



Inteligencia artificial en el ictus

Artificial intelligence in stroke

Jorge Pagola^{1,2}

¹Unidad de Ictus, Departamento de Neurología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Fundació Institut de Recerca Vall d'Hebron; ²Universitat Oberta de Catalunya. Barcelona, España

Resumen

La inteligencia artificial (IA) tiene un gran campo de aplicación en el ictus y en sus diferentes fases de atención. En la fase aguda del ictus es útil para la detección de signos de afectación, permitiendo el reconocimiento facial automático y la medición del grado de paresia empleando sensores cinéticos. La neuroimagen cerebral puede interpretarse de manera automática para detectar zonas isquémicas empleando contraste, y también se puede detectar la presencia de oclusión vascular sin uso de contraste. Los relojes inteligentes pueden detectar fibrilación auricular, una de las principales causas de ictus, realizando electrocardiogramas digitales, pero también analizando el patrón del ritmo irregular sin intervención del usuario. La ecografía puede realizarse en diferentes entornos, en manos de no expertos, con dispositivos de bolsillo que analizan la imagen de manera automática. Para mejorar la prevención secundaria, el paciente puede interactuar con un *chatbot* que le permitirá obtener una respuesta rápida a sus inquietudes. Finalmente, los robots son capaces de complementar la rehabilitación en pacientes que lo requieran tras un ictus.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Ictus. Cerebro. *Smartwatch*. *Chatbot*.

Abstract

Artificial intelligence (AI) has a wide field of application in several stroke stages. In acute phase of stroke, AI is useful for detection of stroke signs such as facial palsy by automatic facial recognition and limb weakness using kinetic sensors. Brain scan can be automatically interpreted to detect cerebral ischemic using contrast, but even AI may detect vascular occlusion without any contrast. Smart watches can detect atrial fibrillation, one of the main causes of stroke, by digital electrocardiograms assessment but also by analyzing the irregular rhythm pattern without user intervention. Ultrasound can be performed in different settings, by non-experts, using pocket devices that integrates AI to automatically analyze the image. In order to improve secondary prevention, patient can interact with a chatbot that allows a quick response to their concerns. Finally, AI robots are capable of complementing rehabilitation for disabled patients after a stroke.

Keywords: *Artificial intelligence. Stroke. Brain. Smartwatch. Chatbot.*

Autor de correspondencia:
Jorge Pagola
E-mail: jorge_pagola@hotmail.com

Fecha de recepción: 03-04-2023
Fecha de aceptación: 11-04-2023
DOI: 10.24875/KRANION.M23000053

Disponible en internet: 13-06-2023
Kranion. 2023;18:45-51
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

En 2017, un algoritmo de inteligencia artificial (IA) venció a un experto en Go, uno de los juegos de concentración más complejos. Este *software*, denominado *Alpha Go*, supuso un hito en el desarrollo de esta tecnología ya que, por primera vez, fue capaz de englobar un gran número de movimientos y jugadas maestras¹. Para su diseño se creó una red para seleccionar el siguiente movimiento (*policy network*) y otra red para predecir el ganador de la partida teniendo en cuenta los movimientos (*value network*). Una vez que *Alpha Go* entendió el razonamiento humano, fue cuestión de entrenamiento y mejora, que culminó con la victoria sobre el experto jugador (*reinforcement learning*).

En el entorno de la salud digital, la IA podría mejorar la validez diagnóstica, aumentar la velocidad en la toma de decisiones y facilitar la medicina de precisión adaptada a las características individuales de los pacientes². En los últimos años, la explosión en el incremento de datos biológicos, clínicos y de imagen está facilitando el desarrollo de la medicina personalizada. En especial, la neuroimagen es un modelo perfecto para el desarrollo de algoritmos de IA³. La neuroimagen está basada en complejas decisiones *go/no-go* que, mediante técnicas de *machine learning* (ML), pueden ser interpretadas siguiendo el reconocimiento de patrones de imagen parametrizados⁴. El aprendizaje profundo (*deep learning*) es una técnica que imita al cerebro humano usando múltiples capas de redes neuronales para la toma de decisiones. De manera muy simplificada, puede decirse que los médicos buscamos las relaciones que entendemos entre dos factores e incluso podemos ver la interacción de un tercer factor confusor. Las redes neuronales, sin embargo, son capaces de integrar muchos más factores (o capas de datos), lo que hace que cuando están bien entrenadas tengan mayor número de aciertos que los médicos expertos (Fig. 1).

