

Informe final publicable de proyecto

Creación de algoritmos utilizando técnicas de clasificación supervisada y no supervisada para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares en una población de adultos mayores de bajos recursos en Uruguay

Código de proyecto ANII: FSDA_1_2018_1_154651

26/01/2022

SCAVINO, Marco (Responsable Técnico - Científico)

CASTRILLEJO, Andrés (Investigador)

ESTRAGÓ MÉROLA, Virginia Sandra (Co-Responsable Técnico-Científico)

LURAGHI LOPEZ, Lorena Elizabeth (Investigador)

MUÑOZ, Matias (Investigador)

ÁLVAREZ VAZ, Ramón (Investigador)

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y DE ADMINISTRACIÓN (Institución Proponente)

\\

PRESIDENCIA DE LA REPÚBLICA. CENTRO CEIBAL PARA EL APOYO A LA EDUCACIÓN DE LA NIÑEZ Y LA ADOLESCENCIA

\\ COMISIÓN HONORARIA PARA LA SALUD CARDIOVASCULAR \\

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FUNDACIÓN PARA EL APOYO A LA FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS

Resumen del proyecto

El avance de los algoritmos de aprendizaje automático ha posibilitado la aplicación de nuevos métodos con capacidad diagnóstica igual a su contraparte humana, permitiendo el alcance a una mayor cantidad de usuarios, superando las restricciones de recursos limitados, en menor tiempo y garantizando la reproducibilidad de los resultados.

Los algoritmos de aprendizaje automático son susceptibles a los datos con que se los entrena y sus resultados pueden variar si los datos a los que se los aplica no provienen de la misma población que se utilizó para entrenar los algoritmos. Ésta es una de las razones de relevancia para la generación de capacidades locales en la creación y evaluación de las nuevas técnicas, especialmente en el área de la salud donde importa tanto el resultado como la interpretación del método por el que se llegó al mismo.

La presente investigación tiene como propósito la generación de algoritmos de aprendizaje automático para la identificación de la patología cardíaca, fibrilación auricular, a partir de datos de la señal electrocardiográfica de una sola derivación con un dispositivo móvil de tecnología electrónica.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en el adulto, y su prevalencia aumenta con la edad.

Según el informe "Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study" de 2010 se estimó que en este año 33,5 millones de individuos presentaban FA, constituyendo aproximadamente el 0,5% de la población mundial. Su incidencia y prevalencia van en aumento. Esto puede explicarse en gran medida por el envejecimiento de la población y el aumento de la comorbilidad.

La FA es la primera causa de internación por arritmia cardíaca y existe evidencia de que se viene incrementando como causa de internación. Las múltiples internaciones generan deterioro en la calidad de vida en una población especialmente vulnerable, aumentando los costos en salud.

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Clínica / Sistemas Cardíaco y Cardiovascular / Electrocardiografía

Palabras clave: detección de arritmias / aprendizaje profundo / telemedicina /

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en el adulto. Según el informe "Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study" de 2010, se estimó que en este año 33,5 millones de individuos en el mundo presentaban FA, aproximadamente el 0,5% de la población mundial (Chugh, Havmoeller et al. 2014; Chugh, Roth et al. 2014). Su incidencia y prevalencia vienen en aumento. La FA aumenta el riesgo de muerte, provoca insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV), además de comprometer la calidad de vida de los pacientes. Su prevalencia y riesgos aumentan con la edad. La consecuencia más temida es el ACV. Estudios contemporáneos muestran que entre un 20% y 30% de los pacientes con ictus isquémico tienen un diagnóstico de FA antes, durante o después del evento inicial (Kishore et al. 2014). A nivel nacional, un estudio publicado en 2014 (Sandoya et al. 2014) reportó la prevalencia de FA analizando el electrocardiograma (ECG) de adultos mayores de 18 años usuarios de una institución de asistencia médica colectiva de Montevideo. Este estudio encontró una prevalencia global de FA de 2%, siendo infrecuente antes de los 60 años, alcanzando el 5,0% entre los 60 y 79 años y el 12,3% en los mayores de edad.

La FA puede cursar en forma asintomática y su primer registro diagnóstico puede realizarse en el contexto de un ACV. Se puede disminuir el riesgo de ACV con múltiples medidas dentro de las que se encuentra el tratamiento anticoagulante. Es por eso que es de fundamental importancia realizar el diagnóstico de esta arritmia que puede cursar sin síntomas, pero expone a quien la padece a un riesgo significativo de morbimortalidad.

Hacer cribado de FA es relevante desde el punto de vista clínico, epidemiológico y para la salud pública (Neubeck et al. 2017). Se pueden emplear distintas estrategias de tamizaje, oportunista con un registro único, o sistemática, con registros repetidos. Se han utilizado múltiples métodos como la toma de pulso, un ECG, el registro de dispositivos implantables (cardiodesfibriladores, marcapasos, etc.), aplicaciones para teléfonos celulares vinculadas o no a relojes inteligentes usando fotopleletismografía, parches o dispositivos para monitorización a distancia, entre una amplia variedad de opciones tecnológicas disponibles (Mairesse et al. 2017; Giebel y Gissel 2019; Reading Turchioe et al. 2020).

Existe acuerdo en que la FA detectada a través de tamizaje, con cualquiera de los métodos, no es una condición benigna. En estos pacientes es muy común la concomitancia de otros factores de riesgo para ACV, lo cual justifica la planificación de estrategias de cribado (Freedman et al. 2017; Zink et al. 2021; Freedman y Lowres 2015).

Contar con un método de detección que sea rápido, accesible, inocuo, de bajo costo y que pueda superar barreras geográficas, es especialmente relevante para la población de riesgo.

El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones es el registro gráfico de los potenciales eléctricos que genera el corazón y se considera el patrón oro para el diagnóstico de muchas enfermedades cardiovasculares entre las que se incluye la FA. Sin embargo, la utilidad del ECG no siempre requiere obtener un registro de 12 derivaciones, y es posible llegar al diagnóstico de muchas patologías (entre ellas la FA) con el registro de una sola derivación.

Para que se produzca la contracción cardíaca en forma sincrónica y ordenada, se requiere de un sistema de estimulación y conducción eléctrica que está compuesto por fibras especializadas a nivel del corazón.

El trazado de un ECG representa el voltaje de la actividad eléctrica del corazón en función del tiempo. El registro de un ciclo cardíaco normal se compone de una onda P (correspondiente a la activación auricular), un complejo QRS (correspondiente a la despolarización ventricular) y una onda T (que representa la repolarización ventricular). Es clínicamente relevante la medida del intervalo RR que es el tiempo que transcurre desde el inicio de una onda R hasta el inicio de la siguiente y que en un ritmo normal debe ser constante y su duración depende de la frecuencia cardíaca. También son clínicamente relevantes la medida del intervalo PR que se mide desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS, el intervalo QRS que incluye al conjunto de ondas que conforman el complejo QRS, y el intervalo QT que se mide desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T (Serra 2013; Chee y Seow 2007).

El reconocimiento de la FA en el ECG requiere las siguientes condiciones (Platonov y Corino 2018):

1. la presencia de intervalos RR irregulares,
2. la ausencia de onda P,
3. la presencia de deflexiones pequeñas e irregulares denominadas ondas f.

