

## Artículo Original de Investigación

**Validación de predictor de riesgo de síndrome coronario agudo basado en inteligencia artificial - ANGINA II****National validation of an artificial intelligence algorithm to predict risk of acute coronary syndrome – ANGINA II**

Marcos L. Viruel<sup>1</sup>, Eduardo Delgado Pereyra<sup>2</sup>, Lucas Ferrero<sup>3</sup>, Eduardo S. Giner<sup>2</sup>, Edgardo D. Miraglia<sup>3</sup>, Raúl Echegoyen<sup>4</sup>, Florencia Muñoz<sup>1</sup>, Federico Wekesser<sup>1</sup>, Juan Furmento<sup>1</sup>, Juan Pablo Costabel<sup>1</sup>.

En representación de todos los investigadores del protocolo ANGINA II.

1 Instituto Cardiovascular, Buenos Aires, 2 Clínica Santa Clara, Mendoza, 3 Hospital Español de Rosario, Santa Fe, 4 Sigmind, Buenos Aires. Argentina.

**INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO**

Recibido el 23 de Junio de 2022

Aceptado después de revisión

el 5 de Septiembre de 2022

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Palabras clave:**

Inteligencia artificial, síndrome coronario agudo, dolor torácico.

**Keywords:**

Artificial intelligence, acute coronary syndrome, thoracic pain

**RESUMEN**

**Introducción:** Trabajos previos del equipo demostraron una excelente capacidad de predicción de síndrome coronario agudo a 30 días en pacientes que consultan a servicios de emergencia por dolor torácico agudo mediante una herramienta de inteligencia artificial, con un área bajo la curva COR de 0,8991. El objetivo de este trabajo fue realizar la validación del algoritmo de machine learning Cardio TrIAge para su uso en servicios de emergencias.

**Materiales y métodos:** Se trata de un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico. Se incluyeron 165 pacientes pertenecientes a 3 centros de distintas regiones de Argentina, los cuales fueron ingresados a la plataforma Cardio TrIAge por los médicos pertenecientes al servicio de emergencias hospitalario. El algoritmo de Random Forest realizó la predicción a 30 días de sufrir un síndrome coronario agudo, se realizó seguimiento de manera telefónica y mediante datos de historia clínica a fin de obtener datos sobre la presencia de eventos.

**Resultados:** Al realizar la evaluación del algoritmo de machine learning, se observa un área bajo la curva COR de 0,961 (IC: 0.919 – 0.985,  $P < 0.001$ ) al considerar la probabilidad de certeza en la predicción realizada por el algoritmo, con una sensibilidad de 87.01%, especificidad de 89.77%, lo que genera un valor predictivo negativo del 91.56% y un valor predictivo positivo del 82.92%.

**Conclusión:** La herramienta de predicción de síndrome coronario agudo basada en un algoritmo de inteligencia artificial es aplicable en diferentes poblaciones que consultan a servicios de emergencias, con una muy buena capacidad predictiva.

**National validation of an artificial intelligence algorithm to predict risk of acute coronary syndrome – ANGINA II****ABSTRACT**

**Introduction:** Previous work by the team demonstrated an excellent ability of an artificial intelligence tool to predict the risk of suffering an acute coronary syndrome (ACS) in patients who consulted the emergency department (ED) for thoracic pain, with an area under the ROC curve of 0.8991. On this occasion, the group validated the Cardio TrIAge machine learning algorithm for use in ED.

**Methods:** The team designed a prospective, observational, multicenter study that analyzed data corresponding to 165 patients from 3 centers in different regions of Argentina who were admitted to the Cardio TrIAge platform by physicians from the emergency department. The Random Forest algorithm predicted the risk of suffering an acute coronary syndrome (ACS) 30 days after medical evaluation. Follow-up was carried out by telephone and through clinical history data to evaluate the presence of events.

**Results:** The Random Forest Classifier presented an area under the ROC curve (AUC) of 0.961 (CI: 0.919 – 0.985,  $P < 0.001$ ) considering the probability of certainty in the prediction made by the

algorithm, the sensitivity of 87.01% and specificity of 89.77%, which generates a negative predictive value of 91.56% and a positive predictive value of 82.92%.

