



Universidad de Oviedo
UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO
CIENCIAS DE LA SALUD
Órganos de los sentidos y sistema nervioso periférico

Tesis Doctoral

ANATOMIA CLÍNICA DE LAS ARTERIAS
CORONARIAS EN LA POBLACION CHILENA A
PARTIR DE ANGIOGRAFIAS.
Normalidad y Variabilidad

Francisco Javier Pérez Rojas

Oviedo 2023

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO

CIENCIAS DE LA SALUD

Órganos de los sentidos y sistema nervioso periférico

Tesis Doctoral

ANATOMIA CLÍNICA DE LAS ARTERIAS
CORONARIAS EN LA POBLACION CHILENA A
PARTIR DE ANGIOGRAFIAS.

Normalidad y Variabilidad

Francisco Javier Pérez Rojas

Director

Dr. José A. Vega Álvarez

Oviedo 2023



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis Doctoral	
Español: ANATOMIA CLÍNICA DE LAS ARTERIAS CORONARIAS EN LA POBLACION CHILENA A PARTIR DE ANGIOGRAFIAS. Normalidad y Variabilidad	Inglés: CLINICAL ANATOMY OF THE CORONARY ARTERIES IN THE CHILEAN POPULATION FROM ANGIOGRAPHIES. Normality and Variability
2.- Autor	
Nombre: Francisco Javier Pérez Rojas	
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

RESUMEN

Se realizaron tres estudios relacionados con la anatomía y condiciones de las arterias coronarias en pacientes sometidos a angiografía coronaria. El primer estudio evaluó el diámetro, longitud y distribución anatómica de las arterias coronarias en sujetos chilenos sin lesiones angiográficas aparentes. Se observaron diferencias en los diámetros y longitudes según el sexo, edad y dominancia arterial. Además, se encontraron casos de tortuosidad arterial en algunos sujetos.

En el segundo estudio, se informó un caso de un hombre de 68 años con una arteria coronaria izquierda de origen atípico, lo cual generó sospechas de cardiopatía coronaria. Se confirmó el origen atípico y el trayecto interarterial mediante angiografía coronaria y tomografía computarizada. Se observaron hallazgos como un ostium separado y estenosis en el tronco coronario izquierdo.

En el tercer estudio, se utilizó aprendizaje profundo y redes neuronales convolucionales para clasificar la tortuosidad de las arterias coronarias en angiografías. El modelo desarrollado mostró un rendimiento satisfactorio, con una precisión del 87% y un área bajo la curva de 0,96 en la detección de tortuosidad arterial. Se concluyó que las redes neuronales convolucionales son comparables a los expertos radiólogos en la detección de la tortuosidad arterial.

Estos estudios resaltan la importancia del conocimiento detallado de la anatomía y condiciones de las arterias coronarias en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cardíacas, así como el potencial de las técnicas de inteligencia artificial en la detección automática de condiciones como la tortuosidad arterial.

RESUMEN (en Inglés)

Three studies related to the anatomy and conditions of the coronary arteries in patients undergoing coronary angiography were performed. The first study evaluated the diameter, length, and anatomical distribution of coronary arteries in Chilean subjects without apparent angiographic lesions. Differences in diameters and lengths were observed according to sex, age and arterial dominance. In addition, cases of arterial tortuosity were found in some subjects.

In the second study, a case of a 68-year-old man with a left coronary artery of atypical origin was reported, raising suspicion of coronary heart disease. The atypical origin and the interarterial course were confirmed by coronary angiography and computed tomography. Findings such as a separated ostium and stenosis in the left main coronary artery were observed.

In the third study, deep learning and convolutional neural networks were used to classify coronary artery tortuosity on angiograms. The developed model showed satisfactory performance, with an accuracy of 87% and an area under the curve of 0.96 in the detection of arterial tortuosity. It was concluded that convolutional neural networks are comparable to expert radiologists in the detection of arterial tortuosity.

These studies highlight the importance of detailed knowledge of the anatomy and conditions of the coronary arteries in the diagnosis and treatment of heart disease, as well as the potential of artificial intelligence techniques in the automatic detection of conditions such as arterial tortuosity.

DEDICATORIA

Queridos Rosario y Augusto,

Esta tesis doctoral está dedicada a ustedes, mis amados hijos. Han sido mi inspiración y motivación durante todo este largo camino, y me han impulsado a superar cada obstáculo.

Agradezco su paciencia y comprensión, porque mi tiempo a veces debía ser dedicado a esta labor académica. Han sido un gran apoyo, brindándome su amor incondicional.

Espero que esta tesis sea un ejemplo para ustedes de que con esfuerzo y perseverancia se pueden lograr grandes cosas. Deseo que siempre tengan la determinación de alcanzar sus metas y de nunca rendirse ante los desafíos.

Quiero agradecerles por ser la luz de mi vida y por darme la fuerza para seguir adelante. Esta tesis es una pequeña muestra de mi amor y gratitud hacia ustedes.

Con todo el amor,

Su Papá

Querida familia,

Con todo mi amor y gratitud, quiero dedicarles esta tesis. Han sido mi mayor apoyo durante todo este tiempo, desde el inicio hasta el final. Gracias por su paciencia, comprensión y ánimo constante.

Agradezco en especial a mis padres, quienes me han enseñado el valor de la disciplina y el esfuerzo. Gracias por inculcarme la importancia de la educación y por apoyarme en cada paso de este largo camino.

A mis hermanos, por ser mi compañía y por siempre estar dispuestos a ayudarme en todo lo que necesitaba. Sus palabras de aliento me han dado fuerza para seguir adelante siempre.

A mi abuela Ana que me inculcó el amor y valor de Dios, por sus oraciones y por creer en mí. Sé que siempre estuvo pendiente de mis logros y este es uno de los más importantes.

Finalmente, a mi Esposa, por su comprensión, apoyo y motivación constante. Sin duda ha valido la pena el tiempo juntos y este es una prueba de ello. Gracias por entender mis ausencias y por acompañarme en cada paso.

A todos ustedes, gracias por ser mi familia. Este logro también es suyo y lo comparto con ustedes con todo mi amor y agradecimiento.

Con cariño,

Fran

AGRADECIMIENTOS

Estimado José Antonio Vega,

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento por su dedicación y orientación como mi director de tesis. Su apoyo, conocimiento y experiencia han sido fundamentales para la realización de este trabajo.

Desde el inicio, su visión y consejos han sido valiosos en la definición del enfoque de la investigación. Su capacidad para motivarme, brindar retroalimentación, mantenerme enfocado en el objetivo y confiar en mí y mis habilidades han sido fundamental para el éxito de esta tesis.

Además, su compromiso y disponibilidad para responder a mis dudas y preguntas en cada etapa del proceso me han permitido avanzar de manera efectiva y lograr los resultados esperados.

Gracias por ser mi mentor .

Quisiera expresar mi gratitud hacia el Dr. Patricio Maragaño Lizama, quien desafortunadamente acaba de dejar este mundo. Su inquebrantable apoyo y orientación fueron fundamentales en el arduo camino de mi tesis doctoral. Su sabiduría, dedicación y compromiso fueron claves en mi camino académico. Su pérdida es incalculable, pero su legado perdurará en cada línea de esta tesis. Agradezco profundamente su inestimable contribución a mi crecimiento como investigador y persona. Descanse en paz, Dr. Maragaño, su influencia perdurará en mi trabajo y, corazón.

También deseo extender mi gratitud a las destacadas investigadoras Miriam Cobo y Lara Lloret por su invaluable contribución a mi tesis doctoral. Su dedicación, orientación y vasto conocimiento fueron fundamentales para el éxito de este trabajo.

Por último, quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Grupo de Investigación Acreditado SINPOS del Departamento de Morfología y Biología Celular de la Universidad de Oviedo. Su apoyo incondicional y el ambiente colaborativo que han cultivado fueron cruciales para llevar a cabo esta investigación de manera efectiva.

ÍNDICE

Documentos administrativos

Dedicatoria

Agradecimientos

1. Introducción, 45

2. Hipótesis y objetivos, 63

3. Resultados, 67

3.1. Publicación 1, 69

3.2. Publicación 2, 77

3.3. Publicación 3, 87

4. Discusión, 95

6. Conclusiones, 107

7. Bibliografía, 111

Anexos

Anexo 1- Curriculum vitae, 119

Anexo 2 - Comunicaciones a congresos relacionadas con la tesis realizada durante el periodo del doctorado, 125

Anexo 3 – Pasantías, 127

Anexo 4 - Libros publicados en el período doctoral, 131

1. Introducción

1. Introducción

La investigación en anatomía cardíaca, variaciones y características individuales de las arterias coronarias, es fundamental para la mejora continua en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades coronarias. Además, el análisis de las características de las arterias coronarias en diferentes poblaciones y etnias puede ayudar a establecer estándares clínicos para procedimientos médicos específicos en función de las particularidades locales de los pacientes. El enfoque de los estudios anatómicos desde una perspectiva aplicada constituye la base de la anatomía clínica.

Los avances tecnológicos en la imagenología, como la angiografía coronaria y la tomografía computarizada, han permitido una mejor visualización de la anatomía de las arterias coronarias y sus variaciones anatómicas, así como de sus implicaciones clínicas. La investigación en este campo también se centra en el desarrollo de sistemas automatizados para evaluar la morfología normal y patológica de las arterias coronarias, lo que puede llevar a una mejor precisión en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades coronarias.

Este trabajo destaca el impacto, relevancia y clínica de la anatomía coronaria en la enfermedad coronaria a través de imagenología, particularmente a través de angiografías coronarias. La importancia de comprender las características anatómicas de las arterias coronarias, específicamente en relación con la enfermedad arterial coronaria (EAC), que es una de las principales causas de muerte prematura a nivel mundiales, es aplicable a la clínica y puede ser de gran ayuda para entender el comportamiento de las arterias coronarias a través de la vida y la relación entre la anatomía normal, la variación y las anomalías vasculares (Dodge *et al.*, 1992).

El estudio se centra en la región de Maule en Chile, donde las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria son significativamente más altas que el promedio nacional, y tiene como objetivo evaluar la longitud y el diámetro endoluminal de segmentos seleccionados de arterias coronarias en una muestra de sujetos chilenos sin lesiones angiográficas

coronarias. El estudio puede servir como referencia para la comparación con otras poblaciones y establecer estándares clínicos para los procedimientos de acuerdo con las características de los pacientes locales.

El primer artículo (*Biometric Analysis of Healthy Coronary Arteries in a Chilean Population: An Angiographic Study*) de nuestro trabajo analiza la anatomía y biometría coronaria, así como la dominancia arterial y la introducción de sistemas de detección asistida por ordenador para establecer medidas de normalidad en angiografías sin lesiones significativas y establecer medidas endoluminales de las arterias coronarias. En él se discute la importancia de evaluar la tortuosidad arterial, en particular la tortuosidad de la arteria coronaria, que se asocia con defectos reversibles de perfusión miocárdica y angina estable, que ha sido abordado en el segundo artículo científico presentado en esta compilación. En este trabajo se describe la importancia del conocimiento detallado de la morfología de las arterias coronarias para planificar tratamientos intervencionistas de la EAC.

A pesar de que la angiografía coronaria es considerada como el *gold standard* para la evaluación anatómica de las arterias coronarias, la evaluación visual puede variar entre observadores y puede llevar a intervenciones innecesarias. La aplicación de sistemas de detección asistida por ordenador (CADs) y técnicas de inteligencia artificial (IA) pueden desempeñar un papel clave en la evaluación automática de la EAC, mejorando la eficiencia y precisión en la interpretación de las imágenes de la angiografía coronaria. El segundo trabajo incluido en la tesis (***Novel deep learning method for coronary artery tortuosity detection through coronary angiography***) se centra en la detección de la tortuosidad arterial coronaria (CAT), que se define como una curvatura exagerada en forma de "S" o "C" en la arteria coronaria y que puede ser un marcador de fragilidad vascular o un indicador de arteriopatías subyacentes. Se informa sobre el desarrollo de un sistema de aprendizaje profundo para detectar CAT en la angiografía coronaria, lo que podría tener aplicaciones prometedoras en cardiología.

Sin duda, las arterias coronarias son esenciales para el correcto funcionamiento del corazón, ya que suministran oxígeno y nutrientes a este órgano vital. Sin embargo, su anatomía puede presentar variaciones en términos de número, origen, trayecto, tamaño y ramificación, que pueden tener importancia clínica en la evaluación y tratamiento de enfermedades coronarias, y

en la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Además, el conocimiento de las variaciones anatómicas de las arterias coronarias es fundamental para la formación de profesionales en áreas como la cardiología, la radiología y la cirugía cardíaca. Por lo tanto, se han realizado numerosos estudios para investigar la frecuencia y características de estas variaciones en diferentes poblaciones, y para establecer patrones de normalidad que permitan la identificación de anomalías y la realización de intervenciones seguras y efectivas. En esta línea, se presenta un caso con origen atípico de la arteria coronaria izquierda (*Atypical origin of the left coronary artery originating from the right coronary sinus with interarterial course: A case report*), una condición rara que puede conducir a la muerte súbita cardíaca. La anomalía de la arteria coronaria izquierda es el tipo más común y a menudo se asocia con pacientes jóvenes durante o después de ejercicio extenuante, siendo la segunda causa principal de ello en Europa y América del Norte. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada suelen ser asintomáticos. Esta anomalía se caracteriza por una reducción del flujo coronario diastólico, que se puede explicar por varios mecanismos. Hay cinco subtipos anatómicos y el tipo "inter", que es raro, se presenta en este caso. Los pacientes con una arteria coronaria izquierda anómala deben someterse a una corrección quirúrgica para evitar el riesgo de muerte súbita cardíaca. Varias técnicas quirúrgicas pueden abordar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Este trabajo es esencial para la práctica clínica diaria porque presenta situaciones clínicas coexistentes que a menudo se ven en contextos muy diferentes. Debemos estar preparados para atender a los pacientes con anomalías coronarias, incluidos los pacientes asintomáticos que se someten a una angiografía por aspectos quirúrgicos de zonas lejanas al corazón.

1.1. Aplicabilidad e interés de la inteligencia artificial en el tratamiento de la imagen médica

En los apartados que siguen se hace una breve exposición de los conceptos básicos sobre inteligencia artificial y *deep learning* requeridos para contextualizar el trabajo de investigación realizado para el diagnóstico de la tortuosidad coronaria.

La IA se refiere a la capacidad de las máquinas para realizar tareas intelectuales de manera eficiente. Se divide en dos conceptos principales: el aprendizaje automático (ML) y el aprendizaje profundo (DL). Ambos pertenecen a un subcampo de la IA que se enfoca

en la creación de sistemas capaces de aprender y generar reglas a partir de datos (Chollet, 2021).

Algunos autores distinguen ML y DL basándose en la intervención humana en el entrenamiento de algoritmos. Sin embargo, es más apropiado considerar DL como una evolución del ML, ya que los sistemas de DL tienen múltiples capas que les permiten extraer características relevantes de los datos por sí mismos (Pérez *et al.* 2022).

En este campo, las características son variables o propiedades medibles de los datos, como el valor de un píxel o la edad de un paciente. Las características más relevantes son aquellas que ayudan a resolver problemas específicos. También es importante considerar los diferentes tipos de modelos de aprendizaje, ya sea en ML o DL.

La IA, especialmente DL, ha tenido un papel destacado en numerosos artículos en los últimos años, con muchas aplicaciones en el campo de la radiología. Sin embargo, estos conceptos no son tan nuevos como se piensa. La IA surgió en la década de 1950 y ha experimentado altibajos a lo largo de la historia, con períodos de estancamiento conocidos como "inviernos de IA" y períodos de avance.

En la actualidad, se asiste a un impulso sin precedentes en la IA, impulsado principalmente por el desarrollo de tecnologías fundamentales, como las unidades de procesamiento gráfico, que permiten un funcionamiento óptimo de los sistemas de IA. En el campo médico, la radiología es una de las especialidades que se encuentra en la vanguardia de la revolución impulsada por estos nuevos sistemas de IA (Hosny *et al.*, 2018).

Se han producido hitos clave en el desarrollo de la IA. En la década de 1970, se demostró el teorema de los cuatro colores con la ayuda de una computadora, marcando el primer ejemplo de utilizar computadoras en la solución de problemas humanos. En 1997, el ordenador Deep Blue de IBM derrotó al campeón mundial de ajedrez Garry Kasparov. En 2015, el sistema AlphaGo venció a uno de los mejores jugadores de go utilizando técnicas de aprendizaje automático y redes neuronales profundas. En 2017, AlphaZero se destacó

al aprender jugando contra sí mismo mediante el aprendizaje de refuerzo. Actualmente, las redes neuronales profundas, entrenadas mediante aprendizaje supervisado, son exitosas en entornos médicos y científicos, especialmente en el análisis de imágenes.

1.2. Redes neuronales

Las redes neuronales son modelos predictivos capaces de generar predicciones cuando se les presentan nuevos datos. A diferencia de otros modelos como la regresión lineal, las redes neuronales ofrecen mejores resultados en problemas complejos. Los modelos predictivos se dividen en dos tipos: clasificación, donde se predice una variable discreta como la presencia de una enfermedad basada en una imagen, y regresión, donde se hacen predicciones continuas como los niveles de dímero D basados en variables como la edad y la presencia de cáncer. Las redes neuronales se basan en neuronas artificiales y las redes neuronales convolucionales (red neuronal que extrae características propias de cada imagen comprimiéndolas para reducir su tamaño inicial; imagen filtrada, crea nuevas imágenes a partir de la primera, llamadas tarjetas de convoluciones) han demostrado un gran éxito en avance de la IA en imagenología médica (Hosny *et al.*, 2018).

1.2.1. Neuronas artificiales (perceptrón)

Las redes neuronales artificiales consisten en múltiples neuronas artificiales interconectadas, llamadas perceptrones simples, que se pueden comparar con las neuronas biológicas (**Fig. 1**). Una neurona artificial o perceptrón simple consiste en varias rutas de entrada, que se asemejan a las dendritas de las neuronas biológicas y transmiten información al soma. El soma de una neurona artificial es una función que integra toda la información de las entradas y, después de aplicar una función de activación, genera una salida (Pérez *et al.* 2022).

La función de activación se podría asemejar al proceso biológico de despolarización de las membranas, que no sigue una función lineal, sino que responde a la *ley del todo o nada*. Las neuronas biológicas reciben muchos impulsos que no consiguen *activarlas* o despolarizarlas, hasta que llega uno con suficiente potencia para despolarizarla consiguiendo generar una salida o potencial de acción que viaja a través del axón, y se transmite a las neuronas contiguas. A las neuronas artificiales también les llegan una serie

de estímulos y, si alguno de ellos logra *activar* la función de activación, esta dará lugar a una salida (Pérez *et al.* 2022).

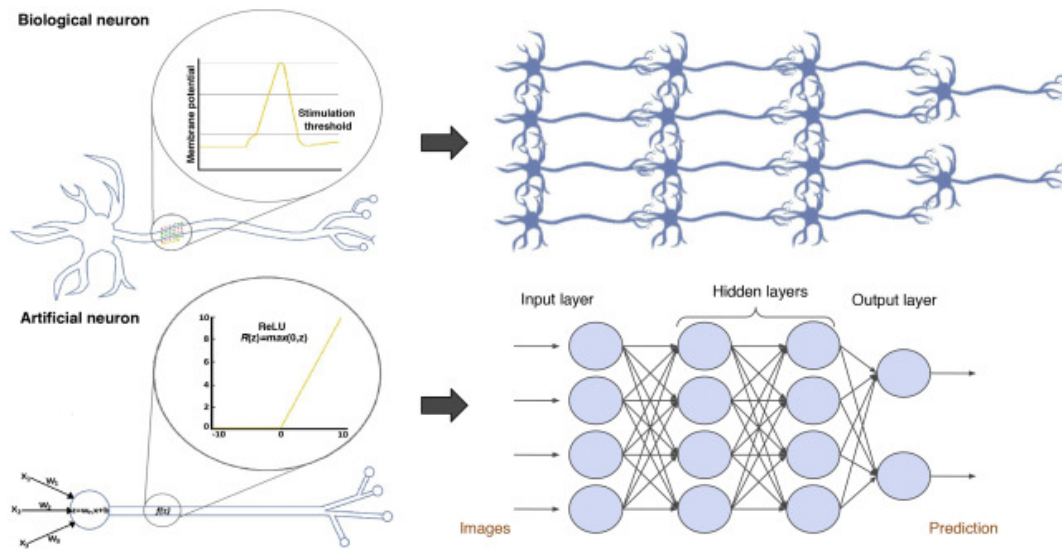


Figura 1.- Comparación entre neuronas biológicas y artificiales y entre redes neuronales biológicas y artificiales. Las redes neuronales artificiales se dividen en tres partes principales: la *capa de entrada* es una capa de perceptrones especializados en la recepción de información; las *capas ocultas* son capas capaces de extraer características de los datos y transformarlas en busca de la mejor representación del problema a resolver; y la *capa de salida* es una capa preparada para ofrecer la información de salida. Tomada de Pérez *et al.* (2022).

