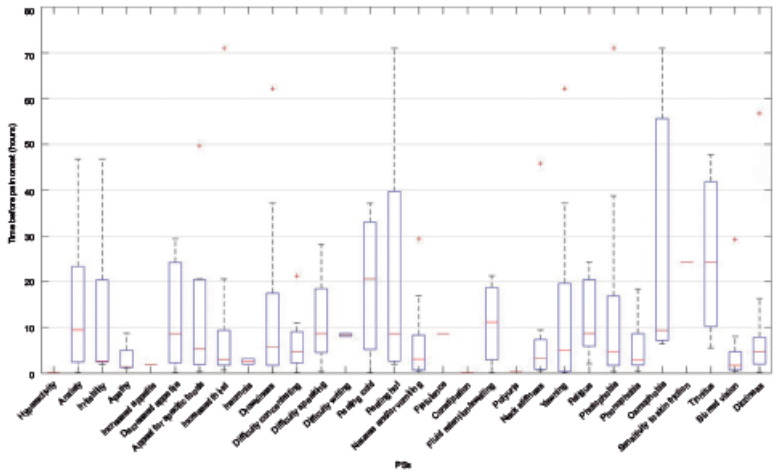


Figure 2 Times at which PSs occurred with relation to pain onset.
Abbreviation: PS, premonitory symptom.

Relationship between patients and their PSs: a priori (predictive capability) and a posteriori

Figure 3 displays the distribution of patients and migraine attacks (events) according to whether attacks were accompanied by PSs and whether these symptoms were recorded before or after pain onset. A single patient may therefore experience all three types of events (without PSs, with pPSs, or with npPSs), only two types, or purely experience one type of event (PSs never experienced, PSs always recognized before pain onset, and PSs always experienced but never recognized prior to pain onset).

A total of 23 patients (colored red on the Venn diagram) were able to predict an attack at least once, implying that patients have a 67.6% likelihood of predicting attacks on occasion, and of these patients who were able to predict attacks on some occasion, 12 (35.3%) were good predictors (able to predict >50% of attacks). However, only four (11.8%) patients were always able to predict attacks when they were accompanied by PSs (two of them only had one migraine attack and they predicted it, and the other two had five migraines, predicting one of them 4 (80%) (in the other migraines, he did not have PS) and the other one predicted 3 (60%) (in the other two migraines he did not have PSs).

A large majority of patients either experienced some event in which they were unable to recognize PSs (25 patients, 73.5%) or never experienced PSs (5, 14.7%). Overall, 11 (32.3%) patients never predicted any attack (PSs were absent or only recognized after pain onset). The largest group (12 patients) comprised those patients who experienced all three types of event (with no PSs, with pPSs, or with npPSs).

A total of 229 migraine attacks were recorded. Of these, 158 (69%) were accompanied by PSs. PSs were recorded prior to pain onset in 63 (27.5%) cases and after pain onset in 95 (41.5%) cases. In all, 71 (31%) events did not involve PSs.

Selectivity of PSs

Selectivity can be assessed by analyzing the difference in the likelihood of PSs accompanying an event and the likelihood of these being predictive (Table 1). The more events with PSs a patient experiences, the lower their probability of predicting an event (lower selectivity). In other words, the percentage of patients predicting events decreases as the proportion of events featuring PSs increases: patients experiencing PSs in 25% of events predicted 51.7% of attacks, whereas patients experiencing PSs in 90% of events predicted only 16.7% of attacks. This led us to consider that the heterogeneity of PSs may play a role. We analyzed whether a higher mean number

of PSs per event were recorded by the latter patient group. The higher the proportion of events featuring PSs the higher the mean number of PSs that were recorded. However, this was not the case in the group of patients with pPSs: the few patients who predicted attacks were more selective, recording lower mean numbers of PSs (3; 1.5 fewer than the mean number recorded in the group as a whole).

Study of false positives

In addition to the migraine attacks recorded, there were 11 cases in which patients recorded a symptom which they believed to be a PS but which ultimately was not; these episodes were considered as false positives. Considering the total of 63 attacks featuring pPSs (true positives) and the 11 false positives, the positive predictive value of recording a symptom, as a potential PS, was 85.1% in our study. Statistical analysis revealed that the number of false positives is similarly distributed between the two groups of patients: those who were able to predict attacks and those who were not.

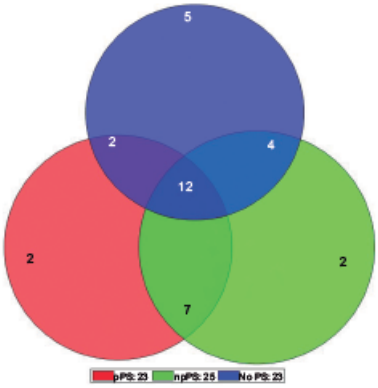


Figure 3 Venn diagram showing the distribution of participants according to the type(s) of event experienced.
Notes: Red: patients who experienced an event with PSs recognized prior to pain onset (n=23). Blue: patients who experienced an event with no PSs (n=23). Green: patients who experienced an event with PSs recognized after pain onset (n=25).
Abbreviations: PS, premonitory symptom; pPS, predictive premonitory symptom; npPS, non-predictive premonitory symptom.

Relationship between patients' baseline characteristics and likelihood of being a good predictor

An analysis of whether any baseline characteristic increased patients' likelihood of being able to predict some attack or of being a good predictor (able to predict >50% of attacks) revealed no statistically significant differences (Table 2), including sex, age, years from onset of headache, and cognitive reserve and associated preventive treatment. Furthermore, neither a classic logistic regression analysis (either with dichotomous or polytomous outcomes) nor an advanced analysis with machine learning techniques revealed any statistically significant difference.

Relationship between the characteristics of the migraine crisis and likelihood of prediction

The event characteristics that most contributed to classification of patients as good predictors were presence of trigger factors (episodes with pPSs featured trigger factors in 52 cases and no trigger factors in 11 vs 41 cases with trigger factors and 29 without in episodes without PSs; $P=0.004$) and aura (episodes with pPSs featured aura in 16 cases and no aura in 47 vs 16 cases with aura and 150 without in episodes with npPSs or no PSs; $P=0.004$). We also analyzed the time between the manifestation of PSs and onset of aura in events featuring aura (mean time of 10 hours 24 minutes) in order to verify that these symptoms did not appear only after the

Table 1 Percentage of patients experiencing events with PSs and the percentage of PSs that were predictive

	Likelihood of experiencing PSs (%)	Likelihood of experiencing pPSs (%)	Patients with PSs who were able to predict attacks (%)[a]	Mean number of PSs per event with PSs[b]	Mean number of PSs per event with pPSs[b]
In at least 1 event	85.3	67.6	79.3	3.4	3.5
In 1 of 4 events	85.3	44.1	51.7	3.4	3.5
In 1 of 2 events	76.5	35.3	46.1	3.6	3.8
In 3 of 4 events	61.8	17.2	27.9	4.0	3.7
In 9 of 10 events	35.3	5.9	16.7	4.5	3.0

Notes: [a]The fourth column shows the proportion of patients able to predict attacks within each PS group. [b]The final two columns show the mean number of PSs per event for all events with PSs and for events with pPSs.
Abbreviations: PS, premonitory symptom; pPS, predictive premonitory symptom.

Table 2 Relationship between patients' baseline characteristics and likelihood of being a good predictor

Variable	Total	n=34	Prediction rate						P
			Zero	n=11	<50%	n=11	>50%*	n=12	
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sex (woman)	30	88.2%	9	81.8%	10	90.9%	11	91.7%	0.72
University studies	25	73.5%	8	72.7%	8	72.7%	9	75.0%	0.99
Aura (yes)	19	55.9%	4	36.4%	7	63.6%	8	66.7%	0.28
Quality									
Imploding	13	38.2%	3	27.3%	5	45.5%	5	41.7%	
Exploding	6	17.6%	2	18.2%	1	9.1%	3	25.0%	0.53
Mixed	9	26.5%	3	27.3%	2	18.2%	4	33.3%	
Retro-ocular	6	17.6%	3	27.3%	3	27.3%	0	0.0%	
Medical history (yes)	25	73.5%	8	72.7%	8	72.7%	9	75.0%	0.99
Anxiety (yes)	23	67.6%	7	63.6%	7	63.6%	9	75.0%	0.79
Depression (yes)	10	29.4%	4	36.4%	4	36.4%	2	16.7%	0.48
Chronic stress (yes)	19	55.9%	6	54.5%	7	63.6%	6	50.0%	0.80
Preventive treatment (yes)	24	70.6%	9	81.8%	7	63.6%	8	66.7%	0.60
Age (years), mean (SD)	38.3	(14.6)	35.9	(20.3)	42.6	(11.6)	36.5	(10.5)	0.49
Years of disease progression, mean (SD)	24.3	(14.8)	23.3	(17.1)	27.3	(13.3)	22.4	(14.6)	0.71
Cognitive reserve, mean (SD)	15.9	(3.6)	16.5	(3.3)	16.2	(2.7)	15.0	(4.5)	0.56
Age at onset, mean (SD)	15.0	(7.7)	15.5	(6.8)	15.3	(6.5)	14.2	(9.8)	0.91
HIT-6 score, mean (SD)	60.4	(9.6)	61.4	(7.4)	60.7	(7.1)	59.1	(13.4)	0.96
Catamenial migraine	13	38.2%	5	45.5%	5	45.5%	3	25%	0.50
Sleep disorders									0.49
None	15	44.1%	7	63.6%	3	27.3%	5	42.7%	
SOI	5	14.7%	1	9.1%	1	9.1%	3	25%	
SOI/drowsiness	1	2.9%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%	
SOI/EA	1	2.9%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%	
EA	7	20.6%	1	9.1%	3	27.3%	3	25%	
EA/drowsiness	2	5.9%	0	0.0%	1	9.1%	1	8.3%	
Drowsiness	3	8.8%	2	18.2%	1	9.1%	0	0.0%	

Notes: *Patients able to predict >50% of migraine attacks were considered good predictors.
Abbreviations: SOI, sleep-onset insomnia; EA, early awakening.

onset of aura, which would make prediction simpler. The most prevalent PSs in predictive episodes of migraine with aura were photophobia and blurred vision (reported in nine and five of 16 episodes, respectively). However, we found no relationship between patients' ability to predict an attack and the presence of simultaneous symptoms; the location, quality, intensity, or duration of pain; or the presence of postdromal symptoms.

Prevalence, predictability, predictive positive value (PPV), and relevance of each PS

Columns in Table 3 show the "Likelihood of presenting the PSs", "Likelihood of predictability of the PSs", "PPV of the PSs", and a compound metric that evaluates "the relevance" of the prediction as the multiplication of the three previous factors.

It is important to notice that the symptoms registered in Table 3 are presented by the patients as related to their migraine symptoms, being differentiated from their baseline status.

Photophobia and drowsiness were the most relevant PSs in our study; other significant symptoms were yawning, increased thirst, blurred vision, and nausea. Sadness was prevalent but was not predictive in our sample (it was recorded 23 times but always after pain onset).

We performed an advanced study using machine learning techniques to evaluate the ability to know a priori whether an event will be predictive when a patient records his or her PSs. Using the random forest algorithm, boosted with AdaBoost[34] and a 10-iteration cross-validation, we were able to correctly classify 79.0% of events. The resulting quality parameters were very promising: *F*-value: 78.6%, ROC: 89.3%, precision: 78.4%, and recall: 79.0%. The PSs allowing the highest level of accuracy in event classification (as predictive or not predictive) were photophobia, fatigue, sadness, drowsiness, neck stiffness, yawning, phonophobia, and difficulty concentrating.

Table 3 Prevalence, predictiveness, PPV, and relevance of PSs

PSs	Total times recorded	Likelihood of presenting	Likelihood of predictiveness	PPV	Relevance (likelihood of presenting × predictiveness × PPV)
Photophobia	68	42.8	32.3	78.6	10.9
Drowsiness	54	31.9	40.7	75.9	9.8
Yawning	45	26.6	33.3	100	8.8
Increased thirst	32	18.9	43.7	100	8.3
Blurred vision	23	13.6	56.5	86.6	6.7
Neck stiffness	42	24.8	26.2	91.7	6.0
Nausea/vomiting	27	16.0	44.4	80	5.7
Difficulty concentrating	42	24.8	28.6	75	5.3
Phonophobia	45	26.6	25	78.6	5.2
Dizziness	32	18.9	34.4	78.6	5.1
Fatigue	48	28.4	18.7	81.8	4.4
Appetite for specific foods	17	10.1	47	88.9	4.2
Sensation of increased temperature	20	11.8	35	100	4.1
Irritability	26	15.4	23.1	100	3.6
Anxiety	25	14.8	28	77.8	3.2
Difficulty speaking	14	8.3	28.6	80	1.9
Fluid retention	9	5.3	33.3	100	1.8
Osmophobia	10	5.9	30	100	1.8
Tinnitus	16	9.5	18.7	100	1.8
Sensation of decreased temperature	14	8.3	21.4	100	1.8
Apathy	28	16.6	14.3	66.7	1.6
Decreased appetite	6	4.1	42.8	75	1.3
Insomnia	14	8.3	14.3	100	1.2
Difficulty writing	5	2.9	40	100	1.2
Flatulence	11	6.5	9	50	0.6
Frequent urination	4	2.4	25	0	0.6
Allodynia	4	2.4	25	100	0.6
Hyperactivity	5	2.9	20	50	0.3
Increased appetite	10	5.9	10	33.3	0.2
Sadness	23	13.6	0	0	0
Euphoria	2	1.2	0	0	0
Skin and vascular alterations	2	1.2	0	0	0

Note: The second column shows the total number of times each PS was recorded; the third column shows the likelihood of each PS occurring (before and after pain onset); the fourth column shows the likelihood of prediction, given the PSs occurring; the fifth column shows the PPV (true positive/true positive+false positive), and the sixth column shows the relevance (accounting for the number of times each PS was recorded, its predictiveness, and its PPV).
Abbreviations: PPV, predictive positive value; PS, premonitory symptom.

Survey results

In the survey completed by patients at the end of the trial, 16 patients (16 out of 34, 47.1%) reported that although they had already experienced PSs in the past, they were unable to relate them with their attacks until the training received in the baseline visit.

Patients reported self-perceived predictive ability as follows: "I am not able to predict my migraines" (seven out of 34 respondents, 20.6%), "I am good at predicting my migraines" (ten out of 34, 29.4%), "I can only sometimes predict my migraines" (15 out of 34, 44.1%), and "I don't know"/no response (two out of 34, 5.9%). However, comparison against the data obtained revealed that of those patients who considered themselves as good predictors, seven out of ten (70%) were not and that 10 out of 22 (45%) patients who were good predictors believed themselves not to be.

Discussion

This study is the first to assess the ability to predict a migraine attack based only on spontaneous recordings made by patients when they experience what they believe to be a PS. This is of great importance for treating migraine during the premonitory phase:[5,6] experiencing PSs is not the same as being able to recognize them as the onset of a migraine attack prior to the onset of pain.

Based on our findings, we can conclude that there is a high likelihood (67.6%) of patients being able to predict at least

one migraine attack, but only one-third of our patients were good predictors (able to predict more than half of attacks). Furthermore, only 27.5% of migraine crisis presents PSs a priori. However, it should be noted that patients who believed that they were experiencing a PS were very frequently correct (PPV was 85.1%).

No baseline variables were correlated with patients' likelihood of being good predictors or of being able to predict any attack. It is the case, however, that patients were more likely to recognize PSs if they considered the event to have been precipitated by a trigger factor, probably because they knew they would experience PSs. As one limitation of our study, we did not register the time of the trigger, so we cannot correlate them in time with the PSs.