Es habitual pensar que la IA ha sido desarrollada para suplantar al ser humano. Sin embargo, actualmente es una herramienta para el desarrollo de sistemas que puedan superar lo establecido; por tanto, se debe presuponer que realizará tareas de manera más eficiente que el humano, puesto que ese es el objeto de su diseño, si bien actualmente hay una serie de aspectos que limitan su actividad de manera plenamente autónoma. Las decisiones médicas son complejas y en general trascienden el árbol de decisión de un algoritmo, sin mencionar las consecuencias que puede acarrear una mala decisión médica⁵. Por otra parte, los usuarios están poco acostumbrados a ceder sus datos sensibles de salud, por lo que hoy en día incluso los algoritmos bien entrenados no tienen facilidad para representar la individualidad de cada caso⁶, sin olvidar los sesgos raciales, de género o socioeconómicos cuando el algoritmo aprende de datos que incorporan estos mismos sesgos⁷.

En este trabajo se revisan someramente algunos de los avances que se están produciendo en el campo de las enfermedades vasculares cerebrales gracias a la IA.

MANEJO DEL ICTUS EN FASE AGUDA

Evaluación clínica

Para detectar un ictus debe realizarse una exploración clínica específica, más o menos simplificada, que requiere un entrenamiento y una formación continuada para su correcta evaluación, lo que limita su aplicabilidad en el entorno sanitario⁸. El avance tecnológico ha posibilitado el desarrollo de sensores de movimiento (cinéticos) capaces de medir, de manera objetiva, el grado de pérdida de fuerza en las extremidades como signo de afectación de un posible ictus⁹. En ese estudio se implementó un sistema automático con sensores inerciales adaptados a tejidos (*wearables*) capaces de reconocer el movimiento y la pérdida de fuerza integrando la información con algoritmos de IA. El sistema presentó una validez del 83,3% (área bajo la curva [AUC]: 0,912) para realizar una evaluación con la escala NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) de manera automática. Se trata de un sistema capaz de realizar una exploración clínica remota de manera automática, si bien solo sería útil para la detección de un ictus si el individuo dispone de los sensores.

Un gran campo de la IA es el reconocimiento facial automático. Se han publicado experiencias con *software* que permite detectar la asimetría facial y, por tanto, una paresia facial con alto grado de fiabilidad y sin apenas colaboración del sujeto¹⁰. Integrar este sistema en las cámaras de los teléfonos móviles permitiría realizar una valoración remota para la detección de los síntomas de ictus, pero también para evaluar empeoramientos clínicos en el contexto de una fluctuación clínica o una transformación hemorrágica (Fig. 2). Este sistema se podría integrar en los servicios de traslado del paciente en ambulancia para mejorar los flujos de pacientes y reducir los tiempos de tratamiento.

Neuroimagen

Una vez en el hospital, es necesario realizar una prueba de neuroimagen para distinguir los casos de ictus isquémicos de los hemorrágicos, ya que los síntomas pueden ser similares, amén de descartar otras causas. Mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética cerebral puede determinarse la extensión de la isquemia y su evolución. En caso de detectarse una isquemia por oclusión de un vaso cerebral, el pronóstico dependerá del tiempo que se tarde en detectarlo y tratarlo, haciendo válida la frase «tiempo es cerebro». La efectividad del fármaco trombolítico que se utilice para conseguir recanalizar el vaso obstruido