**Conclusion:** Machine learning classifiers are a useful tool for predicting the risk of acute coronary syndrome during a 30-day follow-up period in different populations that consult ED in Argentina, with a high predictive capacity.

## INTRODUCCIÓN

El dolor torácico representa uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de emergencias médicas (SEM), con una tendencia creciente en las últimas décadas, los retrasos en el tratamiento adecuado del infarto de miocardio se asocian con mayores riesgos de mortalidad<sup>1,2</sup>. Esto implica un desafío en términos de realizar un diagnóstico rápido y eficaz por parte del equipo médico tratante, situación en donde frecuentemente debe decidirse entre continuar con un estudio más profundo de la patología en el ámbito hospitalario, u otorgar el egreso sanatorio<sup>3,4</sup>. La anamnesis y la exploración física por sí solas no son suficientes para evaluar y estratificar la severidad de los pacientes con dolor torácico<sup>5</sup>.

Con el estudio ANGINA (Predicción de Riesgo de Sufrir un Síndrome Coronario Agudo Mediante un Algoritmo de *Machine Learning*), se desarrolló un algoritmo utilizando las herramientas de machine learning para predecir la ocurrencia de un síndrome coronario agudo (SCA). Se implementó un método diagnóstico que logra vincular los datos provistos directamente por los pacientes, con los datos subjetivos derivados de la anamnesis médica, sintetizando así la información obtenida en un algoritmo predictor de riesgo, con un área bajo la curva COR de 0,8991. ANGINA tuvo una primera fase que consistió en la derivación del algoritmo de machine learning en base a una población de 161 pacientes<sup>6</sup>. El presente estudio tuvo como objetivo la validación del algoritmo utilizado con anterioridad por parte del grupo de investigadores de ANGINA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico. Posterior a la aceptación de inclusión al protocolo de investigación y firma del consentimiento informado, se solicitó a los pacientes autocompletar datos relacionados a su dolor torácico a través del ingreso de la información en el software Cardio TriAge v1.0.2, mediante el uso de una plataforma digital (smartphone o tablet). Este software se encuentra vinculado a un algoritmo de inteligencia artificial basado en clasificadores de machine learning. El equipo médico tratante ingresó a la plataforma digital variables correspondientes a factores de riesgo de los pacientes (edad, sexo, peso, altura, antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes con o sin requerimiento de insulino terapia, tabaquismo (actual o último mes y ex tabaquismo de más de un mes), historia de eventos cardiovasculares (angioplastia transluminal coronaria, cirugía de

revascularización miocárdica e infarto de miocardio), y de las características del dolor que llevó a la consulta (características: punzante, opresivo, urente, lancinante, transfixiante), intensidad del dolor: objetivada a través de una escala visual análoga con un puntaje numérico de 1 a 10 donde 1 es equivalente a "mínima intensidad", y 10 a "máxima intensidad" de dolor, duración del dolor, y el número de episodios en las últimas 24 horas; aumento o disminución del dolor con el esfuerzo, alivio del dolor con nitratos. síntomas asociados con el dolor: sudoración, mareos, tenesmo, palpitaciones, náuseas, falta de aire, cambios de la intensidad del dolor con el movimiento del torso, movimiento de los brazos, mediante la presión de la zona de dolor, tos, inspiración, evaluación de la percepción del dolor mediante una escala visual continua, localización del sitio de dolor mediante un esquema corporal táctil integrado en el dispositivo digital, dato que fue señalado por el paciente en el dispositivo digital con instrucciones por parte del médico tratante. Las variables de interés fueron ingresadas en la misma plataforma digital, la cual mediante una conexión a internet exportó y centralizó los datos automáticamente a una matriz de datos unificada, la que fue utilizada para completar el seguimiento, adjudicación de eventos por parte de un investigador ciego a la predicción establecida por el algoritmo y análisis de la información recabada.

