

## OPINIONES, DEBATES Y CONTROVERSIAS

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v62n3.43380>**Pliegue diagonal del lóbulo auricular (de Frank) y su relación con enfermedad coronaria***Diagonal earlobe crease (Frank's sign) and its relationship with coronary artery disease (CAD)***Manuel Agustín Paz<sup>1</sup> • Mónica Bernal<sup>1</sup> • Deysi Lorena Álvarez<sup>1</sup> • Oscar Amarís<sup>2</sup> • Guillermo Mora<sup>2</sup>****Recibido:** 07/05/2014 **Aceptado:** 17/07/2014<sup>1</sup> Especialización en Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.Correspondencia: Manuel Agustín Paz. Carrera 30 No. 45-03. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Teléfono: + 57 1 3165000. Correo electrónico: [agustinpaz@gmail.com](mailto:agustinpaz@gmail.com).**| Resumen |**

La presencia de pliegue diagonal auricular debe alertar al médico para entender su asociación con la enfermedad cardíaca coronaria y la enfermedad isquémica del corazón, especialmente en aquellos pacientes asintomáticos o pacientes con factores de riesgo tradicionales y no tradicionales. Por lo tanto, esta anomalía puede ser interpretada como un “marcador cutáneo” de la enfermedad cardíaca coronaria. Este signo también podría servir para identificar mejor a los grupos de alto riesgo cardiovascular y para comenzar con la implementación de las medidas de las estrategias de prevención.

Hay otros signos clínicos, además del pliegue de la oreja, que pueden reflejar el envejecimiento arterial y aterosclerosis, independientemente del número, duración o alcance de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. El hallazgo de pliegue auricular no debe sustituir a una historia clínica completa, la aplicación de métodos detallados, exámenes de laboratorio y físicos utilizados con excelente rendimiento en el diagnóstico de la enfermedad coronaria en la actualidad.

**Palabras clave:** Enfermedad coronaria; Oreja; Pabellón Auricular (DeCS).

Paz MA, Bernal M, Álvarez DL, Amarís O, Mora G. Pliegue diagonal del lóbulo auricular (de Frank) y su relación con enfermedad coronaria. Rev. Fac. Med. 2014;62(3):481-6. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v62n3.43380>.

**Summary**

A diagonal earlobe crease (ELC) should alert doctors to its association with coronary artery disease (CAD) (also known as ischemic heart disease or atherosclerotic heart disease), especially in asymptomatic patients or patients having non-traditional and traditional risk factors. Such abnormality may be interpreted as a skin marker for CAD and this sign may also be used for identifying groups at high cardiovascular risk and indicate when to begin prevention strategy measures.

Other clinical signs (apart from ELC) may reflect arterial aging and atherosclerosis, regardless of traditional cardiovascular risk factors' number, duration and/or scope. A finding of ELC should not replace a full medical history being compiled, complemented by the excellent detailed methods and physical and laboratory tests used today for providing a reliable diagnosis regarding coronary disease.

**Keywords:** Coronary disease; Ear auricle; Diagonal earlobe crease; Atherosclerosis disease (MeSH).

Paz MA, Bernal M, Álvarez DL, Amarís O, Mora G. Diagonal earlobe crease (Frank's sign) and its relationship with coronary artery disease (CAD). Rev Fac Med. 2014;62(3):481-6. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v62n3.43380>.

## Introducción

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de morbimortalidad en la población general en países desarrollados y en vía de desarrollo. La enfermedad coronaria es su manifestación más frecuente. Esta tiene un gran espectro de presentación clínica e incluye la isquemia silente o asintomática, la angina estable, la angina inestable, el infarto agudo del miocardio con y sin elevación del segmento ST, la cardiopatía isquémica crónica y la muerte súbita. En Colombia es la principal causa de muerte en personas mayores de 45 años de edad, superando incluso a las causas violentas y por cáncer juntas (1).

## Epidemiología

La enfermedad coronaria es común en la población adulta. En el estudio ARIC la incidencia promedio ajustada por edad para enfermedad coronaria por 1000 personas/año es de 12,5 en hombres blancos, 10,6 en hombres negros, 4,0 en mujeres blancas y 5,1 en mujeres negras (2). Según la cohorte de Framingham, la incidencia de eventos coronarios aumenta rápidamente con la edad y, además, las mujeres muestran tasas de incidencia similares a las de los hombres 10 años más jóvenes –un retraso promedio de 10 años en las tasas de incidencia–. En el caso del infarto agudo de miocardio y la muerte súbita, el retraso en las tasas de incidencia es de aproximadamente 20 años, aunque el margen disminuye a edades más tardías (3).