Previous studies in the literature report conflicting results with regard to the prevalence of PSs in patients with migraine. Depending on the study, the reported prevalence ranges from 9%[25] or 33%–39%[8,9,11] to 77%–92%.[7,10,12,14,26] This variability may be due to methodological differences between the different studies, for example whether the approach was prospective or retrospective (where a recall bias may exist, given that patients may not recall all PSs they experienced and the difficulty of associating PSs independently to each attack). Another influence may be the method of data collection: with free-form diaries, patients may forget certain items, whereas with checklists, they are limited to the available options or may record symptoms that they would not otherwise have reported or may have forgotten.[14] We report one of the highest prevalence rates (85.3%). This may be due to our methodology: patients were able to add PSs that were not included on the provided checklist. A further detail that we deem relevant is the fact that time was specifically dedicated at the baseline consultation to performing a directed medical history interview and educating patients about PSs. Time constraints do not allow this at normal consultations. Therefore, patients often do not associate PSs with pain, as shown by the results of the survey, in which 47% of patients reported that they either had not recognized these symptoms or had not related them with migraine prior to the baseline interview. This argument supports the need of targeting the patients in a direct manner, as previously described in Jay and Barkin.[27]

We observed a mean of 4 PSs per event in our sample, whereas our literature review found that other researchers typically reported 3 PSs;[10,12] this contrast was probably also due to differences in the method of data collection. Other articles described events accompanied by seven or even 12 of these symptoms.[11,16] We also observed that the mean number of PSs reported per attack was lower for PSs reported prior to pain onset. This was probably because not all PSs are easily identified; predictive patients are more selective in recording PSs.

Various articles[9–12,15–17,28] described yawning, irritability, apathy, neck stiffness, photophobia, nausea, fatigue, and difficulty concentrating as the most frequent symptoms. In addition to these, we also found perceived changes in body temperature and increased thirst to be frequent PSs.

Although the ICHD-3 beta[29] definition stated that PSs may appear between 2 and 48 hours prior to pain, we found examples of PSs occurring later than 2 hours prior to pain onset. This issue has previously been discussed by Maniyar et al[20] These authors considered that the definition involved two aspects that required consideration: first, PSs do not precede or forewarn of migraine attacks; rather, they are a part of the attack itself. Second, these symptoms may present during the 2-hour interval before the onset of pain/aura. The reason for this time interval is to enable PSs to be clearly differentiated from aura; however, this gap does not truly exist, as has been shown by various prospective studies[13,21] and now by the present study, with patients describing non-headache symptoms even minutes before pain onset. Additionally, aura is clearly a distinct entity from a pathophysiological perspective. In the definitive version,[2] the specification of 2 hours has already disappeared and the PSs are considered possible part of the migraine attack.

In our sample, PSs occurred a mean time of 10 hours prior to pain onset; this is consistent with previous studies, which describe a mean time of 6–12 hours.[15,19] As other authors have found to be the case,[19] certain symptoms were typically observed to occur closer to pain onset (neck stiffness, nausea, apathy, difficulty concentrating, and fatigue), while others occurred earlier (perceived changes in body temperature, anxiety, osmophobia, yawning, allodynia, and tinnitus). Such authors as Waelkens[24] also describe these early symptoms. Other early PSs described in the literature include mood alterations such as euphoria and hyperactivity;[26] however, our results do not support this conclusion, as very few of the patients in our sample recognized these PSs; Giffin et al[15] reported similar findings. This variability in the time of onset of PSs is supported by neuroimaging studies, which reveal different brain activation patterns depending on the phase of the migraine. Maniyar et al[22] artificially induced migraine in patients and observed activations in specific areas at onset of the migraine attack, in accordance with the PSs reported by the patient. It should be noted that activation was different during the early and late premonitory phase. The activation of

areas including the hypothalamus, ventral tegmentum, periaqueductal gray, and putamen diminished nearer pain onset; the dorsal pons remained active in all phases, and the insula was activated nearer the time of pain onset. This is probably linked to the fact that certain PSs occur at the earliest moment of the premonitory phase, maintaining a constant intensity, and disappear before pain onset (non-evolutive symptoms), whereas others increase in intensity approaching pain onset (evolutive symptoms).[4,26]

As was mentioned earlier, the main study into patients' ability to predict pain in migraine attacks based on their PSs was conducted in 2003 by Giffin et al.[15] In this study, patients were required to record the different cognitive, sensory, and mood alterations they experienced, as well as any other symptoms. The researchers then analyzed whether symptoms changed in the days and hours before pain onset. Patients considered good predictors (n=97) were able to predict 72% of attacks; 82% of patients predicted more than half of their attacks. This stands in contrast with our findings (35% of our patients predicted more than half of their attacks), which can be explained by two facts. First, we included in our study any migraine patient and not only those considered as "good predictors", because the aim of our work was to evaluate the prediction capability of all our patients visiting for migraine diagnosis. Additionally, in the work of Giffin et al, it is related how the patients were instructed to fill a form upon a daily alarm, although spontaneous registers were also allowed. In that work, we can observe that most of the valid data (68%) were obtained right after the alarm. However, if we aim to advance the intake of the treatment before the pain starts, the patients must recognize these PSs. Therefore, we only allowed patients to register data spontaneously.

The most predictive PSs in the study of Giffin et al[15] were difficulty speaking, difficulty reading and writing, and yawning; these symptoms were also frequently recorded prior to pain onset in our study. In our study, the most relevant PSs (considering the number of times each PS was recorded, its predictiveness, and its PPV) were photophobia and drowsiness. These symptoms were also found to be predictive in the study of Giffin et al; other very relevant symptoms to be taken into account, based on the evaluation of both studies, are blurred vision, thirst, dizziness, perceived changes in body temperature (especially high temperature), food craving, and difficulty concentrating. Other symptoms did not aid patients in predicting attacks; examples are sadness and apathy. Regarding nausea and vomiting, the results of the two studies diverge: the present study found this to be a good predictor, while this was not in the case of the study of Giffin et al. As can be seen in the study of Giffin et al, although nausea and vomiting are registered a priori in many of the events, there is also a large percentage of prediction error related to these PSs. However, our study found that the VPP of these symptoms is 80.

Another interesting point is that the machine learning techniques used enabled us to tell patients with a precision of almost 80% whether their attacks may be predictable, based on the PSs they reported.

After reviewing the patient surveys, we observed that patients know whether they were able to predict some migraines, but were often mistaken regarding their self-identification as good predictors. We deem it important to verify this information as patients may under- or overestimate their ability to predict attacks.

The main limitations of this study are as follows: 1) the small sample size; 2) the fact that using a mobile application excludes those patients who do not have basic user-level understanding of smartphone-type devices, who often are aged patients; 3) the exclusion of patients who consistently recorded symptoms incorrectly; and 4) the fact that probably patients were more focused on recognizing their PSs than usual due to the 2-month study period. These limitations probably result in an overestimation in predictability. Despite this, we consider the study's strengths to be its real-time approach, the ability to study multiple migraines and baseline characteristics, and the machine learning analysis. In conjunction with the large amount of data and the application installed on patients' own telephones, this has afforded great reliability to the study's reflection of patients' everyday condition.

Conclusions

With appropriate training, a large majority of the patients in our study successfully identified their PSs and were able to predict at least one attack. However, a strategy of administering treatment during the premonitory phase, based only on prior recognition of symptoms, would benefit a very small percentage of patients. We found no baseline characteristic offering insight into a patient's status as a good predictor; analyzing the PSs itself was found to be more informative. Nonetheless, it should be stressed that patients who believed that they were experiencing a PS were correct in a large majority of cases; this effect was more pronounced for specific symptoms. We deem it fundamental for the future treatment of migraine attacks for researchers to continue to seek the best method of predicting pain onset.

Acknowledgments

We would like to thank all the participating patients, without whom this study would not have been possible. This project was funded by the Instituto Carlos III Healthcare Research Fund (PI15/01976). The project was co-financed by the European Regional Development Fund.

Author contributions

ABGV and JP conceived the project, participated in data analysis, participated in drafting the manuscript, and read and approved the final manuscript. KH, PH, and MIDO participated in data analysis and read and approved the final manuscript. NGG participated in data analysis, participated in drafting the manuscript, and read and approved the final manuscript. JLA and MS conceived the project, participated in drafting the manuscript, and read and approved the final manuscript. JV participated in drafting the manuscript and read and approved the final manuscript.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med J*. 1980;281(6241):658–660.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
3. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin CJ, Goadsby PJ. The Premonitory Phase of Migraine - What Can We Learn From It? *Headache*. 2015;55(5):609–620.
4. Gago-Veiga AB, Vivancos J, Sobrado M. The premonitory phase: a crucial stage in migraine. *Neurologia*. Epub 2017 Dec 22.
5. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia*. 1984;4(2):85–90.
6. Luciani R, Carter D, Munnix L, Hemphill M, Diamond M, Cady R. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalalgia*. 2000;20(2):122–126.
7. Amery WK, Waelkens J, Vandenbergh V. Migraine warnings. *Headache*. 1986;26(2):60–66.
8. Santoro G, Bernasconi F, Sessa F, Venco A. Premonitory symptoms in migraine without aura: a clinical investigation. *Funct Neurol*. 1990;5(4):339–344.
9. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004;44(9):865–872.
10. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, van Dijk JG, Ferrari MD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia*. 2006;26(10):1209–1213.
11. Schulte LH, Jürgens TP, May A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *J Headache Pain*. 2015;16:14.
12. Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ. Characterising the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service. *J Headache Pain*. 2016;17(1):94.
13. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, et al. Premonitory symptoms in migraine: a cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia*. 2016;36(10):951–959.
14. Lipton RB, Pavlovic JM, Haut SR, Grosberg BM, Buse DC. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. *Headache*. 2014;54(10):1661–1669.
15. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003;60(6):935–940.
16. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1051–1060.
17. Wöber C, Brannath W, Schmidt K, et al. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia*. 2007;27(4):304–314.
18. Hashizume M, Yamada U, Sato A, et al. Stress and psychological factors before a migraine attack: a time-based analysis. *Biopsychosoc Med*. 2008;2:14.
19. Houtveen JH, Sorbi MJ. Prodromal Functioning of Migraine Patients Relative to their interictal State – An Ecological Momentary Assessment Study. *PloS ONE*. 2013;16:8.
20. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003;12(8):963–974.
21. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*. 1988;297(6653):897–899.
22. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, et al. Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Rev Neurol*. 2011;52(4):195–201.
23. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24(3):218–226.
24. Thongkam J, Xu G, Zhang Y. AdaBoost algorithm with random forests for predicting breast cancer survivability. In: IEEE International Joint Conference on Neural Networks (IEEE World Congress on Computational Intelligence); June 1–6, 2008; Hong Kong.
25. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia*. 1996;16(4):239–245.
26. Waelkens J. Warning symptoms in migraine: characteristics and therapeutic implications. *Cephalalgia*. 1985;5(4):223–228.
27. Jay GW, Barkin RL. Primary Headache Disorders Part I - Migraine and the Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Dis Mon*. 2017;63(11):308–338.
28. Carvellier JC, Mars A, Vallée L. The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents. *Cephalalgia*. 2009;29(11):1197–1201.
29. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808.
30. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin CJ, Goadsby PJ. The premonitory phase of migraine--what can we learn from it? *Headache*. 2015;55(5):609–620.
31. Isler H-R. Frequency and time course of premonitory phenomena. In: Amery WK, Wauquier A, editors. *The Prelude to the Migraine Attack*. London: Balliere Tindall; 1986.
32. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014;137(Pt 1):232–241.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/03/2018. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

+Model
NRL-1153; No. of Pages 7
ARTICLE IN PRESS

Neurología. 2017;xxx:xxx–xxx

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia

REVISIÓN

Fase premonitoria, una etapa clave en la migraña

A.B. Gago-Veiga*, J. Vivancos y M. Sobrado

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

Recibido el 13 de agosto de 2017; aceptado el 28 de septiembre de 2017

PALABRAS CLAVE
Dopamina;
Fase premonitoria;
Hipotálamo;
Migraña;
Pródromos;
Síntomas premonitorios

Resumen

Introducción: La fase premonitoria comprende una amplia esfera de síntomas que anteceden hasta en 48 horas al dolor en una crisis de migraña. Este periodo a menudo no es reconocido por el propio paciente y, sin embargo, también merma de forma significativa su calidad de vida.

Al ser el estadio más precoz de una crisis de migraña es fundamental para ayudarnos a comprender puntos clave del origen de la misma.

Desarrollo: A lo largo de esta revisión, en forma de pregunta-respuesta, se repasan los principales estudios clínicos que analizan de forma dirigida los síntomas premonitorios, se valora la capacidad predictiva de los mismos, se relacionan estos síntomas con la biología de la migraña, se revisa el papel de la neuroimagen en esta fase y, por último, la relevancia como potencial diana terapéutica que pueda tener en un futuro.

Conclusiones: El estudio de la fase premonitoria nos ha mostrado que el hipotálamo tiene un papel esencial en el origen de una crisis de migraña, y nos hace plantearnos la búsqueda de nuevas dianas en el tratamiento de una crisis de migraña dirigidas a actuar antes del inicio del dolor, un hecho que implicaría un antes y un después en la vida del paciente migrañoso.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Dopamine;
Premonitory phase;
Hypothalamus;
Migraine;
Prodromes;
Premonitory symptoms

The premonitory phase: A crucial stage in migraine

Abstract

Introduction: The premonitory phase comprises a wide range of symptoms that precede the onset of pain in a migraine episode by up to 48 hours. Premonitory symptoms are often not recognised by patients but do have a significant impact on their quality of life. As these symptoms represent the first stage of a migraine attack, they are crucial in improving our understanding of the key points of the origin of migraine.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: dra.anagago@gmail.com (A.B. Gago-Veiga).

https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.014
0213-4853/© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Cómo citar este artículo: Gago-Veiga AB, et al. Fase premonitoria, una etapa clave en la migraña. Neurología. 2017. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.014

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/03/2018. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

ARTICLE IN PRESS
NRL-1153; No. of Pages 7

Development: This paper uses a question-answer format to review the main clinical studies analysing premonitory symptoms, their predictive capacity, the relationship between these symptoms and the biology of migraine, and the role of neuroimaging in the premonitory phase. Finally, we discuss the relevance of these symptoms as potential therapeutic targets in the future.

Conclusions: This study of the premonitory phase has demonstrated that the hypothalamus plays an essential role in the origin of migraine attacks. We should consider the search for new targets in acute migraine treatment in order to act before the onset of the pain. This would imply a radical change in the lives of patients with migraine.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Siempre que hablamos de una crisis de migraña la identificamos con dolor de cabeza, ya que habitualmente es la fase más incapacitante de la misma, sin embargo, la cefalea no es, en absoluto, el único síntoma que presenta el paciente. Una crisis abarca una esfera mucho más amplia de manifestaciones clínicas que aumentan de forma significativa la discapacidad del paciente, pudiendo presentarse horas antes de la aparición del dolor, lo que hace que la calidad de vida del paciente se vea mermada muchos más días al mes.

La fase premonitoria de una crisis de migraña es la fase previa al dolor y en la que el paciente presenta los síntomas premonitorios (SP). Estos se definen como «aquellos que anteceden y avisan de una crisis migrañosa con una antelación entre 2 y 48 horas, de aparición anterior al aura en la migraña con aura y anterior al inicio del dolor en la migraña sin aura», según la actual Clasificación internacional de cefaleas, CIC-III beta[1]. Algunos ejemplos de SP son: fatiga, euforia, depresión, aumento de apetito y ansia por alimentos concretos. Se recomienda no emplear términos como pródromos o síntomas de aviso, los cuales se utilizaban con anterioridad para hacer referencia a estos síntomas, por su ambigüedad y uso con otros significados.