### Clasificador de machine learning

El sistema de inteligencia artificial basado en un clasificador de machine learning utilizado fue desarrollado en colaboración con la empresa Sigmind, quienes desarrollaron e implementaron un sistema de resguardo digital de los datos obtenidos, a fin de asegurar y resguardar la privacidad y confidencialidad mediante el uso del algoritmo a través de un acceso codificado, solo accesible por parte del equipo de investigadores del estudio. Como modelo predictivo se implementó un Scikit-Learn de Random Forest Classifier de 150 estimadores. Random Forest es un clasificador que es capaz de predecir, mediante un algoritmo entrenado a partir de datos de entrada, datos correspondientes a valores de salida. En este caso, el modelo utilizado predice si un paciente desarrollará o no un evento clínico de relevancia a partir de los datos ingresados en el dispositivo digital (datos objetivos y subjetivos del paciente y su dolor torácico).

### Centros participantes

Fueron incluidos centros médicos de administración pública y privada de la República Argentina. Los centros participantes del estudio fueron los siguientes:

1. Instituto Cardiovascular, Buenos Aires, Argentina
2. Clínica Santa Clara, Mendoza, Argentina
3. Hospital Español de Rosario, Santa Fe, Argentina

#### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con dolor torácico de etiología desconocida al ingreso a la guardia.
- Factibilidad de completar el período de seguimiento de 30 días.
- Firma de consentimiento informado.
- Estatus cognitivo suficiente para describir por sus propios medios las características de la sintomatología.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con electrocardiograma (ECG) con presencia de supradesnivel del segmento ST.
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica al momento de la consulta.

#### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y desvío estándar (DE), o mediana y rango intercuartil (RIQ), de acuerdo a las características de su distribución. La relación de las variables con los eventos se analizó con el método de LogRank. Se generaron curvas COR para el evento combinado final de muerte cardiovascular, muerte por infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular, arritmia ventricular o muerte súbita de causa no aclarada, IAM no fatal con y sin elevación del segmento ST, definido según la cuarta definición universal de IAM, síndrome coronario agudo (SCA), angioplastia transluminal coronaria (ATC) y cirugía de revascularización miocárdica (CRM)<sup>7</sup>.

#### Consideraciones éticas

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, que fue aprobado por el comité de ética de cada institución participante. Este estudio se llevó a cabo en cumplimiento con la Ley Nacional de Protección de Datos Personales (Ley N° 25.326), y sus normativas vigentes, por la cual la identidad de los pacientes y todos sus datos personales permanecerán anónimos, teniendo acceso a esta información sólo los investigadores del estudio, miembros del comité docencia e investigación de los centros médicos involucrados y de ética en investigación, de así requerirse. El estudio se condujo de acuerdo a las Normas Éticas Nacionales (Ley CABA N° 3301, Ley Nacional de Investigación Clínica en Seres Humanos N° 11.044, Declaración de Helsinki y otras).

#### Seguimiento

Se realizó un período de seguimiento de 30 días desde el momento de la consulta índice por parte de un investigador ciego a las variables obtenidas de las características ingresadas a la base de datos. Se analizaron los siguientes eventos:

**TABLA 1.**  
Características basales de la población

Variable	N=165
Edad – años + DE	58 ±13
Sexo Masculino – n (%)	120 (72.7)
Hipertensión – n (%)	83 (50.3)
Tabaquismo – n (%)	32 (19.4)
Ex tabaquismo – n (%)	43 (26)
Dislipemia – n (%)	69 (41,8)
Antecedentes heredofamiliares – n (%)	30 (18)
Diabetes – n	24 (14,5)
Síndrome coronario agudo previo – n (%)	27 (16.3)
ATC <sup>1</sup> Previa – n	34 (20.6)
CRM <sup>2</sup> Previa – n	11 (6.6)

1. Angioplastia transluminal coronaria, 2. Cirugía de revascularización miocárdica.

muerte cardiovascular, muerte por infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), arritmia ventricular o muerte súbita de causa no aclarada, IAM no fatal con y sin elevación del segmento ST, definido según la cuarta definición universal de IAM, síndrome coronario agudo (SCA), angioplastia transluminal coronaria (ATC) y cirugía de revascularización miocárdica (CRM)<sup>7</sup>. La adjudicación de los eventos fue realizada de manera presencial o a través de los datos de la historia clínica electrónica (HCE), y de un llamado telefónico por parte de uno de los investigadores del estudio.