El ECG es un método no invasivo, simple, reproducible y económico que data de principios del siglo XX (Dijk y van Loon, 2006).

La realización de un ECG requiere contar con un electrocardiógrafo, equipo médico de tamaño considerable, con sus cables y electrodos, conexión a una fuente de energía eléctrica y/o batería, y la presencia de un médico entrenado en la interpretación del trazado del ECG. Esto no es posible de realizar a gran escala, especialmente en países en vías de desarrollo en los que la disponibilidad de médicos, centros de salud, y equipamiento médico generalmente son escasos.

Con el advenimiento de dispositivos digitales que permiten la monitorización de parámetros vitales, surge una alternativa costo-efectiva para la detección de arritmias.

Estudios recientes muestran una muy buena concordancia entre la interpretación por parte de cardiólogos de los resultados de un ECG de 12 derivaciones y la lectura de los registros generados por los nuevos dispositivos digitales. Sin embargo, los algoritmos de detección de FA disponibles para funcionar en conjunto con esta nueva tecnología no muestran un buen desempeño al ser utilizados como prueba de tamizaje, debido a que dejan un alto porcentaje de ECG sin clasificar, no asignándoles categoría de normal o de patológico.

Estas nuevas tecnologías fueron desarrolladas para uso individual, a demanda y con la posibilidad de rápido acceso a la revisión por parte de personal médico.

Guías de manejo clínico de FA recomiendan el uso de dispositivos para tamizaje de FA, también recomiendan que el diagnóstico del dispositivo debe ser corroborado por un cardiólogo.

Con el objetivo de generar algoritmos de aprendizaje automático para la detección de patologías cardíacas a partir de datos de la señal ECG de una sola derivación, se debe generar un banco de datos rigurosamente informados por cardiólogos.

Los datos utilizados en este estudio provienen de un conjunto de registros electrocardiográficos de una sola derivación. El dispositivo utilizado consiste en un sensor KardiaMobile de AliveCor® vinculado con una aplicación Kardia (AliveCor inc.) que se instala en smartphones. El sistema detecta una única derivación del ECG realizando registros de 30 segundos de duración y genera tres posibles diagnósticos automáticos, que son: normal, posible FA o sin clasificar.

Los datos se obtienen de los registros generados en dos instancias. Por un lado, se realizó un estudio para la validación del dispositivo (Estragó et al. 2021) y por otro lado un estudio de detección de FA a nivel país en ambiente no controlado utilizando el dispositivo ya validado por el equipo investigador. A partir de estos datos, el equipo investigador se propone crear algoritmos de aprendizaje automático que permitan clasificar los registros de ECG de una sola derivación de 30 segundos de duración generados por un dispositivo digital. La creación de algoritmos de clasificación supervisada requiere que los registros sean clasificados por cardiólogos. La etiqueta asignada por el cardiólogo será considerada

como la referencia con la cual comparar el rendimiento de los distintos algoritmos. Debido a la fundamental importancia del correcto etiquetado de los registros, se debió capacitar a tres cardiólogas y realizar el calibrado de sus diagnósticos para asegurar la equivalencia de las lecturas inter e intra observador. Además, los registros de difícil lectura o con mala calidad de trazado fueron revisados por una cardióloga con experiencia en lectura de ECG y/o un especialista en arritmias.

Los dispositivos digitales realizan el registro de los potenciales eléctricos que genera el corazón y devuelven los datos de las mediciones en un archivo de imagen. Este registro representa voltaje en función del tiempo. El dispositivo utilizado en este estudio devuelve los datos de la medición en un archivo PDF.

Utilizando la misma tecnología empleada en este estudio, Orchard et al. (2016) demostraron la factibilidad de la detección de FA a nivel comunitario, comprobando que es de fácil aplicación y aceptada por la población. En 2015, durante el período de vacunación antigripal en Sidney, Australia, en cinco consultorios de medicina general, se registró con el dispositivo AliveCor el ECG a 2476 pacientes mayores de 65 años. Cada registro fue revisado por dos cardiólogos. La sensibilidad del dispositivo para la detección de FA fue de 95% y la especificidad de 99%. Los trazados catalogados como “sin clasificar” (8,4%) se relacionaron en su mayoría a bradicardia o taquicardia sinusal.

El uso de técnicas de aprendizaje automático para la detección y la predicción de la FA ha generado en los últimos años un creciente interés. Los avances tecnológicos en computación e inteligencia artificial habilitan el desarrollo y la aplicación de algoritmos de aprendizaje automático que permiten analizar bases de datos cada vez más voluminosas y complejas. Estos datos incluyen señales electrocardiográficas, imágenes de ecocardiogramas sin procesar, secuencias del genoma y todo el contenido de los registros médicos electrónicos de un paciente (Siontis et al. 2020; Tseng y Noteworthy 2021). Los métodos de aprendizaje automático suelen clasificarse en supervisados, no supervisados, y por refuerzo. Con referencia al análisis de registros de ECG, el aprendizaje supervisado requiere que, al entrenar un algoritmo, cada registro tenga una etiqueta validada por un cardiólogo. Máquinas entrenadas en el diagnóstico de posible FA versus ritmo sinusal normal pueden ser utilizadas para clasificar nuevos registros sin etiqueta. Por otra parte, los métodos no supervisados buscan detectar relaciones en el ámbito del mismo conjunto de registros, sin requerir una etiqueta específica para entrenar. A modo de ejemplo, las técnicas de agrupamiento (clustering) permiten organizar los registros de ECG en subgrupos más pequeños, en los cuales los registros resulten más homogéneos y similares entre sí (Malley et al. 2011).

En las técnicas de aprendizaje por refuerzo, el algoritmo se comporta como un agente el cual toma decisiones en un entorno, buscando maximizar una futura recompensa, por ejemplo, un tratamiento farmacológico para una determinada arritmia cardíaca. Visto el objetivo de nuestra investigación, que consiste en generar algoritmos sensibles y específicos para la detección de la FA, emplearemos técnicas de agrupamiento para explorar las relaciones entre las mediciones de los registros de ECG, y una variedad de modelos de clasificación supervisada.

Los enfoques de aprendizaje automático, desde la perspectiva de su aplicación práctica en el diagnóstico de arritmias asistido por computadora, pueden agruparse en dos categorías, según requieran de la extracción de un conjunto de características a partir de la señal ECG sin procesar, o siendo utilizables directamente a partir de la señal ECG sin procesar (Rizwan et al 2021; Faust et al 2020). A esta segunda categoría pertenecen los métodos de aprendizaje profundo (deep learning), una rama de la inteligencia artificial que combina ciencias de la computación, estadística y teoría de la decisión, utilizando redes neuronales multicapa (Krittanawong et al. 2019). Varios modelos de aprendizaje profundo para la detección de FA emplearon el banco público de la competencia 2017 “PhysioNet/Computing in Cardiology (CinC)” (Clifford et al 2017), cuyos registros de ECG fueron adquiridos con el mismo dispositivo portátil empleado en nuestro estudio (Murat et al 2021). Numerosos modelos de aprendizaje estadístico basados en distintas clases de características extraídas de la señal ECG han sido desarrollados y aplicados para la detección de arritmias (Dinakarrao et al. 2019).