De acuerdo con estadísticas recientes de la Asociación Americana del Corazón –AHA, por sus siglas en inglés– hay una prevalencia del 7% de enfermedad coronaria en adultos de 20 y más años de edad. En el 2008, una de cada seis muertes en los EUA se atribuyó a enfermedad coronaria, resultando en aproximadamente 400.000 muertes (4). En Colombia se desconoce globalmente la magnitud de la carga de la enfermedad isquémica del corazón en términos de prevalencia de factores de riesgo, a excepción de la obesidad y el sedentarismo; por lo tanto, se requiere la realización de estudios epidemiológicos para aclarar estos aspectos (1).

Se estima que para el año 2020 habrá un aumento entre el 120% y el 137% en la incidencia de enfermedad coronaria en las mujeres y en los hombres, respectivamente, en los países en desarrollo. Esto probablemente se deba a la rápida urbanización de la sociedad y aumento en los factores de riesgo clásicos (5).

## Semiología no clásica de la aterosclerosis

La enfermedad coronaria puede ser totalmente asintomática en algunos pacientes. En ellos, la arterioesclerosis o sus

factores de riesgo producen signos que el personal de la salud pasa por alto y pueden ser útiles para establecer su diagnóstico. Dentro de estos se encuentran los xantomas, el xantelasma, el pseudoxantoma elástico, la acantosis nigricans y el signo de Frank, este último de interés en la presente revisión.

Los xantomas son pápulas o placas cutáneas de color amarillo relacionados con hiperlipemia. Se han clasificado en eruptivos, planos, tuberosos y tendinosos. Los xantomas eruptivos son la forma que, con más frecuencia, se encuentra en la práctica clínica y están relacionados con hipertrigliceridemia; aparecen como grupos de pápulas amarillas con halos eritematosos, por lo general en nalgas y extremidades. Los xantomas planos se encuentran comúnmente en pliegues palmares, región superior del tronco y cara; pueden estar en relación con hiperlipemia, pero también se han descrito en mieloma múltiple. De igual forma, los xantomas tuberosos están asociados con hipertrigliceridemia y, en ocasiones, con hipercolesterolemia. Finalmente los xantomas tendinosos suelen aparecer en los tendones de Aquiles y en los tendones extensores de los dedos (6).

Los xantomas han sido estudiados para definir el riesgo de enfermedad cardiovascular. En un reciente meta-análisis, donde se incluyeron 22 estudios de pacientes con hipercolesterolemia familiar diagnosticada por medio de la identificación de la mutación del receptor de LDL, se estableció la relación entre la presencia de xantomas y la elevación del riesgo de enfermedad cardiovascular. Se encontró que ante la presencia de xantomas la frecuencia de enfermedad cardiovascular en pacientes fue de 0,36, mientras que la frecuencia en pacientes sin enfermedad cardiovascular fue de 0,15 con un OR de 3,2 –IC95%: 2,12-4,82,  $p < 0,01$ – (7).

El xantelasma parpebrarum es una forma de xantoma que aparece en los párpados, asociado con depósito de lípidos, principalmente de colesterol. Algunos autores han reportado que la tasa de prevalencia de enfermedad

ateroesclerótica aumenta un 69% (8). Oosterberg y cols., encontraron que el 50% de los pacientes hiperlipidémicos con xantelasma tenían evidencia de enfermedad cardiovascular (7). Otro estudio encontró que el 67% de los pacientes con xantelasma normolipidémicos tenían enfermedad cardiovascular (9). En un estudio multicéntrico los OR ajustados para cardiopatía isquémica en pacientes americanos con xantelasma fueron mayores, mientras que en los pacientes con enfermedad vascular periférica no se encontró una relación con la aparición de dichas lesiones (10).

Otra de las manifestaciones clínicas relacionadas con aterosclerosis y enfermedad cardiovascular es el pseudoxantoma elástico. Corresponde a pápulas agrupadas, amarillas, pequeñas, de 1 a 5 mm de diámetro, que característicamente aparecen en la niñez. Usualmente se encuentran en la parte posterior del cuello, en las fosas cubital y poplítea, axilas, ingles y en el área periumbilical. Este desorden está relacionado con la aterosclerosis prematura de las coronarias y con muerte súbita. También se han descrito alteraciones oculares asociadas al pseudoxantoma elástico, definidas por estrías en la retina, irregulares, de color grisáceo-café-rojizo, que se extienden hacia el exterior del disco óptico. Se presentan años después de la aparición de las lesiones en piel y pueden estar antecedidas de un “manchado de leopardo” en la retina, que aparece de forma simultánea con las pápulas previamente descritas (11).