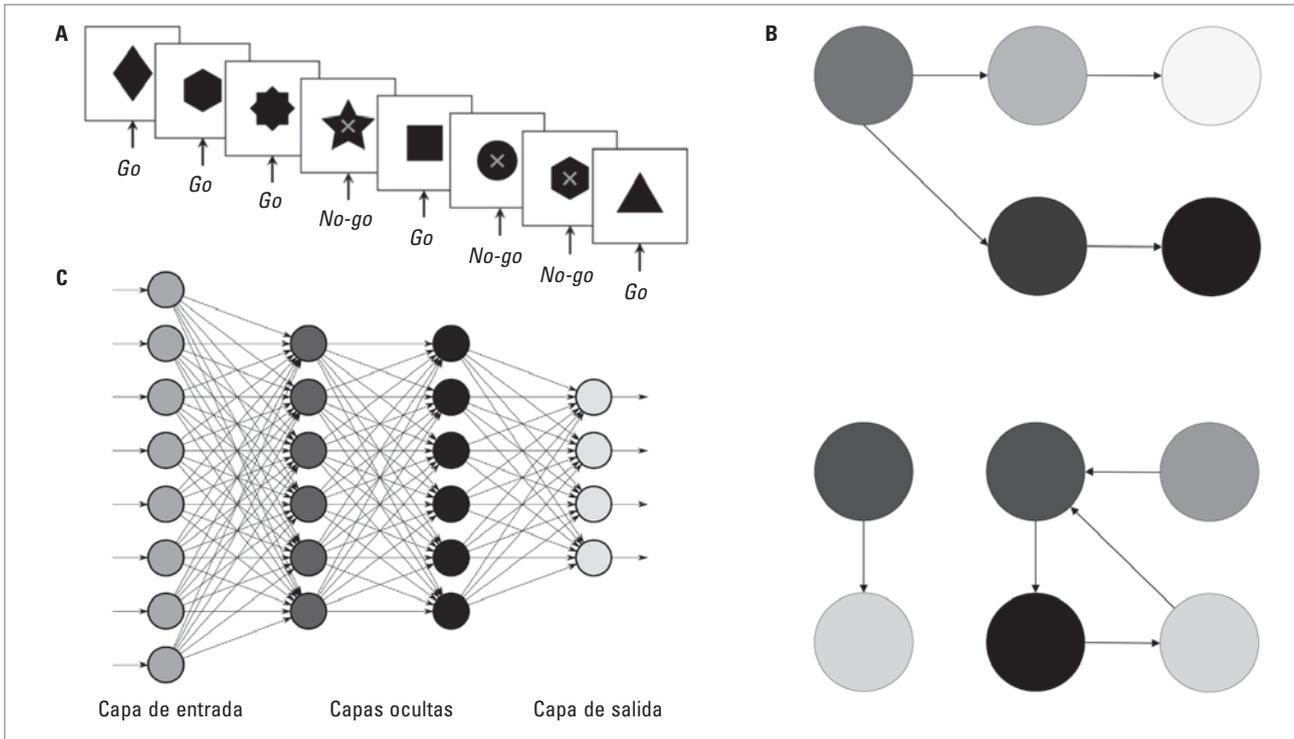


FIGURA 1. A: esquema de decisiones go/no-go. **B:** diferentes modelos de relación entre factores causales, de riesgo y enfermedad. **C:** diagrama de la arquitectura de una red neuronal multicapa.