Los resultados esperados del estudio son:

- generar un banco nacional de datos de registros de ECG de una sola derivación de corta duración con su correspondiente análisis por parte de cardiólogos;
- generar algoritmos de clasificación automática de los registros de ECG, prestando especial atención en aquellos registros que las alternativas disponibles actualmente no logran clasificar.

Metodología/diseño del estudio

La aplicación de técnicas de modelización predictiva a datos biomédicos, en nuestro contexto registros de electrocardiogramas (ECG) de una derivación y de corta duración, requiere, en primer lugar, la obtención de datos relevantes para los objetivos de investigación planteados. Se describen a continuación los conjuntos de datos utilizados para lograr el objetivo principal de la presente investigación, que es generar algoritmos que utilicen los registros de ECG

obtenidos con un dispositivo móvil de tecnología electrónica (DMTE) para la detección confiable de la arritmia cardíaca denominada fibrilación auricular (FA) en un grupo de adultos mayores en Uruguay. A tal efecto, la colaboración entre la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular (CHSCV) y el Plan Ibirapitá posibilitó la realización de talleres en todo el país, en los cuales, entre otras actividades, centenares de personas participaron del estudio de detección de FA, que consistió en que cada persona apoyara simultáneamente dos dedos de la mano derecha y dos dedos de la mano izquierda sobre los dos electrodos del DMTE por un período de tiempo suficiente para disponer de un registro de 30 segundos de duración. Asimismo, cada persona que participó en dicho estudio recibió su diagnóstico validado por un cardiólogo.

Posteriormente, en el ámbito del presente proyecto de investigación, la información recabada a través de los talleres, ha sido analizada por parte de un equipo de cardiólogas quienes, para cada registro de ECG que les fue asignado, llenaron un formulario electrónico elaborado exclusivamente para el proyecto. Cabe destacar que el procedimiento de asignación de los registros de ECG al equipo de cardiólogas se realizó en base a un método de calibración estadística, diseñado de manera que la asignación de la etiqueta presencia/ausencia de FA a cada registro por parte de las cardiólogas no se viera influenciada por la posible variabilidad en el criterio de asignación entre las integrantes del equipo o por parte de una misma cardióloga. El resultado fundamental de esta etapa de la investigación, validada de manera estadística, es la creación de un Registro construido a nivel Nacional de ECG que refiere expresamente a los adultos mayores, en la cual a cada registro se asocia la etiqueta FA o No FA. Aun disponiendo de esta base nacional, se observa que las metodologías de clasificación predictiva tendrán mejor rendimiento en la medida que puedan utilizarse conjuntos de datos adecuados para las etapas de entrenamiento, validación y prueba de los modelos propuestos. En el transcurso del proyecto complementamos exitosamente el banco de datos nacional disponible con otras dos fuentes de información. En primer lugar, un banco de 114 registros de ECG de adultos mayores de Uruguay obtenido mediante un estudio utilizado para planear la realización de los talleres, que de aquí en adelante denominaremos banco de datos piloto, donde se dispone tanto de la etiqueta asignada por el DMTE como del diagnóstico realizado por expertos cardiólogos a partir del ECG de doce derivaciones, considerado el patrón oro para la detección de arritmias cardíacas. En segundo lugar, un conjunto de más de tres mil trescientos registros de ECG de una sola derivación de duración 30 segundos (frecuencia de muestreo 300 Hz) que seleccionamos a partir del banco público de entrenamiento internacional de 8528 registros (con duración de 9 a 60 segundos) constituido para la competencia 2017 “PhysioNet/Computing in Cardiology (CinC)” (Clifford et al. 2017, <https://physionet.org/content/challenge-2017/1.0.0/>).

El análisis de los datos de la competencia 2017 PhysioNet/CinC, recabados con el mismo DMTE utilizado para recabar los datos nacionales, impulsó que el equipo de investigación realizara numerosas combinaciones de enfoques clásicos de análisis de señales y de algoritmos de aprendizaje automático para la clasificación automática de registros de ECG, especialmente elaboradas para registros de una derivación y de corta duración. Varios de los trabajos analizados están disponibles tanto en (<https://physionet.org/files/challenge-2017/1.0.0/papers/index.html>) como en la colección “Focus on detection of arrhythmia and noise from cardiovascular data” de la revista “Physiological Measurement” (<https://iopscience.iop.org/journal/0967-3334/>).

En la fase de estudio de los datos, un primer logro del proyecto consistió en la propuesta e implementación de una secuencia de etapas de análisis de los ECG, que condujo a la formulación de un conjunto de características extraídas de la señal apto como insumo para los algoritmos de clasificación supervisada diseñados para la detección de la FA. En lo que refiere al análisis de la señal, nuestra propuesta se centró en la investigación de la respuesta ventricular, basándose en la determinación de los llamados intervalos RR. Conjuntamente a varias características asociadas a los intervalos RR y a sus diferencias primeras propuestas en la literatura (ver, por ejemplo, Christov et al. 2018), se generaron también nuevas variables para el proyecto.

A los efectos de la detección de los llamados picos R (para luego determinar los intervalos RR) que se caracterizan por su máxima amplitud en los complejos QRS, aplicamos distintas técnicas de preprocesamiento de la señal ECG (que se compone de varias ondas con distintas frecuencias que acontecen en distintos intervalos) y de eliminación del ruido. Aquí destacamos, por un lado, el empleo de la transformada wavelet discreta, que permite analizar la señal ECG en diferente resolución mediante su descomposición en varias bandas de frecuencias secuenciales (utilizando sistemas de funciones de normalización y funciones wavelet), y la implementación de un algoritmo de detección automática de los picos R (ver Sabherwal et al. 2017). Por el otro, utilizamos el algoritmo clásico de Pan y Tompkins (1985) que consiste primero en una etapa de preprocesamiento de la señal ECG, y luego en una etapa decisional que se basa en umbrales adaptativos. La etapa de preprocesamiento del algoritmo de Pan-Tompkins consiste en cuatro pasos esenciales. i) Filtrado pasa-banda, diseñado a partir de una clase especial de filtros digitales lineales que requieren sólo coeficientes enteros: se aplican secuencialmente un filtro pasa-abajo y un filtro pasa-alto para aislar la parte de la onda donde la energía QRS es

predominante, atenuando las bajas frecuencias características de las ondas P y T y la deriva de la línea base. ii) Filtro derivador: una técnica estándar de filtrado lineal para encontrar las pendientes más altas de la señal ECG que, normalmente, distinguen los complejos QRS de las otras ondas de la señal. iii) Transformación no lineal: se eleva al cuadrado la señal, convirtiéndola en positiva, y acentuando las frecuencias más altas en la misma, usualmente típicas del complejo QRS. iv) Integrador con ventana móvil para incluir una medida del ancho del complejo QRS en la señal procesada. Al igual que en la literatura propuesta, hemos elegido un ancho de la ventana móvil suficientemente largo para incluir la duración de complejos QRS que se extienden de manera anormal, pero lo suficientemente corto para excluir la onda T.