El arco corneal ha sido relacionado con la aterosclerosis desde el siglo XIX, cuando Virchow sugirió dicha la asociación. Consiste en un depósito de lípidos en el estroma corneal, que es más evidente hacia la periferia, por tener mayor perfusión y, por lo general, se presenta de forma bilateral. Así como se ha descrito su aparición en pacientes con hiperlipidemia, también se puede encontrar en pacientes con diabetes mellitus, fumadores, consumidores de alcohol, hipertensos y con el incremento de la edad (12,13). Un estudio evaluó a 435 hombres y mujeres escoceses y reportó un aumento de la prevalencia de arco corneal en personas entre los 40 y 49 años que tenían antecedente de infarto agudo de miocardio comparados con personas sanas (14). En 1974 Rosenman y cols., en un análisis retrospectivo, reportaron un aumento de la incidencia de infarto agudo de miocardio, pero solo en individuos con arco corneal entre los 39 y 49 años; el OR de la asociación de enfermedad cardiovascular con la presencia del arco fue de 1,57 (15).

El estudio The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study Data concluyó que el arco corneal era predictor de enfermedad coronaria, independiente de los niveles de colesterol total, colesterol HDL y tabaquismo; dentro del grupo de hombres entre los 30 y 49 años hiperlipidémicos, se calculó un riesgo relativo de 6,7. Para los hombres con niveles normales de colesterol, la presencia de arco corneal no se asoció con la misma fuerza y se estimó un riesgo relativo en 3,4 (16).

La acantosis nigricans también es una manifestación clínica relacionada con enfermedad cardiovascular. Se caracteriza por lesiones aterciopeladas, simétricas, hiperpigmentadas, que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, especialmente en axilas, ingles, fosas poplíteas y ante cubitales y en región umbilical (17). Con menos frecuencia, aparecen en párpados,

pezones, palmas de manos, plantas de pies, en falanges y, en casos muy raros, estas lesiones pueden encontrarse en la mucosa oral o genital (18,19). La acantosis nigricans aparece generalmente en pacientes con resistencia a la insulina. Se ha descrito que el exceso de insulina se une a los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina, encontrados en fibroblastos y queratinocitos. Esto produce hiperplasia e hiperpigmentación de la piel (20). Es conocido que la resistencia a la insulina puede estar presente tanto en pacientes pre-diabéticos, como en pacientes diabéticos no insulino requirientes y se sabe que tiene efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular.

### Pliegue de Frank

El pliegue diagonal del lóbulo auricular o pliegue de Frank es un surco profundo claramente visible a la inspección, el cual se extiende desde el trago hasta el pabellón auricular posterior con un ángulo de 45 grados. Históricamente ya se había realizado una descripción de esta alteración anatómica: es el caso de los aficionados a la escultura humana romana, quienes vieron, pero no dieron gran importancia, a los pliegues auriculares bilaterales del emperador Adriano (76-138 DC), quien falleció muy probablemente por falla cardíaca y enfermedad coronaria (21).

En una carta al editor en el *New England Journal of Medicine* escrita por M. D. Frank en 1973, fue descrito un grupo de veinte pacientes de su consulta en Covina – California–, entre los 20 y 60 años de edad. Estos pacientes tenían, además del pliegue auricular –usualmente bilateral–, angina, cambios isquémicos electrocardiográficos y enfermedad coronaria confirmada angiográficamente. Por ello, a este autor se le atribuye la primera descripción de asociación entre dicho pliegue y enfermedad coronaria. Diecinueve de los veinte pacientes que presentaban el pliegue tenían al menos uno o más de los factores de riesgo para enfermedad coronaria (22). Posteriormente varios investigadores han encontrado una asociación significativa entre el pliegue y enfermedad coronaria.