1.2.2. Redes neuronales artificiales clásicas

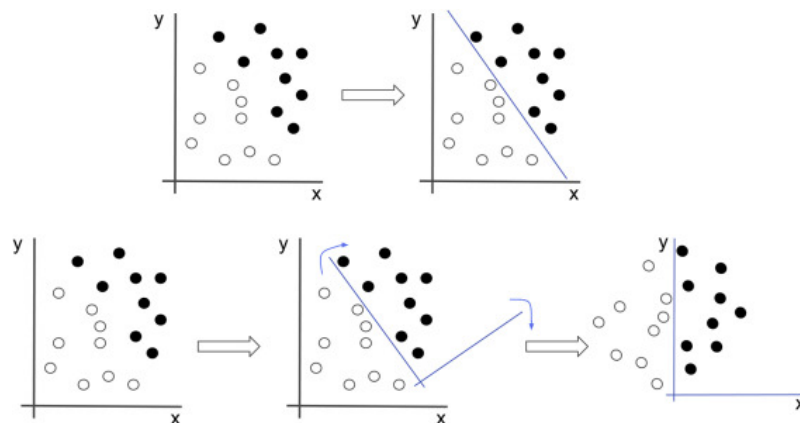


Figura 2.- Las redes neuronales buscan la mejor representación de los datos que les permita resolver el problema. En este ejemplo, si intentáramos clasificar los puntos blancos y negros, tendríamos que trazar una línea que corresponda a una ecuación no intuitiva. Sin embargo, si aplicamos una transformación a los datos que hace que la imagen gire, el problema de repente se vuelve mucho más simple ($x = 0$). Tomada de Pérez *et al.* (2022).

Al igual que las neuronas biológicas se organizan en capas para formar redes neuronales biológicas, las neuronas artificiales hacen lo mismo formando redes artificiales, por lo tanto, la asociación de perceptrones en capas y la concatenación de sucesivas capas es lo que da lugar a una red neuronal (**Fig. 2**)

La arquitectura de las redes neuronales profundas se asemeja al modelo biológico propuesto por Hubel y Wiesel en 1959 para la corteza visual primaria. Según este modelo, existen células simples que detectan bordes en una orientación específica, y células complejas que combinan la información de las células simples para identificar todos los bordes de un objeto. Las redes neuronales imitan esta organización en capas, donde la primera capa extrae características generales como bordes y contraste de color, y las capas sucesivas van capturando detalles más finos de la imagen. Este enfoque jerárquico permite el reconocimiento gradual de objetos, comenzando por características simples y avanzando hacia las más complejas (Hubel y Wiesel, 1959).

1.3. El proceso de aprendizaje o formación

Antes de iniciar el entrenamiento de la red, se deben elegir ciertos parámetros conocidos como hiperparámetros, que son variables que determinan la estructura y el proceso de entrenamiento de la red. Se definen antes de comenzar el entrenamiento y se ajustan según los resultados obtenidos. Algunos ejemplos de hiperparámetros son el tipo de función de activación utilizada y el número de capas ocultas del algoritmo.

El proceso de aprendizaje o entrenamiento de una red neuronal implica ajustar los pesos (coeficientes que pueden adaptarse dentro de la red que determinan la intensidad de la señal de entrada registrada por la neurona artificial. Son la medida de la fuerza de una conexión de entrada. Estas fuerzas pueden ser modificadas en respuesta de los ejemplos de entrenamiento de acuerdo a la topología específica o debido a las reglas de entrenamiento.), que son parámetros que representan la intensidad de las conexiones entre las neuronas artificiales. Estos pesos son similares a la fuerza de las sinapsis entre las neuronas en el cerebro biológico. Al ajustar los pesos, se busca obtener un resultado final óptimo.

Cuando una imagen ingresa a la red, todas las neuronas de todas las capas se activan secuencialmente, generando pesos para cada conexión neuronal en lo que se conoce como propagación hacia adelante. Al llegar a la última capa, este proceso permite generar una predicción para la imagen. Sin embargo, dado que todavía estamos entrenando la red, ¿cómo podemos determinar si la predicción es correcta o incorrecta? ¿Cómo podemos hacer que la red mejore con cada imagen de entrenamiento?

En un modelo de aprendizaje supervisado, la red neuronal comienza con pesos aleatorios y aprende a medida que estos pesos se ajustan al comparar los resultados de la red con los resultados de referencia o etiquetas. Para lograr esto, se necesitan las etiquetas de referencia, una función de pérdida que mida el error generado, un algoritmo de optimización que calcule cómo y en qué dirección deben modificarse los pesos para minimizar ese error (descenso de gradiente) y otra función que permita propagar este ajuste hacia atrás a través de la red, modificando los pesos de cada neurona según su responsabilidad en el resultado final (propagación hacia atrás) (Chartrand *et al.*, 2017). (Fig. 3).

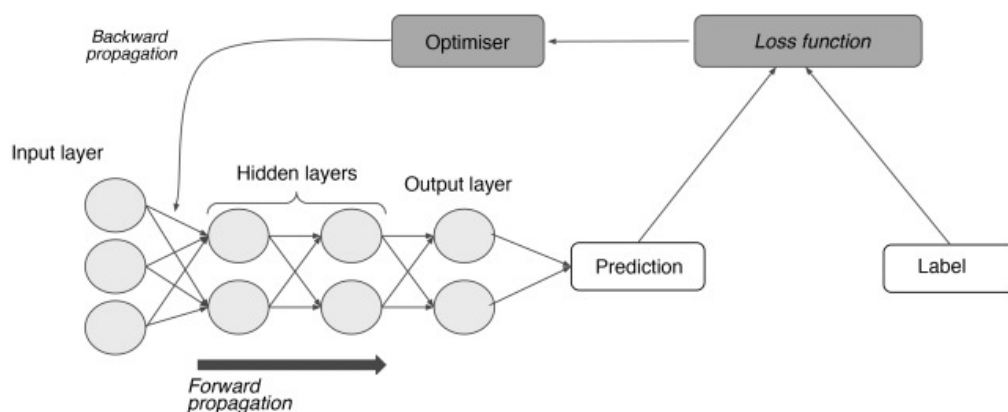


Figura 3.- El proceso de aprendizaje supervisado (formación). A través de la función de pérdida, se mide la diferencia entre la predicción de la red y la etiqueta para cada entrada; a continuación, a través de la propagación hacia atrás de este error y del algoritmo de optimización, los pesos de las diferentes neuronas se ajustan hasta que corresponden a un mínimo en la función de pérdida. Tomada de Pérez *et al.* (2022)

El proceso de aprendizaje de la red, que ocurre principalmente en las capas ocultas, implica el ajuste de los pesos. A medida que se ajustan los pesos a lo largo de la red, las capas ocultas van generando representaciones cada vez más complejas de los datos, adaptándose al problema en cuestión (Fig. 3). Esto significa que tanto en el Aprendizaje Automático (AA) como en el Aprendizaje Profundo (AP), el objetivo es transformar los

datos de manera progresiva hasta encontrar la mejor representación que resuelva el problema.

El término "profundo" en el contexto del Aprendizaje Profundo no se refiere a una comprensión más profunda de los datos, sino a la idea de aprender capas sucesivas de representaciones cada vez más significativas. La cantidad de estas capas se conoce como la profundidad del modelo. En resumen, el aprendizaje profundo busca encontrar representaciones de los datos en capas intermedias que sean altamente informativas para la resolución del problema en cuestión.

Para entrenar una red neuronal, es necesario disponer de, al menos, dos subconjuntos de datos: uno para el entrenamiento propiamente dicho, con el que el modelo ajustará sus pesos de acuerdo con un mínimo en la *función de pérdida*; y otro con el que evaluar el rendimiento de este, denominado el conjunto de validación. Así, se van realizando iteraciones (llamadas *épocas*) sobre estos grupos de datos y el modelo irá obteniendo cada vez mejores resultados que se irán observando en la evaluación del rendimiento del modelo con el conjunto de validación en cada iteración. Si el rendimiento del modelo no es bueno, el experto puede realizar cambios en los *hiperparámetros*.

Finalmente, una vez concluido el entrenamiento, es decir, una vez ajustados tanto los pesos como los *hiperparámetros*, se prueba el modelo con datos nuevos (conjunto de datos denominado test) para evaluar su rendimiento real. Es decir, se expone al modelo a datos nuevos, por ejemplo, imágenes nuevas y no etiquetadas, y se obtiene una predicción; por ejemplo, la clase a la que pertenece esa imagen en un problema de clasificación. Los datos del test no deben nunca utilizarse para modificar pesos o *hiperparámetros* del modelo (Chollet, 2021).

1.4. Redes neuronales convolucionales

Con la extensión del uso de las redes neuronales clásicas, empezaron a surgir problemas que impulsaron el desarrollo de formas más complejas de redes neuronales. En el caso de la imagen y el reconocimiento de objetos, el principal problema era que, generalmente, el mismo objeto podía tener formas y posiciones diferentes, lo que

reducía el rendimiento de las redes. Así, surgieron las redes neuronales convolucionales (RNC), las más usadas para imagen médica (Chartrand *et al.*, 2017).

Las redes neuronales clásicas mencionadas anteriormente están compuestas por capas totalmente conectadas. Esto significa que todas las neuronas de una capa están conectadas con las de la siguiente y, por lo tanto, la imagen se interpreta en su totalidad, tomando como entrada el valor de todos los píxeles y realizando operaciones que incluyen toda la información de la imagen. Así, si, por ejemplo, la red tiene como objetivo aprender a identificar coches y en una de las imágenes aparece un coche en la esquina superior izquierda y en otra en la esquina inferior derecha, la red tendrá que aprender unos pesos diferentes para cada una de esas imágenes, dado que la diferente localización del mismo objeto hace que sean interpretados como objetos diferentes, cada uno con sus pesos y representaciones específicas. Esto hace que estas redes no funcionen bien ni sean eficientes en tareas como la interpretación de la imagen o la identificación de objetos. Por el contrario, las RNC disponen de unas matrices denominadas *filtros* capaces de analizar la composición de la imagen y que conceden a la red la capacidad de identificar el coche independientemente de su localización, lo que las hace mucho más eficientes que las redes neuronales clásicas para la interpretación de la imagen (Chartrand *et al.*, 2017).

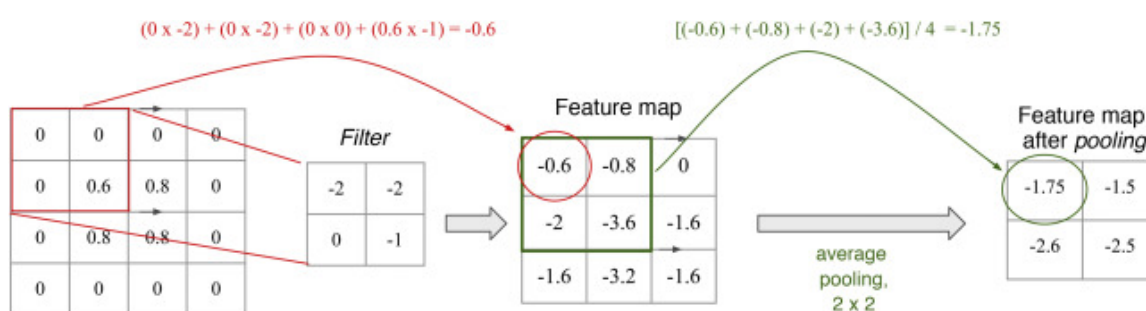


Figura 4.- Filtros y agrupación: Un filtro es una matriz que escanea la imagen y realiza una operación de multiplicación elemento por elemento y luego una operación de adición para producir un valor (convolución). Los valores altos se obtienen cuando el filtro se aplica a una característica similar al filtro; los valores bajos se obtienen cuando se aplica a una característica que es diferente de ella. En un filtro que detecta bordes verticales, los valores altos significan que se ha detectado un borde vertical. ¿No recuerda a las células de la corteza visual primaria? La capa de agrupación, promedio con un tamaño de 2×2 en este ejemplo, determina la media de los valores en el rango, reduciendo así la dimensionalidad del mapa de características Tomada de Pérez *et al.* (2022)

Cada capa convolucional de una RNC puede constar de varios *filtros*. Se trata de matrices numéricas que van recorriendo la imagen realizando operaciones de convolución sobre grupos de píxeles, dando lugar a mapas de características. Cada *filtro* representa una característica (Fig. 4). Así, capa tras capa, se van extrayendo características cada vez más complejas y se van formando representaciones cada vez más *groseras* de los datos de entrada. Las representaciones de la última capa de la parte convolucional son transformadas a un vector final a través de una o más capas completamente conectadas y, finalmente, a una predicción. A esta segunda parte de la red se le denomina comúnmente el clasificador (Chartrand *et al.*, 2017).

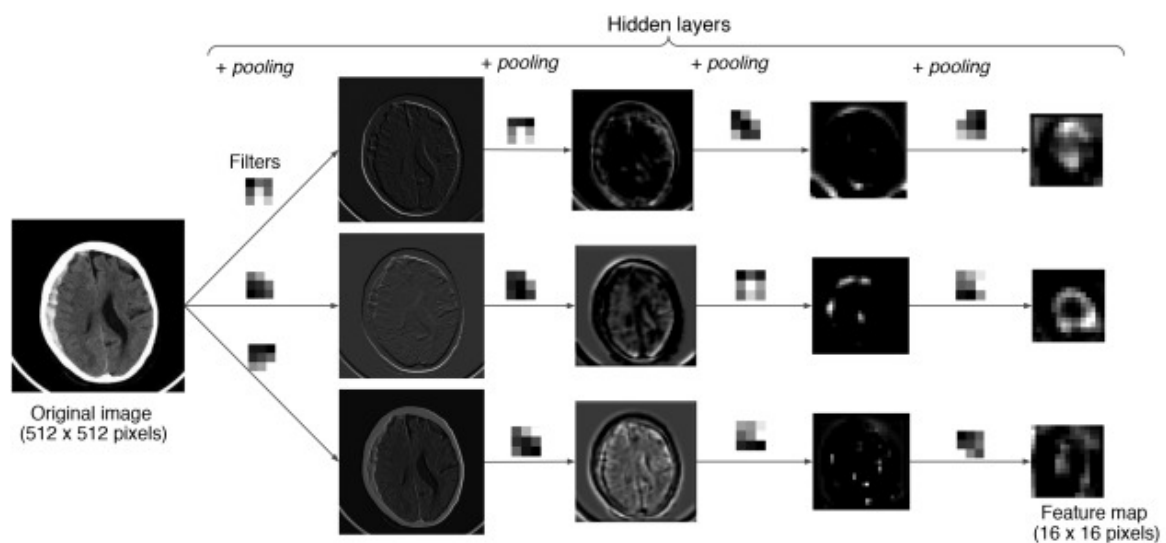


Figura 5.- Ejemplo con una imagen: se muestra un ejemplo en el que una imagen de una tomografía computarizada del cerebro pasa a través de capas sucesivas que contienen tres filtros 3×3 y la función de agrupación, produciendo diferentes mapas de características con una resolución espacial más baja y más baja. Cuanto mayor sea la profundidad de la red, más gruesos y más pequeños serán los mapas, con la propagación hacia adelante de solo la información más importante. Tomada de (Pérez *et al.* 2022).

En conclusión, las CNN, gracias a *los filtros*, aprenden patrones locales y, por lo tanto, son capaces de reconocer estos patrones independientemente de si se realiza el reposicionamiento, mientras que las redes neuronales clásicas aprenden patrones generales y no son capaces de abstraerse de la ubicación, orientación o forma del objeto en la imagen. Por lo tanto, las CNN han demostrado ser las más adecuadas para trabajar con imágenes médicas (Fig. 5), ya que son capaces de realizar tareas tan complejas como la clasificación de imágenes (Pérez *et al.* 2022).

1.5. Principales problemas de las redes neuronales y algunas soluciones

Entre los obstáculos que pueden surgir durante el entrenamiento de una red neuronal y que son detectables gracias al conjunto de validación destacan el sobreajuste y el subajuste. El sobreajuste ocurre cuando el modelo se especializa tanto en los datos de entrenamiento que no es capaz de generalizar y, por lo tanto, al enfrentarse a datos nuevos no obtiene buenos resultados. El subajuste, por su parte, se refiere a un modelo que, debido a su insuficiente especialización o excesiva simplicidad, no es capaz de obtener buenos resultados ni siquiera con los datos de entrenamiento. En ninguno de los casos el modelo habrá encontrado las características importantes que le permitirían resolver el problema de forma general o con datos nuevos, es decir, en ninguno de los casos el modelo habrá *aprendido* a generalizar. En conclusión, las redes neuronales deben aprender transformaciones y no ejemplos concretos (Hosny *et al.*, 2018).

El sobreajuste está directamente relacionado con uno de los obstáculos más importantes que se encuentran a la hora de desarrollar sistemas relacionados con la imagen médica: la escasez de datos etiquetados. Una de las razones de este problema es que la creación de amplias bases de datos de imágenes debidamente etiquetadas requiere mucho tiempo y esfuerzo por parte del experto, en nuestro caso, del radiólogo. Además, dado que no siempre concuerdan el diagnóstico por imagen con el histológico, se debe tener muy en cuenta qué prueba es la que debe considerarse diagnóstica de la enfermedad a estudio para así crear la etiqueta. La imagen se considera diagnóstica en algunas entidades como las fracturas. Sin embargo, la mayoría de las enfermedades necesitan de otras pruebas para realizar el diagnóstico definitivo, ya sea la histología o los hallazgos clínico-analíticos, como, por ejemplo, el cáncer, en el que en la mayoría de los casos es necesario el resultado histológico para realizar su diagnóstico (Willemink *et al.*, 2020). A su vez, esta falta de imágenes etiquetadas muchas veces se ve acentuada debido al complicado marco ético y legal en la transferencia de datos de carácter médico.

No obstante, existen varios proyectos en marcha con el objetivo de crear amplias bases de datos con imágenes médicas etiquetadas, como el Cancer Imaging Archive, o empresas como Savana, que ofrecen soluciones de IA para la explotación de los datos médicos en formato de texto libre. También se plantean estrategias como el informe

interactivo, en el que el radiólogo puede crear vínculos (*hipertexto*) a otros textos o etiquetas en el propio informe (Willemink *et al.*, 2020); el informe estructurado; o incluso proyectos de colaboración internacionales que involucren a muchos radiólogos, como la preparación del conjunto de datos para el *RSNA 2019 Brain CTHemorrhage Challenge*; plataformas como OpenNeuro, que facilita el acceso a bases de datos tanto de imágenes cerebrales como de electroencefalogramas; la red europea de imagen de tumores cerebrales ENBIT, o consorcios como ENIGMA, que une a investigadores en genómica e imagen cerebral (Pérez *et al.*, 2022).

Otra de las soluciones que más éxito está demostrando, principalmente en el ámbito médico, es la transferencia de aprendizaje (*transfer learning*). Esta técnica consiste en poder trasladar a nuestro modelo, desde una red ya entrenada, tanto la arquitectura como los pesos de las primeras capas. Se elige trasladar los pesos de las primeras capas debido al aprendizaje jerárquico de las redes neuronales, ya comentado anteriormente, según el cual son las primeras capas las que se encargan de extraer características más simples, es decir, menos específicas del problema a resolver y que se asume que son comunes para ambos conjuntos de imágenes. En este sentido, se puede o bien entrenar únicamente la última parte de la red, el clasificador, y mantener la parte convolucional *congelada*, o bien entrenar también un número variable de capas de la parte convolucional, a lo que se denomina *descongelar* capas. En cualquier caso, este nuevo modelo inicia su proceso de aprendizaje *con ventaja*, al tener que ajustar los pesos desde una posición favorable en lugar de partir de valores aleatorios. Es por ello que estos modelos pueden obtener buenos resultados con menos datos que aquellos modelos completamente nuevos (Long *et al.*, 2015).

Y, por último, otro de los problemas importantes de estos sistemas y al mismo tiempo más difícil de solucionar es su escasa transparencia. Ya que, aunque se pueda explicar el proceso matemático mediante el cual se construyen los algoritmos, no se conoce claramente cómo llegan a sus conclusiones. Es por ello que, todavía a día de hoy, las RNC son consideradas cajas negras y mejorar su explicabilidad es motivo de estudio. Una de las soluciones que está siendo muy utilizada son las *Grad-CAM*, sistemas de localización mediante gradiente de las áreas de la imagen en las que el algoritmo se fija para tomar

la decisión final. Al mismo tiempo, esta escasa explicabilidad y transparencia dificultan el desarrollo de un marco ético-legal para la regulación de la implementación de estos sistemas en la práctica médica habitual (Pérez *et al.* 2022)

1.6. Inteligencia artificial al servicio de la radiología

Dentro de un servicio de Radiodiagnóstico, los sistemas de IA pueden aplicarse en múltiples áreas, como tareas relacionadas con la citación de los pacientes, la selección del mejor protocolo de imagen y dosis de radiación, la colocación del paciente en el equipo, el posprocesado de la imagen (reconstrucciones, mejora de la calidad de la imagen, etc.) y, por supuesto en la interpretación de la imagen. En este último campo, no solo se están desarrollando sistemas de IA que realicen un diagnóstico, sino también sistemas capaces de segmentar órganos y detectar lesiones, así como monitorizarlas. Y, yendo un poco más allá, se están estudiando sistemas que predigan, por ejemplo, la supervivencia estimada o la gravedad de la enfermedad en función del tipo de lesión u otros datos clínico-analíticos del paciente. La suma de datos clínicos del paciente a los datos propios de la imagen puede aportar mejoras sustanciales en los resultados de estos modelos de IA, lo que ha llevado a crear redes que combinan métodos de AP y de AA, las redes híbridas (Chieriegato *et al.*, 2021).

Cuando se plantea el desarrollo de un sistema de IA relacionado con la interpretación de imagen médica, lo primero es obtener la aprobación del comité de ética del hospital. Generalmente, para estudios retrospectivos en los que la obtención del consentimiento informado no es factible y los riesgos de fuga de datos médicos son mínimos, el consentimiento informado del paciente suele ser prescindible.