Manyar et al.[2] consideran que en esta definición hay 2 aspectos que se han de tener en cuenta. En primer lugar, el síntoma premonitorio no antecede ni avisa de la crisis de migraña, sino que forma parte de ella, y como segundo punto estos síntomas pueden estar presentes en el intervalo entre el inicio del aura y/o dolor y durante las 2 horas siguientes. La definición hace esta separación para diferenciar claramente un síntoma premonitorio del aura, pero realmente este vacío no existe, tal y como demuestran estudios prospectivos[3], y el aura es claramente distinta desde un punto de vista fisiopatológico. Por ello, plantean que previamente a la versión definitiva se revise esta definición.

Fue Gowers[4] en el año 1899 quien describió el primer síntoma premonitorio (somnolencia). Pero no fue hasta el año 1980, con Blau[5], cuando se reconoció claramente esta fase e incluso se acuñó el término de «migraña completa» cuando el paciente la presentaba. Se comienza entonces a hablar del potencial papel del hipotálamo en los SP y, con ello, en el origen de la migraña, postulándose ya en contra de la teoría vascular que era la que prevalecía en ese momento.

Aparte de los SP comentados se han descrito otros mucho menos comunes, pero muy llamativos, como los que aparecen en el popular libro *Migraña*[6], donde Oliver Sacks detalla hechos tan peculiares como que uno de sus pacientes, con un carácter normalmente flemático, tenía una tendencia casi incontrolable a reír, bailar o cantar durante unas horas antes del inicio del dolor. También podemos encontrar otros SP como sensación de estrechez de la cabeza, posición ligeramente inclinada hacia delante o cambios en la expresión facial[7,8].

¿Por qué es tan importante la fase premonitoria de la migraña? Lo valioso de su estudio radica en que es el estadio más precoz, nos indica las áreas del cerebro implicadas en el inicio de una crisis de migraña y, por tanto, podría ayudarnos en el futuro a encontrar estrategias terapéuticas diseñadas para anticiparse al dolor.

¿Qué nos aportan los estudios clínicos?

En la tabla 1 se resumen los estudios clínicos realizados hasta el momento dirigidos al análisis de los SP.

Según el diseño del estudio, hay que tener en cuenta que la mayoría se han realizado de forma retrospectiva[8–15], por lo que el paciente pudo no recordar *a priori* todos los SP que había presentado, y estos son más difíciles de asociar a cada migraña de manera independiente. Si bien los estudios prospectivos[3,16–19] resuelven estas limitaciones, el tamaño muestral es mucho menor.

También tiene relevancia saber cómo fue la metodología del estudio en cuanto a la recogida de datos[20]. Esta puede ser en forma de diario libre o recuerdo no estructurado, lo cual puede llevar asociado el sesgo de que el paciente olvide rellenarlo todos los días, además de la sobrecarga que esto implica, y si es en forma de cuestionario o *checklist* el paciente ha de ceñirse a los ítems propuestos, donde puede obviar variables relevantes o, al contrario, podría marcar algunos que por sí mismo no los hubiera relacionado o que habría olvidado. Por otro lado, el uso de *smartphones* o dispositivos electrónicos, aunque presentan también algunos de los inconvenientes mencionados, sin embargo, permiten realizar un estudio en tiempo real, un hecho importante

Cómo citar este artículo: Gago-Veiga AB, et al. Fase premonitoria, una etapa clave en la migraña. Neurología. 2017. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.014

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/03/2018. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

+Model
NRL-1153; No. of Pages 7
ARTICLE IN PRESS

Tabla 1 Descripción de los estudios clínicos dirigidos a la evaluación de los síntomas premonitorios

Primer autor (año publicación)	Tamaño muestral	Diseño del estudio	Metodología según recogida de datos
Amery et al.[9] (1986)	149	Retrospectivo	Recuerdo no estructurado y cuestionario
Santoro et al.[10] (1990)	100	Retrospectivo	Recuerdo no estructurado
Giffin et al.[3] (2003)	97	Prospectivo	Diario electrónico
Kelman[11] (2004)	893	Retrospectivo	Recuerdo no estructurado y cuestionario
Quintela et al.[16] (2006)	100	Prospectivo con registro retrospectivo	Cuestionario de 3 crisis
Schoonman et al.[12] (2006)	374	Retrospectivo	Cuestionario
Wöber et al.[17] (2007)	327	Prospectivo	Cuestionario en 3 meses
Hashizume et al.[18] (2008)	16	Prospectivo	Cuestionario 4 veces/día
Cuvellier et al.[8] (2009)	103	Retrospectivo	Teléfono. Cuestionario
Houtveen y Sorbi[19] (2013)	87	Prospectivo	*Smartphone* cuestionario diario 4 veces
Shulte et al.[13] (2015)	1.010	Retrospectivo	Cuestionario
Karsan et al.[14] (2016)	100	Retrospectivo	Revisión de historias
Laurell et al.[15] (2016)	2223	Retrospectivo	Cuestionario

sobre todo para valorar la capacidad predictiva de estos síntomas.

Teniendo en cuenta lo expuesto, describimos a continuación las principales conclusiones de dichos estudios.

La fase premonitoria puede abarcar una esfera muy amplia de manifestaciones, desde alteraciones anímicas, como euforia e hiperactividad, hasta tristeza y apatía, afectación cognitiva, trastornos gastrointestinales y de apetito, rigidez nucal, bostezos, alteraciones sensoriales (foto, sono u osmofobia), afección dérmica, mareo, visión borrosa, aumento o disminución de la temperatura corporal y sudoración, entre otras. Varios trabajos[3,8,11–17] describen los bostezos, la irritabilidad y la apatía, la rigidez nucal, la fotofobia, las náuseas, la fatiga y la dificultad de concentración como los síntomas más frecuentes.

Cuando se valora la prevalencia de los SP, si se consideran los sesgos metodológicos antes comentados, no sorprende observar importantes discrepancias entre diferentes autores. Se describen prevalencias tan pequeñas como del 9%[21], pasando por prevalencias del 33-39%[10,11,13] hasta otros trabajos donde se sitúa en cifras tan elevadas como 77-92%[9,12,15,16]. Podríamos sugerir que la prevalencia probablemente se acerque más a las cifras más altas publicadas, si se instruye al paciente de una manera adecuada para su correcto reconocimiento y se realiza una anamnesis de una forma dirigida.

La media de síntomas por paciente es habitualmente 3 SP en cada crisis[12,15], sin embargo, si se tiene en cuenta la recogida de datos, se han descrito 7 e incluso 12 síntomas de media en cada migraña[13,16].

Un punto poco estudiado es si en todas las crisis de migraña el paciente presenta los mismos SP. Quintela et al.[16] describen una consistencia de SP, analizando 3 crisis de migraña en cada paciente, de un 63% en al menos 2 crisis y de un 30% en todas ellas. Los SP más consistentes fueron dificultad de concentración, tristeza, ansiedad y bostezos.

Aunque según la definición de la CIC-III beta[1], los SP pueden aparecer hasta 48 horas antes, se ha estudiado que la media de aparición de estos síntomas se sitúa entre 6 y 10 horas[11,13,19]. También podemos ver un hecho interesante: hay síntomas como la hiperactividad y la euforia que son más característicos en la fase premonitoria más precoz, es decir, más alejados del dolor (25-36 horas antes) y otros que se producen mucho más cerca del inicio del mismo (menos de 12 horas), como son rigidez nucal, fatiga, irritabilidad[19]. Esto nos lleva a considerar el concepto de SP no evolutivos y evolutivos[22], basados en las características específicas de cada uno. Los síntomas no evolutivos aparecen en el momento más precoz de la fase premonitoria, presentan una intensidad constante y desaparecen horas antes del inicio del dolor. Los SP evolutivos aparecen más próximos al inicio del dolor y se vuelven cada vez más pronunciados según se acerca este. Este fenómeno encaja, como veremos más adelante, con la fisiopatología y la neuroimagen.

Por otra parte, una observación común[9–12,15,16] es que hay un perfil de crisis de migraña con mayor presencia de SP. Es aquel paciente que describe un dolor más intenso, con más síntomas acompañantes, factores desencadenantes, síntomas posdrómicos y antecedentes familiares de tipo unilateral, pulsátil, con mayor duración y latencia de respuesta al triptán. Por lo tanto, se hipotetiza que los pacientes con crisis de migraña generalmente precedidas por SP tienen un perfil de migraña más fuerte, lo cual puede implicar un fracaso prematuro de sus sistemas de adaptación antinociceptivos para el medio ambiente y para los acontecimientos estresantes. Respecto a si son más frecuentes según la edad hay discrepancias en la literatura. Varios estudios no encontraron diferencias[12,15,16], mientras que otros postulan que son más frecuentes en jóvenes[10]. Lo mismo ocurre respecto al género, donde o no se han visto diferencias entre mujeres y hombres[11,16] o son más frecuentes en las primeras[9,12]; aunque probablemente al analizar otros factores sea porque en ellas las crisis son más intensas. Respecto a los pacientes que presentan migraña con aura se ha visto que no tienen mayor porcentaje de SP[12], pero sí más de media por episodio, son de mayor intensidad y, de forma curiosa, tienen menos síntomas aquellos con escotoma centelleante[15].

A su vez, existe también un perfil de paciente que presenta de forma más frecuente un tipo determinado de SP[13]. Por poner algunos ejemplos, en las mujeres suele haber mayor apetito y náuseas; en los pacientes con aura más

Cómo citar este artículo: Gago-Veiga AB, et al. Fase premonitoria, una etapa clave en la migraña. Neurología. 2017. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.014

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/03/2018. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

NRL-1153; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

Tabla 2 Relación entre el síntoma premonitorio que presenta el paciente y su correlación neuroanatómica

Síntoma premonitorio	Área anatómica relacionada
Bostezo	Hipotálamo/área tegmental ventral (DA)
Polaquiuria, sed	Hipotálamo (HAD)
Náuseas/vómitos	Hipotálamo (DA)/tronco encéfalo (núcleo tracto solitario, sustancia gris periacueductal)/ínsula
Alteración del ánimo (depresión, irritabilidad)	Conexión hipotálamo-otras estructuras límbicas/ínsula (DA)
Fatiga	Conexión hipotálamo-otras estructuras límbicas (DA)
Dificultad de concentración	Hipotálamo (DA)/córtex frontal
Cambios en el ciclo del sueño, alimentación, síntomas disautonómicos	Hipotálamo (Hcrt/ox)/ínsula
Antojos	Área tegmental ventral/núcleo accumbens/amígdala (DA)
Foto/sono/osmofobia	Locus coeruleus (NA)/córtex occipital/córtex temporal/ínsula
Rigidez nucal	Hipotálamo/complejo trigémino-cervical

DA: dopamina; HAD: hormona antidiurética; Hcrt/ox: hipocretina/orexina; NA: noradrenalina.

osmofobia, bostezos, dificultad de concentración, mareo y náuseas y en los pacientes con síntomas acompañantes al dolor estos suelen estar más presentes antes de este.

Algunos autores[16] han observado que los pacientes que están bajo tratamiento preventivo, en concreto con amitriptilina, bloqueadores beta, flunarizina, topiramato y fluoxetina presentan un menor número de SP, sugiriendo un posible «papel protector» de estos, pues no sólo reducen el dolor, sino toda la esfera de síntomas asociados a una crisis de migraña.

Por último, los SP no son específicos de la migraña, ya que se han observado en otros procesos patológicos como por ejemplo en la cefalea en racimos[23]. Esto no es sorprendente, dado que ambas comparten anatomía y mecanismos fisiopatológicos comunes. Tampoco son específicos de la edad adulta, como demuestran los trabajos de Cuvillier et al. y Karsan et al.[5,14], donde nos hablan de la presencia de SP en niños y adolescentes, se describen incluso en un niño de 18 meses[14]. Estos trabajos muestran prevalencias de SP altas (67-85%), una media de síntomas similar al adulto y añaden un síntoma más característico de esta edad, como son los cambios faciales, fáciles de evidenciar en el niño.

¿Cuál es su capacidad de predicción del inicio del dolor?

El principal trabajo que estudia la capacidad de predicción del inicio del dolor en función de los SP se llevó a cabo por Giffin et al.[3] en el año 2003. Se evaluaron 97 pacientes considerados «buenos predictores» de sus migrañas, y estos consiguieron predecir correctamente una de sus crisis en el 72% de los casos, el 82% acertaban en más de la mitad de las ocasiones y en el 68%, lo más probable, era que ocurriera en las 6 horas siguientes. Los SP más predictores fueron dificultad para hablar (92% de posibilidad de acierto), dificultad para leer y escribir (90%) y bostezar (84%). Los síntomas menos predictores fueron el cansancio, la rigidez nucal, las náuseas y los vómitos. Otro hecho relevante es que si el paciente tenía casi la certeza de que iba a acertar, acertaba en el 95% de las ocasiones.

¿Cómo se relacionan los síntomas premonitorios con la biología de la migraña?

Cuando tienen lugar los SP en un paciente podemos observar las áreas anatómicas y mecanismos neuroquímicos implicados en el comienzo de una crisis de migraña (tabla 2). Desde un punto de vista práctico estas áreas y mecanismos nos presentan nuevas dianas y plantean nuevos enfoques terapéuticos que pueden aplicarse antes de que la cefalea tenga lugar.

En relación con los SP se encuentran fundamentalmente el hipotálamo, el sistema dopaminérgico y la región insular. Estos se describen a continuación:

Hipotálamo

Dado que el hipotálamo es un área anatómica fundamental en los SP, una de las aproximaciones terapéuticas es actuar sobre los neuropéptidos implicados en las diferentes funciones hipotalámicas como las orexinas/hipocretinas[24,25], involucrados en la regulación del sueño/vigilia, la alimentación o el estrés. Todo esto puede ser crítico para mejorar la carga alostática y evitar consecuentemente la siguiente migraña. Se define carga alostática[26] como la cantidad de actividad cerebral necesaria para gestionar adecuadamente el estrés fisiológico y emocional.

En esta línea, un interesante trabajo de Burstein et al.[26] propone que cambios en la homeostasis, como los que ocurren en situaciones de ansiedad, de sobrecarga, alteraciones de la alimentación y del sueño pueden llevar a que el dolor se desarrolle o no, en función del tono o carga alostática del tronco encefálico cuando recibe ese estímulo. De tal forma que, si el tono es alto, las señales nociceptivas son inhibidas y no se desarrolla el dolor. En el extremo contrario estaría el estado migrañoso, donde se entraría en un proceso

Cómo citar este artículo: Gago-Veiga AB, et al. Fase premonitoria, una etapa clave en la migraña. Neurología. 2017. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.014

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/03/2018. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

+Model
NRL-1153; No. of Pages 7
ARTICLE IN PRESS

cíclico y no cedería el mismo. Por este motivo, no siempre los mismos factores desencadenantes, como la fatiga o los cambios de humor, generan en el paciente una crisis de migraña.

El hipotálamo puede explicar muchos de los SP, y a favor de su papel en el origen de la migraña se suma también la alteración del sueño y del patrón hormonal como factor desencadenante, o la existencia de un ritmo circadiano en la misma. Su activación junto con la del tronco del encéfalo, antes de que ocurra el dolor, sugiere un papel protagonista en la etiopatogenia de esta enfermedad.