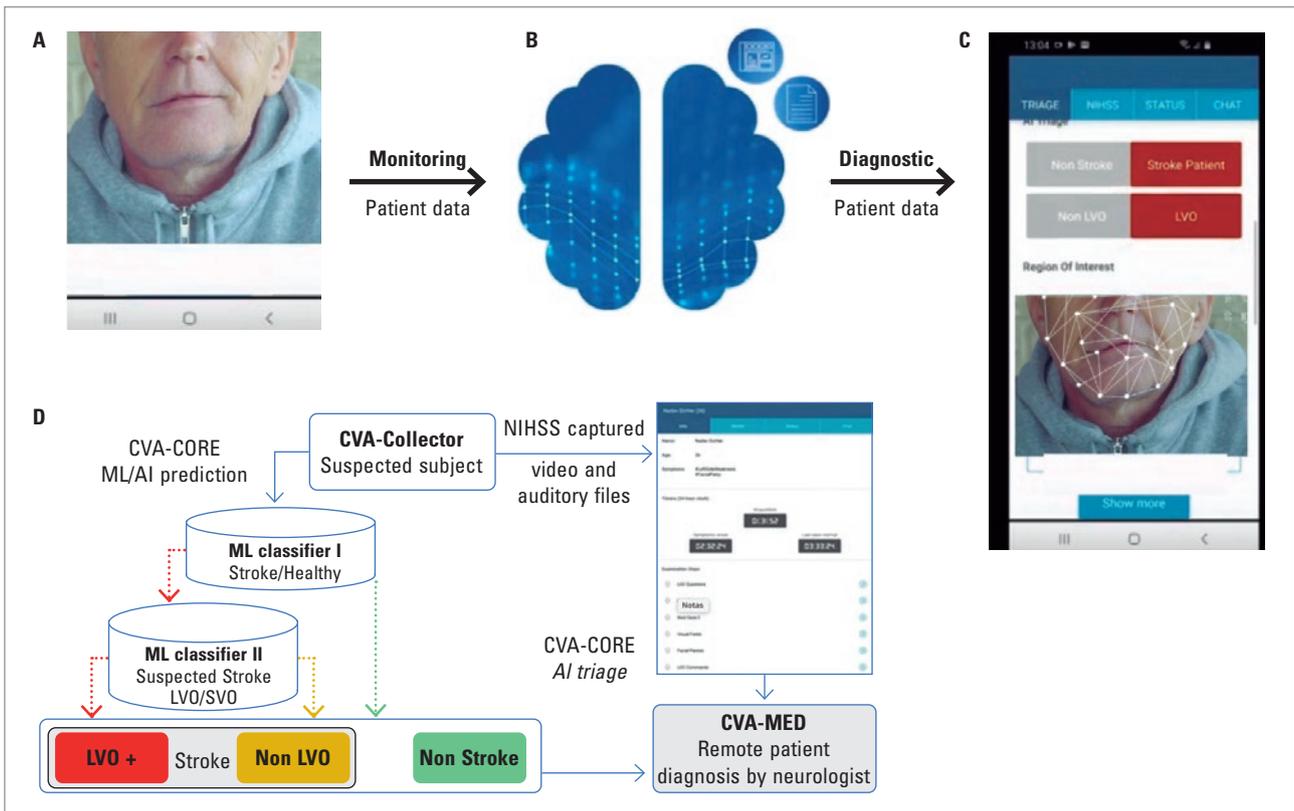


FIGURA 2. Reconocimiento facial automático de un paciente con ictus agudo. **A:** vídeo tomado desde la app. **B:** análisis de la imagen asistida por IA mediante acceso online al registro médico electrónico. **C:** notificación a la unidad de ictus. **D:** el sistema distingue mediante ML entre ictus y no ictus, y en caso de ictus, entre oclusión de gran vaso (LVO) y no oclusión de gran vaso. Fuente: modificación de imágenes de cvaidmedical.com.