#### RESULTADOS

Se analizaron los datos pertenecientes a 165 pacientes que consultaron al servicio de emergencias por dolor torácico. La edad promedio de los pacientes fue de 58 ± 13 años, de los cuales el 72.7 % era de sexo masculino. El 50.3% presentaba hipertensión arterial, 14,5% diabetes mellitus y el 41,8% dislipemia. Al interrogatorio dirigido, el 18% refirió presentar antecedentes cardiovasculares heredofamiliares y el 16.3% presentó un síndrome coronario agudo previo, de los cuales 13.9% presentaron un infarto agudo de miocardio (*Tabla 1*).

Del total de pacientes analizados (n = 165), el 46.7% (n = 77/165) presentó un síndrome coronario agudo dentro de los 30 días de seguimiento, con una incidencia de IAM a 30 días de 35.2% (n = 58/165) y una tasa de revascularización mediante ATC o CRM del 52.6% (n = 87/165) (*Tabla 2*). No hubo pérdida de seguimiento. El tiempo promedio de carga de datos en la aplicación fue de 7 minutos.

Al realizar la evaluación del algoritmo de machine learning, se observa un área bajo la curva COR (ABC) de 0,961 (IC: 0.919 – 0.985, P < 0.001) al considerar la probabilidad de certeza en la predicción realizada por el algoritmo, con una sensibilidad de 87.01%, especificidad de 89.77%, lo que

**TABLA 2.**  
Eventos cardiovasculares a 30 días de seguimiento

Variable	Eventos
Síndrome coronario agudo – n (%)	77 (46.7)
Infarto agudo de miocardio no fatal – n (%)	58 (35.2)
Angioplastia coronaria – n (%)	81 (49)
Cirugía de revascularización miocárdica – n (%)	6 (3.6)
Accidente cerebrovascular – n (%)	0
Muerte Cardiovascular – n (%)	0
Muerte Total – n (%)	0

genera un valor predictivo negativo del 91.56% y un valor predictivo positivo del 82.92% (Figura 1). El análisis de los centros individuales mostró similar capacidad de predicción en todos los centros participantes.

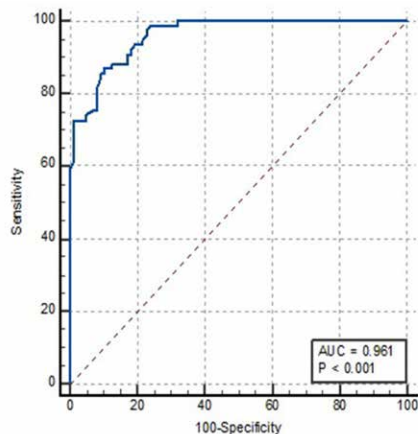
## DISCUSIÓN

El diagnóstico de certeza de los pacientes que consultan a servicios de emergencia por dolor torácico continúa siendo un desafío, pudiendo resultar en patologías banales de manejo ambulatorio u otras con severas consecuencias y elevada mortalidad en caso de no ser oportunamente reconocidas y tratadas de forma adecuada<sup>8</sup>.

La correcta clasificación según riesgo clínico permite optimizar el flujo de pacientes y el uso de los recursos dentro del sistema de emergencia, a fin de disminuir los errores y realizar una correcta estratificación de riesgo y priorizar consultas de urgencia. Se han intentado emplear diversos sistemas para la clasificación de los pacientes, como por ejemplo el sistema de triage Manchester, el cual presenta una moderada sensibilidad a la hora de estratificar pacientes que consultan por dolor torácico (70-80%), en parte los autores consideran que esto es ocasionado por la variabilidad en la sintomatología con la que se presentan los pacientes que cursan un síndrome coronario agudo<sup>9</sup>.

Cada vez se reconoce más que las tecnologías emergentes de inteligencia artificial (IA) tendrán un impacto significativo en la práctica de la medicina contemporánea<sup>10</sup>. Este trabajo demostró la validez del algoritmo utilizando machine learning para predecir la ocurrencia de un síndrome coronario agudo a los 30 días. Interesa jerarquizar cuatro puntos relevantes que se desprenden de esta investigación.