Respecto a cómo está implicado el hipotálamo en el origen del dolor, existen 2 teorías: una más general, donde hay una alteración en el eje hipotálamo-tronco del encéfalo, implicando una alteración del umbral de activación que permite la transmisión de la señal nociceptiva del tálamo, donde se selecciona, amplifica y prioriza el paso al córtex (en presencia de una suficiente carga alostática); y otra teoría más específica, donde el hipotálamo se conecta con las neuronas parasimpáticas preganglionares del núcleo salival superior, y estas con las neuronas parasimpáticas posganglionares del ganglio esfenopalatino, produciendo vasodilatación con liberación de sustancias proinflamatorias y de ahí la activación última del sistema trigémino-vascular[27].

La primera demostración de la activación hipotalámica la realizan Denuelle et al.[28], que realiza una $H_2{}^{15}O$ tomografía por emisión de positrones a 7 pacientes, en las primeras horas desde el inicio del dolor y después del uso de sumatriptán. Se observa que la activación hipotalámica está al inicio del dolor y persiste a pesar del alivio con el tratamiento, lo que podría explicar la recurrencia cuando deja de hacer efecto el triptán y nos replantea la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en la crisis de migraña.

Sistema dopaminérgico

Actualmente en la literatura la relación entre migraña y dopamina (DA) es en cierto modo controvertida, pero hay un consenso en que el paciente con migraña padece una hipofunción dopaminérgica crónica. La disfunción dopaminérgica llevaría a una sobreexpresión de receptores de DA y esto se traduce en que el paciente sea más sensible a la estimulación dopaminérgica y a un control inhibitorio reducido de neuronas trigeminales. Este hecho incrementa la susceptibilidad de activación de estas neuronas en respuesta a estímulos desencadenantes de la migraña[25,26].

Una crisis comienza con una baja concentración de DA que estimula los receptores presinápticos (produciendo SP tales como bostezos o somnolencia); posteriormente, se incrementan los niveles del neurotransmisor, lo cual implica una activación al nivel de los receptores postsinápticos (manifestándose con náuseas e hipotensión) hasta llegar a un nivel donde ya es tarde para impedir la activación del sistema trigémino-vascular y con ello el dolor. La DA desempeña un papel en la modulación nociceptora de este sistema, sobre todo a través de los receptores dopaminérgicos (DR) D2.

Cuando los niveles de DA vuelven a su situación basal los pacientes muestran síntomas como la somnolencia y la fatiga, aunque en algunos permanecen elevados presentando euforia y polaquiuria[29].

También la implicación dopaminérgica en la migraña está avalada por la respuesta a distintos tratamientos: la domperidona, antagonista DRD2, evita el inicio de la migraña[7], pero su efecto es más a nivel periférico, no atraviesa la barrera hematoencefálica (de ahí que no produzca efecto extrapiramidal). Otro antagonista DRD2 que sí atraviesa la barrera es la metoclopramida, la cual evita las náuseas y también el dolor. La apomorfina que es un agonista, sobre todo de DRD4, produce bostezos, náuseas y somnolencia (sin embargo no desencadena dolor, incluso en aquellos pacientes más sensibles), y si se administra de una forma continua, disminuyendo la hipofunción crónica dopaminérgica, invierte el ciclo reduciendo la frecuencia y la intensidad. La flunarizina es un calcioantagonista que se utiliza como tratamiento preventivo en la migraña. Sin embargo, se ha visto que actúa también como antagonista de la DA. En este caso parece ser que el efecto sobre la vía dopaminérgica no es a través de DRD2[30].

Otro hecho significativo que apoya la implicación de la DA en la fase premonitoria es que las crisis de migraña en los pacientes con enfermedad de Parkinson, el paradigma del déficit dopaminérgico, van desapareciendo según se manifiesta la enfermedad y estos responden mejor a las terapias dopaminérgicas[25,29].

Ínsula

No se debe considerar la migraña como una enfermedad a nivel insular, pero esta desempeña un papel importante en la integración de muchos procesos dinámicos envueltos en la migraña, como se muestra en el trabajo de Borsook et al.[31]. La ínsula está relacionada con los cambios cognitivos, la respuesta autonómica, las alteraciones sensitivas, la osmofobia, las náuseas/vómitos, el vértigo asociado a la migraña, las alteraciones del sueño y los cambios anímicos que refieren estos pacientes en las diferentes fases de esta enfermedad, incluyendo la fase premonitoria. El hecho de hacer ejercicio, una correcta hidratación, la disminución del estrés, el correcto ritmo del sueño o el tratamiento con triptanes produce un descenso de la activación del córtex insular. Sin embargo, en los pacientes con abuso de medicación o con migraña crónica se ve un incremento en la actividad de la ínsula. Otro punto para reflexionar es si los cambios funcionales en la ínsula producidos con los años pueden estar relacionados con las diferencias que se ven con la edad del paciente con migraña.

¿Existe relación con los estudios de neuroimagen?

Un trabajo que supuso un punto de inflexión en los estudios de neuroimagen de la fase premonitoria de la migraña fue el trabajo de Maniyar et al.[32]. Se indujo una crisis de migraña tras la infusión con nitroglicerina en 8 pacientes que presentaban de forma habitual SP. Las áreas que se activaron al inicio de la crisis de migraña, observadas por $H_2{}^{15}O$ tomografía por emisión de positrones, fueron principalmente: hipotálamo, área tegmental ventral, sustancia gris

Cómo citar este artículo: Gago-Veiga AB, et al. Fase premonitoria, una etapa clave en la migraña. Neurología. 2017. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.014

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 09/02/2018. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

NRL-1153; No. of Pages7

ARTICLE IN PRESS

periacueductal, puente dorsal, putamen, pulvinar y varias áreas corticales, acorde con la presencia de los SP que refería el paciente. Cabe destacar que hubo una activación distinta en la fase premonitoria más precoz con respecto a la fase premonitoria más tardía, viéndose que la activación detectada desaparecía según nos acercábamos al inicio del dolor en áreas como el hipotálamo, el área tegmental ventral, la sustancia gris periacueductal y el putamen; sin embargo, el puente dorsal se mantenía activo en todas las fases y en la ínsula aparecía la activación más próxima a la fase de dolor. Este hecho está probablemente relacionado con lo comentado previamente acerca de la diferencia de síntomas evolutivos versus no evolutivos, completando otra pieza más del puzzle, e insistiendo en que futuras dianas terapéuticas podrían estar dirigidas a estas áreas que se activan en la fase premonitoria más precoz.

En otro trabajo estos mismos autores escogieron a un subgrupo de pacientes que tenían hipersensibilidad fótica (fotofobia durante la fase previa al dolor)[33], y observaron una activación del córtex visual independiente del sistema trigeminal, a diferencia de la fase dolor, donde ambos confluyen. Así, estos datos muestran que en presencia de luz el dolor se percibe como más intenso.

Seleccionaron también otro subgrupo de pacientes quienes presentaban náuseas[34], donde sí había una conexión con el sistema trigeminal ya desde las fases más tempranas, sugiriendo una relación más compleja. Este hecho puede respondernos a preguntas como por qué algunos pacientes cuando vomitan mejoran del dolor.

Otro trabajo clave en el estudio de neuroimagen durante la fase premonitoria es el realizado recientemente por Shulte y May[35]. En él se realizó una resonancia magnética funcional a una misma paciente durante 30 días consecutivos. El principal hallazgo fue que, al aproximarse la siguiente migraña (24 h antes), existía una activación del hipotálamo, así como una conexión anómala con el núcleo espinal trigeminal y, ya en la fase de dolor, con la protuberancia. Esto apoya la hipótesis del papel del eje hipotálamo-tronco del encéfalo como el verdadero generador de una crisis de migraña, al cambio funcional en la conectividad del hipotalámo-tronco del encéfalo, relegando de este puesto al puente dorsal, como se pensaba previamente.

En esta misma línea ya se había postulado el trabajo de Stankewitz et al.[36] años antes. Se demostró por resonancia magnética que los pacientes con migraña presentaban unos niveles más bajos de activación del núcleo espinal trigeminal comparado con controles sanos en situación basal, y que según se acercaba la fase de dolor (preictal) la activación aumentaba hasta equipararse a los controles, descendiendo posteriormente en la fase de dolor. La conclusión de este estudio es que, a partir de la activación del núcleo espinal trigeminal, modulada por el hipotálamo, se podría predecir la siguiente crisis de migraña.

¿Cuál es la relevancia terapéutica de su estudio?

Varios trabajos sugieren tratar al paciente en esta fase de la migraña, con el fin de evitar el inicio del dolor. En el trabajo de Waelkens et al.[7] usan la domperidona como tratamiento agudo cuando aparecen los SP, mientras que Luciani et al.[37] utilizan naratriptán. Las conclusiones de ambos trabajos, con un tamaño muestral aproximado de 20 pacientes, son similares. Se consigue evitar el dolor de forma completa, aproximadamente en 2/3 de los pacientes, y en el tercio restante el dolor que se presentaba era de menor intensidad. Ambos trabajos también destacan que hay un punto temporal, que pasado el mismo el ciclo del dolor ya ha comenzado, un punto llamado de no retorno, que se establece en un mínimo de 2 horas, con lo cual el tratamiento debería administrarse antes de este momento. Pero en estos estudios se seleccionó a pacientes que se consideraban buenos predictores para saber en qué momento dar la medicación, con las limitaciones que esto conlleva: no todos los pacientes pueden predecir sus crisis, y es posible que se incluyeran falsos positivos, es decir, pacientes que pensaban que iban a tener una crisis de migraña y realmente estaban equivocados.

Otro trabajo muy interesante en su planteamiento es el Cady et al.[38], que dividen a los pacientes (n = 76) en 2 grupos; el grupo A, a quienes se les trata con topiramato a diario y con frovatriptán las crisis de dolor, y el grupo B, quienes tomaban frovatriptán en la fase premonitoria. La diferencia en número de días de dolor no fue significativa en ambos grupos, lo que respalda el hecho de que tratar los SP puede evitar el dolor. Si bien, la mayor satisfacción del paciente la referían los del grupo A. Dicho resultado es justificado por los autores por 2 aspectos: hubo un porcentaje mayor de retiradas en este grupo por los efectos adversos del topiramato, no incluyéndose estos pacientes en el análisis final, y la toma de topiramato a diario también reduce la aparición de SP, como antes comentábamos, lo cual supone una mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

Conclusiones

La fase premonitoria es el estadio previo al dolor, muchas veces no reconocida por el propio paciente. Pese a ser una etapa hasta el momento poco estudiada es fundamental en la migraña, como sugieren diversos trabajos recientes.

Su análisis nos ha guiado hacia lo que se podría considerar en este momento el «verdadero generador» de una crisis, localizado en el eje hipotálamo-tronco del encéfalo, reforzado tanto por la clínica que describe el paciente como por los estudios de neuroimagen. Además, plantea un cambio en el punto de mira para futuras estrategias terapéuticas. Un objetivo interesante es actuar sobre estas dianas en la fase premonitoria para impedir el inicio de la activación trigeminal, y con ello actuar sobre la aparición del dolor, evitando así el mayor sufrimiento del paciente con migraña.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Headache Classification Committe of the International Headache Society. The International classification of headache

Cómo citar este artículo: Gago-Veiga AB, et al. Fase premonitoria, una etapa clave en la migraña. Neurología. 2017. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.014

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/02/2018. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

+Model
NRL-1153; No. of Pages 7
ARTICLE IN PRESS

disorders, 33, 3rd edition Cephalalgia; 2013. p. 629—808 (beta version).
2. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin CJ, Goadsby PJ. The premonitory phase of migraine-what can we learn from it? Headache. 2015;55:609—20.
3. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. Neurology. 2003;60:935—40.
4. Gower WR. A manual of diseases of the nervous system. 3rd ed Philadelphia, PA: P. Blakiston, Son & Co; 1899.
5. Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: Complete migraine. Br Med J. 1980;6:658—60.
6. Sacks O. Migraine. Berkeley and Los Angeles: University of California Press; 1992. p. 28.
7. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: Bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. Cephalalgia. 1984;4:85—90.
8. Cuvellier JC, Mars A, Vallée L. The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: A questionnaire study in 103 children and adolescents. Cephalalgia. 2009;29:1197—201.
9. Amery WK, Waelkens J, Vandenbergh V. Migraine warnings. Headache. 1986;26:60—6.
10. Santoro G, Bernasconi F, Sessa F, Venco A. Premonitory symptoms in migraine without aura: Clinical investigation. Func Neurol. 1990;5:339—44.
11. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): A tertiary care study of 893 migraineurs. Headache. 2004;44:865—72.
12. Schoonman GG, Ever DJ, Terwindt GM, van Dijk JG, Ferrari MD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: A questionnaire study in 461 patients. Cephalalgia. 2006;28:1209—13.
13. Shulte LH, Jürgens TP, May A. Photo-, osmo-, and photophobia in the premonitory phase of migraine: Mistaking symptoms for triggers? J Headache Pain. 2015;15:14.
14. Karsan N, Prabhakar P, Goadsby P. Characterising the premonitory stage of migraine in children: A clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service. J Headache Pain. 2016;17:94.
15. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Häggström J, Linde M, et al. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2,714 persons. Cephalalgia. 2016;36:951—9.
16. Quintela E, Castillo J, Muños P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: A prospective study in 100 unselected patients. Cephalalgia. 2006;26:1051—60.
17. Wöber C, Brannath W, Schmidt K, Kapitan M, Rudel E, Wessely P, et al., PAMINA Study Group. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: The PAMINA study. Cephalalgia. 2007;27:304—14.
18. Hashizume M, Yamada T, Sato A, Hayashi K, Amano Y, Makino M, et al. Stress and psychological factors before a migraine attack: A time-based analysis. Biopsychosoc Med. 2008;18:14.
19. Hourtveen JH, Sorbi MJ. Prodromal functioning of migraine patients relative to their interictal state — An ecological momentary assessment study. PloS One. 2013;16:e72827.
20. Lipton RB, Pavlovic JM, Haut SR, Grosberg BM, Buse DC. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. Headache. 2014;54:1661—9.
21. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: A study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. Cephalalgia. 1996;16:239—45.
22. Waelkens J. Warning symptoms in migraine: Characteristics and therapeutic implications. Cephalalgia. 1985;5:223—8.
23. Blau JN, Engel HO. Premonitory and prodromal symptoms in cluster headache. Cephalalgia. 1998;18:91—3.
24. Holland P, Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: Pain and primary headaches. Headache. 2007;47:951—62.
25. Charles A. The evolution of a migraine attack- a review of recent evidence. Headache. 2013;53:413—9.
26. Burstein R, Noseda R, Borsoo KD. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. J Neurosci. 2015;35:6619—29.
27. Alstadhaug KB. Migraine and the hypothalamus. Cephalalgia. 2009;29:809—17.
28. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. Headache. 2007;47:1418—26.
29. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine. Neurol Sci. 2013;34:S67—70.
30. Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine and migraine: Biology and clinical implications. Cephalalgia. 2007;27:1308—14.
31. Borsook D, Veggeberg R, Erpelding N, Borra R, Linnman C, Burstein R, et al. The insula: A ''hub of activity'' in migraine. Neuroscientist. 2016;22:632—52.
32. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activation in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Brain. 2014;137:232—41.
33. Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. Photic hypersensitivy in the premonitory phase of migraine — a positron emission tomography study. Eur J Neurol. 2014;21:1178—83.
34. Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. The origin of nausea in migraine — A PET study. J Headache Pain. 2014;15:84.
35. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Brain. 2016;139:1987—93.
36. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. J Neurosci. 2011;31:1937—43.
37. Luciani R, Carter D, Mannix L, Hemphill M, Diamond M, Cady R. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. Cephalalgia. 2000;20:122—6.
38. Cady RK, Voirin J, Farmer K, Browning R, Beach ME, Tarrasch J. Two center, randomized pilot study of migraine prophylaxis comparing paradigms using pre-emptive frovatriptan or daily topiramate: research and clinical implications. Headache. 2012;52:749—64.