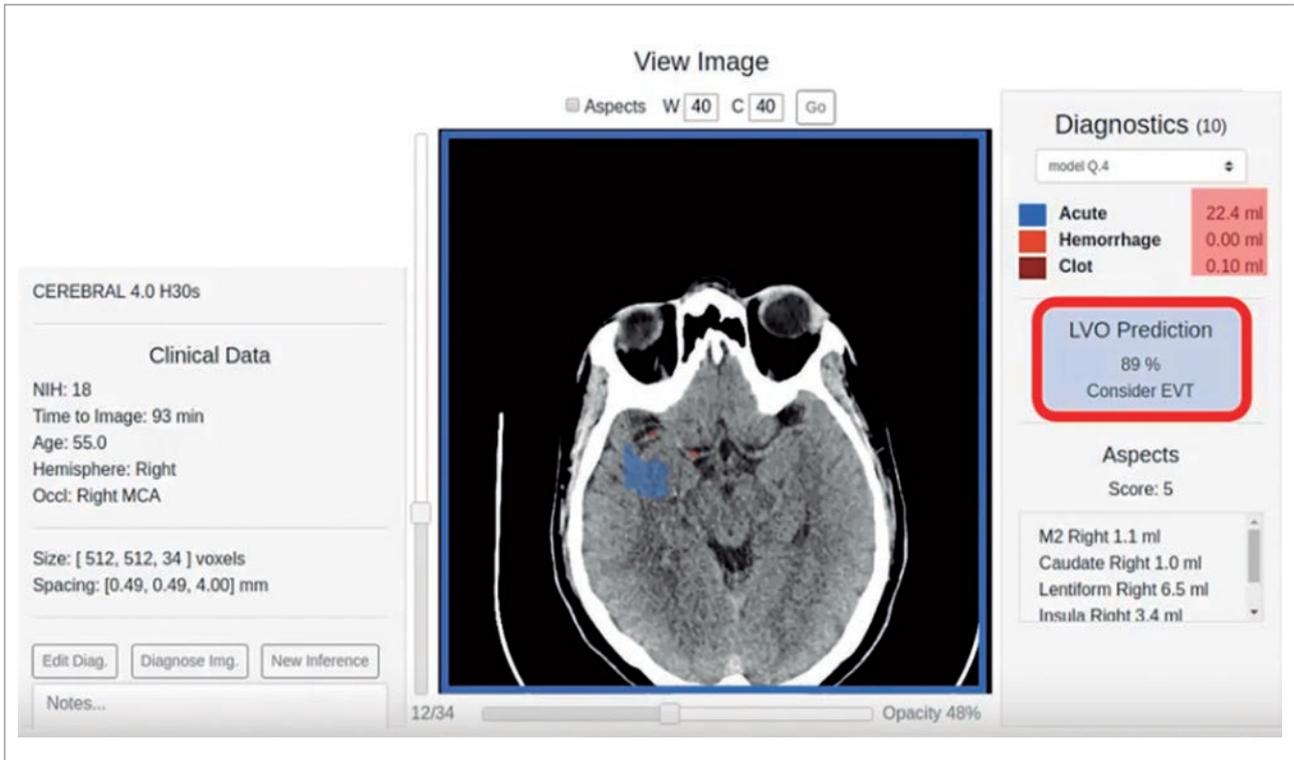


FIGURA 3. Software de análisis automático capaz de detectar una oclusión intracraneal sin presencia de contraste iónico. Fuente: imagen cedida por methinks.ai.

también es dependiente del tiempo, en especial en las primeras horas de su administración (*golden hour*). La escala ASPECTS (*Alberta Stroke Programme Early CT Score*) permite valorar el grado de isquemia y el riesgo de presentar complicaciones del tratamiento¹¹. Tras su diseño, la evaluación de esta escala mostró una buena validez interna, con altas sensibilidad y especificidad, pero su aplicación en la vida real muestra limitaciones, con una gran variabilidad interobservador¹². Mediante el uso de contraste iónico y técnicas como la TC de perfusión puede aumentarse la sensibilidad para demostrar la presencia de isquemia analizando la velocidad de perfusión de la microcirculación cerebral. En la actualidad existen plataformas de *software* que permiten realizar un análisis automático de la neuroimagen obtenida, permitiendo mostrar tanto las zonas isquémicas en la TC simple como el grado de isquemia en cada zona de la TC perfusión¹³. Esto es válido para centros de alta complejidad, pero no para centros intermedios que reciben casos de ictus agudo y no disponen de TC de perfusión. Para solventar este problema, algunos proyectos basados en *deep learning* han permitido desarrollar algoritmos capaces de detectar la presencia de oclusión vascular en una TC craneal sin contraste, con un valor predictivo positivo superior al 85% para oclusiones proximales del territorio anterior¹⁴ (Fig. 3). Además, se han publicado algoritmos similares que pueden analizar la composición del trombo que provoca el ictus para así determinar su resistencia a la recanalización, lo que

podría permitir elegir una u otra estrategia de tratamiento intervencionista (aspiración, *stent-retriever* e incluso angioplastia y *stenting*)¹⁵.

DETECCIÓN DE LA CAUSA DEL ICTUS

Las técnicas de ML permiten saber cuántos pacientes con ictus embólico sin causa conocida (ESUS, *embolic stroke of undetermined source*) podrían tener una causa cardioembólica oculta¹⁶. Esto cobra gran relevancia, ya que algunas de las causas cardioembólicas de ictus, como la fibrilación auricular (FA), requieren tratamiento anticoagulante, mientras que en el ictus criptogénico se recomienda administrar antiagregantes. Según este algoritmo, hasta un 44% de los ictus podrían tener una causa cardioembólica como la FA, con una razón de riesgo por cada 10% de incremento de 1,27 (AUC: 0,68).

Los relojes inteligentes (*smartwatches*) pueden ayudar a detectar una FA oculta. La FA es una arritmia que afecta a más de 30 millones de personas. Dado que el hecho de tenerla aumenta el riesgo de ictus, se entiende que si se detecta a tiempo se pueden evitar muchos casos¹⁷. Para diagnosticar la FA se requiere confirmar la presencia de una arritmia irregular en ausencia de contractilidad auricular, es decir, sin presencia de onda P en el electrocardiograma (ECG). Este ECG se puede realizar de manera digital (iECG) empleando electrodos integrados en un *smartwatch*. Con una lectura de tan

