

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

“Alteraciones en los pliegues del pabellón auricular y su asociación con la severidad de enfermedad arterial coronaria en síndrome coronario agudo”

Tesis presentada por Cristóbal Arturo Botti Sequera para obtener el grado de especialista en Cardiología

ASESOR:

José Luis Salas Pacheco

Aguascalientes, Ags. México, febrero del 2022



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

CARTA DE IMPRESIÓN



DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA

DR. EUFRACINO SANDOVAL RODRÍGUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA

DR. JOSE LUIS SALAS PACHECO
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO DE CARDIOLOGIA
Y ASESOR DE TESIS



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/067/21

Aguascalientes, Ags., a 17 de Agosto de 2021

DR. CRISTÓBAL ARTURO BOTTI SEQUERA
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 22 de Julio de 2021, con número de registro 2021-R-20 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"ALTERACIONES EN LOS PLIEGUES DEL PABELLÓN AURICULAR Y SU ASOCIACIÓN CON LA SEVERIDAD DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
VOCAL SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/064/21

Aguascalientes, Ags., a 17 de Agosto de 2021

DR. CRISTÓBAL ARTURO BOTTI SEQUERA
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 22 de Julio de 2021, con número de registro 2021-R-20 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"ALTERACIONES EN LOS PLIEGUES DEL PABELLÓN AURICULAR Y SU ASOCIACIÓN CON LA SEVERIDAD DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

Aguascalientes, Ags a 6 de Diciembre de 2021.

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

P R E S E N T E

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente *Cristóbal Arturo Botti Sequera*, relacionado a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“ALTERACIONES EN LOS PLIEGUES DEL PABELLÓN AURICULAR Y SU ASOCIACIÓN CON LA SEVERIDAD DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO”

Me permito informarle que, una vez leído y corregido, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ LUIS SALAS PACHECO
ASESOR DE TESIS

C.c.p
Coordinación de investigación, CHMH.
Secretaría de investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de Salud, UAA.
Archivo



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 10/12/21

NOMBRE: Cristóbal Arturo Botti Sequera ID 234401

ESPECIALIDAD: CARDIOLOGÍA LGAC (del posgrado): CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico

TÍTULO: Alteraciones en los pliegues del pabellón auricular y su asociación con la severidad de enfermedad arterial coronaria en síndrome coronario agudo

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): IDENTIFICACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICO DE ENFERMEDAD CARDIACA

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
NO Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Si x

No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

Dra. Paulina Andrade Lozano

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

Agradecimientos

Al Dr. José Luis Salas Pacheco, por brindarme el apoyo, disposición y sus conocimientos en investigación para la realización de esta tesis. Le agradezco por incentivar el espíritu de la investigación en todos sus residentes. Expreso mi reconocimiento por su labor en la formación como residente de esta especialidad, teniendo claro su esfuerzo en su objetivo de construir a pesar de los obstáculos una sede de calidad en la formación de residentes de cardiología.

Al Dr. Luis Delgado Leal por su confianza y permitirme la oportunidad de ingresar a esta especialidad.

Al Dr. Rubén Castrejón por su apoyo sincero y confianza para formar parte de esta especialidad.

Al Dr. Javier Yair Briones Rivas, quien incentivó el interés por el signo de Frank, parte fundamental para el desarrollo del tema de esta tesis. Un excelente internista y persona.

Al personal de enfermería del servicio de cardiología, por sus atenciones, su apoyo incondicional, buena actitud y capacidad que demostraron a lo largo de mi formación en el C.H.M.H.; Margarita, Claudia, Paty, Brenda, Laura, Silvia, Betty y Juanita.

A mis compañeros residentes que contribuyeron en la integración de la base de datos de esta tesis y su disposición para la construcción de esta investigación. Algunos no solo fueron compañeros, llegaron a ser amigos y contar con mi sincero aprecio.

A mis maestros de residencia, quienes tuvieron la disposición de enseñarme y motivar el conocimiento de esta brillante área llamada cardiología: Dr. Elías M., Dra. Cinthia L. Dr. J. Pascual, Dr. E. Sandoval, Dr. Manuel D., Dr. E. Sánchez y en especial a mi maestro el Dr. Samuel Varela Ortiz a quien respeto y aprecio mucho.

Agradezco a los Doctores Vítelio Mariona y Carlos Chávez dos grandes electrofisiólogos, quienes me inspiraron y contribuyeron en mi interés por el área de la electrofisiología. No solo fueron maestros, también considero amigos.

Y no podía faltar en esta lista mi agradecimiento a la secretaria del servicio de cardiología Romelia Chávez, quien con su trato, atenciones y amistad hizo más agradable mi estancia en estos 3 años.

Dedicatoria

A mis padres porque con su educación forjaron la persona que soy actualmente. Fueron el cimiento para la construcción de mi vida profesional, sentando las bases de responsabilidad y la sed de superación. Fueron ustedes Arturo y Dora Alicia quienes me enseñaron que, con esfuerzo, dedicación, constancia y trabajando duro se logran las metas. Aprendí que la única manera de cambiar los resultados es haciendo las cosas diferentes. Mi madre que sin tener una profesión se esforzó día a día por incentivar mi superación profesional y gracias a su educación y cariño pude lograr muchos de mis objetivos profesionales y como ser humano.