Cómo citar este artículo: Gago-Veiga AB, et al. Fase premonitoria, una etapa clave en la migraña. Neurología. 2017. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.014

Sensors **2015**, *15*, 15419-15442; doi:10.3390/s150715419

OPEN ACCESS
sensors
ISSN 1424-8220
www.mdpi.com/journal/sensors

Article

Robust and Accurate Modeling Approaches for Migraine Per-Patient Prediction from Ambulatory Data

Josué Pagán [1,2,*], M. Irene De Orbe [2], Ana Gago [3], Mónica Sobrado [3], José L. Risco-Martín [1], J. Vivancos Mora [3], José M. Moya [2] and José L. Ayala [1]

[1] Computer Architecture and Automation Department, Complutense University of Madrid, Madrid 28040, Spain; E-Mails: jlrisco@ucm.es (J.L.R.-M.); jayala@fdi.ucm.es (J.L.A.)

[2] Electronic Engineering Department, Technical University of Madrid, Madrid 28040, Spain; E-Mails: mirene@die.upm.es (M.I.D.O.); josem@die.upm.es (J.M.M.)

[3] Neurology Service, Sanitary Research Institute, University Hospital La Princesa, Madrid 28006, Spain; E-Mails: dra.anagago@gmail.com (A.G.); sobrado.m@med.ucm.es (M.S.); jvivancos@neurogps.com.es (J.V.M.)

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: jpagan@ucm.es; Tel.: +34-91-394-7541; Fax: +34-91-394-7527.

Academic Editors: Steffen Leonhardt and Daniel Teichmann

Received: 3 June 2015 / Accepted: 26 June 2015 / Published: 30 June 2015

Abstract: Migraine is one of the most wide-spread neurological disorders, and its medical treatment represents a high percentage of the costs of health systems. In some patients, characteristic symptoms that precede the headache appear. However, they are nonspecific, and their prediction horizon is unknown and pretty variable; hence, these symptoms are almost useless for prediction, and they are not useful to advance the intake of drugs to be effective and neutralize the pain. To solve this problem, this paper sets up a realistic monitoring scenario where hemodynamic variables from real patients are monitored in ambulatory conditions with a wireless body sensor network (WBSN). The acquired data are used to evaluate the predictive capabilities and robustness against noise and failures in sensors of several modeling approaches. The obtained results encourage the development of per-patient models based on state-space models (N4SID) that are capable of providing average forecast windows of 47 min and a low rate of false positives.

Keywords: migraine; WBSN; modeling; N4SID; prediction; robustness

1. Introduction

The continuous development of high-performance microprocessors and novel communication protocols has stimulated great interest in the research of wireless sensor nodes for wireless body sensor network (WBSN) applications [1]. They allow physiological signals to be easily monitored. In this study, wired sensors attached to the patient's body and connected to a wireless central node are used.

The most common WBSN application areas are healthcare in the elderly population, remote medical diagnosis, sport training mobile applications [2], disease alarm notifications, as Alemda *et al.* relate in [3] or rehabilitation [4]. The importance of promoting the use of these networks is shown in the amount of inversions made in projects like the "HealthService24 Project", most of them in countries with elderly populations with chronic diseases [5]. One of the biggest areas of interest, because of its major impact on the user's satisfaction, is the use of data collected by WBSNs for prediction in chronic diseases. Some studies, for instance, have tackled the predictive functionality for epileptic seizures or anomalies in blood glucose levels. However, most of these studies have not dealt with the issues of real-time data acquisition by WBSNs, but from off-line processed databases.

One of the major problems with WBSNs is data loss due to disconnections, sensor problems or sensor losses and battery life; very common problems in ambulatory studies for ambient assisted living (AAL) [6]. Data losses pose strong demands on the real-time analysis of data, but the prediction capability should not be affected.

Migraine is a chronic recurrent headache, lasting several hours, and affects around 10% worldwide. Migraine is considered one of the most disabling diseases with a great socioeconomic impact. In this scenario, migraine patients would benefit from a crisis prediction application based on WBSNs, and pharmacological prophylaxis would reveal effective, increasing the quality of life and decreasing recurring costs. However, scientific studies so far have not established the hemodynamic changes that occur before a migraine attack. Moreover, as far as the authors are concerned, the work presented here is an innovative approach in several areas of pervasive health monitoring for migraine patients, and for the first time: (i) we perform continuous ambulatory monitoring of hemodynamic variables of migraineurs; (ii) this work makes a multivariable study of hemodynamic changes before, during and after a migraine attack; (iii) a study on the predictability of migraine attacks is presented.

In a real scenario of ambulatory monitoring of migraineurs, we pose and answer the following questions: Is it possible to predict a migraine? Can this prediction be launched in a specific time before the pain arrives? Does a migraine model exist? Is this model only per patient? How do these models respond under unreliable data acquisition? This paper proposes to find multivariable patient-based models for the prediction of migraine attacks. These models should be robust and accurate in an ambulatory scenario, where the reliability of data acquisition cannot be ensured. This real scenario brings data collected from a WBSN with all of the real problems of noisy data, data loss and sensor disconnections.

The remainder of this paper is as follows. Section 2 introduces the reader to the related work of the topic. Section 3 explains the methodology followed to gather the data and its management. Section 4 briefly describes the algorithms used and their parameters according to our problem. Section 5 shows the results obtained. Finally, some conclusions of this work are drawn in Section 6.

2. Related Work

Mobile health (m-Health) enables monitoring the type, quantity and quality of everyday activities improving daily care and the design of more clinically meaningful interventions to establish evidence-based practices [7]. Within m-Health, WBSNs are one of the most promising tools for unobtrusive healthcare monitoring. Wearable sensors placed on the body surface enable registering physiological and environmental human conditions, such as electroencephalogram [8], blood pressure [9] and accelerometry [10], among others.

The majority of health case studies with WBSNs in the literature are performed under a controlled setting [11–14]. On the contrary, the data collected for this paper were acquired from an ambulatory monitoring scenario, where real migraineurs wore the sensors almost 24 h per day [15]. Thus, this study captures the full complexity and multi-dimensionality of a real health scenario. Healthcare data volumes are massive, and as a consequence, the focus of health monitoring systems is progressively shifting from the mere sensor reading to the treatment and processing of the data [16] and the development of intelligent algorithms.

Three are the main challenges of the intelligent algorithms in health data mining systems [16]: prediction, anomaly detection and diagnosis. For instance, support vector machines (SVM) have been used in arrhythmia and seizure detection [17]; hidden Markov models (HMM) have been applied for detecting anomalies in blood glucose levels [18]; decision trees and Bayes nets have been used in stress studies [13]; and artificial neural networks (ANN) in diabetes works [19]. Using ANNs, Babušiak *et al.* [20] predict the ECG signal for arrhythmia detection. With the same purpose, Grandi *et al.* use these algorithms in WBSNs in [21]. Other work tries to predict epileptic seizures through EEG [22] using damaged data, but these have not been gathered from a WBSN.

This paper focuses on the algorithms of prediction and correlation among signals. Both kinds of algorithms are frequently applied in the literature to static datasets, either clinical or online databases of sensor data [23,24], where there is no data loss and signals are less noisy. Therefore, the first difficulty in this study is to deal with a noisy real scenario from which the gathered data come. Thus, the robustness will be a very important requirement of the developed data processing.

2.1. The Migraine Disease

2.1.1. The Disease: Social and Economic Impact

Migraine is a primary chronic headache, with a significant hereditary component. It is characterized by recurrent headaches, unilateral or bilateral, throbbing, moderate to severe intensity and typically worsens with exercise. It may be accompanied by sensitivity to noise, light and/or odors. Sometimes, migraines are preceded or accompanied by transient neurological symptoms (visual, sensory or speech), and they are called migraines with aura. Migraine's current management and treatment is normally pharmacological and depends on the chronification level of the disease [25–29]. When the patients take their medication affects the efficacy of the treatment. This is usually too late to avoid the start of the headache, and the patient suffers the migraine disturbances equally.

Some economic studies [30] pointed out in 2001 that around 10% of the population was suffering from migraine. In 2012, the World Health Organization (WHO) maintained that rate in its Fact Sheet No. 277. In Europe, migraines mean a cost of €1222 per patient per year [31].

2.1.2. Migraine Prediction

In migraines, the autonomic nervous system (ANS) regulates the heart and respiratory rate, sweating and vasomotor activity, among others. However, there are still many unknowns about how the dysautonomia is affected in a migraine patient and whether it is the cause or a consequence. In patients with aura (perceptual disturbance experienced by the patient before the pain) or prodromic symptoms (subjective and unspecific perceptual disturbance), the arrival of future pain can be mostly assured, but the prediction latency is unknown and pretty variable, as the symptoms can appear at any time from 48 to 6 h before the onset of the migraine. This prediction is almost useless for treatment purposes. As the current research shows a different dysautonomia in every patient, the study of this paper will search a per-patient-based modeling technique.

There are no studies of sweating and oximetry that show any change between the baseline and symptomatic periods. With respect to the body temperature, there are contradictions between patients in the literature [32,33]. These findings support our search for per-patient models. Moreover, none of the previous studies included a systematic multivariable analysis of continuously acquired ambulatory variables. Finally, no studies have been found about the possibility to predict a migraine crisis using hemodynamic variables. As previously mentioned, the ANS, in migraines, regulates hemodynamic variables. For this reason, this study presents a way to predict migraines through these variables. No studies have been found about the possibility to predict a migraine crisis; only Houle *et al.* in [34] have attempted to find some trigger (or absence thereof) to predict the cessation of a migraine attack to ultimately help with the prediction of the attack itself using only a dichotomized stress scale. Luciani *et al.* in [35] or Waelkens in [36] use prodromic symptoms, such as changes in character, in appetite or sleep rhythm as predictors of migraines. However, these predictors are non-specific and are subjective markers that can appear in patients' daily lives for other reasons.

There are also some studies about the early intake of medication to abort the crisis. Goadsby *et al.* in [37] demonstrate that the earlier the intake, the more effective. In addition, Hu *et al.* in [38] demonstrate that specific migraine treatments, such as rizatriptan, can abort the migraine in 30 min. Other specific treatments, such as sumatriptan, reduce this time to as little as 10 min before the crisis starts.

The study we present in this paper focuses on four hemodynamic signals: heart rate (HR), electrodermal activity (EDA), skin temperature (TEMP) and peripheral capillary oxygen saturation (SpO2). A multivariable analysis of these signals was used in an attempt to predict a migraine crisis.

Activity-related information is collected and used to distinguish between a migraine and other kinds of headaches. A robust patient model was developed in order to reduce the loss and the noise of data associated with ambulatory scenarios. According to Hu *et al.* in [38], this work is going to tackle the predictivity up to 30 min.

3. Experimental Scenario

One of the distinctive characteristics of the work presented in this paper is the experimental application of WBSN monitoring to one of the most wide-spread neurological disorders: the migraine. Unlike cardiovascular or movement disorders, this pathology poses several difficulties in the monitorization using WBSNs due to the hemodynamic changes that can occur before, during and after the migraine attack. In the literature, no previous studies have monitored hemodynamic variables continuously from the beginning to the end of a migraine, nor have they sought to predict migraines using multi-correlated variations in these data.

3.1. The Experimental Design

The hemodynamic variables are monitored during 24 h. To create prediction models, it is considered that, at least, more than 8 migraine events are needed. To achieve this, the patient is under study for approximately 4 to 6 weeks (this depends on the number of migraine attacks registered). The developed models will correlate changes in the input variables (the hemodynamic variables) to changes in an output variable, in this case, the symptomatic curve.

Once the patient signs the corresponding informed consent (the study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the hospital), engineers and doctors of the group teach the patient how and where to place the sensors; they will not require a healthcare provider. The medical staff of the hospital selects the body locations where the sensors are placed. The position of the ECG sensors must be on the breast, near the heart. The SpO2 sensor is located on a finger. EDA can be measured in several locations; this sensor is located on the arm near the temperature sensor (near the armpit), to join the sensor's wires.

The patient wears the WBSN continuously during the day. If the patient has awakeness migraines or migraines when he sleeps, the monitoring process also takes place during the night. During the monitoring process, patients do not change their daily life. If it is required for some activity, such as certain sports, the monitoring process is stopped. The patients replace the sensors when the monitoring restarts. The patients also try to avoid any drug ingestion that can alter the monitored signals during the monitoring process. This is crucial in order to register the real body response before and during a migraine crisis. The patient will be allowed to take some medication if a strong migraine occurs. In these cases, the hemodynamic variables and the pain evolution are also collected; nevertheless, how the real pain would end without the effect of medication will be unknown, due to the effect that medications will accelerate the end of pain.

Each migraine episode has a different duration. For the modeling process, the data acquired during some hours before the patient marks the start of pain are also analyzed. This is necessary to identify changes occurring in the monitored variables before the attacks start. Approximately, 75% of the monitored migraine episodes are chosen in a random way for training and validation of the models. The remaining migraine episodes are used to test the models.

As previously mentioned, this study tries to find the prediction of the migraine attacks per every single patient. Therefore, from this point, the data and results presented belong to a single patient (Patient A). In Section 5, the whole study is repeated for other patient (Patient B) in order to compare the results and draw conclusions in Section 6. Data from Patient A correspond to a young female patient that

suffers migraines with aura and is not under medical treatment. Twenty migraines have been acquired in two different experimental periods (almost a month each). The variables acquired in real time by our experimental setup comprise the four hemodynamic variables previously mentioned, and the subjective pain was collected from the patient by an electronic form.

3.2. Data Acquisition

The data acquisition was carried out with a WBSN integrated into a broader multitier telemedicine system. The architecture implemented involves two sensing motes, which communicate with an Android smartphone via Bluetooth. Data are stored and transmitted through the Internet to a cloud storage system. Follow-up and processing tasks are done on a remote PC or server. Figure 1 shows a patient wearing the monitoring kit.

Figure 1. Patient wearing the monitoring kit.

The two used sensing motes are PLUX-Wireless Biosignals [39] and Nonin Onyx II [40]. EDA, skin temperature and ECG signals are acquired with the former and SpO2 values with the latter. The HR signal is calculated offline from the ECG signal by our peak-detection algorithm. The algorithms for migraine prediction will be developed from these four hemodynamic signals.

The Bluetooth-enabled Android device receives the data wirelessly as soon as each sensing mote takes a sample. The data acquisition sampling frequency for the PLUX-Wireless Biosignals sensors is 250 Hz for ECG and 1 Hz for TEMP and EDA, whereas the maximum sampling frequency allowed by the Onyx II device for the SpO2 is 3 Hz. This introduces some synchronization issues that need to be dealt with. All data have 12 bits of accuracy for the PLUX-Wireless Biosignals and 8 bits for the Onyx II. At these sampling rates, almost 1.5 MB of data are gathered per hour. A decimation of 1 min per sample has been established for data (TEMP, EDA, HR and SpO2) representation and usage.

The Android smartphone receives and temporarily stores the gathered data and also includes a form with questions related to every headache. These questions include the time when the migraine phase begins and ends, suffered symptoms and possible triggers of the attack. The patients are asked to fill in the form as soon as a headache has finished. They also are asked about the relative changes in pain intensity or punctual pain levels during the migraine crisis.

3.3. The Symptomatic Pain Curve

It is worth highlighting that the pain intensity depends on the patient; in this study, each patient evaluates his or her pain in two ways: a global index of pain for the total migraine period and punctual pain levels continuously marked during the migraine attack.