solo 30 segundos se puede obtener fácilmente un iECG de alta calidad¹⁸. El desarrollo en el análisis automático de esta señal digital permite que el propio *software* determine la irregularidad de la señal y, por tanto, la presencia de una posible FA. Este avance convierte al *smartwatch* en una estrategia de alto interés para el cribado de la FA, ya que son dispositivos de coste limitado y gran aceptación. Tanto los *smartwatches* como las pulseras de entrenamiento también son capaces de registrar el pulso periférico de manera continua mediante fotopleletismografía. Gracias a unos sensores de luz infrarroja se pueden detectar cambios en la microvasculatura capilar con tanta sensibilidad como para diferenciar los cambios del ciclo cardiaco, de modo que cada señal se puede interpretar como una onda del ECG. Mediante el análisis de millones de señales de fotopleletismografía se ha conseguido definir el patrón de curva específico que se observa cuando el paciente presenta una FA. Se dispone, pues, de dos formas de detectar la presencia de FA con ayuda de los *smartwatches* y dispositivos similares: iECG para evaluar de manera puntual la presencia de FA e irregularidad del pulso registrada mediante fotopleletismografía. Esta señal de irregularidad se ha integrado en un algoritmo que se ha estudiado en medio millón de pacientes, mostrando en aquellos que presentaron FA un valor predictivo positivo superior al 90%¹⁹. Para los neurólogos vasculares, esta segunda posibilidad abre un campo muy interesante en la monitorización de pacientes con ictus criptogénico para detectar una FA oculta, puesto que las herramientas estándar, o son molestas para el usuario, o son caras para el sistema. Finalmente, estos dispositivos requieren ser evaluados en escenarios de la vida real, fundamentalmente en pacientes mayores con problemas de acceso a esta tecnología debido a la brecha digital.

La ecografía ultraportátil es una ecografía realizada con una sonda que se puede conectar a un teléfono inteligente. Esto permite su ultraportabilidad o, en otras palabras, poder llevarla en el bolsillo. Sin embargo, el avance tecnológico no es solo una cuestión de miniaturización, sino que también concierne al desarrollo de algoritmos capaces de detectar normalidad o anormalidad de las estructuras y su movimiento²⁰. El desarrollo de esta tecnología permitirá que, si el dispositivo detecta una alteración, avise al explorador no entrenado para que solicite una ecografía más avanzada, mientras que si el estudio es catalogado como normal no será preciso realizar más pruebas. Este escenario no requiere un experto en neurosonología para realizar el estudio, con lo cual se puede poder llevar la ecografía allá donde esté el paciente.

PREDICCIÓN DE RECURRENCIAS, SEGUIMIENTO Y REHABILITACIÓN

Cuando un paciente con ictus recibe el alta médica requiere un seguimiento periódico para evaluar su esta-

do clínico, comprobar su adherencia a los medicamentos pautados y revisar el resultado de las pruebas complementarias pendientes; una necesidad que se ve limitada por el gran número de pacientes que deben ser controlados. La importancia en la mejora de los protocolos de prevención secundaria radica en que hasta un 40% de los pacientes podría presentar un nuevo ictus durante los primeros 10 años de seguimiento²¹.

Predicción de recurrencias

Un trabajo determinó que conociendo los factores de riesgo vascular más influyentes (edad, colesterol, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo o alcoholismo, actividad física y antecedentes familiares de ictus o enfermedad coronaria) se podría obtener un modelo de predicción suficientemente válido (AUC: 0,83) para establecer la probabilidad de presentar un evento vascular. El modelo calculó un riesgo de ictus en hombres en los siguientes 10 años del 3,92% en el grupo de bajo riesgo y de hasta el 66,2% en el grupo de alto riesgo²². El estudio europeo que engloba la mayor muestra de individuos analizados para la creación de una puntuación de riesgo es el SCORE 2, que incluyó datos de 45 cohortes de 13 países europeos. De esta manera se pudo trazar un mapa europeo de riesgo de mortalidad por ictus empleando modelos ajustados por riesgos competitivos y específicos de sexo, edad, tabaquismo, presión arterial y nivel de colesterol. Para la validación externa se emplearon datos de 25 cohortes adicionales de 15 países europeos. Entre sus resultados destaca que, a igualdad de riesgo vascular, la mortalidad puede llegar a triplicarse en los países de alto riesgo respecto a los de bajo riesgo²³.