Posteriormente, se procede a la selección de aquellos pacientes a incluir en el estudio y a la recolección de sus imágenes. Este es uno de los pasos más importantes en el desarrollo de estos sistemas que, como ya hemos mencionado, dependen, en gran medida, de la cantidad y la calidad de los datos (*data-driven systems*). En la actualidad, debido a que el etiquetado de las imágenes radiológicas no está extendido y que los sistemas de información radiológicos no están preparados para este tipo de búsquedas, la obtención de imágenes de una enfermedad concreta no es una tarea fácil. Aquí, el

procesamiento del lenguaje natural proporciona técnicas capaces de obtener datos estructurados de los informes radiológicos, con resultados muy prometedores. Asimismo, es de gran relevancia la desidentificación de las imágenes que, en el caso del formato DICOM, puede ser compleja. Una vez obtenidos los datos, estos deben ser preprocesados en función del tipo de red neuronal que se vaya a entrenar (Willemink *et al.*, 2020).

Cuando la base de datos ya está preparada, esta se divide en los 3 subconjuntos mencionados anteriormente: el de entrenamiento, el de validación y el de test, con un porcentaje aproximado del 80, el 10 y el 10%, respectivamente (Willemink *et al.*, 2020).

El presente trabajo de Tesis doctoral se realiza mediante la compilación de 3 publicaciones sobre anatomía clínica de las arterias coronarias humanas basadas en arteriografías. En uno se estudian los parámetros de normalidad de las mismas, en el segundo un caso de anomalía anatómica rara, y en el tercero se utiliza la inteligencia artificial para predecir/resolver el diagnóstico de certeza de la tortuosidad coronaria.

El trabajo que se presenta cumple el Artículo 28 (*Presentación de la tesis como compendio de publicaciones*) del Reglamento de los Estudios de Doctorado aprobado el 20 de julio de 2018, del Consejo de Gobierno de la Universidad de Oviedo y publicados en Boletín Oficial del Principado de Asturias, núm. 185 de 9-viii-2018.

2. Hipótesis y objetivos

2. Hipótesis y Objetivos

Hipótesis

¿Se puede establecer parámetros sobre la anatomía coronaria que ayuden en la interpretación de imágenes médicas, utilizando angiografías coronarias?

Objetivos

- 1.- Determinar diámetro endoluminal de las arterias coronarias y sus ramas, la longitud y distribución anatómica principal, en personas con arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas, mediante imágenes de angiografías obtenidas de la unidad hemodinámica del Hospital Regional de Talca en Chile.
- 2.- Analizar un caso clínico relevante en anatomía coronaria atípica con implicancia clínica, utilizando imágenes de angiografías obtenidas de la unidad hemodinámica del Hospital Regional de Talca en Chile.
- 3.- Utilizar aprendizaje profundo para detectar de manera eficiente un factor cardiovascular como la tortuosidad coronaria mediante imágenes de angiografías obtenidas de la unidad hemodinámica del Hospital Regional de Talca en Chile.

3. Resultados

3.1. Publicación 1

Biometric Analysis of Healthy Coronary Arteries in a Chilean Population: An Angiographic Study

International Journal of Morphology. 2020

Pérez-Rojas, Francisco, Vega, José A, Gambeta-Tessini, Karla, Puebla-Wuth, Ricardo, Olavarría-Solís, Eduardo F, Maragaño-Lizama, Patricio, & Olave, Enrique. (2020). Biometric Analysis of Healthy Coronary Arteries in a Chilean Population: An Angiographic Study. *International Journal of Morphology*, 38(6), 1797-1802. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022020000601797>

Biometric Analysis of Healthy Coronary Arteries in a Chilean Population: An Angiographic Study

Análisis Biométrico de Arterias Coronarias Sanas en Población Chilena: Un Estudio Angiográfico

Francisco Pérez-Rojas^{1,2,3}; José A. Vega²; Karla Gambeta-Tessini⁴; Ricardo Puebla-Wuth⁵;
Eduardo F. Olavarría-Solís⁶; Patricio Maragaño-Lizama⁶ & Enrique Olave⁷

PÉREZ-ROJAS, F.; VEGA, J. A.; GAMBETA-TESSINI, K.; PUEBLA-WUTH, R.; OLAVARRÍA-SOLÍS, E. F.; MARAGAÑO-LIZAMA, P. & OLAVE, E. Biometric analysis of healthy coronary arteries in a Chilean population: an angiographic study. *Int. J. Morphol.*, 38(6):1797-1802, 2020.

SUMMARY: Thorough knowledge and understanding of coronary arteries and their anatomy is essential when performing cardiac surgery such as a coronary bypass. Coronary angiography is a minimally invasive method used to evaluate the anatomy and obtain different measurements of the coronary arteries. This study was designed to evaluate the endoluminal diameter, trunk length and anatomical distribution of coronary arteries in Chilean subjects without apparent angiographic lesions. Measurements were carried out by 3 trained examiners using Leonardo® software program in 238 Chilean subjects of both sexes with an age-range of 45 to 78 years. Ostium and the distal luminal segments diameters were measured, as well as trunk length of both right and left coronary arteries. Ostium of the anterior interventricular artery, dominance and tortuosity were also registered. In the right coronary artery, the diameters (3.8 ± 1.2 mm and 3.6 ± 1.0 mm) differed according to sex and dominance, and the length (35.2 ± 12.5 mm) differed according to age. In the left coronary artery, the diameters (4.9 ± 1.1 mm and 4.7 ± 1.0 mm) were greater in males than in females. The left coronary artery showed greater diameters and length than the right coronary artery. The prevalence of right arterial dominance was 88.0 %. Patients with right arterial dominance presented greater distal caliber in the right coronary artery than those with left arterial dominance ($p < 0.05$), especially in older patients. Significant arterial tortuosity was observed in seven subjects.

KEY WORDS: Angiography; coronary arteries; biometry; Chilean population.

INTRODUCTION

Globally, coronary heart disease is one of the most common causes of premature death (GBD 2015 Eastern Mediterranean Region Cardiovascular Disease Collaborators, 2018). The disease also has a significant impact in developing countries (Zhu *et al.*, 2105). In Chile's Maule Region, located in the central area of the country, mortality rates due to coronary heart disease were 10 points higher in comparison than the national average ($51.8 \times 100,000$) and ($41.7 \times 100,000$) respectively (Ministerio de Salud, 2018). This unique disparity with the rest of the country has not been researched, although specific aspects of coronary artery anatomy may play a role.

Information about the morphology, length and lumen diameters in normal healthy coronary arteries is scarce.

Nevertheless, thorough knowledge and understanding of these parameters is critical. Indeed, coronary artery dimensions may vary based on sex, age, and ethnicity as well as body surface area and body weight (Leung *et al.*, 1991; Dodge *et al.*, 1992). Thus, interventional cardiac procedures and factors adjusted for age, sex, body surface area and ethnicity, in small populations as is the case of this study, may be useful for comparison with other populations. (Skowronski *et al.*, 2018). In recent years, the biometric characteristics of coronary arteries in particular countries or ethnic groups, have been studied and compared with other populations i.e. India, Turkey or Iraq (Shukri *et al.*, 2014; Turamanlar *et al.*, 2016; Özdemir & Sökmen, 2020). However, to our knowledge there are no studies regarding normal anatomical characteristics of coronary arteries in the Chilean population.

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile.

² Departamento de Morfología y Biología Celular, Grupo SINPOS, Universidad de Oviedo, Spain.

³ Magister en Ciencias, Mención Morfología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

⁴ Departamento de Rehabilitación Bucomaxilofacial, Escuela de Odontología, Universidad de Talca, Talca, Chile.

⁵ Facultad de Educación, Escuela de Postgrado, Universidad Mayor, Temuco, Chile.

⁶ Departamento de Hemodinamia, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile.

⁷ Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

Currently, coronary angiography (CA) is considered the gold standard and an essential technique to evaluate these arteries, despite the potential risks such as ionizing radiation, invasiveness and a small associated risk of morbidity (Wielopolski *et al.*, 2000). On the other hand, since visual estimation of arterial stenosis may vary between operators, automated measurement systems have been introduced. In a recent study Sen *et al.* (2018), analyzed both inter-observer variability and consistency between operator estimation and quantitative coronary analysis measurements. They concluded that visual assessment may overestimate a coronary lesion and thus lead to unnecessary interventions. Therefore, automated systems have been developed to accurately evaluate normal and pathologic morphology in coronary arteries and avert needless procedures.

The present study was designed to evaluate length and endoluminal diameter of selected segments of coronary arteries and their main branches. The analysis was carried out in a sample of Chilean subjects without coronary angiographic lesions, residing in an area with high rates of coronary disease. It is proposed that the study may serve as a baseline for comparison with other populations, and establish clinical standards for procedures in accordance with the characteristics of local patients.

MATERIAL AND METHOD

This is a retrospective clinical study in a sample of 402 patients who were referred to the hospital with symptoms of coronary heart disease, between 2015 and 2018. Subjects underwent coronary angiography at the Haemodynamic Unit of the Regional Hospital in Talca, Chile. Diagnosis revealed no significant angiographic lesions. This research was approved by the Ethics Committee on Human Research of the Maule Health Service, Chile (2018).

Respecting their anonymity, baseline clinical status of patients, socio demographic information and other data were obtained for participating subjects. Clinical records were retrieved from the Talca Regional Hospital through FileMaker Pro Advanced 8.5v2 pProgram® for Windows. The selection of patients did not consider co-morbidity. The inclusion criteria were as follows: subjects without significant angiographic lesions, angiographic projections not exceeding 3° of dispersion in the angulation, and imaging examination always performed by the same operator. The exclusion criteria were those proposed by Leung *et al.* After applying inclusion and exclusion criteria the final sample consisted of 238 patients.

Selection of images and Measurement: The measurements on left coronary artery were carried out in a 45° left /25° caudal projection (Spider). Since measurements were concentrated in the proximal portion of the trunk, measurements for the right coronary artery were in a 45° left/0° projection.

Clinical Procedure: Coronary artery images were captured with an angiograph Axiom Artis® (Siemens AG, München, Germany) following Seldinger's radial access technique (Seldinger, 1953; Campeau, 1989). Data were collected in IMA format, and the images analyzed with Leonardo® program (Siemens, München, Germany) (U. S. Food & Drug Administration, 2020).

Parameters for measurement design. The following parameters were considered:

- a) demographic variables, sex and age of patients.
- b) Coronary dominance is defined as the emerging side of posterior interventricular branch and is classified as, a) right dominance, b) left dominance and c) co-dominance (Saikrishna *et al.*, 2006);
- c) Coronary artery tortuosity is classified as normal and sinuous. Sinuosity was identified by presence of three or more folds (defined as a change of 45° in the direction of the vessel) along the main trunk, of at least one coronary artery (Davutoglu *et al.*, 2013);
- d) Internal diameter of the vessels was measured using a 6 French catheter.
- e) Biometric analysis that includes three measurement for right coronary artery (RCA) and four measurements for left coronary artery (LCA) at different points in the coronary arteries (Fig. 1a). At RCA the following measurements were performed: e.1) ostium diameter (R1): endoluminal diameter (mm) of the emerging point of the coronary artery; e.2) arterial trunk length (R2): distance (mm) between the ostium of the artery and the emerging point of the first marginal artery; e.3) end-trunk diameter (R3): endoluminal diameter (mm) of the end segment of the trunk just before the emerging point of the first marginal artery. At LRA the measurements were: e.4) ostium diameter (L1): endoluminal diameter (mm) of at the emerging point of the artery; e.5) artery trunk length (L2): distance (mm) between the artery ostium and bifurcation; e.6) end-trunk diameter (L3): endoluminal diameter (mm) of the final segment of the common LCA; e.7) diameter of the anterior interventricular artery (L4): endoluminal diameter (mm) estimated at 2 mm distal to its emerging point.

Angiographic images meeting the pre-established inclusion and exclusion criteria were used for calibration, and results obtained by an expert were considered as reference values. Reliability of biometric analyses was calculated for inter- and intra-examiner values using intraclass correlations (ICC) giving an average value of 98.0 %.

Thereafter, a descriptive analysis of the sample obtained was performed according to sex, age (over 61 years and under 62 years) and dominance (right; left, excluding the codominance of bivariate analysis, since it occurred in two subjects only). Central trend and dispersion measures were obtained from all measurements.

Statistical analysis. To compare the average measurements t-test were performed for independent samples, and Mann-Whitney U test, selected according to the normality obtained in the data distribution. Wilcoxon signed rank (W) test was used to compare paired samples. Furthermore, the ostium diameters and end-trunk diameter of both arteries were related visually related by point graph and statistically by Pearson correlation test. Values of $p \leq 0.05$ were considered as significant.

RESULTS

A total of 402 subjects were initially recorded, however 162 patients were excluded for not meeting the inclusion criteria, and 2 were excluded for showing statistically extreme values. Therefore, the final number of subjects studied was 238 individuals. Figures 1b to 1f illustrate several cases in which measurement points chosen in the Leonardo ® program are identified. Most of the patients were male (55.9 %; $n=133$), under 62 years of age (51.7 %; $n=123$) and in nearly 90 % ($n=211$) of cases there was right dominance (Table I).

For right coronary arteries (Table I) the average value at R1 was 3.8 mm (SD 1.2). Moreover, statistically significant differences were observed between sexes, with higher average values in males (3.9 mm vs 3.5 mm; $U=5243$; $p=0.001$). For the right trunk length (R2) average value was 35.2 mm (SD 12.5) and showed statistically significant differences between age groups: values from younger subjects were higher than subjects over 62 years (36.9 mm vs 33.3 mm); $t(236) -2.23$; $p=0.03$. The end-trunk diameter (R3) averaged 3.6 mm (SD 1.0) showing statistically

significant differences by sex and dominance. Males had a thicker caliber relative to women (3.7 mm vs 3.3 mm; $U=5125$, $p=0.001$), and subjects with right dominance showed a higher diameter than those with left dominance (3.6 mm vs 3.1 mm; $U=1827$, $p=0.01$) (Table I).

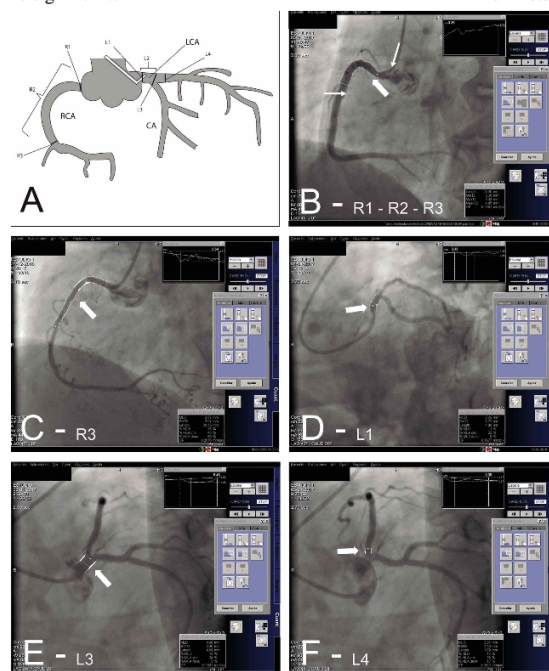


Fig. 1. (A) Coronary angiography scheme showing the measurement points chosen (R: right, L: left) AIA: anterior interventricular artery, CA: circumflex artery, LCA: left coronary artery, RCA: right coronary artery. (B) Measurement in RCA, the right marginal branch (main) is observed originates in the middle third of the right coronary artery right at the measurement endpoint. There are also some marginal vessels that emerge from the main trunk regarded as minor marginals vessels. (C) Measurements in right coronary artery (45°/0°) at R1, R2 and R3. The absence of minor marginal branches makes measurement easier (end-to-end pointed lines define arterial trunk length). (D) Measurement at L1 in a left coronary artery with a slight angulation deviation (note the visibly decreased gauges). (E) Measurement at L3, where the pointed line is observed to detect a diameter of 5.46 mm. (F) Measurement at L4. Note that there is a distance of 1.99 mm to detect the measuring point. In some cases, the exact distance 2 mm from the start of the anterior ventricular branch cannot be obtained. The discontinuous line shows a diameter of 2.35 mm.

1799

Table I. Summary of mean values of biometric measures performed in the coronary arteries.

		Right coronary artery			Left coronary artery		
		R1	R2	R3*	L1	L2	L3*
Average values (SD)		3.8 (1.2)	35.2 (12.5)	3.6 (1)	4.9 (1.1)	7.9 (3.6)	4.7 (1)
Sex	Males (SD)	3.9 (1.3)Δ	35.9 (13.2)	3.7 (1) Δ	5.1 (1.1) Δ	7.9 (3.9)	4.9 (1) Δ
	Females (SD)	3.5 (1) Δ	34.2 (11.5)	3.3	4.7 (0.9) Δ	7.8 (3.3)	4.5 (1) Δ
Age	< 61 years (SD)	3.7 (1.2)	36.9 (11.8)*	3.5(0.9)	4.9 (1.1)	7.6 (3.7)	4.8 (1.1)
	> 62 years (SD)	3.8 (1.2)	33.3 (12.9)*	3.6 (1.1)	4.9 (1)	8.2 (3.6)	4.6 (1)
Dominance	Right	3.8 (1.2)	35.6 (12.6)	3.6 (1) Δ	4.9 (1.1)	7.9 (3.7)	4.7 (1)
	Left	3.5 (1.2)	31.3 (11.2)	3.1 (1) Δ	4.8 (1.1)	7.3 (2.5)	4.6 (1.2)

*p value significant (<0.05) using t-test statistics. Δp value significant (<0.05) using Mann-Whitney U test. *p value < 0.001 using Wilcoxon signed-rank (W) for dependent sample. Note: Numbers may not round due to missing values. RCA right coronary artery, LCA left coronary artery, AIA anterior interventricular artery.

For left coronary arteries, ostium diameter (L1) indicated an average value of 4.9 mm (SD 1.1) with statistically significant differences ($U = 5631$, $p = 0.01$) between male (5.1 mm; SD 1.1) and female (4.7 mm; DS 0.9). Length of the arterial trunk (L2) and lumen at the end of the trunk (L3) showed on average, values of 7.9 mm (SD 3.1) and 4.7 mm (SD 1.0), respectively. Lumen diameter at the end-trunk of the artery (L3) was 4.7mm, and statistically significant differences were observed between for sex (4.9 mm in male vs 4.5 mm in female; $U = 5551$, $p = 0.007$). The same was true for the diameter of the anterior interventricular artery (L4) which had an average value of 3.4 mm (SD 0.8) in males and

3.2 mm (SD 0.8) in females ($U = 5355$, $p = 0.003$), with an average values of 3.3 mm (SD 0.8) (Table I).

Regarding tortuosity factor, 7 subjects were considered sinuous, and the average values of end-trunk diameters statistically differed between right and left arteries (3.6 vs 4.7; $W = 11.23$; $p < 0.001$) (Table I). Figure 2a shows the scatter plot between the left and right ostium, showing a positive and statistically significant linear relationship ($r = 0.21$; $p = 0.001$). Finally, the diameter of the ending of both arteries showed positive and statistically significant relationship ($r = 0.21$; $p = 0.001$; Fig. 2b).

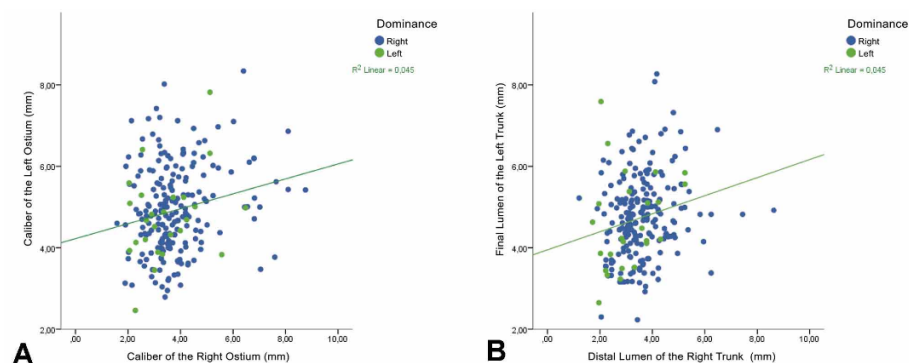


Fig. 2. A. Linear relationship between the left and right ostium of the coronary arteries. B. Linear relationship between the end-trunk caliber.

DISCUSSION

A retrospective imaging study was conducted through coronary angiography, using Seldinger's radial technique in a sample of 238 patients that meet the inclusion and exclusion criteria. To our knowledge no similar studies

have been carried out locally in a Chilean population. The size of the sample and internal characteristics of the group (age and sex distribution) give rise for comparison of these results with previous studies. These may be considered

proportionate in relation to studies published in smaller population samples in the past (Leung *et al.*; Saikrishna *et al.*; Shukri *et al.*; Raut *et al.*, 2017) and larger samples (Vasheghani-Farani *et al.*, 2008; He *et al.*, 2017). These studies demonstrate significantly reduced caliber of the left main trunk, anterior ventricular branch, circumflex branch and right trunk in Asian-Indian subjects compared to the North American Caucasian population (Makaryus *et al.*, 2005).

The present study shows that there is a significant difference ($p = 0.001$) for average caliber between the right and left coronary trunks (3.6 mm and 4.7 mm, respectively). These results coincide with Vieweg *et al.* (1976), in reference to normal measurement values of human coronary arteries. Our results on the other hand, are in contrast with data reported by Latarjet & Ruiz Liard (2006) who considered the average coronary trunk diameter similar to (3 to 4 mm). It should be noted however, that they did not take into consideration demographic factors. For instance, ethnicity, dominance, tortuosity or cardiovascular risk, all of which can influence the biometric values of coronary arteries (Makaryus *et al.*; Vasheghani-Farahani *et al.*, 2008).