Otro logro del proyecto consistió en la propuesta e implementación de varios algoritmos de aprendizaje automático para la detección de la FA acorde a un esquema predictivo en el cual los conjuntos de entrenamiento y validación se obtienen a partir de una partición de los datos de la competencia 2017 PhysioNet/CinC, mientras que el banco de datos piloto es el conjunto de prueba. De esta manera, en un primer estudio sistemático del poder predictivo de varios algoritmos supervisados, se ha analizado el desempeño de cada algoritmo respecto al diagnóstico del DMTE y al diagnóstico de los cardiólogos (basado en el ECG de doce derivaciones). La elección de las técnicas predictivas respondió a los criterios de calibrar modelos de clasificación con elevada capacidad interpretativa desde el punto de vista biomédico, y que fuesen representativos de distintas clases de modelos (por ejemplo, modelos lineales y no lineales). El rendimiento de los modelos ha sido evaluado, en una primera fase, empleando esquemas de remuestreo reproducibles para la estimación de su capacidad predictiva en el conjunto de entrenamiento. De esta manera, se realizó una selección de modelos candidatos interpretables, cuyo desempeño, en una segunda fase, ha sido analizado para el banco de datos piloto y el banco de datos nacional, con respecto al resultado reportado por la aplicación del DMTE y al diagnóstico de los cardiólogos. Cabe recordar que, en nuestro problema de clasificación binaria, apuntamos a identificar modelos predictivos que no asignen etiqueta No FA a registros FA, y que en el caso de registros No FA logren maximizar la precisión de predicción.

Visto el desarrollo de la inteligencia artificial, en la cual los modelos computacionales conocidos como redes neuronales profundas juegan un rol relevante, en particular a través de sus aplicaciones a datos médicos para el diagnóstico asistido por computadora, finalizamos la etapa de exploración de modelos predictivos trabajando con dos arquitecturas de aprendizaje profundo.

Los modelos de aprendizaje profundo constan de múltiples capas de procesamiento, donde cada una puede aprender rasgos más específicos de los datos de entrada que son relevantes para realizar la tarea de clasificación predictiva. Se observa que estos modelos no requieren como datos de entrada un conjunto de características extraídas de la señal. Las arquitecturas de red de memoria larga a corto plazo (LSTM, Hochreiter y Schmidhuber 1997), particularmente utilizadas en el procesamiento de lenguaje natural, pueden admitir como datos de entrada las series temporales sin procesar de los registros ECG, así como funciones extraídas de los espectrogramas, por ejemplo, la frecuencia instantánea y la entropía espectral (ver Klosowski et al., 2020), lo cual permite mejorar el rendimiento de clasificación y también disminuir el tiempo de entrenamiento. La estructura básica de una LSTM consiste en un conjunto de subredes conectadas de forma recurrente, conocidos como bloques de memoria, diseñados para poder almacenar y permitir el acceso a la información durante largos períodos de tiempo, atenuando así uno de los problemas que debilita el entrenamiento de las redes neuronales recurrentes (RNN) basado en métodos de descenso estocástico de gradientes y de retropropagación, es decir el desvanecimiento o la explosión del gradiente que ocasiona la inestabilidad de la estimación de los parámetros del modelo.

Las arquitecturas de redes neuronales convolucionales (CNN, LeCun et al., 1998) son muy empleadas en el área del reconocimiento de patrones en procesamiento de imágenes. De hecho, las CNN emplean imágenes como datos de entrada, obtenidas con varios métodos de extracción de características, y han sido muy utilizadas para la clasificación de señales de ECG. En el trabajo de Hannun et al. (2019) se afirmó poder llegar con el aprendizaje profundo, CNN con 33 capas convolucionales seguida de una capa de salida con transformación no lineal de tipo softmax, a una precisión de diagnóstico "a nivel de cardiólogo" de 10 tipos distintos de arritmia más ritmo normal y ruido (12 clases) empleando registros de ECG obtenidos con el mismo DMTE utilizado en los talleres CHSCV-Plan Ibirapitá. En nuestro trabajo utilizamos espectrogramas, generados por medio de la transformada de Fourier a corto plazo. Las arquitecturas CNN se inspiran en la noción de "campo receptivo", la cual describe el enlace entre las actividades en pequeñas regiones del campo visual y la activación de pequeñas y bien definidas regiones del cerebro que procesan la información, y se componen principalmente de tres tipos de capas: convolucionales, de agrupación (pooling) y completamente conectadas.

En otra vertiente del proyecto, con el propósito de intentar organizar los registros de ECG en subgrupos homogéneos sin recurrir a la información del diagnóstico FA/No FA validado por expertos cardiólogos, hemos aplicado técnicas de

clasificación no supervisada. Una vez reducida la dimensión de cada ECG con un método de aproximación agregada por partes (PAA, promedios de valores de tramos de la señal que no se superponen), se ha calculado la matriz de disimilitudes de tipo Dynamic Time Warping (DTW) entre las señales reducidas, y se han aplicado dos algoritmos de agrupamiento (clustering), de tipo no jerárquico (PAM, partición alrededor de medoides) y un método jerárquico. Otros métodos de agrupamiento se basaron en la construcción de una matriz de distancias obtenida con la técnica de los bosques aleatorios a partir de un conjunto de características extraídas de los registros.

En la etapa final del proyecto se han aplicado una variedad de técnicas de clasificación supervisada interpretables, midiendo la importancia de las variables de predicción, asumiendo el banco de datos nacional como conjunto de prueba.

Resultados, análisis y discusión

En esta sección se describen los resultados que refieren a las cuatro áreas de actividad planteadas en el proyecto:

- i) clasificación no supervisada;
- ii) generación de la base de datos nacional;
- iii) clasificación supervisada;
- iv) creación de una interfaz web para la difusión de información general relevante sobre arritmias, con ejemplos de trazados, generada por los investigadores del proyecto.

i) Para realizar el entrenamiento y las pruebas iniciales tanto de los algoritmos de clasificación no supervisada como de los algoritmos de clasificación supervisada se partió del subconjunto de registros de 30 segundos de duración de Physionet, etiquetados como Normal o Fibrilación auricular, etiquetado que fue validado por expertos internacionales.

En las pruebas de clasificación no supervisada, como primer paso se exploraron distintas formas de normalización de los datos no encontrándose diferencias, por lo que se optó por la tipificación convencional centrando por la media y normalizando por la varianza.

En primera instancia, la construcción de conglomerados se realizó directamente sobre los registros de ECG sin otro preprocesamiento, obteniéndose la matriz de distancias entre registros, lo cual requiere tiempos computacionales muy elevados. Para solucionar esta dificultad se utilizó el método Piecewise Aggregate Approximation (PAA, Keogh et al. 2001) y el cálculo de la disimilitud DTW (Tziakouri et al. 2017; Raghavendra et al. 2011), considerada una de las más precisas medidas de disimilitud para series de tiempo. Luego, se emplearon métodos jerárquicos y no jerárquicos (Giordani et al.; Gan et al. 2020) para generar los agrupamientos, sin embargo, no se identificaron grupos claramente diferenciados.