Se han publicado trabajos de predicción del riesgo de ictus con tan solo una muestra de sangre. En un estudio, el subtipo de colesterol del individuo predijo el riesgo de ictus de manera independiente del resto de los factores de riesgo²⁴. Se han implementado técnicas de ML para la identificación de individuos con alto riesgo de ictus. A diferencia de las escalas de riesgo clásicas para la predicción de eventos vasculares, las nuevas técnicas de ML permiten realizar una predicción basada en factores dinámicos, como sucede con el comportamiento de muchos factores de riesgo. Se ha demostrado, por ejemplo, que la predicción del riesgo vascular para eventos coronarios empleando diferentes modelos basados en ML permite abordar la heterogeneidad y la naturaleza no lineal en la predicción de enfermedades de este tipo, superando a las escalas de riesgo estáticas clásicas²⁵. Por tanto, conocidos los principales factores de riesgo de recurrencia, las bases para el diseño de algoritmos predictivos de recurrencia están servidas, si bien, dada la transcendencia de sus resultados, es crucial que cumplan con los estándares de calidad recomendados para su correcta implementación²⁶.

Seguimiento

El seguimiento puede realizarse mediante *apps* integradas en dispositivos móviles con sistemas de conversación tipo chat que permitan conectar al usuario directamente con atención especializada sin tener que pasar por el saturado centro de salud ambulatorio, al menos durante los primeros meses²⁷. Este sistema, que requiere un operador al otro lado para resolver las dudas del paciente, podría beneficiarse de plataformas tipo *chatbot* asistidas por IA para resolver rápidamente y sin demora las dudas más sencillas, permitiendo así seleccionar las más complejas para ser resueltas por el operador. Se han desarrollado sistemas de este tipo para el control de síntomas depresivos en población joven²⁸.

Rehabilitación

La mayoría de los pacientes que han sufrido un ictus requieren rehabilitación. En muchos casos, se trata de seguir unas recomendaciones generales, pero en otros son necesarios unos ejercicios supervisados para ayudar al sujeto más afectado clínicamente. De nuevo, la saturación del sistema obliga a seleccionar a los pacientes para recibir las sesiones de rehabilitación, dada la limitación de los recursos. Se han desarrollado dispositivos que asisten al usuario para poder realizar rehabilitación avanzada²⁹. No debe interpretarse que estos sistemas pueden sustituir al rehabilitador, puesto que las sesiones son complejas, requieren seguimiento y supervisión para comprobar su cumplimiento, y lo que es más importante, soporte emocional al individuo para que continúe con el entrenamiento. La rehabilitación puede realizarse con ayuda de robots asistidos por IA. Estos sistemas permiten realizar sesiones evitando la sobrecarga del rehabilitador y de su equipo.

CONCLUSIONES

La IA está revolucionando la atención a la enfermedad vascular cerebral. El análisis automático de la neuroimagen, junto con la necesidad de tener un resultado rápido y fiable, hacen de este campo un entorno ideal para su desarrollo. Por otra parte, al tratarse de un grupo de enfermedades tan prevalente, con gran número de afectados, los sistemas de monitorización, seguimiento y rehabilitación asistidos por IA posibilitarán que un mayor número de pacientes reciban la atención que merecen.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca ni apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