An interesting finding in our study was that the endoluminal measurement of both coronary arteries varies parallelly. To our knowledge, this observation is being reported for the first time. Further studies are necessary to elucidate the relevance of these findings. Also, ostium caliber for the right and left coronary arteries, end-trunks' caliber in both coronary arteries, and the anterior interventricular branch were significantly higher in males. This lends support to the studies by Vaccarino *et al.* (1995) and Shukri *et al.* that report significantly smaller dimensions in women compared to men.

In their study Özdimer & Sökmen (2020) contradict the general belief that women have narrower coronary arteries than men. Though this may be the result of ungrouped data from various ethnic populations, and the evidence presented involving scarce number of studies that compare white and Asian-Indian subjects. It is worthwhile mentioning the limitation between the various ethnic population comparison studies, since they use different measurement points in each arterial branch.

With respect to coronary dominance 88.0 % displayed right dominance, 11 % left dominance 11.0 % and 1.0 % co-dominance similarly to Vasheghani-Farahani *et al.* who found values of 84.2 %, 10.9 % and 4.8 %, respectively. Interestingly, subjects with right dominance showed an average caliber at end-trunk greater than those

with left dominance. It has also been reported that the ending lumen of the left coronary trunk and the anterior interventricular branch are not affected by dominance (Dodge *et al.*; Vasheghani-Farahani *et al.*).

Right trunk length was significantly longer (3.6 mm) in younger subjects, suggesting that the length of the trunk of the RCA decreases with age. Nevertheless, the length of the left arterial trunk did not change in relation to sex, age or dominance. Since it was present in 3.0 % of subjects in the sample, we consider that tortuosity should be analyzed during future evaluations. Furthermore, 42 subjects were excluded from this study because they presented tortuosity that interfered with the measurement.

As noted by Zhu *et al.*, coronary heart disease, has become a primary health concern for the world population in recent decades. Thorough knowledge of the dimensions of the coronary arteries in patients is critical, especially during coronary interventions such as stent placement, sizing of endoprosthesis or decisions regarding these procedures (Manjappa *et al.*, 2016). The endoluminal diameter is an important predictor of the results, following coronary artery bypass graft surgery (CABG) and for percutaneous coronary intervention (PCI). Undoubtedly, dominance is an important factor for surgeons and radiologists, and should be considered prior to any such interventions. It is noteworthy that a dominant left coronary artery is associated with worse outcome and prognosis following extensive myocardial infarction (STEMI) when compared to right dominance or a balanced system (He *et al.*; Veltman *et al.*, 2014).

As in Davutoglu *et al.*, it has been proposed that recording coronary tortuosity for follow-up studies is an important variable to consider. Coronary tortuosity has been shown to be associated with subclinical atherosclerosis even in normal coronary angiography, and could also be an indicator of systemic tortuosity of the retinal artery. Moreover, it is a factor that makes measurements difficult for this type of biometric study. Coronary tortuosity is generally not recorded during coronary angiography procedures.

Since variations exist in populations between different countries, this study is an important means to accurately determine population measurements. This research presents several working lines that may be applied in clinical studies of systemic tortuosity. These may include comorbidities, study of the circumflex branch or other branches, incorporating additional angiographic projections to choose different points of the coronary arteries and population comparisons among others.

PÉREZ-ROJAS, F.; VEGA, J. A.; GAMBETA-TESSINI, K.; PUEBLA-WUTH, R.; OLAVARRÍA-SOLÍS, E. F.; MARAGAÑO-LIZAMA, P. & OLAVE, E. Análisis biométrico de arterias coronarias sanas en población chilena: un estudio angiográfico. *Int. J. Morphol.*, 38(6):1797-1802, 2020.

RESUMEN: Un factor clave durante los procedimientos quirúrgicos cardíacos tal como el bypass coronario, es el conocimiento exhaustivo de las arterias coronarias y su anatomía. La angiografía coronaria es un método mínimamente invasivo que se utiliza para evaluar la anatomía y obtener diferentes medidas. El presente estudio fue diseñado para evaluar el diámetro endoluminal, la longitud del tronco y la distribución anatómica de las arterias coronarias en sujetos chilenos sin lesiones angiográficas significativas. Las mediciones fueron realizadas en 238 sujetos chilenos de ambos sexos con un rango etario entre 45 a 78 años. Tres examinadores preparados llevaron a cabo las mediciones utilizando el software Leonardo®. Se midieron los ostios y los diámetros lumbales distales de los troncos coronarios derecho e izquierdo, como también las longitudes del tronco de las arterias coronarias derecha e izquierda. Además, se identificaron los ostios de la arteria interventricular anterior, dominancia y tortuosidad. En la arteria coronaria derecha, los diámetros ($3,8 \pm 1,2$ mm y $3,6 \pm 1,0$ mm) se observaron variaciones según el sexo y la dominancia, y la longitud ($35,2 \pm 12,5$ mm) difirió según la edad. En la arteria coronaria izquierda, los diámetros ($4,9 \pm 1,1$ mm y $4,7 \pm 1,0$ mm) fueron mayores en los hombres que en las mujeres. La arteria coronaria izquierda mostró mayor diámetro y longitud que la arteria coronaria derecha. La prevalencia de dominancia arterial derecha fue del 88,0 %. Los pacientes con dominancia arterial derecha presentaron mayor calibre distal en la arteria coronaria derecha que aquellos con dominancia arterial izquierda ($p < 0,05$), especialmente en pacientes mayores. En siete sujetos se observó una tortuosidad arterial significativa.

PALABRAS CLAVE: Arterias Coronarias, Angiografía; Biometría; Población chilena.

REFERENCES

- Campeau, L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Catheter. Cardiovasc. Diagn.*, 16(1):3-7, 1989.
- Davutoglu, V.; Dogan, A.; Okumus, S.; Demir, T.; Tatar, G.; Gurler, B.; Ercan, S.; Sari, I.; Alici, H. & Altunbas, G. Coronary artery tortuosity: comparison with retinal arteries and carotid intima-media thickness. *Kardiol. Pol.*, 71(11):1121-8, 2013.
- Dodge, J. T. Jr.; Brown, B. G.; Bolson, E. L. & Dodge, H. T. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*, 86(1):232-46, 1992.
- GBD 2015 Eastern Mediterranean Region Cardiovascular Disease Collaborators. Burden of cardiovascular diseases in the Eastern Mediterranean Region, 1990-2015: findings from the Global Burden of Disease 2015 study. *Int. J. Public Health*, 63(Suppl. 1):137-49, 2018.
- He, C.; Ma, Y. L.; Wang, C. S.; Song, Y.; Tang, X. F.; Zhao, X. Y.; Gao, R. L.; Yuan, Y. J.; Xu, B. & Yuan, J. Q. Effect of coronary dominance on 2-year outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 89(1):549-54, 2017.
- Latarjet, M. & Ruiz Liard, A. *Anatomía Humana*. 4ª ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2006.
- Leung, W. H.; Stadius, M. L. & Alderman, E. L. Determinants of normal coronary artery dimensions in humans. *Circulation*, 84(6):2294-306, 1991.
- Makaryus, A. N.; Dhama, B.; Rance, J.; Rance, A.; Garyali, S.; Labana, S. S.; Kaplan, B. M.; Park, C. & Jauhar R. Coronary artery diameter as a risk factor for acute coronary syndromes in Asian-Indians. *Am. J. Cardiol.*, 96(6):778-80, 2005.
- Manjappa, M.; Hegde, M. & Math, R. Normal proximal coronary artery diameters in adults from India as assessed by computed tomography angiography. *J. Clin. Diagn. Res.*, 10(5):10-3, 2016.
- Ministerio de Salud (MINSAL). DEIS. Defunciones y Mortalidad por Causas. Santiago de Chile, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, 2018. Available from: <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas/>
- Özdemir, L. & Sökmen, E. Normal coronary diameters in Turkish population. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.*, 28(1):108-13, 2020.
- Raut, B. K.; Patil, V. N. & Cheria, G. Coronary artery dimensions in normal Indians. *Indian Heart J.*, 69(4):512-4, 2017.
- Saikrishna, C.; Talwar, S.; Gulati, G. & Kumar, A. S. Normal coronary artery dimensions in Indians. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 22(3):159-64, 2006.
- Seldinger. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol.*, 39(5):368-76, 1953.
- Sen, T.; Kilit, C.; Astarcioğlu, M. A.; Asarcikli, L. D.; Aksu, T.; Kafes, H.; Parspur, A.; Gozubuyuk, G. & Amasyali, B. Comparison of quantitative and qualitative coronary angiography: computer versus the eye. *Cardiovasc. J. Afr.*, 29(5):278-82, 2018.
- Shukri, I. G.; Hawas, J. M.; Karim, S. H. & Ali, I. Angiographic study of the normal coronary artery in patients attending ulaimani center for heart diseases. *Eur. Sci. J.*, 10(24):384-415, 2014.
- Skowronski, J.; Pregowski, J.; Mintz, G. S.; Kruk, M.; Kepka, C.; Tyczynski, P.; Michalowska, I.; Kalinczuk, L.; Opolski, M. P.; Ciszewski, M.; et al. Measurements of lumen areas and diameters of proximal and middle coronary artery segments in subjects without coronary atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, 121(8):917-23, 2018.
- Turamanlar, O.; Adali, F.; Beker Acay, M.; Horata, E.; Tor, O.; Macar, O.; Kes, H.; Keskin, H. & Abbasoglu, Y. Angiographic analysis of normal coronary artery lumen diameter in a Turkish population. *Anatomy*, 10(2):99-104, 2016.
- U. S. Food & Drug Administration. Class 2 Device Recall Leonardo Workstation. Website. Silver Spring, U.S. Food & Drug Administration, U. S. Department of Health & Human Services, 2020. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfres.cfm?id=67280>
- Vaccaro, V.; Krumholz, H. M.; Berkman, L. F. & Horwitz, R. I. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation*, 91(6):1861-71, 1995.
- Vasheghani-Farahani, A.; Kassaian, S. E.; Yaminisharif, A.; Davoodi, G.; Salarifar, M.; Amirzadeh, A. & Hakki, E. The association between coronary artery dominance and exterior of coronary artery disease in angiography and paraclinical studies. *Clin. Anat.*, 21(6):519-23, 2008.
- Veltman, C.; Hoogslag, G.; Kharbada, R.; Graaf, M. A.; Zwet, E. W.; Hoeven, B. L. & Scholte, A. J. Relation between coronary arterial dominance and left ventricular ejection fraction after ST-segment elevation acute myocardial infarction in patients having percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.*, 114(11):1646-50, 2014.
- Vieweg, W. V.; Alpert, J. S. & Hagan, A. D. Caliber and distribution of normal coronary arterial anatomy. *Catheter. Cardiovasc. Diagn.*, 2(3):269-80, 1976.
- Wielopolski, P. A.; van Geuns, R. J.; de Feyter, P. J. & Oudkerk, M. Coronary arteries. *Eur. Radiol.*, 10:12-35, 2000.
- Zhu, K. F.; Wang, Y. M.; Zhu, J. Z.; Zhou, Q. Y. & Wang, N. F. National prevalence of coronary heart disease and its relationship with human development index: A systematic review. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 23(5):530-43, 2015.

Corresponding author:

Francisco Pérez Rojas
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma de Chile
Talca - CHILE

Email: fperezr@uautonoma.cl

Received: 27-05-2020

Accepted :10-08-2020

3.2. Publicación 2

Novel deep learning method for coronary artery tortuosity detection through coronary angiography

Scientific Reports. 2023

Francisco Pérez-Rojas, Miriam Cobo, Constanza Gutiérrez-Rodríguez, Ignacio Heredia, Patricio Maragaño-Lizama, Francisca Yung-Manriquez, Lara Lloret Iglesias, José A. Vega. (2023). Novel deep learning method for coronary artery tortuosity detection through coronary angiography. Scientific Reports (13), 11137. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37868-6>



OPEN

Novel deep learning method for coronary artery tortuosity detection through coronary angiography

Miriam Cobo^{1,6}, Francisco Pérez-Rojas^{2,3,6}, Constanza Gutiérrez-Rodríguez⁴, Ignacio Heredia¹, Patricio Maragaño-Lizama⁵, Francisca Yung-Manriquez⁴, Lara Lloret Iglesias^{1,7} & José A. Vega^{2,4,7}

Coronary artery tortuosity is usually an undetected condition in patients undergoing coronary angiography. This condition requires a longer examination by the specialist to be detected. Yet, detailed knowledge of the morphology of coronary arteries is essential for planning any interventional treatment, such as stenting. We aimed to analyze coronary artery tortuosity in coronary angiography with artificial intelligence techniques to develop an algorithm capable of automatically detecting this condition in patients. This work uses deep learning techniques, in particular, convolutional neural networks, to classify patients into tortuous or non-tortuous based on their coronary angiography. The developed model was trained both on left (Spider) and right (45°/0°) coronary angiographies following a fivefold cross-validation procedure. A total of 658 coronary angiographies were included. Experimental results demonstrated satisfactory performance of our image-based tortuosity detection system, with a test accuracy of $(87 \pm 6)\%$. The deep learning model had a mean area under the curve of 0.96 ± 0.03 over the test sets. The sensitivity, specificity, positive predictive values, and negative predictive values of the model for detecting coronary artery tortuosity were $(87 \pm 10)\%$, $(88 \pm 10)\%$, $(89 \pm 8)\%$, and $(88 \pm 9)\%$, respectively. Deep learning convolutional neural networks were found to have comparable sensitivity and specificity with independent experts' radiological visual examination for detecting coronary artery tortuosity for a conservative threshold of 0.5. These findings have promising applications in the field of cardiology and medical imaging.

Worldwide, coronary artery disease (CAD) resulting in heart failure is one of the most frequent causes of premature death¹ accounting for 30% of deaths in 2014 in the United States² and 45% of deaths in Europe, with an estimated cost of €210 billion per year for the European Union alone³. Thus, detailed knowledge of coronary artery morphology is essential for planning any interventional treatment of CAD, such as stenting, stent sizing, or decisions regarding these procedures.

To assess coronary artery anatomy, both in normal and pathological conditions, coronary angiography (CAG) is considered the gold standard, despite some potential risks such as ionizing radiation, invasiveness, and a small associated risk of morbidity^{4,5}. Nevertheless, visual evaluation of CAG conditions may vary between observers. In this regard, a recent study by⁶ analyzed both interobserver variability and consistency between operator estimation and quantitative measurements of CAG analysis. They concluded that visual assessment of CAG may overestimate a CAG lesion and thus lead to unnecessary interventions. To solve these troubles and accurately evaluate normal and pathological morphology of CAG, automated measurement systems can be introduced. Hence, in this context, Artificial Intelligence techniques, in particular deep learning (DL) methods, can play a key role in CAG analysis.

¹Advanced Computing and e-Science Research Group, Institute of Physics of Cantabria (IFCA), CSIC - UC, 39005 Santander, Cantabria, Spain. ²Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile. ³Departamento de Morfología y Biología Celular, Grupo de Investigación SINPOS, Universidad de Oviedo, 3306 Oviedo, Principality of Asturias, Spain. ⁴Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile. ⁵Department of Hemodynamics, Talca Regional Hospital, Talca, Chile. ⁶These authors contributed equally: Miriam Cobo and Francisco Pérez-Rojas. ⁷These authors jointly supervised this work: Lara Lloret Iglesias and José A. Vega. ✉email: cobocano@ifca.unican.es

One of the most important parameters to assess in CAG is the so-called arterial tortuosity (AT; CAT: coronary artery tortuosity) which may be a marker of vascular fragility or a useful indicator of underlying arteriopathy. AT can be defined as an exaggerated S- or C-shaped curvature, an acute angulation, or a circular loop in the course of an artery⁷. CAT is considered when there are at least three marked curves in any section of a coronary artery during both systole and diastole. Each of these curves shows a change in direction of at least 45 degrees compared to the normal direction of the coronary vessel⁸. CAT is a common finding in CAG with a prevalence of 15–40%⁹ that is rarely reported by cardiologists¹⁰. However, CAT is associated with reversible myocardial perfusion defects and with stable angina, angor pectoris and spontaneous coronary artery dissection^{11,12}. Therefore, accurate detection of CAT in CAG to prevent these cardiac lesions is of utmost interest.

In this paper, we report the development of a DL system through convolutional neural networks (CNNs) to detect CAT. The performance of the DL system is further compared with independent experts' radiological visual examination (RVE). To our knowledge, this is the first study on the application of DL techniques for CAT detection in CAG, which could offer promising applications in cardiology.

Methods

We propose a classification convolutional neural network to perform CAT detection from CAG. The code is based on the image classification module available in the DEEP Open Catalog¹³. The original classification model developed in the DEEP framework was adapted to our specific task.

Data acquisition. This is a retrospective study approved by the Human Research Ethics Committee of the Maule Health Service and the Ethical Committee for Biomedical Research of Talca Regional Hospital, Chile. All methods reported in this work were carried out in accordance with the pertinent guidelines and regulations. Since this study was approved by the Ethical Committee for Biomedical Research of Talca Regional Hospital, without direct interaction with patients, informed consent was not required.

Population. This is a retrospective clinical study in a sample of 18,000 patients who were referred between 2016 and 2022 to the hemodynamic unit of the regional hospital of Talca with symptoms of coronary disease. The subjects underwent CAG with a diagnosis that did not reveal significant angiographic lesions, i.e., patients did not report a coronary alteration associated with the clinical condition for which the examination was indicated. The patient population came from Chile, with a mean age of 68 years (SD 8 years), and comprised 216 men with a mean age of 69 years (SD 9 years) and 185 women with a mean age of 68 years (SD 6 years). Among these patients, 658 CAG were considered according to the inclusion and exclusion criteria, as explained in Section "Initial inclusion and exclusion criteria". CAG of the participating patients was obtained anonymously. Medical records were retrieved from the database of the Regional Hospital of Talca. Comorbidity was not considered in patient selection.

Initial inclusion and exclusion criteria. The initial inclusion criteria were as follows: subjects without disfiguring angiographic lesions or significant anatomical variations, left 45°/25° (Spider) and right 45°/0° projection, in which angulation dispersion was not greater than 3°. Exclusion criteria were subjects with left ventricular hypertrophy, valvular heart disease, anatomical variations of the coronary arteries, deforming coronary anomalies, a history of previous CAG, cardiomyopathy or history of other heart disease, as these patients may have pathologically abnormal coronary arteries. Most of these criteria were proposed by¹⁴. After applying all the inclusion and exclusion criteria, the final sample consisted of 658 CAG images.

Calibration, patient and image selection. The collection of images corresponding to the selected patients was obtained from the database of two different angiographers belonging to the hemodynamic unit of the Regional Hospital of Talca. Images from 2016 to 2019 were obtained from a Siemens' angiographer (95 CAG), while images from 2019 to 2022 came from a Phillips' angiographer (563 CAG). Only the images corresponding to 45° left/25° caudal projection (Spider) for the left coronary artery, and 45° left/0° the for right coronary artery projection were selected.

A single image capture was obtained from each angiographic film. The file was saved in jpg or png format for the left and right CAG at the point of maximum arterial contrast filling. Then, if necessary, the image was subjected to artifact removal, since an external object would interfere with the interpretation of our neural network model. Coronary artery tortuosity (CAT), which was identified by the presence of three or more consecutive kinks (defined as a 45° change in vessel direction) along the main trunk of at least one major epicardial coronary artery, was considered to label an image as corresponding to a patient with CAT.

Fifty angiographic images from the total set that met the pre-established inclusion and exclusion criteria were used for calibration. As reference values, the results obtained by three experts in the field (three cardiologist-angiologists) were considered, reviewed by a cardiologist, who used the following qualitative methods: (a) visual examination of the vessel's tortuosity by defining the fixed anatomical points within which tortuosity is measured, (b) recording of the number of inflection points between fixed anatomical points, (c) counting of the number of kinks and loops, and classification according to defined tortuosity criteria and, (d) associating tortuosity with arterial elongation and wall weakening observed as a minor change in wall contrast uptake. This initial calibration set had a reliability of the biometric analysis of 98.0% for inter- and intra-examiner values using intraclass correlations (ICC).

Ground truth. The three cardiologist-angiologists, who had been trained with the fifty angiographic images used for calibration, served as ground truth (ideal expected outcome used to calculate the accuracy of the DL algorithm) and evaluated CAG during the study period to find CAT among patients. The ground truth was established independently by one of the three cardiologist-angiologists, who had an average of 15 years (12, 16 and 17 years respectively) of experience, and a mean of seven thousand tests performed.

Dataset. Our final experimental dataset consisted of 658 CAG images, corresponding to 401 different patients in total. Table 1 depicts the number of patients available for each type of CAG.

Model design. Convolutional neural networks (CNNs) are a type of DL neural networks specifically designed to analyze images, both with numerical (regression) or categorical (classification) labels. In the present study, we had to solve a binary classification problem on CAG images, detecting either patients with coronary artery tortuosity (CAT) or patients without coronary artery tortuosity (WCAT).

There are three sets into which the data (in our case, images) are subdivided to be used in a DL model: training, validation, and test. The training set is utilized to train the model. During the training phase, the hyperparameters are tuned in order to optimize the model's performance over the validation set. In case the accuracy over the validation set stops increasing at a predetermined number of epochs in the training phase, the training is stopped. This is one of the most common regularization techniques in DL, which is known as early stopping⁵. The test set contains images that the model has not seen before and, thus, it is used to assess the final unbiased accuracy of the model.