Primero, el algoritmo presentó muy buena capacidad diagnóstica, con una alta sensibilidad y especificidad. Dichos valores son similares a los hallados en el momento de la generación del algoritmo, y similares a otros trabajos publicados en la literatura. Pei-I Zhang y colaboradores desarrollaron un algoritmo de IA en pacientes con dolor torácico cuya validación mostró una curva COR de 0.907 para IAM



**FIGURA 1.**  
Curva COR con todos los pacientes incluidos.

a 30 días y 0.888 para mortalidad de cualquier causa<sup>11</sup>. Panchavati et al desarrollaron un algoritmo de IA que incluye variables obtenidas en las primeras 3 horas de la consulta en el SE, obtuvo un ABC COR de 0,87, una sensibilidad del 87 % y una especificidad del 70 %, superando a los sistemas de puntuación de comparación TIMI y GRACE en todas las métricas, los cuales presentan ABC ROC 0.61 y 0.78 respectivamente<sup>12</sup>.

Than et al. utilizaron un algoritmo de IA para desarrollar su "herramienta de apoyo clínico MI3", que logró un ABC COR de 0,963 en el diagnóstico de infarto de miocardio tipo 1 en el momento de ingreso hospitalario cuando se validó prospectivamente, y logró un rendimiento similar en pacientes con presentación temprana y tardía<sup>13</sup>.

En la misma línea el meta análisis presentado por Iannattone et al incluyó un total de 6292 pacientes con sintomatología sugerente de SCA que se presentan a departamentos de emergencia evaluados mediante algoritmos de IA para predicción de síndrome coronario agudo; se obtuvo un valor de sensibilidad de 95% y especificidad del 90%, sus excelentes razones de verosimilitud negativa y los valores predictivos negativos sugirieron que la IA puede ser una herramienta complementaria útil en la clasificación inicial de pacientes con dolor torácico<sup>14</sup>.

Del mismo modo, el algoritmo desarrollado por Shouval et al empleando Random Forest demostró capacidad de predecir mortalidad a 30 días con una COR de 0.91, con mayor capacidad predictiva que los scores empleados en la actualidad como GRACE (COR= 0.87) y TIMI (COR = 0.82)<sup>15</sup>. Otro ejemplo es el algoritmo desarrollado por Noh et al el cual demostró una curva COR de 0.86 para predicción de requerimiento de revascularización integrando variables correspondientes a epidemiología, antecedentes médicos, datos del examen físico y parámetros bioquímicos<sup>16</sup>.

Segundo, la herramienta fue probada en tres instituciones distintas pertenecientes a diferentes regiones y con distintos sistemas de triage y algoritmos para el manejo de los pacientes que consultan a sus respectivos sistemas de

emergencia, lo que implica poblaciones distintas, diferentes perfiles de profesionales y sistemáticas de actuación, estas situaciones no generaron variación significativa en la capacidad diagnóstica de la herramienta al ser empleada en diferentes circunstancias a las que fue generado el algoritmo.

Tercero, la herramienta fue utilizada con un mínimo entrenamiento teniendo en cuenta que se trata de una aplicación que se descarga en cualquier teléfono o tablet. El grado de familiaridad que se tiene hoy en día con las aplicaciones digitales hace que sea muy práctica y rápida de usar, demandando 7 minutos en promedio para la carga total de los datos de un paciente<sup>17,18</sup>. Por otro lado, el tipo de datos que la herramienta requiere para el cálculo de la probabilidad son simples y con bajo nivel de subjetividad. El hecho de no requerir datos de análisis de sangre podría llevar a la utilización de menores recursos y reducir las demoras del tiempo de evaluación en guardia. En la misma línea Nan Liu y cols desarrollaron un algoritmo incluyendo datos demográficos, antecedentes médicos, hallazgos de laboratorio, variabilidad de la frecuencia cardíaca y parámetros de n-variabilidad de la frecuencia cardíaca calculados automáticamente a partir de electrocardiogramas de cinco a seis minutos. El algoritmo escalado multi-dimensional funcionó muy bien con un área bajo la curva de 0,901 pero requiere de un dispositivo especial para la realización del electrocardiograma<sup>19</sup>.

Cuarto, considerar que la utilización de estos algoritmos de machine learning pueden ser de gran utilidad en nuestro medio, principalmente debido a la gran demanda de personal de salud y a la elevada variabilidad en la presunción diagnóstica inter observador de acuerdo con el entrenamiento médico adquirido. En el futuro, resultará de gran utilidad la implementación de este algoritmo en nuestro medio considerando la gran disparidad en cuanto a recursos humanos, tecnológicos y de logística que se observa entre las distintas instituciones de salud, lo cual optimizaría el manejo de este grupo de pacientes expuestos a elevada morbimortalidad y disminuiría el error diagnóstico permitiendo la toma de decisiones acertadas y de forma oportuna.