Otros métodos de agrupamiento (clustering) se basaron en la construcción de una matriz de distancias obtenida con la técnica de los bosques aleatorios (Breiman 2001) a partir de un conjunto de características extraídas de los registros. En este caso obtuvimos conglomerados caracterizados por distintos tipos de registros no FA, y conglomerados a los que pertenecían tanto registros FA como no FA. Estos resultados, si bien no son concluyentes, pueden resultar útiles como paso previo a la clasificación supervisada, destacando la existencia de grupos de registros de ECG de mayor dificultad al momento de la clasificación. A modo de ejemplo, la solución obtenida con el algoritmo PAM (partición alrededor de medoides) con 4 grupos sobre 3332 registros de Physionet fue la siguiente:

Grupos

1 | 2 | 3 | 4

FA | 2 | 292 | 7 | 96

N | 1382 | 479 | 437 | 637

La tabla anterior evidencia la dificultad de llevar a cabo la tarea de clasificación predictiva del problema en estudio.

ii) Para la creación de un Registro construido a nivel Nacional de ECG informados por cardiólogos fue necesario:

- 1) La creación de un formulario clínico con valor epidemiológico, donde recabar los informes de los cardiólogos realizados sobre las imágenes de los trazados originales, obtenidos en los múltiples talleres realizados a largo del país en el marco del Plan Ibirapitá.
- 2) Se seleccionó una muestra de los registros disponibles que, una vez anonimizados, fueron asignados mediante un diseño experimental doble ciego a las expertas cardiólogas contratadas por el proyecto. Sucesivamente sus diagnósticos fueron analizados por el equipo estadístico para determinar variabilidad inter e intra analista, tomando como patrón oro del diagnóstico el informe realizado por un experto en arritmias de nivel internacional.
- 3) Una vez comprobado el nivel de homogeneidad de la capacidad diagnóstica de cada cardióloga por separado y en su conjunto, se procedió a informar todos los registros recolectados.
- 4) Para que cada informe realizado cuente con su correspondiente registro de valores numéricos asociados a la señal, se

utilizaron herramientas computacionales para la conversión de archivos PDF en archivos vectoriales SVG y extracción de textos y señal generados por la aplicación de Kardias™ de AliveCor®.

Este Registro construido a nivel Nacional y los programas asociados para el procesamiento quedan disponibles en un repositorio de acceso público desarrollado para el proyecto.

iii) A los efectos de generar un procedimiento automático de clasificación supervisada de los registros de ECG de los talleres hemos empleado métodos que difieren en el nivel de preprocesamiento de los registros. Un primer conjunto de algoritmos, pertenecientes al área del llamado "aprendizaje profundo", utiliza como dato de entrada las mismas series temporales de los registros sin preprocesamiento (los algoritmos correspondientes son del tipo redes neuronales recurrentes) o imágenes obtenidas a partir de cada registro (en este caso hemos considerado algoritmo del tipo redes neuronales convolucionales). A través del lenguaje de programación Python se entrenaron varios algoritmos de aprendizaje profundo que, a pesar del elevado costo computacional, no permitieron obtener una capacidad predictiva adecuada con el objetivo de disponer de una herramienta diagnóstica para el tamizaje de FA en la población de interés. Si bien se exploraron una variedad de arquitecturas de redes profundas, todas ellas sin requerir el preprocesamiento y la construcción de características a partir de la señal ECG, su desempeño indicó la necesidad de disponer de un mayor volumen de datos.

En segunda instancia exploramos un conjunto de técnicas de modelización predictiva basadas en algoritmos de aprendizaje estadístico (Kuhn y Johnson 2013; Hastie et al. 2009; James et al. 2021) las cuales requieren, previamente, la construcción de un conjunto de características extraídas de cada señal.

A partir de una implementación en el lenguaje de programación R (R Core Team 2021) del clásico algoritmo de Pan y Tompkins de detección de los picos R, hemos generado un conjunto de características basadas en los intervalos RR y sus primeras diferencias. De esta forma, entrenamos todos los algoritmos de aprendizaje estadístico utilizando un conjunto de 3332 registros de la competencia Physionet 2017 PhysioNet/CinC con 19 características seleccionadas para cada registro. Para valorar la capacidad predictiva de cada algoritmo se empleó un esquema de entrenamiento de tipo validación cruzada 10-fold repetido 5 veces (disponible en el paquete R 'caret', Kuhn 2020). Los valores de precisión predictiva obtenidos para todos los algoritmos empleados (ver Figuras 1-4 en el archivo adjunto "Figuras1-4_comparación_algoritmos_en_conjunto_de_entrenamiento.pdf") mostraron que, a partir de las 19 características seleccionadas, el problema de tamizaje poblacional de la arritmia fibrilación auricular puede ser solucionado.

Cabe destacar que se ha generado un conjunto de características en el cual se proponen también variables aún no consideradas en la literatura.

En lo que refiere a los intervalos RR (medidos en milisegundos (ms)) se han considerado medidas clásicas de posición (media, mediana) y dispersión (desvío estándar, desviación media absoluta), valores máximos y mínimos, el cociente mínimo/máximo, el cociente entre el desvío estándar y la media de los intervalos, el cociente entre la desviación media absoluta y la media, el cociente entre la media y la mediana, y el ritmo cardíaco medio.

En lo que refiere a las diferencias primeras de los intervalos RR, se han considerado el cociente entre la media de los valores absolutos de las diferencias primeras y la media de los intervalos RR, el cociente entre el desvío estándar de los valores absolutos de las diferencias primeras y la media de los intervalos RR, el cociente entre la desviación media absoluta de los valores absolutos de las diferencias primeras y la media de los intervalos RR, el cociente entre la raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias primeras y la media de los intervalos RR, el porcentaje de la media de las diferencias primeras con respecto a la media de los intervalos RR, la proporción de intervalos que difieren más de 50 ms del intervalo precedente, el cociente entre el menor semieje y el mayor semieje del elipse ajustado al gráfico de Poincaré (Brennan et al. 2001; Park et al. 2009; Faust et al. 2012; Golinska 2013).

Por otra parte, se construyeron las siguientes nuevas variables:

media de los intervalos RR que tienen una duración mayor al percentil 90, media de los intervalos RR comprendidos entre el percentil 50 y el percentil 80, y la diferencia de las dos medias anteriores.

A partir de las variables generadas se entrenaron diferentes algoritmos, dentro de los que se encuentran nueve algoritmos compuestos por modelos llamados de bloque simple que son:

Máquinas de Soporte Vectorial con núcleo lineal (SVML) y con función de base radial (SVM) (Cortes y Vapnik 1995; Chang y Lin 2011; 'kernlab', Karatzoglou et al. 2004);

Análisis Discriminante Lineal (LDA) y Análisis Discriminante Cuadrático (QDA) ('MASS', Venables y Ripley 2002), Análisis Discriminante Regularizado (RDA) (Friedman 1989; 'klaR', Weihs et al. 2005);

Modelos Lineales Generalizados con penalización (GMLNET) ('glmnet', Friedman et al. 2010) y regresión logística (LG) (McCullagh y Nelder 1989; Hastie y Pregibon 1992);

K-Vecinos más cercanos (KNN) (Ripley 1996; Venables y Ripley 2002);
Árboles de regresión y clasificación (CART) (Breiman et al. 1984; 'rpart', Therneau y Atkinson 2019).

Cinco algoritmos basados en métodos de conjunto, consistentes en la agregación de modelos de bloque simple:
Bosques Aleatorios (RF) ('randomForest', Liaw y Wiener 2002);
Árboles de clasificación con agregación mediante bootstrap (BAG) (Breiman 1996; 'ipred', Peters y Hothorn 2019);
Árboles de clasificación con agregación mediante boosting (ADA) ('ada', Culp et al. 2006; Culp et al. 2016);
Técnica de agregación boosting con gradiente estocástico (GBM) (Friedman 2001; Friedman 2002; 'gbm', Greenwell et al. 2020);
Árboles de clasificación generados mediante una versión más avanzada del algoritmo de J. Ross Quinlan C4.5 que, en particular, incorpora la técnica de agregación boosting (C5.0) (Quinlan 1993; 'C50', Kuhn y Quinlan 2021);
y un algoritmo de clasificación basado en una generalización de LDA
Análisis Discriminante Flexible (FDA) (Hastie et al. 1994; 'mda', Hastie et al. 2020).