The procedure to detect CAT first consisted in training a CNN model with CAG images. We trained five different models following a fivefold cross-validation strategy¹⁶. The total number of patients was balanced in each of the fivefold sets (training, validation, and test), which means that half of the images corresponded to patients with coronary artery tortuosity (CAT) and the other half to patients without coronary artery tortuosity (WCAT) (either Spider or 45). The images were randomly selected from any of the angiographers, and there were 450 images for training (225 CAT, 225 WCAT), 46 for validation (23 CAT, 23 WCAT) and 48 for testing (24 CAT and 24 WCAT), keeping the same distribution in each of the cross-validation folds. As the number of WCAT images was higher than the number of CAT images, we randomly repeated 38 of the corresponding CAT images in training, in order to use all the WCAT images available. Both coronary artery projections were included in the same CNN, as we performed several tests to evaluate whether the DL model performed better when training each projection separately or with both, and found that it showed similar validation metrics. We decided to train with both left 45°/25° (Spider) and right 45°/0° projections to include a larger number of images during training, thus, the model could more precisely learn the differences between CAT and WCAT.

We used an Xception¹⁷ CNN with images of size 528 × 528 pixels. In our method, CAG images were resized to meet this requirement. After trying different model initializations, the batch size was finally set to 16, the number of epochs was fixed up to a maximum of 50, although we used early stopping to prevent overfitting (setting patience in 15 epochs), with the result that the number of training epochs was lower in our models. We also employed Adam optimizer^{18,19} to speed up the training. Initially, a pretrained ImageNet base model was loaded to optimize the learning task. This methodology is known as transfer learning²⁰. We took the ImageNet pretrained model and substituted the last Fully Connected (FC) layer with a FC layer adapted to our problem (binary classification). Then, we trained everything end-to-end, but the base feature extractor was trained with a much lower learning rate compared to the FC layer, which started from random weights. Fine-tuning the feature extractor makes it more relevant to the features present in this specific problem that might not appear in ImageNet²¹.

The deep learning architecture developed in this study to detect CAT is illustrated in Fig. 1. As the total number of available images was quite limited, we used data augmentation²² in both training and validation sets to improve our models (see Table A1 for further information).

Each model was trained using a Tesla V100-PCIE-32 GB GPU. The model was coded using Keras²³ and TensorFlow version 1.14.0²⁴ in Ubuntu 18.04.2 LTS.

Statistical analysis. The proposed fivefold cross-validation model to detect CAT was evaluated using the following statistical classification measures: accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive values (PPV), negative predictive values (NPV), F₁ score and area under the receiver operating characteristic curve (AUC). The AUC was calculated considering the corresponding probabilities of each predicted label. The accuracy, sensitivity, specificity, PPV, NPV and F₁ score were calculated considering the label most likely to be predicted by the model. The operating threshold for deeming a label as a prediction of the model was established at 0.5.

Ethical approval. This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Maule Health Service and the Ethical Committee for Biomedical Research of Talca Regional Hospital, Chile.

Side	# patients with coronary artery tortuosity	# patients without coronary artery tortuosity
Left or spider	182	217
Right or 45°/0°	52	207

Table 1. Total number of patients available for each coronary angiography.

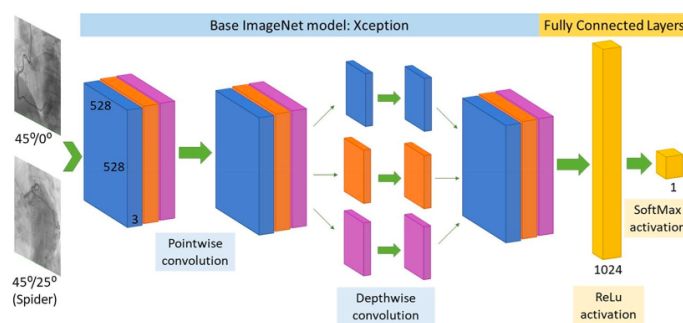


Figure 1. Proposed CNN architecture for coronary artery tortuosity detection.

Results

Different experiments were conducted to assess the quality of our method. The independent 5-Fold CNN models were trained and evaluated on the corresponding test set, performing a statistical analysis and a saliency maps examination to visually verify the predictions of the DL model.

Deep learning system performance evaluation. To evaluate the performance of the DL model, we calculated the mean and standard deviation (SD) of the statistical measures described in Section “Statistical analysis”. Table 2 shows the results obtained after this calculation.

Furthermore, we repeated the predictions of our model on a test subset considering different contrast factors²⁵ in CAG preprocessing (in particular, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.50, 1.75 and 2.0), in order to assess whether adjusting the contrast had an impact on the predictions. However, the statistical metrics did not show significant variations. Therefore, we suggest that additional CAG preprocessing before feeding our deep neural network model does not influence the outcome of the predictions.

Comparison with independent radiological visual examination. To evaluate the performance of our model against RVE, three experienced independent experts, who did not participate in the labeling of Section “Calibration, patient and image selection”. Calibration, patient and image selection, reviewed 400 CAG of the total set. The mean and SD of the results of the evaluation metrics are presented in Table 3.

Saliency maps evaluation. In this section we present saliency maps for four sample test images, with the aim of detecting those parts of the CAG image on which the model focused to perform the prediction. We represent gradient saliency (also known as vanilla gradient) and guided backpropagation^{26,27} in its standard version²⁸, as illustrated in Figs. 2 and 3. The explanations provided by the saliency maps in both Figs. 2 and 3 highlight the artery region, especially in guided backpropagation. We have shown two examples of each side of CAG (Spider and 45°/0°) and the corresponding predictions.

Discussion

The demand for medical imaging has progressively increased, but medical image analysis is challenging and time-consuming due to the shortage of radiologists²⁹. Hence, new methods, such as DL systems, can be applied to automate multiple tasks in medical imaging³⁰. The strengths of DL extend to improving clinical decision-making,

Metric	Mean	Standard deviation
Accuracy	0.87	0.06
Sensitivity	0.87	0.10
Specificity	0.88	0.10
PPV	0.89	0.08
NPV	0.88	0.09
F ₁	0.87	0.07
AUC	0.96	0.03

Table 2. Classification metrics for detecting coronary artery tortuosity in coronary angiography with the proposed deep learning system.

Metric	Mean	Standard deviation
Accuracy	0.85	0.03
Sensitivity	0.84	0.02
Specificity	0.86	0.04
PPV	0.87	0.05
NPV	0.84	0.02
F ₁	0.85	0.03

Table 3. Classification metrics for detecting coronary artery tortuosity in radiological visual estimation performed by 3 independent experts using 400 coronary angiographies.

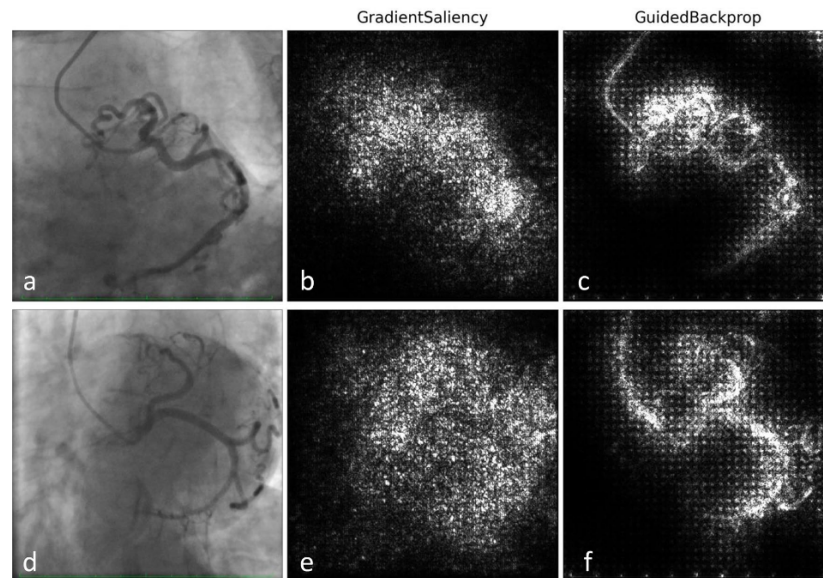


Figure 2. Saliency maps examples of left (Spider) coronary angiographies. (a)–(c) Patient with coronary artery tortuosity. Predicted labels: tortuous (99.8%), non-tortuous (0.2%). (d)–(f) Patient without coronary artery tortuosity. Predicted labels: non-tortuous (92.5%), tortuous (7.5%).

identifying new phenotypes, and selecting better treatment strategies in complex diseases, including cardiovascular medicine³⁰.

Strengths of the proposed deep learning system. In this study, we report for the first time to our knowledge the use of DL techniques to detect CAT in CAG. The results demonstrate that our CNN-based models have sensitivity and specificity compatible with expert RVE for detecting CAT, with a sensitivity of $(87 \pm 10)\%$ versus $(84 \pm 2)\%$, and a specificity of $(88 \pm 10)\%$ versus $(86 \pm 4)\%$, respectively, for a conservative threshold of 0.5 in our DL system.

Furthermore, expert cardiologists observe the entire radiographic sequence for visual detection of CAT while our deep learning model only requires a single representative image of each angiographic projection at the point of maximum arterial filling with contrast material. The selection of the image with the highest contrast is a minor problem, which can be solved either with Artificial Intelligence methods, or with classical image analysis techniques, i.e. selecting the image with the highest number of pixels with Hounsfield units above a certain threshold.

The proposed DL model offers a seamless integration into clinical practice by leveraging the image sequences acquired and recorded during coronary angiography. With its ability to automatically detect tortuosity, this method provides valuable information that is currently not routinely obtained. This information proves essential in assessing vascular risks for patients with coronary artery tortuosity (CAT). By incorporating the DL model

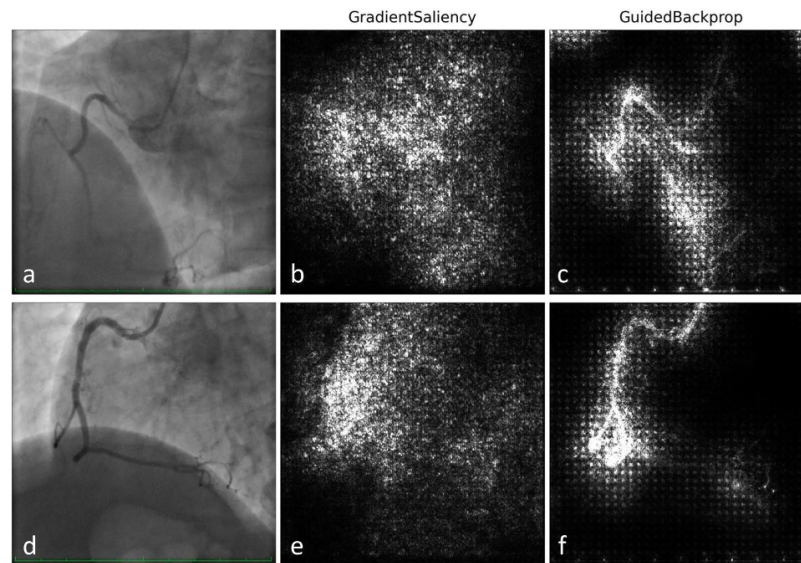


Figure 3. Saliency maps examples of right (45°/0°) coronary angiographies. (a)–(c) Patient with coronary artery tortuosity. Predicted labels: tortuous (83.9%), non-tortuous (16.1%). (d)–(f) Patient without coronary artery tortuosity. Predicted labels: non-tortuous (98.9%), tortuous (1.1%).

into regular practice, healthcare professionals can enhance their ability to identify and manage potential risks associated with CAT more effectively. Indeed, moderate/severe CAT is associated with higher rates of target vessel failure due to higher rates of target vessel-related myocardial infarction and ischemia-induced target vessel revascularization³¹. In addition, CAT is highly prevalent in spontaneous coronary artery dissection (SCAD) and is associated with recurrent SCAD¹².

Our DL method enables automated CAT detection, which could have a beneficial impact on preventing cardiac lesions, shortening CAG examination times, establishing vascular risks in patients with CAT and improving future treatment strategies. Besides, the present study can be extended for future applications in industry by installing AI algorithms on devices currently used to recognize CAT in CAG images, which at the moment is a condition rarely reported by cardiologists¹⁰. Moreover, the DL methods applied in this study can be adapted and reproduced in other vascular beds.

Limitations and weaknesses. The main limitations of the proposed method are reasonable image quality, pixel resolution and sufficient variety of CAT images containing several types of vascular tortuosity. In a subsequent study with a greater number of images, CAG images misclassified by the DL method could be evaluated for further validation of our system to assess whether there are consistent patterns in those CAG images that cause the model to misclassify them.

Future work. Medical imaging plays a key role in medicine for monitoring, diagnosis, and treatment evaluation. Recent advances in DL have shown their potential utility in patient triage and assessment, particularly in medical imaging, where convolutional neural networks are suitable for several tasks, such as classification, segmentation, object detection or registration³². We have presented a novel DL system for detecting CAT in CAG images. Overall, our results demonstrate that the proposed DL model has comparable sensitivity and specificity in CAT detection with expert RVE for a conservative threshold of 0.5. By adapting the threshold of our DL algorithm, we believe that it can serve as a first screening to predict a patient's likelihood of being diagnosed with CAT, providing additional assistance to specialist cardiologists in their work. Furthermore, we believe that this study could help to further validate future applications of AI techniques in cardiology.

Data availability

The data that support the findings of this study are not available for privacy reasons. Nevertheless, they can be available from the corresponding author upon reasonable request. The code is publicly available at <https://github.com/MiriamCobo/CoronaryArteries.git>.

Received: 17 October 2022; Accepted: 28 June 2023
Published online: 10 July 2023

References

1. GBD Eastern Mediterranean Region Cardiovascular Disease Collaborators. Burden of cardiovascular diseases in the Eastern Mediterranean Region, 1990–2015: Findings from the Global Burden of Disease 2015 study. *Int. J. Public Health* **63**, 137–149 (2018).
2. Benjamin, E. J. *et al.* Heart disease and stroke statistics—2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* **135**(10), e146–e603 (2017).
3. Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K. *et al.* European cardiovascular disease statistics 2017 (2017).
4. Wielopolski, P., van Geuns, R., De Feyter, P. & Oudkerk, M. Coronary arteries. *Eur. Radiol.* **10**(1), 12–35 (2000).
5. Cuddy, E., Robertson, S., Cross, S. & Isles, C. Risks of coronary angiography. *The Lancet* **366**(9499), 1825 (2005).
6. Sen, T. *et al.* Comparison of quantitative and qualitative coronary angiography: Computer versus the eye. *Cardiovasc. J. Afr.* **29**(5), 278–282 (2018).
7. Ciuricá, S. *et al.* Arterial tortuosity: Novel implications for an old phenotype. *Hypertension* **73**(5), 951–960 (2019).
8. Turgut, O. *et al.* Tortuosity of coronary arteries: An indicator for impaired left ventricular relaxation? *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **23**(6), 671–677 (2007).
9. Groves, S. S. *et al.* Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *W. V. Med. J.* **105**(4), 14–18 (2009).
10. Chihai, J. *et al.* Gender differences in the prevalence of coronary artery tortuosity and its association with coronary artery disease. *J. J. Heart Vasc.* **14**, 23–27 (2017).
11. Gaibazzi, N., Rigo, F. & Reverberi, C. Severe coronary tortuosity or myocardial bridging in patients with chest pain, normal coronary arteries, and reversible myocardial perfusion defects. *Am. J. Cardiol.* **108**(7), 973–978 (2011).
12. Eleid, M. F. *et al.* Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: Angiographic characteristics and clinical implications. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **7**(5), 656–662 (2014).
13. García, Á. L. *et al.* A cloud-based framework for machine learning workloads and applications. *IEEE Access* **8**, 18681–18692 (2020).
14. Leung, W.-H., Stadius, M. L. & Alderman, E. L. Determinants of normal coronary artery dimensions in humans. *Circulation* **84**(6), 2294–2306 (1991).
15. Caruana, R., Lawrence, S. & Giles, C. Overfitting in neural nets: Backpropagation, conjugate gradient, and early stopping. *Adv. Neural Inf. Process. Syst.* **13**, 402–408 (2000).
16. Anguita, D., Ghelardoni, L., Ghio, A., Oneto, L. & Ridella, S. The 'k' in k-fold cross validation. In *20th European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning (ESANN)* 441–446, i6doc. com publ (2012).
17. Chollet, F. Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions (2017).
18. Kingma, D. P. & Ba, J. Adam: A method for stochastic optimization (2017).
19. Loshchilov, I. & Hutter, F. Decoupled weight decay regularization (2019).
20. Zhuang, F. *et al.* A comprehensive survey on transfer learning. *Proc. IEEE* **109**(1), 43–76 (2021).
21. Kim, H. E. *et al.* Transfer learning for medical image classification: A literature review. *BMC Med. Imaging* **22**(1), 69 (2022).
22. Iglesias, L. L. *et al.* A primer on deep learning and convolutional neural networks for clinicians. *Insights Imaging* **12**(1), 1–11 (2021).
23. Chollet, F. Keras. <https://keras.io> (2015).
24. Abadi, M., Agarwal, A., Barham, P. *et al.* TensorFlow: Large-scale machine learning on heterogeneous systems. Software available from tensorflow.org (2015).
25. Clark, A. Pillow (pil fork) documentation (2015).
26. Simonyan, K., Vedaldi, A. & Zisserman, A. Deep inside convolutional networks: Visualising image classification models and saliency maps. arXiv preprint [arXiv:1312.6034](https://arxiv.org/abs/1312.6034), (2013).
27. Kim, B. *et al.* Why are saliency maps noisy? Cause of and solution to noisy saliency maps. In *2019 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision Workshop (ICCVW)*. IEEE (2019).
28. Anh, H. N. Deep-viz-keras GitHub Software by experiencor. <https://github.com/experiencor/deep-viz-keras> (2018).
29. Puttagunta, M. & Ravi, S. Medical image analysis based on deep learning approach. *Multimed. Tools Appl.* **80**(16), 24365–24398 (2021).
30. Krittanawong, C. *et al.* Deep learning for cardiovascular medicine: A practical primer. *Eur. Heart J.* **40**(25), 2058–2073 (2019).
31. Königstein, M. *et al.* Impact of coronary artery tortuosity on outcomes following stenting: A pooled analysis from 6 trials. *JACC Cardiovasc. Interv.* **14**(9), 1009–1018 (2021).
32. Greenspan, H., Van Ginneken, B. & Summers, R. M. Guest editorial deep learning in medical imaging: Overview and future promise of an exciting new technique. *IEEE Trans. Med. Imaging* **35**(5), 1153–1159 (2016).

Acknowledgements

M. C. acknowledges support from Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) and Institute of Physics of Cantabria (IFCA) given by the European Commission – NextGenerationEU, through CSIC's Global Health Platform ("PTI Salud Global"). The authors acknowledge support from Universidad Autónoma de Chile. We also acknowledge the support from the Advanced Computing and e-Science group at the Institute of Physics of Cantabria (IFCA-CSIC-UC) and from the DEEP-HybridDataCloud H2020 project (Grant Agreement 777435). I. H. acknowledges support from Universidad de Cantabria and Consejería de Universidades, Igualdad, Cultura y Deporte del Gobierno de Cantabria via the "Instrumentación y ciencia de datos para sondear la naturaleza del universo" project.

Author contributions

M.C. was responsible for data preprocessing, curation and analysis with artificial intelligence algorithms. M.C. prepared the Figs. 1, 2 and 3. F.P.-R., C.G.-R., P.M.-L. and F.Y.-M. were responsible for data acquisition and data labelling. I.H. has supported the DEEP hybrid data cloud platform. M.C., F.P.-R., L.L.-I. and J.A.V. were responsible for writing and revision of the article. L.L.-I. and J.A.V. were the senior scientists coordinating the project.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37868-6>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.C.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

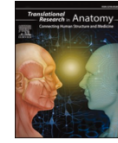
© The Author(s) 2023, corrected publication 2023

3.3. Publicación 3

Atypical origin of the left coronary artery originating from the right coronary sinus with interarterial course: A case report

Translational Research in Anatomy, 2023)

Francisco Javier Pérez-Rojas, Patricio Maragaño Lizama, María Ignacia Maragaño, Franco Sepúlveda Opazo, Claudio Tapia Osorio, Trinidad Zerené Castro, José A. Vega. (2023). Atypical origin of the left coronary artery originating from the right coronary sinus with interarterial course: A case report, *Translational Research in Anatomy*, 100242, ISSN 2214-854X, <https://doi.org/10.1016/j.tria.2023.100242>.



Atypical origin of the left coronary artery originating from the right coronary sinus with interarterial course: A case report

Francisco Javier Pérez-Rojas^{a,b,*}, Patricio Maragaño Lizama^{a,c}, Maria Ignacia Maragaño^a, Franco Sepulveda Opazo^d, Claudio Tapia Osorio^d, Trinidad Zerené Castro^a, José A. Vega^b

^a Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, 3460000, Talca, Chile

^b Departamento de Morfología y Biología celular, grupo SIMPOS, Universidad de Oviedo, Spain

^c Departamento de Hemodinamia, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile

^d Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile

ARTICLE INFO

Keywords:

Anatomical variations
Coronary angiography
Coronary vessels
Left coronary artery

ABSTRACT

Background: A left coronary artery with atypical origin originating from the right coronary sinus with interarterial course was found in a 68-year-old man, who had been referred to the hemodynamics unit for ventricular extrasystoles, observed on ECG, which raised suspicions of suspect coronary heart disease.

Methods: Atypical origin was observed on a coronary angiography, and interarterial course was confirmed with a coronary CT.

Results: The left coronary artery is observed arising from the right aortic sinus, in an ostium separated by 5 mm to the left of the right ostium. The left coronary trunk was 28 mm long, with eccentric calcium plaque in the distal third of the coronary trunk, and 50% stenosis. The right coronary artery was of normal caliber.

Conclusions: Atypical origin of the left coronary artery is a rare condition, normally associated with sudden death.