According to the global index of pain, there are multiple methods to evaluate the pain suffered by a patient, but all of them have the limitation of being subjective. We have chosen a limited numbered scale to represent the global pain, where 0 is no pain and 10 represents the highest (for each patient's scale). There are three categories for this scale: mild (1–3), moderate (4–6) or severe pain (7–10), in a normalized scale 0–10 [41].

According to the punctual pain levels along the migraine attack, we have chosen an unlimited numbered scale where 0 is no pain, and in the evolution, the marked points grow and fall according to the perception of the patient. If the pain increases, the patient marks a positive number, negative if it decreases and 0 if it remains equal. Thus, a curve of subjective symptom evolution can be drawn. The maximum represents the highest pain, and it will be different for each migraine. The unlimited range responds to the ignorance of the patient who does not know if the maximum pain has been reached or not. With a limited scale, there could be several saturated points to the maximum of the scale along a period of time. With our method, consequently, the curve of its evolution must be normalized in amplitude. The intensity varies along a migraine episode, usually starting with low levels, but depending on the patient, it can reach its maximum intensity in a variable way; the same occurs with its disappearance. Therefore, the pain curve must be individualized by each patient.

To predict the symptomatic crisis, the first step is to generate a model of the migraine pain. To do this, an adjustment process of the registered subjective pain curve was carried out. The symptomatic curve has been modeled as two semi-Gaussian curves, as they fit the patient's subjective response. In addition to the punctual point of the pain evolution, patients also indicate three timestamps during the migraine attack. The first timestamp indicates the beginning of aura; the second one indicates the pain when detected; and the third one indicates the end of pain. With these three points and the punctual points of the pain evolution, two semi-Gaussian curves can be generated. $\{(\mu_1, \sigma_1), (\mu_2, \sigma_2)\}$ are the two semi-Gaussian's parameters necessary to define a symptomatic curve. The symptomatic curve includes the aura and the pain period, as the latter reflects some changes in the migraine process. An example of the resulting function of is shown in Figure 2.

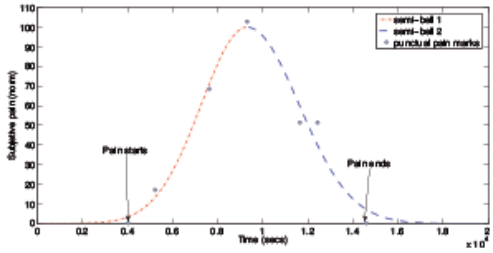


Figure 2. Modeling of subjective pain evolution curve.

4. Modeling Techniques

The objective of this section is to explain the modeling system created to predict the symptomatic crisis of a migraine sufferer. Different modules compose the modeling system in the training and validation stage. This stage provides a set of models to work with. Following stages, such as the test stage and the final stage (a real time stage), will be presented in Section 5.

The N4SID algorithm is selected for this study. N4SID is a state-space-based algorithm. Modeling and predictive capabilities, as well as robustness against sensor problems have been studied in the N4SID models. The algorithm has been computed using the System Identification Toolbox of the MATLAB software [42].

In the following, the metric used to evaluate the accuracy of the models is the fit, defined as:

$$fit = 100 \times \left(1 - \frac{\|y - \hat{y}\|}{\|y - mean(y)\|}\right) \quad (1)$$

y is the real (Gaussian modeled) symptomatic curve, and $\hat{y}$ is the predicted one.

4.1. Training and Validation Stage

The training and validation stage, shown in Figure 3, is the first step to find the model or models that describe the symptomatic pain curve of a migraine sufferer better. This stage runs offline and has as inputs the data recorded in the monitoring: hemodynamic variables and subjective pain marks for every migraine attack. The most important modules in this stage are: the preprocessing, the training and validation dataset, the training and validation modules and the batch of models achieved.

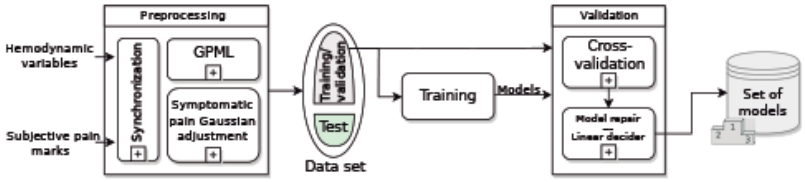


Figure 3. Training and validation diagram. This stage provides a set of models with which to work.

4.1.1. The Preprocessing Module

The WBSN can suffer failureof sensors or data can be lost due to Bluetooth disconnection or battery discharge. There are several ways to repair broken data. In this work, a synchronization subprocess sets a common time interval between samples using a high-order FIR filter decimator. The time between samples is 1 min for all signals and prediction horizons, unless something different is mentioned. After the synchronization, a Gaussian process machine learning (GPML) subprocess has been added in order to recover disruptions in data. This subprocess has been developed by Rasmussen [43], and the code is released under the FreeBSDLicense in [44]. In the case of the HR variable, this is calculated from

the recovered ECG signal, and then, it is introduced again in the GPML subprocess. As mentioned in Section 3.3, a Gaussian symptomatic curve is modeled from the punctual pain levels marked along the migraine attack; this is the second subprocess in the preprocessing module. From this point, the modeling system is directly fed with the raw data TEMP, EDA, HR and SpO2.

4.1.2. The Dataset

After preprocessing all of the gathered data, a set of data is available for model training. This dataset is randomly divided into two groups: around 75% of the monitored migraine episodes (T) are chosen for training and validation of the models, and the remaining 25% are used to test the models.

4.1.3. The Training Module

As previously mentioned, the algorithm chosen for modeling and prediction is the state-space based N4SID algorithm. State-space models define immeasurable states to describe difference equations that calculate the current and future outputs from past and current inputs. N4SID is defined as a combined deterministic-stochastic model with the following parameters in Equation (2):

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= Ax_k + Bu_k + w_k \\ y_k &= Cx_k + Du_k + v_k \end{aligned} \tag{2}$$

u_k are the U inputs and y_k are the Y outputs at time k. A is the state transition matrix, B relates the states at time k (x_k) with the inputs, C is the state to output matrix and D in the most of the cases equals zero. v_k and w_k are immeasurable white noises. In our case $U = 4$ inputs, $Y = 1$ output and the N4SID order nx (size of the square matrix A) has to be chosen as the best one in terms of fit.

As many of the model parameters have to be selected (past inputs, output and nx order), we compute several alternatives to select that with the best fit. This training stage is computed just once per patient.

Therefore, we define a time window of up to 100 min backward in steps of 5 min and a fixed horizon of 30 min forward according to the pharmacokinetics, as mentioned in Section 2.1.2. Thus, 20 different combinations of past-future horizons are performed. Furthermore, these 20 combinations are computed with nx from 1 to 10. We compute 200 combinations per migraine to find the best model. We select T_i migraine events, $i = 1, 2, \ldots, T$, for the training dataset. In this paper, we have used $T = 15$ Patient A's migraines for training and validation.

Finally, the current module provides a batch of ($M = T$) models (one per migraine attack) to the validation module. Not all of these M models are going to be used in the final prediction stage; just the best ones are selected. The work done shows that the selection of these best models in the training time is not the best solution for our work, as the traditional modeling studies do. The best models to make predictions are going to be selected in the validation module, as shown later in Section 5.

4.1.4. The Validation Module

This module looks for the best models to predict migraines using the cross-validation criteria: each model M_i, $i = 1, 2, \ldots, M$, obtained from the i-th migraine is going to be validated against the other j-th migraines, with $i \neq j$. The validations are made for different horizons, drawing a prediction curve.

Each M_i model performs $M - 1$ prediction curves. As the models were trained for a fixed prediction horizon of 30 min, the higher horizon, the worse fit.

The predictions obtained with the N4SID models have problems maintaining a constant value, and they tend to oscillate around the zero value when no symptomatic crisis are detected. This fluctuation causes an artificial reduction in the fit. Since these oscillations can be easily detected, we explain the solution adopted in the model repair submodule to solve this issue and improve the fit metric.

The model repair submodule must detect false positives and correct them. Hence, the aim of the model repair submodule is to detect and remove false positives in the predicted symptomatic curve during the validation. The false positive correction works as follows in an iterative process:

- A time window of the predicted curve is selected.
- A symptomatic threshold is applied. Predicted values above 50% of the probability of pain in the symptomatic curve are marked as positives using the linear decider co-subprocess described below. As these initial values are supposed to define a migraine attack, a forward search of points higher than this threshold is followed.
- After that, a time condition is applied. If the distance between the farthest points is lower than a supposed time window, then a false positive is detected and removed. This time window threshold has been set to 60 min, enough to detect if a migraine attack occurs or not.
- Once the migraine candidates have been found, the end and beginning of each event are chosen by detecting the left hand-side and right hand-side crossings of the symptomatic curve with the zero axes (Marks A and B, respectively).
- The time window is now shifted to start on a new timestamp in the future (Mark B), and the above steps are repeated sequentially.

At this point, the criteria for considering a pain intensity as migraine crisis must be defined; this decision is performed during the model repair subprocess. The linear decider subprocess is such a decision subprocess, which will detect a migraine event when the probability of occurrence of a migraine episode exceeds a threshold. This linear decider ranges from 0% (minimum pain intensity in the normalized symptomatic Gaussian curve) to 100% (maximum pain intensity in the normalized symptomatic Gaussian curve) of probability (see Section 3.3). Therefore, the linear decider projects the prediction made to a probability of occurrence of a migraine episode, with the linear function as the projection function.

This method improves the prediction horizon in several minutes for the best cases. In the worst case, the fit does not change. If this repair subprocess was not performed, all of the false positives would be included in the validation; the fitness may be low, and the higher prediction horizon, the faster the fit decreases. With this, some abrupt fitness breaks occur when the repaired model is not capable of detecting false positives. Nevertheless, this still remains at a higher fit than not using this model repair subprocess for the same prediction horizon.

At the end of this module, we obtain M models validated for different prediction horizons over $M - 1$ migraines.

the recovered ECG signal, and then, it is introduced again in the GPML subprocess. As mentioned in Section 3.3, a Gaussian symptomatic curve is modeled from the punctual pain levels marked along the migraine attack; this is the second subprocess in the preprocessing module. From this point, the modeling system is directly fed with the raw data TEMP, EDA, HR and SpO2.

4.1.2. The Dataset

After preprocessing all of the gathered data, a set of data is available for model training. This dataset is randomly divided into two groups: around 75% of the monitored migraine episodes (T) are chosen for training and validation of the models, and the remaining 25% are used to test the models.

4.1.3. The Training Module

As previously mentioned, the algorithm chosen for modeling and prediction is the state-space based N4SID algorithm. State-space models define immeasurable states to describe difference equations that calculate the current and future outputs from past and current inputs. N4SID is defined as a combined deterministic-stochastic model with the following parameters in Equation (2):

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= Ax_k + Bu_k + w_k \\ y_k &= Cx_k + Du_k + v_k \end{aligned} \tag{2}$$

u_k are the U inputs and y_k are the Y outputs at time k. A is the state transition matrix, B relates the states at time k (x_k) with the inputs, C is the state to output matrix and D in the most of the cases equals zero. v_k and w_k are immeasurable white noises. In our case $U = 4$ inputs, $Y = 1$ output and the N4SID order nx (size of the square matrix A) has to be chosen as the best one in terms of fit.

As many of the model parameters have to be selected (past inputs, output and nx order), we compute several alternatives to select that with the best fit. This training stage is computed just once per patient.

Therefore, we define a time window of up to 100 min backward in steps of 5 min and a fixed horizon of 30 min forward according to the pharmacokinetics, as mentioned in Section 2.1.2. Thus, 20 different combinations of past-future horizons are performed. Furthermore, these 20 combinations are computed with nx from 1 to 10. We compute 200 combinations per migraine to find the best model. We select T_i migraine events, $i = 1, 2, \ldots, T$, for the training dataset. In this paper, we have used $T = 15$ Patient A's migraines for training and validation.

Finally, the current module provides a batch of ($M = T$) models (one per migraine attack) to the validation module. Not all of these M models are going to be used in the final prediction stage; just the best ones are selected. The work done shows that the selection of these best models in the training time is not the best solution for our work, as the traditional modeling studies do. The best models to make predictions are going to be selected in the validation module, as shown later in Section 5.

4.1.4. The Validation Module

This module looks for the best models to predict migraines using the cross-validation criteria: each model M_i, $i = 1, 2, \ldots, M$, obtained from the i-th migraine is going to be validated against the other j-th migraines, with $i \neq j$. The validations are made for different horizons, drawing a prediction curve.

4.1.5. Set of Models

The aim of this selection is to make more robust predictions. It is supposed that just one model to predict all of the migraines can underestimate or overestimate the input data. With this idea, a set of models is going to be selected from the previously trained and validated batch. To do this, a ranking of models is provided: the models are sorted in relation to the average prediction horizon achieved in their validation. The best models are chosen. According to our experimental set, the selection of one third of the models ($M_{best} = M/3$) is considered good.

Each M_{best} model will generate a prediction; the prediction result in the test and real-time stages will be calculated as the average of all of the M_{best} predictions performed (see Section 5.3).

5. Results and Discussion

In this section, the results obtained with the N4SID algorithm are presented. The results of the training module (see Figure 3) are shown firstly. Secondly, we presents the results of the validation module in order to analyze the prediction capabilities of the batch of models obtained during the training stage. Here, a selection of the models is performed based on the validation results (see Section 4.1.3). After the validation, a test phase is run to analyze the capability of the generalization of the models. During the test phase, the same method followed in the model repair subprocess is applied to detect false positives (see Section 4.1.4 and Figure 3). Robustness against sensor failures is also checked during this stage. Some other tests with other migraines and baseline states are checked to analyze the detection of false positives.

In the test stage, a sensor-dependent model selection system ($SDMS^2$) criteria is proposed, giving a way to deal with sensor failuresor saturations. Finally, a real-time scheme is proposed. It will provide the prediction response expected for the whole modeling system.

5.1. Repairing the Data: The Gaussian Process Machine Learning Results

First of all, data from the four hemodynamic variables to work with are preprocessed in the preprocessing module (Figure 3). The result is shown in Figure 4. The green-colored signal sections are asymptomatic periods of time, while the red-colored sections represent the migraine itself (between black vertical bars). Some lost data have been recovered by the GPML subprocess. These data are represented with black points in the graphs. The grey zone represents the intervals of confidence of the GPML. From top to bottom, the signals have been recovered with the following fits: HR with 75.4%, TEMP 85.7%, EDA 93.2% and SpO2 73.4%. These fits are good enough; nevertheless, a finer tuning of the modeling parameters in the GPML could improve the results. This work will be tackled in the future.

5.2. Training: Creating the Models

As shown in Section 3.3, a symptomatic curve can be modeled as the junction of two Gaussian curves. The training of the models has been performed for Patient A with $T = 15$ randomly chosen symptomatic crisis, as described in Section 4.1.2. The training has been run for the four predictors (features) available: TEMP, EDA, HR and SpO2. The training has been made for a fixed prediction horizon of 30 min;

this time is justified by the pharmacokinetics in Section 2.1.2. In Figure 5, the fit metric shows how some migraines behave far better than others for the fixed horizon. Some models (six models) show a fit over or equal 80%, and none show a fit lower than 70%. On average, these models with four features are able to fit a migraine event with 75.1% accuracy.