Al siguiente año de la publicación inicial se realizó un estudio clínico controlado en donde se demostró la asociación estadísticamente significativa entre la presencia de un pliegue auricular diagonal, ya sea uni o bilateral, y la presencia de enfermedad coronaria, en este caso, en un grupo de 531 pacientes de una unidad coronaria estadounidense luego de haber presentado infarto agudo de miocardio. La prevalencia de esta anomalía fue del 47% en comparación con 30% en el grupo control. Lo importante de este estudio fue la relación independiente encontrada entre el pliegue auricular y enfermedad coronaria, ya que no hubo diferencias entre grupos,

teniendo en cuenta los factores de riesgo cardiovascular –edad, diabetes, hipertensión, tabaquismo– (23) (Figura 1).



**Figura 1.** Pliegue diagonal del lóbulo auricular (de Frank).

En 1980, Shoenfeld, en un estudio en 421 pacientes, demostró asociación entre presencia del pliegue auricular y enfermedad coronaria, independientemente de la edad, dada la mayor prevalencia de este (77%) en pacientes con infarto agudo de miocardio, en comparación con controles similares (40%); incluso esa alta prevalencia fue mayor en quienes eran diabéticos y con retinopatía asociada, y en los judíos Asquenazi comparados con los de origen no europeo. Las biopsias del lóbulo auricular de 12 pacientes revelaron alteraciones en la conformación y organización de las fibras elásticas en todos los pacientes con pliegue de Frank, además de engrosamiento de paredes prearteriolares en los sujetos con infarto o pliegue auricular, pero en ninguno de los pacientes no infartados ni con pliegue (24). Dichos hallazgos respaldan la hipótesis de que el pliegue de Frank se asocia con una enfermedad microvascular generalizada, resultante de la oclusión de arterias terminales en los lóbulos auriculares y en el corazón.

En 1992, Moraes et al. evaluaron 247 pacientes irlandeses consecutivos en un hospital general, entre los cuales también se encontró una asociación significativa entre la presencia del pliegue y enfermedad coronaria. A pesar de tener una baja sensibilidad (51%), la alta especificidad (94%) de un pliegue en el lóbulo de la oreja sugiere que se debe utilizar como un

signo físico predictivo de presencia de enfermedad cardíaca coronaria, en lugar de una prueba diagnóstica. El mérito de este estudio proviene del hecho de haber sido prospectivo y haber evaluado una población de un hospital general y no de una unidad de cuidados cardiovasculares únicamente (25).

En 1991 se llevó a cabo el primer estudio prospectivo de 10 años de seguimiento para evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares y muertes en pacientes con pliegue auricular diagonal. De los 108 pacientes agrupados en cuatro cohortes según presencia o ausencia del pliegue y enfermedad coronaria, 58 pacientes murieron. Los que presentaban pliegue diagonal presentaron peores tasas de supervivencia, mayores tasas de muerte de causa cardíaca: 8 versus 0,9 muertes cardíacas por 100 pacientes-año ( $p < 0,001$ ) en pacientes sin enfermedad coronaria al inicio y 11,7 versus 3,7 muertes cardíacas por 100 pacientes-año ( $p = 0,008$ ) en pacientes con enfermedad coronaria. Las tasas de eventos cardíacos –muerte cardíaca, infarto no fatal o bypass coronario– también fueron mayores en aquellos con pliegue auricular. Este estudio, por lo tanto, sugiere que los pacientes con pliegue de Frank pueden estar en mayor riesgo de eventos coronarios y podrían ser mejor controlados periódicamente para reducir otros factores de riesgo cardíacos, aun sin pruebas diagnósticas de enfermedad coronaria (26).

Dado lo controversial que ha sido el tema de dicha asociación, en el 2004 Evrengul y cols., encontraron una relación significativa e independiente, esta vez del pliegue auricular bilateral con enfermedad coronaria; se evaluaron 415 pacientes y se confirmó el compromiso coronario mediante arteriografía. La sensibilidad encontrada fue del 51,3%, especificidad del 84,8%, VPP del 89,4% y VPN del 41,2% (27).

En 2006, Edston estudió 520 casos de autopsias de pacientes con pliegue de Frank; el autor también encontró asociación estadística con enfermedad coronaria en hombres y mujeres ( $p < 0,001$ ), pero con muerte súbita cardíaca solo en hombres. La sensibilidad del pliegue fue del 75%. El análisis de regresión logística evidenció asociación independiente con muerte cardiovascular, además de otros factores como calvicie y vellos en el conducto auditivo externo en hombres (28).