1. Introduction

Atypical origin of the coronary arteries is a rare condition, with a reported incidence of 1.3%. The atypical origin of the left coronary artery from the right sinus with interarterial course has a prevalence of 0.17%, and a risk of death of 0.24/100,000 per person-year [1]. However, abnormal coronary arteries are the second leading cause of sudden cardiac death (SCD) in Europe and North America, with an incidence ranging from 12.2% to 17.2% [2]. Left coronary artery anomaly (LCAA) is most commonly associated with young patients during or after strenuous exercise, but elderly patients are usually asymptomatic. We may need to use Left coronary artery anomaly (LCAA) detection during or after strenuous exercise abnormality symptoms. Both the symptomatology and the SCD in these patients are often the result of a reduced diastolic coronary flow, which can be explained by several mechanisms: Interarterial compression during exertion, narrowing of the ostium, intramural course stenosis, exit at an acute angle with possible torsion, and spasm or twisting of the abnormal coronary artery [3,4]. Anatomical variations have a wide range of morphological diversity, from the most typical pattern to infrequent variations [5]. Five anatomical

subtypes are reported, which are classified according to the relationship of the abnormal coronary artery with the aorta and the pulmonary artery. These are "anterior", "inter", "septal", "posterior" and "combined". The "septal" subtype is the most common, while the "inter" type present in this case is rare [3].

Given the high risk of SCD, patients with an anomalous left coronary artery should undergo surgical correction. There are several possible surgical techniques to address these underlying pathophysiological mechanisms, such as fenestration or unroofing of the intramural component, reimplantation of the anomaly into the correct sinus, coronary artery bypass grafting, and pulmonary artery translocation to avoid interarterial compression [6,7].

This work is important for daily clinical practice because it presents coexisting clinical situations that are often seen in very different contexts. On one hand, coronary anomalies have a much greater impact on people under 35 years of age. On the other hand, atherosclerosis is a more prevalent phenomenon in older people like our patient. The presence of obstructive coronary disease also impacted the surgical treatment plan. In addition, many asymptomatic patients undergo CT angiography, so we must be prepared to manage patients with coronary

* Corresponding author. Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, 3460000, Talca, Chile.

E-mail address: fjperrez@ucm.cl (F.J. Pérez-Rojas).

<https://doi.org/10.1016/j.tria.2023.100242>

Received 25 January 2023; Received in revised form 9 March 2023; Accepted 16 March 2023

Available online 29 March 2023

2214-854X/© 2023 Published by Elsevier GmbH. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

anomalies such as the one described in this work.

2. Case presentation

A 68-year-old Chilean man presented with a history of hypertension, carbohydrate intolerance, and occasional smoking. His brother had died suddenly of an acute myocardial infarction. During preventive control, bradycardia was screened. Frequent ventricular extrasystoles were observed in a 12-lead electrocardiogram (ECG). The initial study was complemented with a two-dimensional echocardiogram which demonstrated mild left ventricular systolic dysfunction, and 24-h ECG monitoring that showed very frequent ventricular extrasystoles (Fig. 1). In the 24-h electrocardiogram, ventricular extrasystoles of two different morphologies were observed, mostly isolated and also bigeminate and trigeminate. As a whole, ventricular extrasystoles represented 24% of the total recorded beats. Most of the ventricular extrasystoles had a left bundle branch block morphology, suggesting a right ventricular origin.

We thus decided to perform a coronary angiography, showing a left coronary artery originating in the right coronary sinus (Fig. 2A) with possible interarterial course. An anterior descending artery of discrete caliber was observed as well, presenting diffuse atheromatosis with a mild proximal lesion and fine distal bed (Fig. 2B). A circumflex artery of medium caliber with good development originated two branches of good caliber, with a mild obstructive distal lesion. The right coronary artery is of large caliber and development, without significant obstructive lesions. Ventriculography showed a left ventricle of normal size and left ventricular ejection fraction, although the study was limited by frequent ventricular extrasystoles (Fig. 3).

In order to confirm the interarterial route of the left coronary artery, a coronary angio-CT was performed, which showed a heart of normal general size, without any intracavitary filling defects suggestive of thrombi. The right coronary artery shows habitual origin in the right aortic sinus. An atypical origin of the left coronary artery was observed (Fig. 3A), which also originates from the right aortic sinus, in an ostium

separated approximately 5 mm to the left of the origin of the right coronary artery. Under these conditions, we observed the left coronary trunk of interarterial trajectory measuring approximately 28 mm in length, demonstrating normal caliber. There is eccentric calcium plaque in the distal third of the coronary trunk, indicating stenosis of approximately 50% (Fig. 3B). The circumflex artery is permeable, with eccentric calcium plaques in its proximal and middle third, which do not determine significant stenosis. The anterior descending artery presents calcium plaque in its origin, which gives an indication of stenosis greater than 50%. The right coronary artery (dominant vessel) is of normal caliber and permeable throughout its extension, with multiple foci of calcium atheromatosis in its origin, middle third and distal third, without luminal stenosis foci.

3. Discussion

Coronary arteries with abnormal origin are a rare pathology. The anomaly of the left coronary artery arising from the right aortic sinus is even more rare [3]. Subtypes have been described according to the course of the anomalous vessel, in reference to the great vessels. The interarterial course or malignant course [8] is especially severe, since it is directly related to an increased risk of sudden cardiac death. The literature contains various cases associated with major cardiovascular events. Different theories have been postulated as a cause of sudden death in these patients. The most accepted theory is the higher incidence of ostium occlusion, secondary to a more slit-like orifice and occlusion during physical activity, due to compression between the major arteries [4]. This makes it all the more notable that our patient had no history of classic cardiac symptoms (angina, syncope, dyspnea, and palpitations), and also had no history of previous cardiovascular events. It is worth mentioning that cases of elderly people with asymptomatic coronary artery anomalies have already been described, especially the difference in sudden death risk compared to young patients, where it has been proposed that arterial wall thickenings could serve as protection against

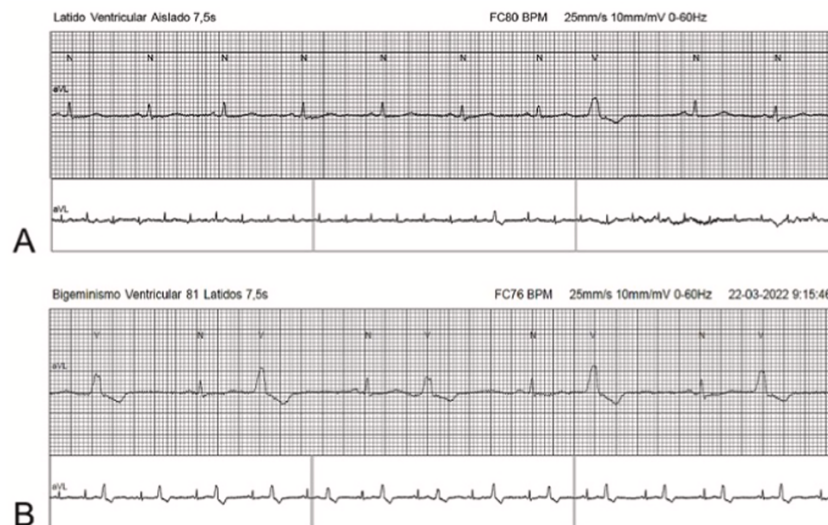


Fig. 1. Results of the rhythm holter performed with Mortara equipment. Total record of 22 hrs. with 92271 total beats, showing 22876 ventricular extrasystoles: A. Trace of the aVL derivative, containing 22452 monomorphic isolated ventricular beats lasting 7.5 seconds (arrows) B. Trace of the aVL derivative, with ventricular bigeminism (*).

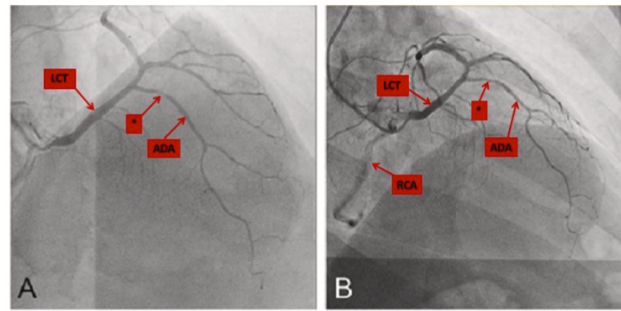


Fig. 2. Coronary angiography performed with a Siemens allura F20 A angiograph. Right cranial projection 10/40° showing a long left coronary trunk (LCT) with a thin anterior descending artery (ADA), with tortuosities and proximal stenosis of 40% (*). B. Anterior oblique right projection (30°) showing a long LCT with a thin ADA, with tortuosities and proximal stenosis of 50% (*). While partially opacifying the right coronary artery (RCA).

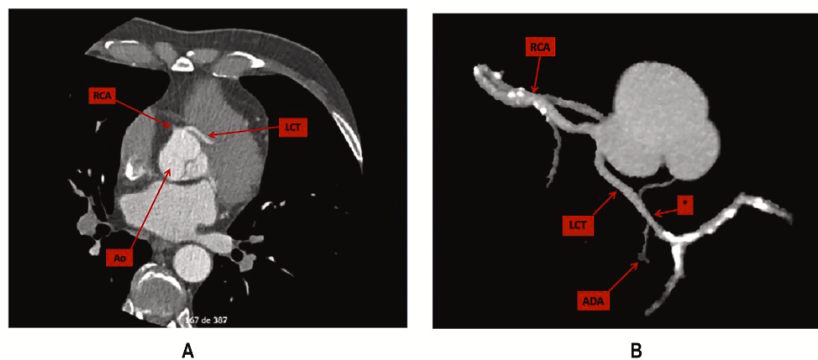


Fig. 3. Angio-CT A. Cut at the level of origin of the LCT from the right aortic sinus and path between aorta artery (Ao). B. Processed image demonstrating severe calcification of distal LCT, with 50% stenosis (*) (arrows).

interarterial segment compression, thus avoiding ischemia by occlusion [3,9–11].

Defining the course followed by an artery in a two-dimensional projection such as coronary angiography is not easy, even in expert hands. Some methods can help for this purpose [12,13], but they are not 100% accurate. Determining abnormal arteries' courses is important in these patients, as it determines the severity of the alteration. There are useful alternative tests for this, such as conventional or transesophageal echocardiography, and other more recent ones such as coronary angio-CT or cardiac magnetic resonance, which let us precisely define the origin and course of each coronary artery [14].

Angio-CT has been a great contribution to characterizing the anomalous origin of coronary arteries, since it provides essential information unavailable from invasive angiography. In this particular case, it was necessary to determine the course of the coronary left artery after its beginning in the right coronary sinus, since we know that the "inter-arterial" course is the one associated with an increased risk of sudden cardiac death. The latter options have the advantage of obtaining three-dimensional images, but they are expensive, are not always available, and also have some risk due to the use of radiation and contrast medium. They are thus not indicated for every case.

Our patient underwent a coronary angiography, and although it managed to determine the type of anomaly regarding the origin of the left coronary artery, its performance was insufficient to identify the course. This made it necessary to expand the study with a coronary angio-CT that finally revealed the interarterial course. It is highly important to do so with these patients, because it provides vital information and allows for definitive treatments [11,15–19], such as coronary angioplasty [20] or bypass surgery [21].

Our patient underwent an invasive coronary study due to frequent ventricular arrhythmia detected on a 24-h ECG. After starting treatment with carvedilol 6.25 mg every 12 hours, the patient had his ventricular extrasystoles drop, and he has remained asymptomatic. His case was discussed by the Heart Team, and he was offered coronary revascularization surgery, which the patient ultimately refused. As of today, he remains asymptomatic and is receiving medical treatment that includes Enalapril (5 mg every 12 hours), Atorvastatin (20 mg daily), carvedilol (6.25 mg every 12 hours), and acetylsalicylic acid (100 mg daily). What we were looking for was atherosclerotic coronary disease. An angio-CT was performed because invasive coronary angiography is inefficient for interarterial course determination. Angio-CT guarantees the interarterial course, and also increases the presence of calcified plaque with

50% stenosis in the distal left main coronary artery. The AHA guidelines on congenital heart disease in adults [22] recommend surgery for asymptomatic patients with this pathology with a class II A rating. However, during a meeting of the local Heart Team, it was decided that surgery should be performed, due to the presence of significant coronary disease of the left main coronary artery and frequent ventricular arrhythmia. We opted not to perform additional ischemia testing because previous research has shown that the absence of ischemia does not eliminate the risk of sudden death in these patients [23].

Studies indicate that coronary artery embryology depends on vasculogenesis, and may have genetic determinants [24]. The literature presents a few cases of coronary artery anomalies of similar characteristics within the same family. These relationship findings [25], although sporadic, would point to a potential genetic substrate linked to coronary artery anomaly development. More scientific evidence is still required for confirmation. Similarly, our patient has a history of a first-degree relative who died as a result of sudden cardiac death. This information could indicate a similar phenomenon, linked to as yet unproven genetic factors.

We believe that this work is important for daily clinical practice, because it shows the great contribution of Angio-CT for characterizing various anatomical subtypes of coronary anomalies. This case also presents coexisting clinical situations that are usually seen in very different contexts. On the one hand, coronary anomalies have a much greater impact on people under 35 years of age. However, in older people like our patient, atherosclerosis is a more prevalent phenomenon. The presence of obstructive coronary disease even impacted the surgical treatment plan, opting for a traditional coronary revascularization strategy over a coronary artery reimplantation technique. Finally, with current developments in preventive medicine, many asymptomatic patients are submitted to Angio-CT. We must therefore be prepared to manage patients with coronary anomalies such as the one described herein, among asymptomatic patients.

4. Limitations and conclusions

- A viability ischemia study (myocardial scintigram or magnetic resonance imaging) was not performed to investigate ischemia, so we cannot determine whether the trunk lesion or coronary anomaly in the patient is causing the ischemia. This is due to the scarcity of public health resources in developing countries.
- The patient refusing to undergo surgery creates a limitation, so we cannot confirm the evolution of the case.
- Atypical origin of the left coronary artery is a rare condition that is usually associated with sudden death.
- Subtypes have been described according to the course of the anomalous vessel, in reference to the great vessels. The interarterial course or malignant course is especially severe.
- Conventional, transesophageal echocardiography, coronary CT angiography, or cardiac magnetic resonance are necessary tests to accurately define the origin and course of each coronary artery.
- Coronary angiography is insufficient to determine the type of anomaly regarding the origin of the coronary artery, as well as to identify the course.

This article has been approved by the ethics committee of the Maule Health Service, Chile.

Sources of funding

There are no internal or external funding sources for this research.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence

the work reported in this paper.

References

- [1] A.L. Nguyen, F. Haas, J. Evens, J.M.P.J. Breur, Sudden cardiac death after repair of anomalous origin of left coronary artery from right sinus of Valsalva with an interarterial course, *Neth. Heart J.* 20 (11) (2012 Nov 9), <https://doi.org/10.1007/s12471-012-0324-4>, 463–71.
- [2] M.T. Arrigan, R.P. Killeen, J.D. Dodd, W.C. Torreggiani, Imaging spectrum of sudden athlete cardiac death, *Clin. Radiol.* 66 (3) (2011 Mar) 203–223, <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.10.011>.
- [3] O. Yamanaka, R.E. Hobbs, Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography, *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 21 (1) (1990 Sep) 28–40, <https://doi.org/10.1002/ccd.1810210110>.
- [4] B. Boutakiotte, A. Chehboun, Aberrant left main coronary artery (ALMCA) arising from the right sinus of valsalva with interarterial course, *Pan African Med. J.* 42 (2022), <https://doi.org/10.11604/2Pamj.2022.42.308.36850>.
- [5] A. Żytkowski, R.S. Tubbs, J. Iwanaga, E. Clarke, M. Polguj, G. Wysiadecki, Anatomical normality and variability: historical perspective and methodological considerations, *Translat. Res. Anatomy* 23 (2021 Jun), 100105, <https://doi.org/10.1016/j.tria.2020.100105>.
- [6] C.A. Warnes, R.G. Williams, T.M. Bashore, J.S. Child, H.M. Connolly, J.A. Dearani, et al., ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease, *J. Am. Coll. Cardiol.* 52 (23) (2008 Dec) e143–e263, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.001>.
- [7] R.L. Romp, J.R. Herlong, C.K. Landolfo, S.P. Sanders, C.E. Miller, R.M. Ungerleider, et al., Outcome of unroofing procedure for repair of anomalous aortic origin of left or right coronary artery, *Ann. Thorac. Surg.* 76 (2) (2003 Aug) 589–596, [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)00436-3](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)00436-3).
- [8] H. Ugalde, A. Ramírez, D. Ugalde, E. Farias, A.M. Silva, [Coronary artery origin anomalies. Analysis of 10,000 coronary angiographies], *Rev. Med. Chile* 138 (1) (2010 Jan) 7–14. PMID: 20361145.
- [9] K. Niwa, Coronary artery anomaly and sudden death—especially focus on anomalous left coronary artery arising from the right sinus, *J. Cardiol. Cases* 7 (3) (2013 Mar) e86–e88, <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2012.11.007>.
- [10] G.B. Sanford, B. Molavi, A.K. Sinha, L. Garza, P. Angelini, Single coronary artery with prepulmonic coursing left main coronary artery manifesting as Prinzmetal's angina, *Tex. Heart Inst. J.* 34 (4) (2007) 449–452. PMID: 18172528.
- [11] G. Finocchiaro, E.R. Behr, G. Tanzarella, M. Papadakis, A. Malhotra, H. Dhutia, et al., Anomalous coronary artery origin and sudden cardiac death, *JACC Clin. Electrophysiol.* 5 (4) (2019 Apr) 516–522, <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.11.015>.
- [12] T. Ishikawa, P.W.T. Brandt, Anomalous origin of the left main coronary artery from the right anterior aortic sinus: angiographic definition of anomalous course, *Am. J. Cardiol.* 55 (6) (1985 Mar) 770–776, [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90154-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90154-7).
- [13] H. Serota, C.W. Barth, C.A. Seuc, M. Vandormael, F. Aguirre, M.J. Kern, Rapid identification of the course of anomalous coronary arteries in adults: the "dot and eye" method, *Am. J. Cardiol.* 65 (13) (1990 Apr) 891–898, [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)91432-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)91432-6).
- [14] M.K. Cheezum, B. Ghoshhajra, M.S. Bittencourt, E.A. Hulten, A. Bhatt, N. Mousavi, et al., Anomalous origin of the coronary artery arising from the opposite sinus: prevalence and outcomes in patients undergoing coronary CTA, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 18 (2) (2017 Feb) 224–235, <https://doi.org/10.1093/ehjci/2Fjev323>.
- [15] A. Pelliccia, A. Spataro, B.J. Maron, Prospective echocardiographic screening for coronary artery anomalies in 1,360 elite competitive athletes, *Am. J. Cardiol.* 72 (12) (1993 Oct) 978–979, [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)91120-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)91120-7).
- [16] S. Jureidini, Aberrant coronary arteries: a reliable echocardiographic screening method, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 16 (7) (2003 Jul) 756–763, [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(03\)00321-3](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(03)00321-3).
- [17] F. Fernandes, M. Alam, S. Smith, F. Khaja, The role of transesophageal echocardiography in identifying anomalous coronary arteries, *Circulation* 88 (6) (1993 Dec) 2532–2540, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.88.6.2532>.
- [18] N.E. Manghat, Multidetector row computed tomography: imaging congenital coronary artery anomalies in adults, *Heart* 91 (12) (2005 Dec 1) 1515–1522, <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.065979>.
- [19] W.J. Manning, W. Li, S.L. Cohen, R.G. Johnson, R.R. Edelman, Improved definition of anomalous left coronary artery by magnetic resonance coronary angiography, *Am. Heart J.* 130 (3) (1995 Sep) 615–617, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90374-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90374-7).
- [20] A.J. Doorey, M.J. Pasquale, J.F. Lally, G.S. Mintz, E. Marshall, D.A. Ramos, Six-month success of intracoronary stenting for anomalous coronary arteries associated with myocardial ischemia, *Am. J. Cardiol.* 86 (5) (2000 Sep) 580–582, [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01023-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01023-7).
- [21] A.J. Cohen, B.A. Grishkin, R.A. Helsel, H.D. Head, Surgical therapy in the management of coronary anomalies: emphasis on utility of internal mammary artery grafts, *Ann. Thorac. Surg.* 47 (4) (1989 Apr) 630–637, [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(89\)90454-2](https://doi.org/10.1016/0003-4975(89)90454-2).
- [22] K.K. Stout, C.J. Daniels, J.A. Aboulhosn, B. Bozkurt, C.S. Broberg, J.M. Colman, et al., AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary, *J. Am. Coll. Cardiol.* 73 (12) (2018) 1494–1563, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1028>, 2019 Apr.
- [23] J.A. Brothers, M.G. McBride, M.A. Selim, B.S. Marino, R.S. Tomlinson, M. H. Pampaloni, et al., Evaluation of myocardial ischemia after surgical repair of

- anomalous aortic origin of a coronary artery in a series of pediatric patients, *J. Am. Coll. Cardiol.* 50 (21) (2007 Nov) 2078–2082, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.055>.
- [24] J.M. Pérez-Pomares, J.L. de la Pompa, D. Franco, D. Henderson, S.Y. Ho, L. Houyel, et al., Congenital coronary artery anomalies: a bridge from embryology to anatomy and pathophysiology—a position statement of the development, anatomy, and pathology ESC Working Group, *Cardiovasc. Res.* 109 (2) (2016 Feb 1) 204–216, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv251>.
- [25] J.D. Kasprzak, J.Z. Peruga, P. Lipiec, K. Szymczyk, K. Wierzbowska-Drabik, Unique family clustering of anomalous left main coronary artery origin from the right sinus of Valsalva: a case for echocardiographic screening and genetic determination, *Kardiol. Pol.* 79 (3) (2021 Mar 25) 344–345, <https://doi.org/10.33963/KP.15785>.