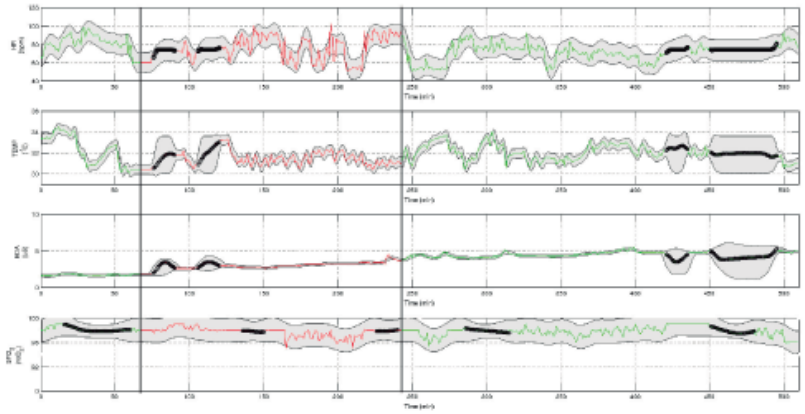


Figure 4. Gaussian process machine learning (GPML) and data synchronization applied during a migraine episode.

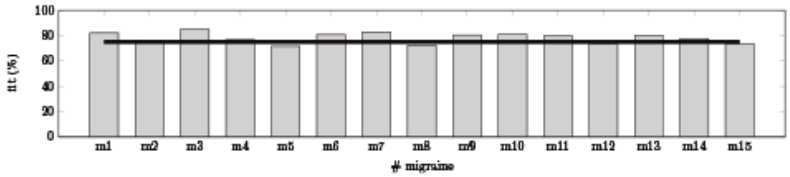


Figure 5. Fit for 15 randomly-chosen migraines and the average after training them with the N4SID algorithm and 30 min of a future horizon.

Table 1 summarizes the parameters that perform the best fit for the search space proposed in Section 4.1.3. In Table 1, f is the fit achieved. ph and nx are the best past horizons (in $\{5, 10, \ldots, 100\}$) and the best state transition matrix's order reached by the N4SID algorithm (in $\{1, 2, \ldots, 10\}$), respectively. As previously mentioned, the future horizon is always 30 min. No correlation has been found between order, fit and past horizon; hence, some of the models achieve good fit values with low effort (low matrices' orders and short past horizon with high fit), such as model M_3, while others require a higher effort, such as model M_8; this with a high order, and the large past horizon reaches a 72.3% of fit.

Table 1. Best models' parameters found for migraines from Patient A with 30 min of future horizon.

	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_6	M_7	M_8	M_9	M_{10}	M_{11}	M_{12}	M_{13}	M_{14}	M_{15}
f(%)	82.0	76.4	85.2	76.8	71.6	80.8	82.9	72.3	80.5	81.0	79.9	73.9	80.4	77.9	73.7
ph (min)	30	25	60	35	35	30	115	70	25	45	65	55	25	100	95
nx	8	8	6	8	7	10	9	9	10	8	8	10	9	5	7

5.3. Validation

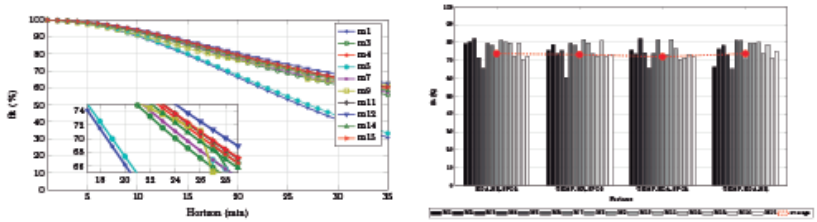
Here, we validate each M_i ($i = 1, 2, \ldots, 15$) model obtained for each j-th migraine ($i \neq j$). The validation is performed for different prediction horizons: from 1 to 100 min and keeping the best past horizon and best model's order calculated in Section 5.2. These validations have been obtained after repairing the models as explained in Section 4.1.4. The results are shown in Table 2 for fits at 70%. A fit of 70% has been considered a good threshold of similarity. The effort to reach fittings greater than 80% in the training stage is hard, as shown in Table 1, and values lower than 70% are considered not good enough; hence, this value has been selected as the reference or minimum fit value accepted and will be used from now on.

Table 2. Validation for every M_i model from Patient A. Future horizons for fit at 70%.

	M_6	M_{13}	M_2	M_8	M_{10}	M_4	M_{15}	M_{11}	M_9	M_{12}	M_3	M_7	M_5	M_1	M_{14}
$fh_{average}$	22	20	20	20	16	15	14	14	13	13	12	9	5	5	5
fh_{min}	18	19	17	17	10	10	9	8	10	8	7	4	3	2	1
fh_{max}	25	21	22	24	22	20	19	29	14	21	15	11	7	8	10

Models have been sorted according to the average horizon and then according to the minimum horizon required to ensure the higher minimums. Each model was trained with one migraine and 30 min of prediction horizon; hence, validation over other migraines will not reach this horizon, as they have not been used in the training of the model. The validation of one model generates 14 fitting curves with 100 points each, as previously mentioned. These curves reach 70% of fit at some point; these crosses lead to a minimum and a maximum horizon, and hence, an average value represented in Table 2.

According to the results previously mentioned, we wonder if the best model, M_6, is good enough for performing the migraine prediction. As seen in Table 2, the maximum horizon is not achieved by M_6, but for M_{11}. This possibility was taken into account in the design of the experimental setup (see Section 4.1), and a ranking of the models is performed. With this purpose, the best $M_{best} = M/3 = 5$ models (first five models in Table 2), according to the selection made in Section 4.1.5, are chosen to define an average model. This works as follows: for each migraine, each model M_{best_i} is applied. Five predicted symptomatic curve are achieved. The result is the average of these five validations for a given horizon. At the end, the false positives are removed with the model repair submodule. The result is shown in Figure 6a. Axis x represents the prediction horizon, meanwhile axis y represents the fit between the average prediction and the real symptomatic curve. In this process, the average, minimum and maximum horizons achieved at 70% are: 25, 18 and 28 min, respectively.



(a) (b)

Figure 6. Validation applying the average model, and training for triads of features for Patient A. (a) Average model with M_{best} models applied over the remaining 10 migraines; (b) Fitness comparison for N4SID and different three-features combinations in the training stage.

Notice that, while models M_1, M_3 and M_7 exceeded 80% of the fit in the training stage, they have not been selected as part of the best models in the validation. This is due to these models being overfitted.

5.3.1. Improving the Predictions

Is it possible to improve the prediction horizon? Does any feature worsen the fitness? To answer this, we follow a deeper analysis of the N4SID algorithm. In this case, we present the fit in Figure 6b for combinations of three features. As expected, triads have a lower fitness than the four features combination, and the fitness is even lower if duos are studied. However, as all of the three feature combinations still show acceptable fit values (close to the threshold of 70% explained in Section 5.3), they will proceed to the validation stage.

The same process has been followed for all combinations of three features—training, validation, ranking, best models selection—and, finally, the average model technique is applied. The results will show the most useful features to predict a symptomatic curve for Patient A. These results will also show the importance of the features in the prediction.

Table 3. Prediction horizons for all the combinations of features for Patients A and B. TEMP, skin temperature; EDA, electrodermal activity; HR, heart rate; Sp02, peripheral capillary oxygen saturation.

	TEMP-EDA-HR-SpO2		TEMP-EDA-HR		TEMP-EDA-SpO2		TEMP-HR-SpO2		EDA-HR-SpO2	
	Patient A	Patient B	Patient A	Patient B	Patient A	Patient B	Patient A	Patient B	Patient A	Patient B
$fh_{average}$ (min)	24	28	25	35	24	47	23	45	25	29
fh_{min} (min)	19	17	16	28	19	43	17	37	19	25
fh_{max} (min)	28	32	31	50	28	52	32	52	34	33
fh_{σ} (min)	3	6	5	10	3	4	4	6	4	3

In Table 3, a summary of the results is shown. Now, we introduce data from Patient B in order to check how good or generalizable the training and validation stage developed is. Data from Patient B

correspond to a middle aged female patient that suffers migraines without aura and without preventive medical treatment. Twelve migraines have been acquired in one experimental period (almost a month). The training dataset for Patient B was of eight migraine events; $M_{best_B} = 3$ models have been chosen to create the average model.

The analysis of Table 3 brings meaningful results. First of all, we can observe how the inclusion of some features in the model worsens the prediction. For instance, for Patient A, the absence of the EDA features worsens the average prediction horizon in 2 min. On the other hand, the remaining three combinations of features maintain or improve the average and maximum prediction horizon. For Patient B, this does not occur in the same way. In this case, the worst scenario occurs for the four feature combination; in the others, the absence of one feature improves the prediction horizon. In addition, we can notice that the models of Patient B result in better predictions than the models of Patient A. The best result is achieved for the TEMP-EDA-SpO2 feature combination, with up to 52 min of a horizon and an average of 47 min. The remaining three feature combinations are almost as good as this. In most of the cases, the average horizons achieved exceed or they are close to the desired 30 min for both patients.

The analysis of these results shows how not only the selection of the acquired variables, but also that their combination in the matrices of the N4SID models can result in better or worse predictions. Furthermore, we can observe how the selection of features (the selection scheme) changes for every patient, providing a different set of models per patient; even when the best set of features is the same for both.

5.3.2. Robustness: The Sensor-Dependent Model Selection System ($SDMS^2$)

From the results obtained in Section 5.3.1, lets take the best feature combination, EDA-HR-SpO2 for Patient A and TEMP-EDA-SpO2 for Patient B, as well as their selected models M_{best_A} and M_{best_B}. In this section, we force the models to extreme situations to evaluate the robustness against failing sensors (total or partial loss and saturation). Table 4 shows the average, upper and lower prediction horizons (in minutes) achieved in different situations of failing sensors (again, for a fit reference of 70%). As in Table 3, the $M - M_{best}$ migraine crisis (not used for the average model) is used to validate the robustness experiment.

Table 4. Robustness analysis. Horizons of prediction for fit at 70%.

	Patient A						**Patient B**					
	EDA (µs)		**HR (bpm)**		**SpO2 (%)**		**TEMP (°C)**		**EDA (µs)**		**SpO2 (%)**	
	0	**25**	**0**	**100**	**0**	**80**	**0**	**35**	**0**	**25**	**0**	**80**
$fh_{average}$ (min)	22	23	11	18	11	20	11	38	46	41	11	28
fh_{min} (min)	18	18	10	15	9	16	10	33	42	37	9	24
fh_{max} (min)	26	33	11	19	12	30	12	45	50	46	13	30
fh_{σ} (min)	3	4	1	2	1	4	1	6	3	3	2	3

As seen in Table 4, the best cases of prediction (34 and 52 min for Patient A and Patient B, respectively) are never reached in the case of lossy (variables equal zero) sensors (see Section 5.3.1) or saturation. Only for Patient B, the maximum is almost reached when the temperature and EDA sensors

are saturated. The average horizons (25 and 47 min for Patient A and Patient B, respectively) are not exceeded either, and only for Patient B, the average horizon reaches 46 min when the EDA sensor is lost.

At this point, we can introduce the sensor-dependent model selection system ($SDMS^2$). This system, shown in Figure 7a, is able to detect saturated or lossy sensors. The $SDMS^2$ senses the status of the sensors and chooses the best set of models according to their availability in real time. For each patient, at the validation stage, this system implements a hierarchy of sets of models, depending on the availability of sensors, after creating the whole set of models for every combination of features according to Table 3. The hierarchies of sets of models for Patient A and Patient B are shown in Figure 8. The ordination is represented from top to bottom; vector h represents the information of minimum, average (highlighted) and maximum horizons from Table 3.

Figure 7. $SDMS^2$ design and usage in the real-time application. (a) Sensor-dependent model selection system ($SDMS^2$); (b) Implementation of the system for real-time applications.

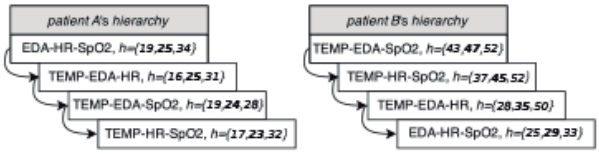


Figure 8. Hierarchies of sets of models for Patient A and Patient B.

Patients wear the four sensors along the day. The selected model (and set of features) for the individual will be applied to predict the migraines. If one of the sensors fails or saturates, then the next model according to the set of available features will be selected, trying to maintain the prediction horizon. It is possible to eliminate one of the sensors if the patient desires it; however, it is worth noting that, if one sensor fails or saturates, the prediction horizon will be lower, according to Table 4.

5.4. Test

In this section, we present some test results. All of the tests have been run with the $fh_{average}$ achieved for each feature combination (see Table 3) and applying the real-time stage in Figure 7b. The average model has been applied to the remaining migraine episodes—five for Patient A and four for Patient B—and several asymptomatic intervals. To evaluate the results the statistical F_{score} is used. The F_{score}

is the harmonic mean of precision (or positive predictive value, PPV) and recall (or true positive rate, TPR), all of them defined as follows:

$$TPR = \frac{T_p}{T_p + F_n} \tag{3}$$

$$PPV = \frac{T_p}{T_p + F_p} \tag{4}$$

$$F_{score} = 2\frac{TPR \times PPV}{TPR + PPV} \tag{5}$$

The TPR shows how many positive detections, T_p, are found in the prediction against the false negatives, F_n (those events not detected). The account of the detections is performed by the model repair submodule and the linear decider in Section 4.1.4. The PPV confirms how many of those detections are true. It is worth noting that the F_{score} does not compare between the sets of features, but shows how good the selected set at the validation stage is. A true positive (T_p) is considered when a detection is achieved and the fit in the migraine period is higher than or equal to 70%. This avoids spurious detections without a reliable fit (see Figure 9). As was described in Section 4.1.4, values above 50% of the probability of the pain curve are marked as positives. Spurious detections not removed by the model repair submodule are called false positives (F_p).

The test has been run with the average horizons achieved in Table 3 up to a maximum of 30 min, the horizon expected to be reached according the pharmacokinetics, as mentioned in Section 2.1.2. Table 5 shows the results obtained for both patients. The confidence in the selected models is good enough for most of the sets of features. Only the TEMP-EDA-SpO2 combination for Patient A and the EDA-HR-SpO2 combination for Patient B present quite poor results. Avoiding these cases, in general, the TPR is above 70%. In addition, the PPV is 100% for both patients; so, the predicted migraines are all truly migraines. The best case for Patient A is for the TEMP-EDA-HR and EDA-HR-SpO2 combinations with an $F_{score_A} = 80\%$ and for Patient B, the combinations TEMP-EDA-SpO2 and TEMP-HR-SpO2 with $F_{score_B} = 95\%$. This does not mean that these are the features that achieve the best horizons (as seen in Section 5.3), but they are the most reliable. Notice that the best set for both patients (EDA-HR-SpO2 for Patient A and TEMP-EDA-SpO2 for Patient B) are the most reliable ones. The less reliable ones are combinations of features allocated at the end (or nearly) of the hierarchy. None of the asymptomatic periods leads to false positives for any set of features.

Table 5. Trust levels on models selected for a fit reference of 70%. TPR, true positive rate; PPV, positive predictive value.

Features	Patient A			Patient B		
	TPR (%)	PPV (%)	F_{score}(%)	TPR (%)	PPV (%)	F_{score}(%)
TEMP-EDA-HR-SpO2	60	100	75	50	100	67
TEMP-EDA-HR	67	100	80	60	100	75
TEMP-EDA-SpO2	47	100	64	90	100	95
TEMP-HR-SpO2	53	100	70	90	100	95
EDA-HR-SpO2	67	100	80	40	100	57

Table 6. Generalization of models for other patients for the reference fit of 70%.