De los algoritmos anteriores, los de mejor rendimiento para el problema en estudio (aquellos que minimizan los falsos negativos, o sea que un verdadero registro de FA sea clasificado como Normal) son: FDA, RF, ADA y BAG. Estas técnicas identificaron correctamente todos los registros informados como FA por los cardiólogos, presentando leves variaciones en la cantidad de falsos positivos (ver Tabla 1 en el archivo adjunto "Tablas1-2_fda_rf_ada_bag.pdf").

Cuando se compara el rendimiento de estos algoritmos con los resultados automáticos de la aplicación del DMTE, se observa que los nuevos algoritmos generados logran la correcta clasificación de la mayoría de los registros "Sin clasificar", donde ADA y FDA solo clasifican incorrectamente 7 de los 58 registros "Sin clasificar" (ver Tabla 2 en el archivo adjunto "Tablas1-2_fda_rf_ada_bag.pdf").

La Tabla 3 en el archivo adjunto "Tabla3_importancia_variables.pdf" resume la cuantificación de la importancia de las características empleadas en la modelización predictiva.

iv) Finalmente, información relevante sobre el proyecto está siendo sistemáticamente divulgada a través de la página web (www.iafa.uy).

Conclusiones y recomendaciones

Este proyecto dio lugar a la generación de capacidades y herramientas nacionales para la realización de tamizaje de FA a nivel nacional. Se conformó un equipo de cardiólogas capacitadas para el etiquetado de registros de ECG. Se realizó el calibrado de sus diagnósticos para asegurar la equivalencia de las lecturas inter e intra observador, una tarea que difiere de la práctica clínica habitual para informar registros de ECG. Se generó un Registro construido a nivel Nacional con datos electrocardiográficos etiquetados y con características descriptivas de cada uno de los trazados, siendo único antecedente a nivel nacional. La importancia de esta base radica en la poca disponibilidad a nivel nacional e internacional de datos biomédicos correctamente etiquetados con un nivel de descripción minucioso que permite futuros desarrollos de algoritmos y que podría utilizarse como referencia para próximas investigaciones.

Los algoritmos fueron testeados sobre la población nacional en la que tiene relevancia clínico epidemiológica realizar tamizaje de FA. Una fuente de error ya reportada es aplicar algoritmos de aprendizaje automático a una población para la cual éstos no fueron entrenados ni validados.

Se exploraron fortalezas y debilidades de los algoritmos para la detección de FA. La construcción de estos algoritmos permite entender el funcionamiento de los mismos y cómo se llega al diagnóstico final, aspecto muy importante en Medicina. La capacidad de poder interpretar los mecanismos intrínsecos de los algoritmos para ofrecernos un resultado, genera una fuente de conocimiento con posibilidad de desarrollo futuro, además de encontrar posibles causas por las que el algoritmo llega al diagnóstico.

Respecto a las técnicas empleadas para la clasificación de registros, se pudo concluir que los algoritmos de aprendizaje profundo con las arquitecturas consideradas no mostraron un buen desempeño. Una mayor cantidad de datos podría resultar en una mejora de la capacidad de clasificación de estos algoritmos.

Por otra parte, las técnicas de aprendizaje estadístico aplicadas a un conjunto de características extraídas de la señal ECG sin procesar mostraron un mejor desempeño. Las características que se construyeron se basaron en la definición clínica de FA de ritmo irregularmente irregular. De ellas, las de mayor importancia para la clasificación en FA y no FA

fueron aquellas que capturaron la irregularidad de los intervalos RR y sus primeras diferencias.

En virtud de las herramientas desarrolladas para el análisis de la señal ECG, en el futuro será posible incorporar nuevas características extraídas de la señal, identificando otros patrones electrocardiográficos disponibles en la base de datos generada.

El objetivo de realizar un test de tamizaje es lograr un diagnóstico precoz y así reducir la aparición de complicaciones, lo cual cobra especial relevancia cuando el diagnóstico que se intenta realizar es lo suficientemente prevalente o tiene un impacto significativo en términos de Salud Pública. En este sentido la creación de algoritmos sensibles y específicos para la detección de FA cumple con estas premisas, dado que realizar diagnóstico precoz de FA permite, mediante un tratamiento apropiado, prevenir sus devastadoras complicaciones, fundamentalmente el ACV. Las técnicas desarrolladas en este estudio tienen la fortaleza de no presentar falsos negativos, es decir, no devolver un resultado normal a una persona enferma.

La aplicación de DMTE para la detección de FA supera las barreras de distancia y tiempo que genera realizar un diagnóstico médico basado en una técnica más compleja que necesita de la participación de personal de salud especializado para su aplicación. En nuestro caso el test fue realizado por personal no especializado capacitado previamente para la utilización del dispositivo.

El trabajo realizado construye la estructura para desarrollar tamizaje de FA y sienta las bases para un estudio de prevalencia de FA en población mayor de 65 años. La aplicación del test debe estar dirigida al grupo de individuos en riesgo de presentar la patología en estudio. Es por eso que se seleccionó una población de adultos mayores beneficiarios del Plan Ibirapitá, dando accesibilidad a la telemedicina a un sector de la población generalmente relegado frente a este tipo de tecnología.

No hay ningún estudio a nivel nacional que reporte la prevalencia de FA en Uruguay, siendo ésta una patología relevante por generar gran carga de mortalidad y discapacidad en la población.