En el 2007, Celik estudió la asociación del pliegue de Frank con el grosor de la íntima-media en carótidas, esta última como subrogado de aterosclerosis generalizada subclínica. 65 pacientes con el pliegue fueron pareados con 65 controles, se evaluó el grosor íntimal mediante ultrasonido modo B. Los pacientes con pliegue auricular presentaban mayor grosor íntimal  $-0,88 \pm 0,14$  versus  $0,69 \pm 0,14$  mm,  $p = 0,0001$ – y en el análisis de regresión logística multivariado se demostró la asociación independiente. Por lo tanto, este estudio sugiere que

la presencia del pliegue auricular puede ser la manifestación más temprana de enfermedad vascular generalizada en sujetos aparentemente sanos. Las limitaciones del estudio fueron su pequeña muestra de pacientes, su diseño transversal y la mayor prevalencia de factores de riesgo como HTA y obesidad en los pacientes con pliegue auricular (29).

En el reciente estudio realizado por Shmilovish y colaboradores, la idea de que el pliegue diagonal de Frank está independiente y significativamente asociado con una alta prevalencia, extensión y severidad de la enfermedad coronaria soporta los resultados de varias investigaciones previas (30). Sin embargo, dado el aumento de la prevalencia del pliegue diagonal con la edad, así como de las enfermedades ateroscleróticas, otros investigadores han negado dicha asociación y lo justifican en que la edad es la influencia más importante en la aparición del pliegue diagonal y se requieren, por lo tanto, más estudios de asociación (31).

En un estudio coreano se encontró asociación entre la presencia del pliegue auricular y la velocidad de onda de pulso tobillo-braquial en adultos mayores de 20 años de edad asintomáticos, cuya alteración se correlaciona con mayor rigidez vascular y ateromatosis, independientemente de factores tradicionales de riesgo cardiovascular, edad y estado menopáusico. Sin embargo, su diseño fue transversal y, en consecuencia, las relaciones causales no pueden confirmarse (32).

En el 2012 se evaluó la relación del pliegue auricular con enfermedad coronaria estudiada mediante el uso de tomografía computarizada coronaria. Se estudiaron 430 pacientes sin historia de enfermedad coronaria. Se clasificó el grado de compromiso coronario en 4 grupos: cualquier enfermedad coronaria, enfermedad coronaria significativa y compromiso multivaso. La edad promedio de los pacientes fue de  $61 \pm 13$  años, 61% eran hombres. Luego del ajuste por confusores, el análisis de regresión mostró que el pliegue auricular sigue siendo un predictor significativo de las 4 mediciones de enfermedad coronaria –OR: 1,8 a 3,3,  $p=0,002$  a  $0,017$ –. La sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivos y negativos para detección de cualquier enfermedad coronaria fueron: 78%, 43%, 77% y 45%, respectivamente. La exactitud de la prueba se calculó en 67%. El área bajo la curva ROC fue de 61% ( $p=0,001$ ) (30).

No deben ignorarse otros marcadores dermatológicos que han demostrado asociación independiente con enfermedad coronaria tales como la calvicie parietal, encanecimiento y arrugas prematuras (33,34). Al parecer, dichos cambios dermatológicos en pacientes con enfermedad coronaria tienen un significado más que estético. Dado que los hombres jóvenes con dichas características aparentan mayor edad en relación a

sus pares de igual edad, probablemente estos cambios son un presagio de envejecimiento biológico prematuro. Por lo tanto, la presencia de un pliegue auricular diagonal podría ser un marcador sustituto, independiente de aterosclerosis, incluso en pacientes sin factores de riesgos cardiovasculares tradicionales o enfermedades cardiovasculares clínicamente expresadas.

Recientes datos publicados sugieren que el estrés oxidativo por radicales libres puede ser un mecanismo plausible que relaciona los cambios dermatológicos con enfermedades cardiovasculares. Dicho estrés se ha considerado como un importante factor aterogénico, además de causar daño cutáneo, envejecimiento prematuro, desarrollo de pliegue auricular por la activación de metaloproteinasas, las cuales destruyen las fibras de colágeno tipo I (35,36).

El acortamiento de los telómeros en los leucocitos puede reflejar la carga acumulativa del estrés oxidativo y la inflamación en la circulación durante la vida de un individuo. Dado que se ha observado una relación estrecha entre la longitud de los telómeros de los leucocitos y los telómeros de las células vasculares, se podría afirmar que el acortamiento de los telómeros de leucocitos es un marcador útil directo de envejecimiento cardiovascular acelerado (37). La menor longitud de los telómeros de los leucocitos de pacientes con pliegue de Frank, comparados con los de sus pares de la misma edad sin el pliegue, apoya la aparición del pliegue a más temprana edad como un signo de discordancia entre la edad cronológica y biológica e incluso mayor grado de envejecimiento vascular (38). Finalmente, se ha propuesto también que el pliegue auricular diagonal puede tener una base genética relacionada con el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-B27, el gen C3-F de la aterosclerosis y el cromosoma 11 (39,40). La localización diagonal del pliegue al parecer es resultado de alteraciones embriológicas durante el desarrollo del lóbulo de la oreja.