El autor declara que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- BBC News. Google AI defeats human Go champion. 25 de mayo de 2017. Consultado el 2 de abril de 2023. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/technology-40042581>.
- Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med*. 2010;363:301-4.
- Hinman JD, Rost NS, Leung TW, Montaner J, Muir KW, Brown S, et al. Principles of precision medicine in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:54-61.
- Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine learning for medical imaging. *Radiographics*. 2017;37:505-15.
- Naik N, Hameed BMZ, Shetty DK, Swain D, Shah M, Paul R, et al. Legal and ethical consideration in artificial intelligence in healthcare: who takes responsibility? *Front Surg*. 2022;9:862322.
- Mutasa S, Sun S, Ha R. Understanding artificial intelligence based radiology studies: what is overfitting? *Clin Imaging*. 2020;65:96-9.
- Javaid S. What is AI bias in the healthcare and how to avoid it. *AI Multiple. Artificial Intelligence Healthcare*. Updated on December 22, 2022. Disponible en: <https://research.aimultiple.com/ai-bias-in-healthcare/>.
- Anderson A, Klein J, White B, Bourgeois M, Leonard A, Pacino A, et al. Training and certifying users of the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*. 2020;51:990-3.
- Park E, Lee K, Han T, Nam HS. Automatic grading of stroke symptoms for rapid assessment using optimized machine learning and 4-limb kinematics: clinical validation study. *J Med Internet Res*. 2020;22:e20641.
- Aldridge CM, McDonald MM, Wruble M, Zhuang Y, Uribe O, McMurry TL, et al. Human vs. machine learning based detection of facial weakness using video analysis. *Front Neurol*. 2022;13:878282.
- Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet*. 2000;355:1670-4.
- Schröder J, Thomalla G. A critical review of Alberta Stroke Program Early CT Score for evaluation of acute stroke imaging. *Front Neurol*. 2016;7:245.
- Adhya J, Li C, Eisenmenger L, Cerejo R, Tayal A, Goldberg M, et al. Positive predictive value and stroke workflow outcomes using automated vessel density (RAPID-CTA) in stroke patients: one year experience. *Neuroradiol J*. 2021;34:476-81.
- Olive-Gadea M, Crespo C, Granes C, Hernández-Pérez M, Pérez de la Ossa N, Laredo C, et al. Deep learning based software to identify large vessel occlusion on noncontrast computed tomography. *Stroke*. 2020;51:3133-7.
- Hanning U, Sporns PB, Psychogios MN, Jeibmann A, Minnerup J, Gelderblom M, et al. Imaging-based prediction of histological clot composition from admission CT imaging. *J Neurointerv Surg*. 2021;13:1053-7.
- Kamel H, Navi BB, Parikh NS, Merkle AE, Okin PM, Devereux RB, et al. Machine learning prediction of stroke mechanism in embolic strokes of undetermined source. *Stroke*. 2020;51:e203-10.
- Xian Y, O'Brien EC, Liang L, Xu H, Schwamm LH, Fonarow GC, et al. Association of preceding antithrombotic treatment with acute ischemic stroke severity and in-hospital outcomes among patients with atrial fibrillation. *JAMA*. 2017;317:1057-67.

18. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, et al. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2381-8.
19. Lubitz SA, Faranesh AZ, Selvaggi C, Atlas SJ, McManus DD, Singer DE, et al. Detection of atrial fibrillation in a large population using wearable devices: the Fitbit Heart Study. *Circulation*. 2022;146:1415-24.
20. Narula S, Shameer K, Salem Omar AM, Dudley JT, Sengupta PP. Machine-learning algorithms to automate morphological and functional assessments in 2D echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2287-95.
21. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42:1489-94.
22. Lee JW, Lim HS, Kim DW, Shin SA, Kim J, Yoo B, et al. The development and implementation of stroke risk prediction model in National Health Insurance Service's personal health record. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018;153:253-7.
23. SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42:2439-54.
24. Sughrue T, Swiernik MA, Huang Y, Brody JP. Laboratory tests as short-term correlates of stroke. *BMC Neurol*. 2016;16:112.
25. Du Z, Yang Y, Zheng J, Li Q, Lin D, Li Y, et al. Accurate prediction of coronary heart disease for patients with hypertension from electronic health records with big data and machine-learning methods: model development and performance evaluation. *JMIR Med Inform*. 2020;8:e17257.
26. de Hond AAH, Leeuwenberg AM, Hooft L, Kant IMJ, Nijman SWJ, van Os HJA, et al. Guidelines and quality criteria for artificial intelligence-based prediction models in healthcare: a scoping review. *NPJ Digit Med*. 2022;5:2.
27. Requena M, Montiel E, Baladas M, Muchada M, Boned S, López R, et al. Farmalarm. *Stroke*. 2019;50:1819-24.
28. Fitzpatrick KK, Darcy A, Vierhile M. Delivering cognitive behavior therapy to young adults with symptoms of depression and anxiety using a fully automated conversational agent (Woebot): a randomized controlled trial. *JMIR Ment Health*. 2017;4:e19.
29. Lee MH, Siewiorek DP, Smailagic A, Bernardino A, Bermúdez i Badia S. Enabling AI and Robotic Coaches for Physical Rehabilitation Therapy: Iterative Design and Evaluation with Therapists and Post-stroke Survivors. *Int J of Soc Robotics*. 2022. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12369-022-00883-0>