Referencias bibliográficas

- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E.J., Gillum R.F., et al.: Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*, 129(8), 837-847 (2014). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
- Chugh S.S., Roth G.A., Gillum R.F., Mensah G.A.: Global Burden of Atrial Fibrillation in Developed and Developing Nations. *Global Heart*, 9(1), 113-119 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.004>
- Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K.R., Tyrrell P.J., Smith C.J.: Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 45(2), 520-526 (2014). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003433>
- Sandoya E., Aguilar, M. del P., Vázquez H.: Prevalencia de la fibrilación auricular en la población adulta de Montevideo. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 29(2), 187-191 (2014). ISSN: 0797-0048. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=479747281006>
- Neubeck L., Orchard J., Lowres N., Freedman B.: To Screen or Not to Screen? Examining the Arguments Against Screening for Atrial Fibrillation. *Heart, Lung and Circulation*, 26(9), 880-886 (2017). In Haqqani H.M., Chan K.H., Gregory A.T., Dennis A.R. (eds.) Special Issue: Atrial Fibrillation - State of the Art in 2017 - Shifting Paradigms in Pathogenesis, Diagnosis, Treatment and Prevention. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.118>
- Mairesse G.H., Moran P., Van Gelder I.C., Elsner C., Rosenqvist M., Mant J., et al.: Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *EP Europace*, 19(10), 1589-1623 (2017). <https://doi.org/10.1093/europace/eux177>
- Giebel G.D., Gissel C.: Accuracy of mHealth Devices for Atrial Fibrillation Screening: Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth*, 7(6), e13641 (2019). <https://doi.org/10.2196/13641>
- Reading Turchioe M., Jimenez V., Isaac S., Alshalabi M., Slotwiner D., Masterson Creber R.: Review of mobile applications for the detection and management of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 02, 1(1), 35-43 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.02.005>
- Freedman B., Camm J., Calkins H., Healey J.S., Rosenqvist M., Wang J., et al.: Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*, 135(19), 1851-1867 (2017). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693>
- Zink M.D., Mischke K.G., Keszei A.P., Rummey C., Freedman B., Neumann G., et al.: Screen-detected atrial fibrillation predicts mortality in elderly subjects. *EP Europace*, 23(1), 29-38 (2021). <https://doi.org/10.1093/europace/euaa190>
- Freedman B., Lowres N.: Asymptomatic Atrial Fibrillation: The Case for Screening to Prevent Stroke. *JAMA*, 314(18), 1911-1912 (2015). <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9846>
- Serra C.M.J.: *El Electrocardiograma en la Práctica Médica*, segunda edición, editorial Atlante (2013). ISBN: 9509539155
- Chee J., Seow S.-C.: The Electrocardiogram. In: Acharya U.R., Suri J.S., Spaan J.A.E., Krishnan S.M. (eds) *Advances in Cardiac Signal Processing*, 1-53. Springer, Berlin, Heidelberg (2007). https://doi.org/10.1007/978-3-540-36675-1_1
- Platonov P.G., Corino V.D.A.: A Clinical Perspective on Atrial Fibrillation. In: Sörnmo L. (eds) *Atrial Fibrillation from an Engineering Perspective*. Series in BioEngineering. Springer, Cham (2018). https://doi.org/10.1007/978-3-319-68515-1_1

Dijk J., van Loon B.: Scanning Our Past from the Netherlands: The Electrocardiogram Centennial: Willem Einthoven (1860-1927). *Proceedings of the IEEE*, 94(12), 2182-2185 (2006). <https://doi.org/10.1109/JPROC.2006.886022>

Estragó V., Muñoz, M., Álvarez-Vaz R., Reyes, X., Reyes, W.: Utilización de un dispositivo móvil de tecnología electrónica para tamizaje de fibrilación auricular. Estudio piloto. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 36(2), e201 (2021). <http://dx.doi.org/10.29277/cardio.36.2.7>

Orchard J., Lowres N., Freedman B., Ladak L., Lee, W., Zwar N., et al.: Screening for atrial fibrillation during influenza vaccinations by primary care nurses using a smartphone electrocardiograph (iECG): A feasibility study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(2S), 13-20 (2016). <https://doi.org/10.1177/2047487316670255>

Siontis K.C., Yao X., Pirruccello J.P., Philippakis A.A., Noseworthy P.A.: How Will Machine Learning Inform the Clinical Care of Atrial Fibrillation? *Circulation Research*, 127(1), 155-169 (2020). <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316401>

Tseng A.S., Noseworthy P.A.: Prediction of Atrial Fibrillation Using Machine Learning: A Review. *Frontiers in Physiology* 12, 752317 (2021). <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.752317>

Malley J.D., Malley K.G., Pajevic S.: *Statistical Learning for Biomedical Data*. Cambridge University Press (2011). <https://doi.org/10.1017/CBO9780511975820>

Rizwan A., Zoha A., Mabrouk I.B., Sabbour H.M., Al-Sumaiti A.S., Alomainy A., Imran M.A., Abbasi Q.H.: A Review on the State of the Art in Atrial Fibrillation Detection Enabled by Machine Learning. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 14, 219-239 (2021). <https://doi.org/10.1109/RBME.2020.2976507>

Faust O., Ciaccio E.J., Acharya U.R.: A Review of Atrial Fibrillation Detection Methods as a Service. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17, 3093 (2020). <https://doi.org/10.3390/ijerph17093093>

Krittanawong C., Johnson K.W., Rosenson R.S., Wang Z., Aydar M., Baber U., Min J.K., Tang W., Halperin J.L., Narayan, S.M.: Deep learning for cardiovascular medicine: a practical primer. *European Heart Journal* 40(25), 2058-2073 (2019). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz056>

Clifford G.D., Liu C., Moody B., Lehman L.H., Silva I., Li Q., Johnson A.E., Mark R.G.: AF Classification from a Short Single Lead ECG Recording: the PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2017. *Computing in Cardiology*, 44 (2017). <https://doi.org/10.22489/CinC.2017.065-469>

Murat F., Sadak F., Yildirim O., Talo M., Murat E., Karabatak M., Demir Y., Tan R.-S., Acharya U.R.: Review of Deep Learning-Based Atrial Fibrillation Detection Studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18, 11302 (2021). <https://doi.org/10.3390/ijerph182111302>

Dinakarrao, S.M.P., Jantsch, A., Shafique, M.: Computer-Aided Arrhythmia Diagnosis with Bio-Signal Processing: A Survey of Trends and Techniques. *ACM Computing Surveys*, 52(2), 23 (2019). <https://doi.org/10.1145/3297711>

Christov I., Krasteva V., Simova I., Neycheva T., Schmid R.: Ranking of the most reliable beat morphology and heart rate variability features for the detection of atrial fibrillation in short single-lead ECG. *Physiological Measurement*, 39(9), 094995 (2018). <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aad9f0>

Sabherwal P., Agrawal M., Singh L.: Automatic Detection of the R Peaks in Single-Lead ECG Signal. *Circuits, Systems, and Signal Processing*, 36(11), 4637-4652 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00034-017-0537-2>

Pan J., Tompkins W.J.: A Real-Time QRS Detection Algorithm. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-32(3), 230-236 (1985). <https://doi.org/10.1109/TBME.1985.325532>

Hochreiter S., Schmidhuber J.: Long Short-Term Memory. *Neural Computation*, 9(8), 1735-1780 (1997). <https://doi.org/10.1162/neco.1997.9.8.1735>

Kłosowski G., Rymarczyk T., Wójcik D., Skowron S., Cieplak T., Adamkiewicz P.: The Use of Time-Frequency Moments as Inputs of LSTM Network for ECG Signal Classification. *Electronics*, 9(9), 1452 (2020). <https://doi.org/10.3390/electronics9091452>

LeCun Y., Bottou L., Bengio Y., Haffner P.: Gradient-Based Learning Applied to Document Recognition. *Proceedings of the IEEE*, 86(11), 2278-2324 (1998). <https://doi.org/10.1109/5.726791>

Hannun A.Y., Rajpurkar P., Haghpanahi M., Tison G.H., Bourn C., Turakhia M.P., Ng. A.Y.: Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nature Medicine*, 25, 65-69 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0268-3>

Keogh E., Chakrabarti K., Pazzani, M., Mehrotra S.: Dimensionality Reduction for Fast Similarity Search in Large Time Series Databases. *Knowledge and Information Systems*, 3(3), 263-286 (2001). <https://doi.org/10.1007/PL00011669>

Tziakouri M., Pitris C., Orphanidou C.: Classification of AF and Other Arrhythmias from a Short Segment of ECG Using Dynamic Time Warping. *Computing in Cardiology*, 44 (2017). <https://doi.org/10.22489/CinC.2017.348-295>