4. Discusión

4. Discusión

El presente trabajo de tesis doctoral aborda el estudio anatómico de las arterias coronarias, con enfoque clínico, aplicando biometría coronaria asistida por software para establecer los parámetros de normalidad de las arterias coronarias en una población chilena; también se aplicaron redes neuronales para la interpretación de la tortuosidad coronaria en angiografías, aplicando aprendizaje profundo; y, finalmente, se analizó un caso clínico de variación anatómica atípica de la arteria coronaria izquierda.

Los avances en la imagenología, así como en los softwares que ayudan a interpretar la angiografía coronaria y la tomografía computarizada, han mejorado significativamente la capacidad para visualizar la anatomía de las arterias coronarias. Como resultado, actualmente hay un mayor conocimiento de las variaciones anatómicas y su relación con las implicaciones clínicas. La investigación actual en este campo se centra en el desarrollo de sistemas automatizados para evaluar la morfología de las arterias coronarias, lo que puede llevar a una mayor precisión en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades coronarias. En los siguientes apartados se discuten los resultados más relevantes de los tres trabajos que forman el cuerpo de la Tesis Doctoral.

7.1. Estudio Análisis Biométrico de las Arterias Coronarias en pacientes chilenos, un estudio angiográfico

En primera instancia, se realizó un estudio retrospectivo de imágenes a través de la angiografía coronaria, utilizando la técnica radial de Seldinger en una muestra de 238 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión. Hasta donde sabemos, no se han llevado a cabo estudios similares a nivel local en una población chilena. El tamaño de la muestra y las características internas del grupo (redistribución por edad y sexo) dan lugar a la comparación de estos resultados con estudios anteriores. Estos pueden considerarse proporcionados en relación con los estudios publicados en muestras de población más pequeñas en el pasado (Leung *et al.* 1991; Saikrishna *et al.* 2006; Shukri *et al.*, 2014; Raut *et al.*, 2017) y muestras más grandes (Vasheghani-Farani *et al.*, 2008; He *et al.*, 2017). Estos estudios demuestran un calibre significativamente reducido del tronco principal izquierdo, la rama ventricular anterior, la rama circunfleja y

el tronco derecho en sujetos asiático-indios en comparación con la población caucásica de América del Norte (Makaryus *et al.*, 2005).

Nuestro estudio muestra que hay una diferencia significativa ($p = 0,001$) para el calibre medio entre los troncos coronarios derecho e izquierdo (3,6 mm y 4,7 mm, respectivamente). Estos resultados coinciden con Vieweg *et al.* (1976), en referencia a los valores de medición normales de las arterias coronarias humanas. Nuestros resultados, por otro lado, contrastan con los datos reportados por Latarjet y Ruiz Liard (2006), que consideraron similares el diámetro promedio de los troncos coronarios (3 a 4 mm). Sin embargo, debe considerarse que no tomaron en cuenta los factores demográficos. Por ejemplo, la etnia, la dominancia, la tortuosidad o el riesgo cardiovascular, pueden influir en los valores biométricos de las arterias coronarias (Makaryus *et al.* 2005 ; Vasheghani-Farahani *et al.*, 2008).

Un hallazgo interesante en nuestro trabajo fue que la medición endoluminal de ambas arterias coronarias varía en paralelo. Hasta donde conocemos, esta observación se está informando por primera vez. Se necesitan más estudios para dilucidar la relevancia de estos hallazgos. Además, el calibre del *ostium* para las arterias coronarias derecha e izquierda, el calibre del tronco final en ambas arterias coronarias y la rama interventricular anterior fueron significativamente más altos en los hombres. Esto apoya los estudios de Vaccarino *et al.* (1995) y Shukri *et al.* (2014) que informan de dimensiones significativamente más pequeñas en las mujeres en comparación con los hombres.

En un estudio llevado a cabo por Özdimer y Sökmen (2020) se contradice la creencia general de que las mujeres tienen arterias coronarias más estrechas que los hombres. Aunque esto puede ser el resultado de datos no agrupados de varias poblaciones étnicas, y la evidencia presentada implica un escaso número de estudios que comparan sujetos blancos y asiático-indios. Vale la pena mencionar la limitación entre los diversos estudios de comparación de etnias, ya que utilizan diferentes puntos de medición en cada rama arterial.

Con respecto a la dominancia coronaria, el 8,0 % mostró dominancia derecha, el 11 % dominancia izquierda 11,0 % y 1,0 % de codominancia de manera similar a Vasheghani-Farahani *et al.* (2008) que encontraron valores de 84,2 %, 10,9 % y 4,8 %, respectivamente. Curiosamente, los sujetos con dominancia de la coronaria derecha mostraron un calibre promedio en el extremo del tronco mayor que aquellos con dominio de la izquierda. También se ha informado de que la luz final del tronco coronario izquierdo y la rama interventricular anterior no se ven afectadas por la dominancia (Dodge *et al.* 1992; Vasheghani-Farahani *et al.*, 2008).

La longitud del tronco derecho fue significativamente más larga (3,6 mm) en los sujetos más jóvenes, lo que sugiere que la longitud del tronco de la coronaria derecha disminuye con la edad. Sin embargo, la longitud del tronco arterial izquierdo no cambió en relación con el sexo, la edad o la dominancia. Dado que estaba presente en el 3,0 % de los sujetos de la muestra, consideramos que la tortuosidad debe analizarse durante futuras evaluaciones. Además, 42 sujetos fueron excluidos de este estudio porque presentaban tortuosidad que interfirió con la medición.

Como señalaron Zhu *et al.* (2015), la enfermedad coronaria se ha convertido en una preocupación de salud de primer orden para la población mundial en las últimas décadas. El conocimiento exhaustivo de las dimensiones de las arterias coronarias en los pacientes es fundamental, especialmente durante las intervenciones coronarias, como la colocación de *stents*, el tamaño de la endoprótesis o las decisiones con respecto a estos procedimientos (Manjappa *et al.*, 2016). El diámetro endoluminal es un predictor importante de los resultados, tras cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) y para la intervención coronaria percutánea (ICP). Sin lugar a duda, la dominancia es un factor importante para los cirujanos y radiólogos, y debe tenerse en cuenta antes de cualquier intervención de este tipo. Cabe destacar que una arteria coronaria izquierda dominante se asocia con un peor resultado y pronóstico después de un infarto de miocardio extenso (IMC) en comparación con la dominancia derecha o un sistema equilibrado (He *et al.* 2017; Veltman *et al.*, 2014).

Al igual que en el estudio de Davutoglu *et al.* (2013), se ha propuesto que el registro de la tortuosidad coronaria para los estudios de seguimiento es una variable importante a tener en cuenta. Se ha demostrado que la tortuosidad coronaria está asociada con la aterosclerosis subclínica incluso en la angiografía coronaria normal, y también podría ser un indicador de tortuosidad sistémica de la arteria retiniana. Además, es un factor que dificulta las mediciones en los estudios biométricos. La tortuosidad coronaria generalmente no se registra durante los procedimientos de angiografía coronaria.

Dado que existen variaciones en las poblaciones entre diferentes países, este estudio es un medio importante para determinar con precisión las mediciones de población. Esta investigación presenta varias líneas de trabajo que se pueden aplicar en estudios clínicos de tortuosidad sistémica. Estos pueden incluir comorbilidades, estudio de la rama circunfleja u otras ramas, incorporando proyecciones angiográficas adicionales para elegir diferentes puntos de las arterias coronarias y comparaciones de población, entre otros.

7.2. Estudio sobre novedoso método de aprendizaje profundo para la detección de la tortuosidad de la arteria coronaria a través de angiografía coronaria

Como se mencionó previamente, uno de los resultados interesantes del estudio es la relevancia de las tortuosidades vasculares coronarias a la hora de interpretar y medir las imágenes a través de los exámenes radiológicos. Así mismo la alta prevalencia de tortuosidad en la muestra nos hace inferir que es relevante estudiar este fenómeno ya que puede tener implicancias clínicas y hace necesario detectarlas. Sin duda, la demanda de imágenes médicas ha aumentado progresivamente en los últimos años, pero estas, suelen ser difíciles de analizar y requieren mucho tiempo debido a la escasez de radiólogos (Anh, 2018). Ello hace necesario introducir nuevos métodos como aprendizaje el profundo (DL) (Krittanawong *et al.*, 2019). Los puntos fuertes de DL incluyen su capacidad para automatizar el análisis de imágenes médicas, mejorar la toma de decisiones clínicas, identificar nuevos fenotipos y seleccionar mejores vías de tratamiento en enfermedades complejas, incluida la medicina cardiovascular (Krittanawong *et al.*, 2019).

En el segundo artículo que forma parte de esta tesis, se utilizaron por primera vez técnicas de DL para detectar Tortuosidad Arterial Coronaria (CAT) en Angiografías Coronarias (CAG). El modelo de DL propuesto se puede aplicar para acortar los tiempos de exploración de las CAG y establecer riesgos vasculares, disminuyendo las tasas de fracaso en la colocación de stents en pacientes CAT. De hecho, la CAT moderada/grave se asocia con tasas más altas de insuficiencia del vaso diana debido a tasas más altas de infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y de revascularización del vaso diana inducida por isquemia (Konigstein *et al.*, 2021). Nuestro método de IA permite realizar una detección automática de CAT, lo que podría tener un impacto beneficioso en futuras estrategias de tratamiento. Además, el presente estudio puede ampliarse y mejorarse para aplicaciones en la industria mediante la instalación de algoritmos de IA en los dispositivos utilizados actualmente para reconocer CAT en imágenes CAG, que en este momento es una condición raramente reportada por los cardiólogos (Gaibazzi *et al.*, 2011) Además, los métodos de DL aplicados en este estudio se pueden adaptar y replicar en otros lechos vasculares.

Las principales limitaciones del método propuesto son una calidad de imagen razonable, resolución de píxeles y suficiente variedad de imágenes que contienen varios tipos de tortuosidad vascular. Se están realizando investigaciones con un mayor número de CAG para superar las limitaciones y validar aún más el algoritmo.

Adicionalmente, hemos repetido las predicciones de nuestro modelo en un subconjunto de prueba considerando diferentes factores de contraste (Greenspan *et al.*, 2016) en el preprocesamiento de CAG (en particular, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.50, 1.75 y 2.0), para evaluar si ajustar el contraste puede tener impacto sobre las predicciones. Sin embargo, las métricas estadísticas no mostraron variaciones significativas. Por lo tanto, sugerimos que el preprocesamiento adicional de CAG antes de alimentar nuestro modelo de red neuronal profunda no influye en los resultados de las predicciones. En un estudio posterior con un mayor número de imágenes CAG, los casos clasificados erróneamente por nuestro método podría evaluarse para una mayor validación de nuestro modelo, para

evaluar si hay patrones consistentes en un CAG que hacen que el modelo clasifique erróneamente una imagen.

7.3. Estudio sobre Origen atípico de la arteria coronaria izquierda originada en el seno coronario derecho con curso interarterial: un informe de caso

Cuando se trabaja con angiografías coronarias y se observa la anatomía vascular, inmediatamente llama la atención la gran cantidad de variaciones anatómicas que existen. Desde algunas muy leves que no influyen en los tratamientos o diagnósticos, hasta otras más atípicas que pueden tener consecuencias sobre la vida del paciente. Es por esta razón que presentamos un caso de anatomía de la arteria coronaria izquierda con origen anómalo. Las arterias coronarias de origen atípico son una patología rara. La anomalía de la arteria coronaria izquierda que surge del seno aórtico derecho es aún más rara (Yamanaka y Hobbs, 1990). El curso interarterial o curso maligno (Ugalde *et al.*, 2010) es especialmente grave, ya que está directamente relacionado con un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca. En la literatura científica hay varios casos asociados con eventos cardiovasculares importantes. Se han postulado diferentes teorías como causa de muerte súbita en estos pacientes, siendo la más aceptada la mayor incidencia de oclusión de ostium, secundaria a un orificio más escurriado y oclusión durante la actividad física, debido a la compresión entre las arterias principales (Boutakioute y Chehboun, 2022). Esto hace que sea aún más notable que el sujeto del caso que se presenta no tuviera antecedentes de síntomas cardíacos clásicos (angina, síncope, disnea y palpitaciones), ni antecedentes de eventos cardiovasculares previos. Se han descrito casos de personas mayores con anomalías asintomáticas de las arterias coronarias, especialmente la diferencia en el riesgo de muerte súbita en comparación con los pacientes jóvenes, donde se ha propuesto que el engrosamiento de la pared arterial podría servir como protección contra la compresión del segmento interarterial, evitando así la isquemia por oclusión. (Yamanaka y Hobbs, 1990; Nguyen *et al.*, 2012).

Definir el curso seguido por una arteria en una imagen bidimensional como la angiografía coronaria no es fácil, incluso para los expertos. Algunos métodos pueden ayudar para este propósito (Ishikawa y Brandt, 1985; Serota *et al.*, 1990), pero no son 100 % precisos.

Determinar los cursos anómalos de las arterias coronarias es importante en estos pacientes, ya que determina la gravedad de la alteración. Hay pruebas alternativas útiles para esto, como la ecocardiografía convencional o la transesofágica, y otras más recientes, como la angio-TC coronaria o la resonancia magnética cardíaca, que permiten definir con precisión el origen y el curso de cada arteria coronaria (Cheezum *et al.*, 2017).

La angio-TC ha sido una gran contribución a la caracterización del origen atípico de las arterias coronarias, ya que proporciona información esencial que no proporciona la angiografía invasiva. En este caso en particular, fue necesario determinar el curso de la arteria coronaria izquierda desde su inicio en el seno coronario derecho, ya que se sabe que el curso "interarterial" se asocia con un mayor riesgo de muerte cardíaca súbita. Estas últimas opciones tienen la ventaja de obtener imágenes tridimensionales, pero son caras, no siempre están disponibles y también tienen algún riesgo debido al uso de radiación y medio de contraste. Por lo tanto, no están indicados para todos los casos.

El sujeto analizado en el presente estudio se sometió a una angiografía coronaria, y aunque se logró determinar el tipo de anomalía de la arteria coronaria izquierda, su rendimiento fue insuficiente para identificar el curso. Esto hizo necesario ampliar el estudio con una angio-TC coronaria que finalmente reveló el curso interarterial. Es muy importante hacerlo con estos pacientes, ya que proporciona información vital y permite tratamientos definitivos (Pelliccia A. *et al.*, 1993; Manning *et al.*, 1995; Finocchiaro *et al.*, 2019), como la angioplastia coronaria (Doorey *et al.*, 2000) o la cirugía de derivación (Cohen *et al.*, 1989).

Nuestro paciente se sometió a un estudio coronario invasivo debido a arritmias ventriculares frecuentes detectadas en un ECG de 24 horas. Después de comenzar el tratamiento con carvedilol (6,25 mg cada 12 horas), el sujeto tuvo una caída de extrasístoles ventriculares y ha permanecido asintomático. Su caso fue discutido por el Equipo del Corazón del hospital, y se le ofreció una cirugía de revascularización coronaria, que el paciente finalmente rechazó. En la actualidad, sigue siendo asintomático y está recibiendo tratamiento médico que incluye enalapril (5 mg cada 12 horas), atorvastatina (20 mg al día), carvedilol (6,25 mg cada 12 horas) y ácido acetilsalicílico (100 mg al día).

Lo que se buscaba era una enfermedad coronaria aterosclerótica. Se realizó una angioTC porque la angiografía coronaria invasiva es ineficiente para la determinación del curso interarterial. Angio-CT garantiza el curso interarterial y también aumenta la presencia de placa calcificada con un 50% de estenosis en la arteria coronaria principal izquierda distal. Las directrices de la AHA sobre cardiopatías congénitas en adultos (Stout *et al.*, 2019) recomiendan la cirugía para pacientes asintomáticos con esta patología con una calificación de clase II A. Sin embargo, durante una reunión del Equipo del Corazón local, se decidió que se debía realizar una cirugía, debido a la presencia de una enfermedad coronaria significativa de la arteria coronaria principal izquierda y arritmia ventricular frecuente. Se optó por no realizar pruebas de isquemia adicionales porque investigaciones anteriores han demostrado que la ausencia de isquemia no elimina el riesgo de muerte súbita en estos pacientes (Brothers *et al.*, 2007). Los estudios indican que la embriología de las arterias coronarias depende de la vasculogénesis y puede tener determinantes genéticos (Pérez-Pomares *et al.*, 2016) y se han publicado algunos casos de anomalías de las arterias coronarias de características similares dentro de la misma familia. Estos hallazgos (Kasprzak *et al.*, 2021), aunque esporádicos, apuntarían a un posible sustrato genético vinculado al desarrollo de una anomalía de la arteria coronaria. Todavía son necesarios se requiere más pruebas científicas para su confirmación. El sujeto estudiado tiene antecedentes de un pariente de primer grado que murió como resultado de una muerte cardíaca súbita. Esta información podría indicar un fenómeno similar, vinculado a factores genéticos aún no probados.

Creemos que este trabajo es importante para la práctica clínica diaria, porque muestra la gran contribución de angio-CT para caracterizar los subtipos anatómicos de anomalías coronarias. Este caso también presenta situaciones clínicas coexistentes que generalmente se ven en contextos muy diferentes. Por un lado, las anomalías coronarias tienen un impacto mucho mayor en las personas menores de 35 años. Sin embargo, en las personas mayores como nuestro paciente, la aterosclerosis es un fenómeno más frecuente. La presencia de enfermedad coronaria obstructiva incluso afectó al plan de tratamiento quirúrgico, optando por una estrategia tradicional de revascularización coronaria en lugar de una técnica de reimplantación de la arteria coronaria. Finalmente, con los desarrollos actuales en medicina preventiva, muchos pacientes asintomáticos se

someten a Angio-CT. Por lo tanto, debemos estar preparados para tratar a los pacientes con anomalías coronarias como la descrita aquí, entre los pacientes asintomáticos.

5. Conclusiones

5. Conclusiones

El trabajo realizado en la presente Tesis Doctoral ha dado lugar, tras el análisis de los resultados, a una serie de conclusiones que pueden resumirse en los siguientes puntos:

Biometría Coronaria:

1. Hay una diferencia significativa en el calibre medio entre los troncos coronarios derecho e izquierdo y la medición endoluminal de ambas arterias coronarias varía en paralelo.
2. El calibre del *ostium* y el tronco final en ambas arterias coronarias, y la rama interventricular anterior, fueron significativamente mayores en los hombres.
3. La longitud del tronco derecho disminuye con la edad para la muestra poblacional analizada.
4. Los factores demográficos, como el sexo y la edad de los participantes influyen en los valores biométricos de las arterias coronarias.
5. Existe una relación entre el calibre del *ostium* y la rama interventricular anterior con el sexo.
6. La etnia, la dominancia, la tortuosidad o el riesgo cardiovascular pueden influir en los valores biométricos de las arterias coronarias.

Tortuosidad Coronaria mediante Inteligencia Artificial:

1. Las imágenes médicas juegan un papel clave en la medicina para el seguimiento, diagnóstico y evaluación de tratamientos. Los fundamentos de la inteligencia artificial, los principios y las implementaciones de redes neuronales artificiales en *deep learning* son esenciales para comprender el análisis de imágenes médicas en visión artificial.
2. Cuando se aplica DL a imágenes médicas, las redes neuronales convolucionales son ideales para la clasificación, segmentación, detección o registro de objetos.
3. La adaptación del umbral del algoritmo desarrollado para detectar tortuosidad coronaria en imágenes de angiografías coronarias puede servir como primer cribado para predecir la probabilidad de que un paciente sea diagnosticado de esta anomalía vascular.

Respecto al caso clínico:

1. El origen atípico de la arteria coronaria izquierda es una entidad rara que suele asociarse a muerte súbita.

6. Bibliografía

6. Bibliografía

Anh H N Deep-viz-keras GitHub Software by experiencor. [https://github.com/experiencor/deep-viz-keras\(2018\)](https://github.com/experiencor/deep-viz-keras(2018)).

Boutakioute B, Chehboun A. Aberrant left main coronary artery (ALMCA) arising from the right sinus of Valsalva with interarterial course. *Pan Afr Med J*. 2022; 42:308. doi: 10.11604/pamj.2022.42.308.36850.

Brothers JA, McBride MG, Seliem MA, Marino BS, Tomlinson RS, Pampaloni MH, Gaynor JW, Spray TL, Paridon SM. Evaluation of myocardial ischemia after surgical repair of anomalous aortic origin of a coronary artery in a series of pediatric patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(21):2078-82. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.055.

Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, Drozdal M, Turcotte S, Pal CJ, Kadoury S, Tang A. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiographics*. 2017; 37(7):2113-2131. doi: 10.1148/rg.2017170077.

Cheezum MK, Ghoshhajra B, Bittencourt MS, Hulten EA, Bhatt A, Mousavi N, Shah NR, Valente AM, Rybicki FJ, Steigner M, Hainer J, MacGillivray T, Hoffmann U, Abbara S, Di Carli MF, DeFaria Yeh D, Landzberg M, Liberthson R, Blankstein R. Anomalous origin of the coronary artery arising from the opposite sinus: prevalence and outcomes in patients undergoing coronary CTA. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(2):224-235. doi: 10.1093/ehjci/jev323.

Chieriegato M, Frangiamore F, Morassi M, Baresi C, Nici S, Bassetti C, Bnà C, Galelli M. A hybrid machine learning/deep learning COVID-19 severity predictive model from CT images and clinical data. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 4329. doi: 10.1038/s41598-022-07890-1.