Features	Patient A Models over Data from Patient B			Patient B Models over Data from Patient A		
	TPR (%)	PPV (%)	F_{score} (%)	TPR (%)	PPV (%)	F_{score} (%)
TEMP-EDA-HR-SpO2	0	100	0	0	100	0
TEMP-EDA-HR	22	64	33	0	100	0
TEMP-EDA-SpO2	44	100	62	0	100	0
TEMP-HR-SpO2	33	100	50	0	100	0
EDA-HR-SpO2	33	73	46	0	100	0

For Patient A and the combination of features TEMP-EDA-SpO2, models are capable of detecting some migraines from Patient B (a TPR of 44% means that this percentage of Patient B's tested migraines have been detected). Nevertheless, this does not occur again in other sets of features, and the remaining F_{score} are quite low.

The results for Patient B are good enough: no detections with a fit higher than 70% lead to false positives during symptomatic periods. The maximum fit reached is 41.3% for the TEMP-EDA-SpO2 set of features. No asymptomatic period produces detections. For Patient B, if the calculated average horizons (larger than 30 min) are applied the TPR and F_{score} fall to the 40% and 53% on average, respectively. This means that only around 40% of migraines will be detected. This low rate is accepted, due to these average horizons being quite high, and it is hard to generalize them.

These results support the initial idea that models must be trained per patient, as we assumed from the beginning in accordance with the fact that the behavior of the autonomous system depends on the patient. None of the asymptomatic periods led to false positives. This brings the conclusion that variations really appear in the hemodynamic variables measured before the pain starts, and these changes are patient dependent.

5.4.2. Some Test Results

Figure 9 shows several results for the cases previously mentioned. All results correspond to the first set of features for both patients (EDA-HR-SpO2 for Patient A and TEMP-EDA-SpO2 for Patient B), unless something different is mentioned. Remember that all of the tests have been run with the $fh_{average}$ achieved in validation up to a maximum of 30 min. The blue dotted line represents the prediction response of the average model. The rectangular red solid line is the detection made by the linear decider. It provides the prediction at the 50% of probability of pain.

Figure 9a,b shows the best and the worst test cases for Patient A: 75.7% and 55.0% of fit, respectively. Notice that in Figure 9b, the migraine has been detected, but our metric, the fit value, evaluates this case as no detection, due to the delay in the detection. Figure 9c represents one of the detections achieved for the set of features (TEMP-EDA-SpO2) with the average model for Patient A over a migraine of Patient B. As can be seen, the prediction and the detection are good enough, and this leads to a high F_{score} in Table 6, as explained in Section 5.4.1.

Figure 9d,c shows the best and the worst test cases for Patient B: 88.9% and 79.3% of fit, respectively. Figure 9f represents the best detection made for the set of features EDA-HR-SpO2 with models from Patient B over a migraine of the same patient. As previously mentioned in Section 5.4 and Table 5, this

set is less reliable for Patient B; here is presented a good detection. Figure 9g represents one of the fault detections with the average model for Patient B over a migraine of Patient A. This detection has a fit of 31.6%; nevertheless, it seems that the prediction is good, at least for the start of the migraine; but the prediction is not able to reach the maximum and follow the decay, and it fails.

Figure 9h,i represents no detections over asymptomatic periods. In the first one, the average model from Patient A runs over an asymptomatic period of the same patient. The second one, on the other hand, runs over an asymptomatic period from Patient B.

As expected, the provided model seems be patient oriented and fails to predict the migraine for other patients who are not included in the training of the model for the metric (fit) used. However, this fact can be explained because the dysautonomia is differently affected in migraine patients, and a general model of the migraine cannot be found.

6. Conclusions

With a high accuracy, the modeling techniques developed in our research work are able to predict a migraine attack with a maximum horizon of up to 52 min (47 min on average) before it occurs at the validation stage. Additionally, an average prediction horizon of 30 min shows low variability, as well. Moreover, the experimental work has analyzed the robustness of the proposed techniques against failing sensors and has shown how a per-patient model has to be envisioned.

Migraine disease is one of the most common neurological disorders with a substantial cost per patient and a high rate of the reduction of productivity at work. Trying to find a more effective administering time for the pharmacological treatments that prevent the pain before it happens, this paper shows how a migraine can be modeled and predicted from some hemodynamic variables (features) gathered by a low-cost WBSN.

Pain has been modeled as a Gaussian curve from the subjective pain exhibited by the patients during their migraine attacks. A selection of features has been made, and a group of models has been selected in order to provide an average model. These models, obtained with the N4SID state-space algorithm, have been applied to four measured features: skin temperature, EDA, HR and SpO2, showing how the suffered pain can be characterized for the first time in the literature by these hemodynamic variables.

The achieved horizons of prediction can be considered useful and accurate times to anticipate migraine pain, more than the prodromic and aura symptoms that appear in some patients. Our current research work aims at increasing the horizons of prediction by developing advanced modeling approaches and applying this to a larger number of patients.

Acknowledgments

Research by Josué Pagán has been funded the Spanish Ministry of Economy and Competitivity under Research Grant TEC2012-33892.

Author Contributions

Josué Pagán developed the predictive models and evaluated the experimental results; he wrote the technical sections of the paper. M. Irene De Orbe helped on the set-up of the experimental scenario and contributed to the analysis of the experimental results. Ana Gago recruited the patients and ensured the clinical application; she wrote the clinical sections of the paper. Mónica Sobrado defined the methodological approach, worked on the agreement of the Local Ethics Commitee and reviewed the paper. José L. Risco-Martín provided the mathematical background for the modeling approach and reviewed the paper. J. Vivancos Mora contributed in the neurological evaluation of the patients. José M. Moya conducted the robustness analysis of the developed models. José L. Ayala supervised the specific soundness of the approach, led the research plan and reviewed the paper.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Schwiebert, L.; Gupta, S.K.; Weinmann, J. Research Challenges in Wireless Networks of Biomedical Sensors. In Proceedings of the 7th Annual International Conference on Mobile Computing and Networking (MobiCom '01), Rome, Italy, 16–21 July 2001; pp. 151–165.
2. Kugler, P.; Schuldhaus, D.; Jensen, U.; Eskofier, B. Mobile Recording System for Sport Applications. In Proceedings of the 8th International Symposium on Computer Science in Sport (IACSS 2011), Shanghai, China, 21–24 September 2011; pp. 67–70.
3. Alemdar, H.; Ersoy, C. Wireless sensor networks for healthcare: A survey. *Comput. Netw.* **2010**, *54*, 2688–2710.
4. Patel, S.; Park, H.; Bonato, P.; Chan, L.; Rodgers, M. A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. *J. Neuroeng. Rehabil.* **2012**, *9*, 21–21.
5. Milenkovic, A.; Otto, C.; Jovanov, E. Wireless sensor networks for personal health monitoring: Issues and an implementation. *Comput. Commun.* **2006**, *29*, 2521–2533.
6. Aquino-Santos, R.; Martinez-Castro, D.; Edwards-Block, A.; Murillo-Piedrahita, A.F. Wireless sensor networks for ambient assisted living. *Sensors* **2013**, *13*, 16384–16405.
7. Dobkin, B.H.; Dorsch, A. The promise of mHealth daily activity monitoring and outcome assessments by wearable sensors. *Neurorehabilit. Neural Repair* **2011**, *25*, 788–798.
8. Dilmaghani, R.S.; Bobarshad, H.; Ghavami, M.; Choobkar, S.; Wolfe, C. Wireless sensor networks for monitoring physiological signals of multiple patients. *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.* **2011**, *5*, 347–356.
9. Espina, J.; Falck, T.; Muehlsteff, J.; Aubert, X. Wireless body sensor network for continuous cuff-less blood pressure monitoring. In Proceedings of the 3rd IEEE/EMBS International Summer School on Medical Devices and Biosensors, Cambridge, MA, USA, 4–6 September 2006; pp. 11–15.

10. Chung, W.Y.; Lee, Y.D.; Jung, S.J. A wireless sensor network compatible wearable u-healthcare monitoring system using integrated ECG, accelerometer and SpO2. In Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS 2008), Vancouver, BC, Canada, 20–25 August 2008; pp. 1529–1532.
11. Aminian, M.; Naji, H. A hospital healthcare monitoring system using wireless sensor networks. *J. Health Med. Inform.* **2013**, *4*, doi:10.4172/2157-7420.1000121.
12. Adnane, M.; Jiang, Z.; Choi, S.; Jang, H. Detecting specific health-related events using an integrated sensor system for vital sign monitoring. *Sensors* **2009**, *9*, 6897–6912.
13. Sun, F.T.; Kuo, C.; Cheng, H.T.; Buthpitiya, S.; Collins, P.; Griss, M. Activity-aware mental stress detection using physiological sensors. In *Mobile Computing, Applications, and Services*; Springer: Heidelberg/Berlin, Germany, 2012; pp. 211–230.
14. Singh, R.R.; Conjeti, S.; Banerjee, R. An approach for real-time stress-trend detection using physiological signals in wearable computing systems for automotive drivers. In Proceedings of the 14th International IEEE Conference on Intelligent Transportation Systems (ITSC), Washington, DC, USA, 5–7 October 2011; pp. 1477–1482.
15. De Orbe Izquierdo, M.I. Biometric Signal Monitoring with Wireless Body Sensor Networks for Real-Time Symptomatic Crisis Prediction. Master's Thesis, Technical University of Madrid, ETSI Telecomunicación, Madrid, Spain, 2014.
16. Banaee, H.; Ahmed, M.U.; Loutfi, A. Data mining for wearable sensors in health monitoring systems: A review of recent trends and challenges. *Sensors* **2013**, *13*, 17472–17500.
17. Lee, K.H.; Kung, S.Y.; Verma, N. Low-energy formulations of support vector machine kernel functions for biomedical sensor applications. *J. Signal Process. Syst.* **2012**, *69*, 339–349.
18. Zhu, Y. Automatic detection of anomalies in blood glucose using a machine learning approach. *J. Commun. Netw.* **2011**, *13*, 125–131.
19. Chatterjee, S.; Dutta, K.; Xie, H.; Byun, J.; Pottathil, A.; Moore, M. Persuasive and pervasive sensing: A new frontier to monitor, track and assist older adults suffering from type-2 diabetes. In Proceedings of the 46th Hawaii International Conference on System Sciences (HICSS), Maui, HI, USA, 7–10 January 2013; pp. 2636–2645.
20. Babušiak, B.; Mohylová, J. The EEG signal prediction by using neural network. *Adv. Electr. Electron. Eng.* **2008**, *7*, 342–345.
21. Gradl, S.; Kugler, P.; Lohmuller, C.; Eskofier, B. Real-time ECG monitoring and arrhythmia detection using Android-based mobile devices. In Proceedings of the 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), San Diego, CA, USA, 28 August–1 September 2012; Volume 2012, pp. 2452–2455.
22. Mormann, F.; Kreuz, T.; Rieke, C.; Andrzejak, R.G.; Kraskov, A.; David, P.; Elger, C.E.; Lehnertz, K. On the predictability of epileptic seizures. *Clin. Neurophysiol.* **2005**, *116*, 569–587.
23. Kutur, C.S.; Ravi Kanth, K.; Sree Kanth, K. Improved Algorithm for Prediction of Heart Disease using Case Based Reasoning Technique on Non-Binary Datasets. *IJRCCT* **2012**, *1*, 420–424.
24. Huang, G.; Zhang, Y.; Cao, J.; Steyn, M.; Taraporewalla, K. Online mining abnormal period patterns from multiple medical sensor data streams. *World Wide Web* **2014**, *17*, 569–587.

25. Diener, H.C.; Dodick, D.W.; Goadsby, P.J.; Lipton, R.B.; Olesen, J.; Silberstein, S.D. Chronic migraine—Classification, characteristics and treatment. *Nat. Rev. Neurol.* **2012**, *8*, 162–171.
26. Hershey, A.D. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol.* **2010**, *9*, 190–204.
27. Silberstein, S.D.; Dodick, D.W.; Saper, J.; Huh, B.; Slavin, K.V.; Sharan, A.; Reed, K.; Narouze, S.; Mogilner, A.; Goldstein, J.; *et al.* Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: Results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* **2012**, *32*, 1165–1179.
28. Guglielmo, R.; Martinotti, G.; di Giannantonio, M.; Janiri, L. A possible new option for migraine management: Agomelatine. *Clin. Neuropharmacol.* **2013**, *36*, 65–67.
29. Lopes, M.; Dunn, J.D.; Calhoun, A.; Rapoport, A.M. Concepts in Acute Migraine Management: Clinical and Managed Care Perspectives. *Am. J. Pharm.* **2012**, *4*, 201–206.
30. Lipton, R.B.; Scher, A.I. Epidemiology and Economic Impact of Migraine. *Curr. Med. Res. Opin.* **2001**, *17*, s4–s12,
31. Linde, M.; Gustavsson, A.; Stovner, L.J.; Steiner, T.J.; Barré, J.; Katsarava, Z.; Lainez, J.M.; Lampl, C.; Lantéri-Minet, M.; Rastenyte, D.; *et al.* The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. *Eur. J. Neurol.* **2012**, *19*, 703–711.
32. Ordás, C.M.; Cuadrado, M.L.; Rodríguez-Cambrón, A.B.; Casas-Limón, J.; del Prado, N.; Porta-Etessam, J. Increase in Body Temperature During Migraine Attacks. *Pain Med.* **2013**, *14*, 1260–1264.
33. Porta-Etessam, J.; Cuadrado, M.; Rodríguez-Gómez, O.; Valencia, C.; García-Ptacek, S. Hypothermia during migraine attacks. *Cephalalgia* **2010**, *30*, 1406–1407.
34. Houle, T.T.; Turner, D.P.; Penzien, D.B. How does the migraine attack stop? It is NOT the trigger: Common headache triggers do not predict cessation of pain. *Headache* **2012**, *52*, 189–190.
35. Luciani, R.; Carter, D.; Mannix, L.; Hemphill, M.; Diamond, M.; Cady, R. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalalgia* **2000**, *20*, 122–126.
36. Waelkens, J. Dopamine blockade with domperidone: Bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* **1984**, *4*, 85–90.
37. Goadsby, P.; Zanchin, G.; Geraud, G.; de Klippel, N.; Diaz-Insa, S.; Gobel, H.; Cunha, L.; Ivanoff, N.; Falques, M.; Fortea, J.; *et al.* Early *vs.* non-early intervention in acute migraine—"Act when Mild (AwM)". A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* **2008**, *28*, 383–391.
38. Hu, X.H.; Raskin, N.H.; Cowan, R.; Markson, L.E.; Berger, M.L. United States Migraine Study Protocol (USMAP) Group. Treatment of migraine with rizatriptan: When to take the medication. *Headache* **2002**, *42*, 16–20.
39. PLUX. PLUX-Wireless Biosignlas Website. Available online: http://www.biosignalsplux.com/index.php/product (accessed on 26 April 2015).
40. Nonin. Available online: http://www.nonin.com/Home (accessed on 26 April 2015).

41. Kellogg, K.M.; Fairbanks, R.J.; O'Connor, A.B.; Davis, C.O.; Shah, M.N. Association of pain score documentation and analgesic use in a pediatric emergency department. *Pediatr. Emerg. Care* **2012**, *28*, 1287–1292.
42. MATLAB.; Toolbox, S.I. *Version 7.14.0.739 (R2012a)*; The MathWorks Inc.: Natick, MA, USA, 2010.
43. Rasmussen, C.E.; Williams, C.K.I. *Gaussian Processes for Machine Learning (Adaptive Computation and Machine Learning)*; The MIT Press: Cambridge, MA, USA, 2005.
44. Rasmussen, C.E.; Nickisch, H. The Gaussian Processes Website. Available online: http://gaussianprocess.org/gpml/code (accessed on 27 April 2015).

© 2015 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).