Raghavendra B.S., Bera D., Bopardikar A.S., Narayanan R.: Cardiac arrhythmia detection using dynamic time warping of ECG beats in e-healthcare systems. 2011 IEEE International Symposium on a World of Wireless, Mobile and Multimedia Networks, (2011). <https://doi.org/10.1109/WoWMoM.2011.5986196>

Giordani P., Ferraro M.B., Martella F.: *An Introduction to Clustering with R*. Springer, Singapore (2020). <https://doi.org/10.1007/978-981-13-0553-5>

Gan G., Ma C., Wu J.: *Data Clustering: Theory, Algorithms, and Applications, Second Edition*. Society for Industrial and Applied Mathematics (2020). <https://doi.org/10.1137/1.9781611976335>

Breiman L.: Random Forests. *Machine Learning*, 45(1), 5-32 (2001). <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>

Kuhn M., Johnson K.: *Applied Predictive Modeling*. Springer, New York (2013). Corregido en la quinta edición de 2016. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6849-3>

Hastie T.J., Tibshirani R., Friedman J.H.: *The Elements of Statistical Learning. Data Mining, Inference, and Prediction, Second Edition*. Springer, New York, 2009. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-84858-7>

James G., Witten D., Hastie T.J., Tibshirani R.: *An Introduction to Statistical Learning with Applications in R, Second Edition*. Springer, New York, 2021. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1418-1>

R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2021.

Kuhn M.: caret: Classification and Regression Training. R package version 6.0-86 (2020). <https://CRAN.R-project.org/package=caret>

Brennan M., Palaniswami M., Kamen P.: Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48(11), 1342-1347 (2001). <https://doi.org/10.1109/10.959330>

Park J., Lee S., Jeon M.: Atrial fibrillation detection by heart rate variability in Poincaré plot. *BioMedical Engineering OnLine* 8, 38 (2009). <https://doi.org/10.1186/1475-925X-8-38>

Faust O., Acharya U.R., Molinari F., Chattopadhyay S., Tamura, T.: Linear and non-linear analysis of cardiac health in diabetic subjects. *Biomedical Signal Processing and Control*, 7(3), 295-302 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2011.06.002>

Golinska A.K.: Poincaré Plots in Analysis of Selected Biomedical Signals. *Studies in Logic, Grammar and Rethoric*, 35(1), 117-127 (2013). <https://doi.org/10.2478/slgr-2013-0031>

Cortes C., Vapnik V.: Support-Vector Networks. *Machine Learning*, 20(3), 273-297 (1995). <https://doi.org/10.1007/BF00994018>

Chang C.-C., Lin C.-J.: LIBSVM: A library for support vector machines. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, 2(3), 27 (2011). <https://doi.org/10.1145/1961189.1961199>
Software disponible en <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm>

Karatzoglou A., Smola A., Hornik K., Zeileis A.: kernlab - An S4 Package for Kernel Methods in R. *Journal of Statistical Software*, 11(9), 1-20 (2004). <https://doi.org/10.18637/jss.v011.i09>

Venables W.N., Ripley B.D.: *Modern Applied Statistics with S*, Fourth Edition. Springer, New York (2002). <https://doi.org/10.1007/978-0-387-21706-2>

Friedman J.H.: Regularized Discriminant Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 84, 165-175 (1989). <https://doi.org/10.2307/228986>

Weihls C., Ligges U., Luebke K., Raabe N.: klaR Analyzing German Business Cycles. In: Baier D., Decker R., Schmidt-Thieme L. (eds) *Data Analysis and Decision Support. Studies in Classification, Data Analysis, and Knowledge Organization*, 335-343. Springer, Berlin, Heidelberg (2005). https://doi.org/10.1007/3-540-28397-8_36

Friedman J.H., Hastie T.J., Tibshirani R.: Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. *Journal of Statistical Software*, 33(1), 1-22 (2010). <https://doi.org/10.18637/jss.v033.i01>

McCullagh P., Nelder J.A.: *Generalized Linear Models*, Second Edition. Monographs on Statistics and Applied Probability, 37. Chapman and Hall/CRC (1989). <https://doi.org/10.1201/9780203753736>

Hastie T.J., Pregibon D.: *Generalized Linear Models*. In: Chambers J.M., Hastie T.J. (eds) *Statistical Models in S*, 195-247. Routledge, Boca Raton (1992). <https://doi.org/10.1201/9780203738535-6>

Ripley B.D.: *Pattern Recognition and Neural Networks*. Cambridge University Press (1996). <https://doi.org/10.1017/CBO9780511812651>

Breiman L., Friedman J.H., Olshen R.A., Stone, C.J.: *Classification and Regression Trees*. Routledge, Boca Raton (1984). <https://doi.org/10.1201/9781315139470>

Therneau T., Atkinson B.: rpart: Recursive Partitioning and Regression Trees. R package version 4.1-15 (2019). <https://CRAN.R-project.org/package=rpart>

Liaw A., Wiener M.: Classification and Regression by randomForest. *R News* 2(3), 18-22 (2002). https://CRAN.R-project.org/doc/Rnews/Rnews_2002-3.pdf

Breiman L.: Bagging Predictors. *Machine Learning*, 24(2), 123-140 (1996). <https://doi.org/10.1007/BF00058655>

Peters A., Hothorn T.: ipred: Improved Predictors. R package version 0.9-9 (2019). <https://CRAN.R-project.org/package=ipred>

Culp M., Johnson K., Michailides G.: ada: An R Package for Stochastic Boosting. *Journal of Statistical Software*, 17(2), 1-27 (2006). <https://doi.org/10.18637/jss.v017.i02>

Culp M., Johnson K., Michailidis G.: ada: The R Package Ada for Stochastic Boosting. R package version 2.0-5 (2016). <https://CRAN.R-project.org/package=ada>

Friedman J.H.: Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine. *Annals of Statistics*, 29(5), 1189-1232 (2001). <https://doi.org/10.1214/aos/1013203451>

Friedman J.H.: Stochastic Gradient Boosting. *Computational Statistics and Data Analysis*, 38(4), 367-378 (2002). [https://doi.org/10.1016/S0167-9473\(01\)00065-2](https://doi.org/10.1016/S0167-9473(01)00065-2)

Greenwell B., Boehmke B., Cunningham J., GBM Developers: gbm: Generalized Boosted Regression Models. R package version 2.1.8 (2020). <https://CRAN.R-project.org/package=gbm>

Quinlan J.R.: C4.5: Programs for Machine Learning. Morgan Kaufmann Publishers (1993). <https://doi.org/10.1016/C2009-0-27846-9>

Kuhn M., Quinlan J.R.: C50: C5.0 Decision Trees and Rule-Based Models. R package version 0.1.5 (2021). <https://CRAN.R-project.org/package=C50>

Hastie, T.J., Tibshirani R., Buja A.: Flexible Discriminant Analysis by Optimal Scoring. *Journal of the American Statistical Association*, 89, 1255-1270 (1994). <https://doi.org/10.1080/01621459.1994.10476866>

Hastie T.J., Tibshirani R.: programa S original. Leisch F., Hornik K., Ripley B.D.: adaptación original en R. Narasimhan B. ha contribuido a la actualización del código. mda: Mixture and Flexible Discriminant Analysis. R package version 0.5-2 (2020). <https://CRAN.R-project.org/package=mda>

Licenciamiento

Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. (CC BY-NC-SA)