Chollet F. Deep learning with python. 2ª. ed. Shelter Island (NY): Manning Publications Co, 2021.

Cohen AJ, Grishkin BA, Helsel RA, Head HD. Surgical therapy in the management of coronary anomalies: emphasis on utility of internal mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg*. 1989; 47(4):630-7. doi: 10.1016/0003-4975(89)90454-2.

Davutoglu V, Dogan A, Okumus S, Demir T, Tatar G, Gurler B, Ercan S, Sari I, Alici H, Altunbas G. Coronary artery tortuosity: comparison with retinal arteries and carotid

intima-media thickness. *Kardiol Pol.* 2013; 71(11): 1121-1128. doi: 10.5603/KP.a2013.0292.

Dodge JT Jr, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation.* 1992; 86(1):232-46. doi: 10.1161/01.cir.86.1.232.

Doorey AJ, Pasquale MJ, Lally JF, Mintz GS, Marshall E, Ramos DA. Six-month success of intracoronary stenting for anomalous coronary arteries associated with myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2000; 86(5):580-582, A10. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01023-7.

Finocchiaro G, Behr ER, Tanzarella G, Papadakis M, Malhotra A, Dhutia H, Miles C, Diemberger I, Sharma S, Sheppard MN. Anomalous Coronary Artery Origin and Sudden Cardiac Death: Clinical and Pathological Insights From a National Pathology Registry. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019; 5(4):516-522. doi: 10.1016/j.jacep.2018.11.015.

Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Severe coronary tortuosity or myocardial bridging in patients with chest pain, normal coronary arteries, and reversible myocardial perfusion defects. *Am J Cardiol.* 2011; 108(7): 973-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.030.

Greenspan H, Van Ginneken B, Summers RM. Deep learning in medical imaging: Overview and future promise of an exciting new technique. *IEEE Trans Med Imaging* 2016; 35(5): 1153–1159.

He C, Ma YL, Wang CS, Song Y, Tang XF, Zhao XY, Gao RL, Yang YJ, Xu B, Yuan JQ. Effect of coronary dominance on 2-year outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017; 89(S1): 549-554. doi: 10.1002/ccd.26978.

Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer.* 2018; 18(8): 500-510. doi: 10.1038/s41568-018-0016-5.

Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol.* 1959;148(3): 574-91. doi: 10.1113/jphysiol.1959.sp006308.

Ishikawa T, Brandt PW. Anomalous origin of the left main coronary artery from the right anterior aortic sinus: angiographic definition of anomalous course. *Am J Cardiol.* 1985; 55(6):770-776. doi: 10.1016/0002-9149(85)90154-7

Kasprzak JD, Peruga JZ, Lipiec P, Szymczyk K, Wierzbowska-Drabik K. Unique family clustering of anomalous left main coronary artery origin from the right sinus of Valsalva: a case for echocardiographic screening and genetic determination. *Kardiol Pol.* 2021; 79(3):344-345. doi: 10.33963/KP.15785.

Konigstein M, Ben-Yehuda O, Redfors B, Mintz GS, Madhavan MV, Golomb M, McAndrew T, Zhang Z, Kandzari DE, Hermiller JB, Leon MB, Stone GW. Impact of Coronary Artery Tortuosity on Outcomes Following Stenting: A Pooled Analysis From 6 Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021; 14(9):1009-1018. doi: 10.1016/j.jcin.2020.12.027.

Krittanawong C, Johnson KW, Rosenson RS, Wang Z, Aydar M, Baber U, Min JK, Tang WHW, Halperin JL, Narayan SM. Deep learning for cardiovascular medicine: a practical primer. *Eur Heart J.* 2019; 40(25):2058-2073. doi: 10.1093/eurheartj/ehz056.

Latarjet M, Ruiz Liard A. *Anatomía Humana*. 4a ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 2006.

Leung WH, Stadius ML, Alderman EL. Determinants of normal coronary artery dimensions in humans. *Circulation.* 1991; 84(6): 2294-306. doi: 10.1161/01.cir.84.6.2294.

Long M, Cao Y, Wang J, Jordan M. Learning transferable features with deep adaptation networks. *Proc 32nd Int Conf Mach Learn.*, 2015; 37: 97-105.

Mahadevappa M, Hegde M, Math R. Normal Proximal Coronary Artery Diameters in Adults from India as Assessed by Computed Tomography Angiography. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(5):TC10-3. doi: 10.7860/JCDR/2016/18096.7849.

Makaryus AN, Dhama B, Raince J, Raince A, Garyali S, Labana SS, Kaplan BM, Park C, Jauhar R. Coronary artery diameter as a risk factor for acute coronary syndromes in Asian-Indians. *Am J Cardiol.* 2005; 96(6):778-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.05.018.

Manning WJ, Li W, Cohen SI, Johnson RG, Edelman RR. Improved definition of anomalous left coronary artery by magnetic resonance coronary angiography. *Am Heart J.* 1995; 130(3 Pt 1):615-7. doi: 10.1016/0002-8703(95)90374-7.

Nguyen AL, Haas F, Evens J, Breur JM. Sudden cardiac death after repair of anomalous origin of left coronary artery from right sinus of Valsalva with an interarterial course : Case report and review of the literature. *Neth Heart J.* 2012; 20(11):463-71. doi: 10.1007/s12471-012-0324-4.

Özdemir L, Sökmen E. Normal coronary diameters in Turkish population. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2020; 28(1):108-113. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2020.18475.

Pelliccia A, Spataro A, Maron BJ. Prospective echocardiographic screening for coronary artery anomalies in 1,360 elite competitive athletes. *Am J Cardiol.* 1993; 72(12):978-9. doi: 10.1016/0002-9149(93)91120-7.

Pérez Del Barrio A, Menéndez Fernández-Miranda P, Sanz Bellón P, Lloret Iglesias L, Rodríguez González D. Artificial Intelligence in Radiology: an introduction to the most important concepts. *Radiologia (Engl Ed).* 2022; 64: 228-236. doi: 10.1016/j.rxeng.2022.03.005. PMID: 35676054

Pérez-Pomares JM, de la Pompa JL, Franco D, Henderson D, Ho SY, Houyel L, Kelly RG, Sedmera D, Sheppard M, Sperling S, Thiene G, van den Hoff M, Basso C. Congenital coronary artery anomalies: a bridge from embryology to anatomy and pathophysiology--a position statement of the development, anatomy, and pathology ESC Working Group. *Cardiovasc Res.* 2016; 109(2):204-16. doi: 10.1093/cvr/cvv251.

Raut BK, Patil VN, Cherian G. Coronary artery dimensions in normal Indians. *Indian Heart J.* 2017; (4):512-514. doi: 10.1016/j.ihj.2017.01.009.

Saikrishna C, Talwar S, Gulati G, Kumar AS. Normal coronary artery dimensions in Indians. *J Thorac Cardiovas Surg.* 2006; 22(3): 159-64. <https://doi.org/10.1007/s12055-006-0750-2>

Serota H, Barth CW 3rd, Seuc CA, Vandormael M, Aguirre F, Kern MJ. Rapid identification of the course of anomalous coronary arteries in adults: the "dot and eye" method. *Am J Cardiol.* 1990; 65(13):891-8. doi: 10.1016/0002-9149(90)91432-6.

Shukri IG, Hawas JM, Karim SH, Ali I. Angiographic study of the normal coronary artery in patients attending ulaimani center for heart diseases. *Eur Sci J,* 2014; 10(24): 384-415.

Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosen JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidi A, Valente AM, Van Hare GF. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(12):1494-1563. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1028.

Ugalde H, Ramírez A, Ugalde D, Farías E, Silva AM. Nacimiento anómalo de las arterias coronarias en 10.000 pacientes adultos sometidos a coronariografía. *Rev Med Chil.* 2010; 138(1):7-14. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000100001>

Vasheghani-Farahani A, Kassaian SE, Yaminisharif A, Davoodi G, Salarifar M, Amirzadegan A, Darabian S, Fotouhi A, Sadigh G, Razavi SA, Hakki E. The association between coronary arterial dominancy and extent of coronary artery disease in angiography and paraclinical studies. *Clin Anat.* 2008; 21(6):519-23. doi: 10.1002/ca.20669.

Vieweg WV, Alpert JS, Hagan AD. Caliber and distribution of normal coronary arterial anatomy. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1976; 2(3):269-80. doi: 10.1002/ccd.1810020304.

Willeminck MJ, Koszek WA, Hardell C, Wu J, Fleischmann D, Harvey H, Folio LR, Summers RM, Rubin DL, Lungren MP. Preparing Medical Imaging Data for Machine Learning. *Radiology.* 2020; 295(1): 4-15. doi: 10.1148/radiol.2020192224.

Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1990; 21(1):28-40. doi: 10.1002/ccd.1810210110.

Zhu KF, Wang YM, Zhu JZ, Zhou QY, Wang NF. National prevalence of coronary heart disease and its relationship with human development index: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(5):530-43. doi: 10.1177/2047487315587402.

Anexo 1. Currículum vitae

FRANCISCO JAVIER PÉREZ

PERFIL

Profesional de Ciencias de la Salud, con experiencia en docencia de pre y postgrado en Morfología, Anatomía humana y Neurociencias, múltiples publicaciones internacionales, autor de libros en el área, con perfil en investigación. Actualmente participando en grupo SYMPOS de Universidad de Oviedo. Línea de Investigación "Arterias Coronarias y Corazón".

ANTECEDENTES PERSONALES

Dirección: 7 Norte 231 Brisas del Claro, Talca, Fono: +56968784359, Correo Electrónico: dr.franciscojavierpr@gmail.com, Rut: 15675686-5, Fecha de nacimiento : 17 de Octubre de 1983, Edad: 39 años, Chileno, Casado.

FORMACION ACADEMICA

2001 Egresado de Enseñanza media del Liceo Antonio Varas de Cauquenes.

2008 Cirujano Dentista y Licenciado en Odontología, Universidad de Talca.

2019 Magister en Ciencias, Mención Morfología, Universidad de la Frontera

EXPERIENCIA LABORAL

2023 Académico Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Chile.

2010-2015 Profesor Asistente, Anatomía Humana, Medicina, Universidad Autónoma de Chile, sede Talca

2014-2016 Profesor Asistente, Neuroanatomía Humana, Medicina, Universidad Autónoma de Chile

2015-2023 Profesor Asistente, Morfología Humana, Medicina, Universidad Autónoma de Chile

2016-2023 Profesor Asistente, Integrado de Neurociencias, Medicina, Universidad Autónoma de Chile
2019-2023 Profesor “Anatomía del Sistema Nervioso”, Magister Neurociencias, Universidad Autónoma de Chile
2022 Director Corporativo Departamento Morfología Humana, Universidad Autónoma de Chile
2017-2023 Director Clínica odontológica Edén Spa Dental en Talca

AUTOR LIBROS

Atlas de Anatomía Topográfica a través de plastinación laminar, RIL Editores 2020

Neuroanatomía, fundamentos para estudiantes de Ciencias de la Salud, RIL Editores, 2021

PUBLICACIONES

2023 Cobo, M., Pérez-Rojas, F., Gutiérrez-Rodríguez, C. *et al.* Novel deep learning method for coronary artery tortuosity detection through coronary angiography. *Sci Rep* **13**, 11137. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37868-6>

2023 Francisco Javier Pérez-Rojas, Patricio Maragaño Lizama, Maria Ignacia Maragaño, Franco Sepulveda Opazo, Claudio Tapia Osorio, Trinidad Zerené Castro, José A. Vega, Atypical origin of the left coronary artery originating from the right coronary sinus with interarterial course: A case report, *Translational Research in Anatomy*, Volume 31 , ISSN 2214-854X, <https://doi.org/10.1016/j.tria.2023.100242>.

2020 Pérez-Rojas, Francisco, Vega, José A, Gambeta-Tessini, Karla, Puebla-Wuth, Ricardo, Olavarría-Solís, Eduardo F, Maragaño-Lizama, Patricio, & Olave, Enrique. (2020). Biometric Analysis of Healthy Coronary Arteries in a Chilean Population: An Angiographic Study. *International Journal of Morphology*, 38(6), 1797-1802.

2019 Pérez-Rojas, Francisco et al. ¿Septo o Tabique? Análisis Histórico, Etimológico y Propuesta para Terminología Anatómica Internacional (TAI). *Int. J. Morphol.*, Jun 2019, vol.37, no.2, p.766-772. ISSN 0717-9502

2018 Pérez-Rojas, Francisco, Bustamante-Aliste, Pablo, & Puebla-Wuth, Ricardo S.. (2018). ¿Túnica o Capa? Análisis Histórico, Etimológico y Propuesta para Terminología Anatómica Internacional. *International Journal of Morphology*, 36(1), 284-289.

2017, Karen Schulz, Rosas and, Pedro Christian Aravena, Annemarie Parra, Francisco Perez-Rojas, Cristian Ricardo Cartes-Velásquez. Use of Electronic Versus Print Textbooks

by Chilean Dental Students: A National Survey. Journal of Dental Education March 2017, 81 (3) 293-299

2016 Aravena, P. C., Valeria, C., Nuñez, N., Perez-Rojas, F., & Coronado, C. (2016). Skin and mucosal ischemia as a complication after inferior alveolar nerve block. Dental research journal, 13(6), 560-563.

2016 Aravena, P. C., Delgado, F., Olave, H., Ulloa-Marin, C., & Perez-Rojas, F. (2016). Chilean patients perception of oral health-related quality of life after third molar surgery. Patient preference and adherence, 10, 1719-1725. Doy:10.2147/PPA.S106814

2014 Anatomic Study of the Distance Between the Lower Margin of the Mandible and the Marginal Mandibular Branch of the Facial Nerve: A Systematic Review. Int. J. Morphol. 2014 Mar; 32(1): 327-333.

2011 Evaluation of Facial Asymmetry Using Soft-tissue Thickness for Forensic Purposes. Int. J. Morphol.,29(3):1033-1039,2011.

2008 Comparación en el Grosor del Tejido Blando de la Cara, con el Método de Punción con Aguja, en Cadáveres Frescos y Conservados. Int. J. Morphol., mar. 2008, vol.26, no.1, p.165-169. ISSN 0717-9502.

2007 Grosos Tisulares Faciales en Cadáveres de Españoles y su Aplicación en la Identificación Médicolegal. Int. J. Morphol., mar. 2007, vol.25, no.1, p.109-116. ISSN 0717-9502.

PASANTIAS AL EXTRANJERO

2021 Pasantía Instituto Física de Cantabria, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Santander, España.

2021 Pasantía Clínica Investigación doctoral en Grupo SYMPOS, Universidad de Oviedo, España.

2015 Pasantía, Anatomía, Universidad Estadual de Campiñas, estado de San Pablo, Brasil.

2007 Pasantía curso en anatomía humana, Universidad Cardenal Herera (CEU), Valencia, España.

2006 Pasantía de investigación en anatomía humana, Universidad de Valencia, Valencia, España.

CURSOS Y SEMINARIOS

2018 Mediación y Metodologías Activo Participativas Centradas en el Estudiante, Universidad Autónoma de Chile

2018 Pedagogía Colaborativa, Universidad Autónoma de Chile

2017 Evaluación de resultados de aprendizaje, Universidad Autónoma de Chile

2014 “Diplomado en Docencia en Medicina” Pontificia Universidad Católica de Chile

2014 Aprendizaje Centrado en Estudiante Visión Neurocognitivas, Universidad Autónoma de Chile

2009 “Implantología Oral y Rehabilitación sobre implantes Straumann”, equivalentes a 120 hrs Clínicas

2008 “Desafíos protésicos y quirúrgicos en implantología oral”, equivalente a 18 hrs pedagógicas

2007 “Técnicas de embalsamamiento y preparación de piezas anatómicas”, Universidad Cardenal Herrera, Valencia, España

2007 “V Jornadas del Blanqueamiento Dental “, equivalente a 18 hrs pedagógicas, organizada por la Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universidad Cardenal Herrera. Valencia, España

2007 “Implantopilares de Composite, Carga Inmediata y Técnica de Confección”, equivalente a 4 hrs pedagógicas, dictado por el Prof. Dr. Guillermo Cabanes Gambú, organizado por el Centro de Estudios Odonto-Estomatológicos de Valencia. Valencia, España.

2007 “Curso de Manejo del Microimplante Como Anclaje Para Soluciones Preprotésicas y Ortodóncicas”, equivalente a 9 hrs pedagógicas, organizada por la Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universidad Cardenal Herrera. Valencia, España.

2007 Charla: “Actualización en Dolor Oral y Maxilofacial” dictado por el Prof. Dr. Iván Suazo Galdames. Organizado por la sociedad científica de estudiantes de odontología de la Universidad de Talca. Talca, Chile.

2006 “XVII Jornadas de la SOCH”, equivalente a 20 hrs pedagógicas:

“Curso Odontología Estética” dictada por doctor Sydney Kina”

“Curso de Tratamientos de los Traumatismos Dento Alveolares” dictado Marie Therese Flores y Prof. Dr. Juan Eduardo Onetto.

“Curso de Implantes y Odontología General” dictado por el Prof. Dr.

Jornadas organizadas por la Sociedad Odontológica de Chile. Santiago, por Prof. Dra. Carlos Bellota. Chile

2006 Charla: “Atención Integral del Niño Fisurado : Una Experiencia de Vida”. Organizado por la sociedad científica de estudiantes de odontología de la Universidad de Talca. Talca, Chile.

2004 “Soporte Vital”, Curso dictado por el SAMU, equivalente a 40 hrs pedagógicas, Universidad de Talca. Talca, Chile.

2004 “Nuevos Paradigmas de la Odontología”, Seminario de Periodoncia. Dictado por Dr. Rodrigo López. Santiago, Chile.

PONENCIAS Y PRESENTACIONES EN CONGRESOS

2012 Oclusión Crónica de los Vasos Coronarios con preservación de miocardio viable: El rol protector de la angiogénesis, primer congreso de estudiantes de medicina Región del Maule

2008 Presentación de poster en la IADR, Determinación del estado de salud oral en pacientes VIH positivos

Anexo 2. Comunicaciones a Congresos

2020 Sociedad Chilena de Anatomía “Biometría Coronaria y aplicación clínica” Ingreso a la Sociedad. Francisco Pérez-Rojas; José A. Vega; Karla Gambeta-Tessini; Ricardo Puebla-Wuth; Eduardo F. Olavarría-Solís; Patricio Maragaño-Lizama & Enrique Olave, Reunión Oficial Universidad del Desarrollo, 07/11/2020.



CONSTANCIA

Mediante la presente, se deja constancia que el Sr. Francisco Javier Pérez Rojas es miembro activo de la Sociedad Chilena de Anatomía desde el 13 de abril del año 2020. El ingreso de este socio se estableció mediante el análisis de sus antecedentes y del trabajo denominado “Análisis biométrico de las arterias coronarias en pacientes chilenos y su aplicación clínica”. Con lo anterior se cumplió con los requisitos planteados en la letra c del punto 2, perteneciente al artículo N°6 de los estatutos vigentes de nuestra sociedad científica.

Se extiende la presente constancia para ser presentada para los fines que nuestro socio estime necesario.



Anexo 3. Pasantías

2019-2023 Pasantía Hospital Regional de Talca, Chile, Unidad de Hemodinamia.

2021 Pasantía IFCA, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Santander, España.

2021 Pasantía Universidad de Oviedo, grupo de investigación SINPOS, Morfología y Biología Celular



SERVICIO SALUD MAULE
HOSPITAL REGIONAL DE TALCA
SUBDIRECCIÓN MEDICA
CR CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDÍACA



Talca, 25 de
Julio 2023

C E R T I F I C A D O

Certificamos que el Doctor Francisco Javier Pérez Rojas, Rut 15.675.686-5, realizó una estadía de investigación en nuestro hospital, en la Unidad de Hemodinamia durante los años 2019 y 2023. Durante este período, el Dr. Pérez Rojas ha llevado a cabo una investigación científica destacada, obteniendo los siguientes productos científicos:

1. Título del estudio: "Análisis Biométrico de Arterias Coronarias Sanas en Población Chilena: Un Estudio Angiográfico"
2. Título del estudio: "Atypical origin of the left coronary artery originating from the right coronary sinus with interarterial course: A case report"
3. Título del estudio: "Novel Deep Learning method for coronary artery tortuosity detection through coronary angiography"

Felicitamos al Dr. Francisco Javier Pérez Rojas por su destacada participación en investigación en la Unidad de Hemodinamia y le deseamos éxito en sus futuros proyectos científicos.

Atentamente,


Dra. Constanza Castro de Halleux
Rut.: 10.594.269-9
Cardiología
Dra. Constanza Castro De Halleux
Jefe CR Cardiología y Cirugía Cardíaca
HOSPITAL REGIONAL DE TALCA

Hagamos un



Santander, 14 de julio de 2023

A quién pueda interesar:

El presente documento certifica que Francisco Javier Pérez Rojas estuvo realizando una visita al Instituto de Física de Cantabria con su sede en Santander (España) en noviembre de 2021 con motivo de la colaboración realizada dentro del contexto de su tesis doctoral.

Para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado.

LLORET
IGLESIAS LARA
- 53554665Q

Firmado digitalmente
por LLORET IGLESIAS
LARA - 53554665Q
Fecha: 2023.06.14
22:48:28 +02'00'

Lara Lloret Iglesias

Científica Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Anexo 4. Libros publicados durante el período doctoral

Autor: Atlas de Anatomía Topográfica a través de plastinación laminar, RIL Editores 2020.

Autor: Neuroanatomía, fundamentos para estudiantes de Ciencias de la Salud, RIL Editores, 2021.