El desarrollo y la validación de este algoritmo abren las puertas a una futura estrategia de implementación que actualmente se encuentra en desarrollo.

### LIMITACIONES

Se entiende que el gran número de eventos clínicos en este trabajo podría implicar una mayor potencia del valor predictivo positivo hallado que el negativo. La cohorte presenta un pequeño número de individuos analizados, sin embargo, los algoritmos de IA empleados tienen la capacidad de refinarse y ajustar continuamente parámetros internos al incrementarse el conjunto de datos procesables, logrando así optimizar su precisión diagnóstica cada vez que son utilizados.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 64: e139 – e228.
2. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc* **2009**; 84: 917 – 938.
3. Sharp AL, Baecker A, Nassery N, et al. Missed acute myocardial infarction in the emergency department-standardizing measurement of misdiagnosis-related harms using the SPADE method. *Diagnosis (Berl)* **2020**; 8: 177 – 186.
4. Kwok CS, Bennett S, Azam Z, et al. Misdiagnosis of Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review of the Literature. *Crit Pathw Cardiol* **2021**; 20: 155 – 162.
5. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA* **2005**; 294: 2623 – 2629.
6. Polero LD, Garmendia CM, Echegoyen RE, et al. Predicción de riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo mediante un algoritmo de Machine Learning (ANGINA). *Rev Argent Cardiol* **2020**; 88: 9 - 13.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* **2018**; 72: 2231 – 2264.
8. Rohacek M, Bertolotti A, Grützmüller N, et al. The challenge of triaging chest pain patients: the bernese university hospital experience. *Emerg Med Int.* **2012**; 2012: 1 – 7.
9. Ayache Nishi F, de Oliveira Motta Maia F, de Souza Santos I, et al. Assessing sensitivity and specificity of the Manchester Triage System in the evaluation of acute coronary syndrome in adult patients in emergency care: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* **2017**; 15: 1747 – 1761.
10. The Lancet. Artificial intelligence in health care: within touching distance. *Lancet* **2017**; 390: 2739.
11. Zhang PI, Hsu CC, Kao Y, et al. Real-time AI prediction for major adverse cardiac events in emergency department patients with chest pain. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* **2020**; 28: 93.
12. Panchavati S, Lam C, Zelin NS, et al. Retrospective validation of a machine learning clinical decision support tool for myocardial infarction risk stratification. *Healthcare Technology Letters* **2021**; 8: 139 – 147.
13. Than MP, Pickering JW, Sandoval Y, et al. Machine Learning to Predict the Likelihood of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* **2019**; 140: 899 – 909.
14. Iannatone PA, Zhao X, VanHouten J, et al. Artificial Intelligence for Diagnosis of Acute Coronary Syndromes: A Meta-analysis of Machine Learning Approaches. *Can J Cardiol* **2020**; 36: 577 – 583.
15. Shouval R, Hadanny A, Shlomo N, et al. Machine learning for prediction of 30-day mortality after ST elevation myocardial infarction: An Acute Coronary Syndrome Israeli Survey data mining study. *Int J Cardiol* **2017**; 246: 7 – 13.
16. Noh YK, Park JY, Choi BG, et al. A Machine Learning-Based Approach for the Prediction of Acute Coronary Syndrome Requiring Revascularization. *J Med Syst* **2019**; 43: 253.
17. Lee Ventola C. Mobile Devices and Apps for Health Care Professionals: Uses and Benefits. *Pharmacy and Therapeutics* **2014**; 39: 356.
18. Carter A, Liddle J, Hall W, et al. Mobile Phones in Research and Treatment: Ethical Guidelines and Future Directions. *JMIR Mhealth Uhealth* **2015**; 3: e95.
19. Liu N, Chee ML, Koh ZX, et al. Utilizing machine learning dimensionality reduction for risk stratification of chest pain patients in the emergency department. *BMC Med Res Methodol* **2021**; 21: 74.