## Conclusiones

La presencia del pliegue auricular diagonal, especialmente cuando este es de presentación bilateral, no debería interpretarse como una variante normal anatómica o simplemente una curiosidad clínica. Los múltiples estudios realizados en las últimas tres décadas han demostrado su asociación con enfermedad coronaria y cardiopatía isquémica. Por lo tanto, dicha anomalía puede interpretarse como un “marcador cutáneo” de enfermedad coronaria, especialmente en los asintomáticos; esto conduce a que todo clínico de atención primaria deba estar alerta a su identificación en los pacientes con factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, o incluso en aquellos pacientes sin ninguno de ellos reconocido, para la mejor identificación de grupos de

alto riesgo cardiovascular e implementación de medidas de prevención primaria.

Este pliegue podría indicar una avanzada edad y aterosclerosis arterial, independientemente del número, duración o magnitud de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. De manera que se requieren aun más estudios de asociación entre estos indicadores de envejecimiento biológico prematuro; esto conducirá a que, en el futuro, se consideren los cambios dermatológicos como factores de riesgo no tradicionales y se mejore el enfoque diagnóstico de estos pacientes. Se trata de un signo útil para el diagnóstico de enfermedad coronaria, sobre todo para el grupo de personas más jóvenes.

Sin embargo, el hallazgo del pliegue auricular no debe reemplazar una historia clínica completa, un examen físico detallado y métodos paraclínicos con excelente rendimiento diagnóstico en enfermedad coronaria usados en la actualidad.

### Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

### Financiación

Ninguna declarada por los autores.

### Agradecimientos

Ninguno declarada por los autores.

### Referencias

1. **Beltrán-Bohórquez J, Beltrán-Pineda R, Caicedo-Ayerbe V, García-Ramírez M, García-Torres E, Gómez-López E, et al.** Guías Colombianas de Cardiología: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2008; 15:143-227.
2. **Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al.** The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart Journal*. 2006; 27:2285-93. <http://doi.org/ffw7hb>.
3. **Ferreira-González I.** The epidemiology of coronary heart disease. *Revista Española de Cardiología*. 2014; 67:139-44. <http://doi.org/f2ptvn>.
4. **Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al.** Executive summary: heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 124:188-97.
5. **Leeder S, Raymond S, Greenberg H, Hui L, Esson K.** A race against time: The challenge of cardiovascular disease in developing economies. New York: Trustees of Columbia University; 2004.
6. **Blognia J, Braverman I.** Skin Manifestations of Internal Disease. En: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18a ed. Estados Unidos: McGraw-Hill; 2012.
7. **Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ.** Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2009; 207:311-7. <http://doi.org/b96bm3>.
8. **Vecc J, Knight WA Jr, BrounGo S.** Clinical observations regarding xanthelasma. *Ann Inter Med*. 1959; 51:1019-31. <http://doi.org/wk4>.
9. **Bates M, Warren S.** Xanthelasma: clinical indicator of decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol. *South Med J*. 1989; 82:570-4. <http://doi.org/dq5bsn>.
10. **Segal P, Insull W Jr, Chambless LE, Stinnett S, La Rosa JC, Weissfeld L, et al.** The association of dislipoproteinemia with corneal arcus and xanthelasma: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation*. 1986; 73:108-18.
11. **Combrinck M, Gilbert J, Byard R.** Pseudoxanthoma elasticum and sudden death. *J Forensic Sci*. 2011; 56:418-22.
12. **Virchow V.** Uber parenchymatoseentzündun. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1852; 4:261. <http://doi.org/bw844j>.
13. **Rosenman R, Bradn R, Sholtz R, Jenkins C.** Relation of corneal arcus to cardiovascular risk factors and the incidence of coronary disease. *N Engl J Med*. 1974; 291:1322-4. <http://doi.org/cgdd2f>.
14. **Rifkind B, Dickson C.** The incidence of arcus senilis in ischemic heart disease, its relation to serum-lipid levels. *Lancet*. 1965; 1:312-4. <http://doi.org/bt76vm>.