Mi hermano Adid, quien siempre estuvo en los momentos difíciles apoyándome, y con sus logros motivarme a incrementar día a día mis metas, haciendo un ciclo el sentirnos orgullosos mutuamente de los logros personales y profesionales.

A mi hermana Maleni, la menor de los 3, va dedicada a ella, para demostrar que con dedicación, esfuerzo y pasión por lo que haces, puedes lograr cualquier objetivo y meta que te propongas.

A mi novia Maritza, quien ha estado conmigo en todo momento a lo largo de este camino que llamamos residencia médica. Apoyándome y motivándome constantemente a ser una mejor persona y profesional de calidad; siempre haciendo notar su buen corazón y calidad humana. De la mano de mi novia, también a su madre Leonarda quien fue de gran apoyo, a quien agradezco su aprecio, cariño y atenciones.

A mis abuelos Ninfa, Magdalena y Ernesto, quienes ya no se encuentran con nosotros en este momento, pero, estoy seguro que donde quiera que estén se sentirían orgullosos de mis logros.

A todos ustedes gracias por estar allí en todo momento, formando parte de mis objetivos, metas y logros. Gracias, porque cada uno contribuyó a hacer de mi un mejor profesional y ser humano.

“Gracias por inspirar cada momento y hacer que todo el camino haya valido la pena”

ÍNDICE

ÍNDICE DE IMÁGENES2

ÍNDICE DE TABLAS2

ACRÓNIMOS3

RESUMEN4

ABSTRAC5

INTRODUCCIÓN6

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA7

ANTECEDENTES8

JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS11

MARCO TEÓRICO11

 DEFINICIÓN DE SICA11

 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO12

 FISIOPATOLOGÍA DEL SICA13

 CUADRO CLÍNICO DEL SICA14

 SIGNO DE FRANK15

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN18

HIPÓTESIS18

METODOLOGÍA18

 TIPO DE ESTUDIO18

DEFINICIONES OPERACIONALES18

OBJETIVOS21

 OBJETIVO GENERAL21

 OBJETIVOS ESPECÍFICOS21

 POBLACIÓN DE ESTUDIO21

 CRITERIOS DE INCLUSIÓN21

 CRITERIOS DE EXCLUSION21

PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS22

ANÁLISIS ESTADÍSTICO22

RESULTADOS22

DISCUSIÓN26

CONCLUSIONES27

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS28

ANEXOS31

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Evolución de aterosclerosis coronaria.....12

Imagen 2: Signo de Frank14

Imagen 3: Corte histológico del signo de Frank HE.....15

Imagen 4: Corte histológico NSF.....15

Imagen 5: Corte histológico SF.....16

Imagen 6: Capilaroscopia de NSF.....16

Imagen 7: Capilaroscopia SF.....16

Imagen 8: Foto pacientes SF.....19

Imagen 9: Foto paciente NSF.....19

Imagen 10: Paciente sin signo de Frank.....19

Imagen 11: Pacientes con deformidad del pabellón auricular.....19

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características demográficas parte 1.....8

Tabla 2: Características demográficas parte 2.....9

Tabla 3: Criterios Electrocardiográficos para IAMCEST.....18

Tabla 4: Características demográficas.....22

Tabla 5: Estudios de laboratorio y escalas de riesgo.....23

Tabla 6: Resultado angiográfico y complicaciones.....24

Tabla 7: Rendimiento de los signos clínicos.....25

ACRÓNIMOS

ACD: Arteria coronaria derecha.

ACV: Accidente cerebrovascular

ADA: Arteria descendente anterior

AHA: American Heart Association (Asociación americana del Corazón)

AI: Angina inestable

E: Especificidad

EAC: Enfermedad arterial coronaria

ECV: Enfermedad cerebrovascular

EMV: Enfermedad multivaso

ESC: European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología)

ETV: Enfermedad trivascular

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo del miocardio

IAMCEST: Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST

IC: Intervalo de confianza

IMT: íntima media carotídea

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LO: Lóbulo de la oreja

NO: Óxido nítrico

NSF: No signo de Frank

OR: Odds ratio

PLO: Pliegue en el lóbulo de la oreja

S: Sensibilidad

SF: Signo de Frank

SICA: Síndrome coronario agudo

TCI: Tronco de coronaria izquierda

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

RESUMEN

En América las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte. La enfermedad arterial coronaria se relaciona con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo y obesidad. Desde hace años se conoce la relación que existe entre la enfermedad arterial coronaria con el signo de Frank, siendo este, un indicador temprano de enfermedad arterial coronaria (pacientes sin síntomas), pudiendo tener impacto su hallazgo en la aplicación de medidas de prevención para el síndrome coronario agudo. La importancia del SF o pliegue en lóbulo de la oreja (PLO) radica en que la oreja y corazón comparten el mismo suministro sanguíneo a través de arterias terminales, pudiendo ser un reflejo a nivel cutáneo del grado de lesión de las arterias coronarias. Existen múltiples estudios de la asociación del SF con la EAC. Sin embargo, hay pocos o nulos estudios donde se evalúe el SF como un predictor de la carga aterosclerótica. Se sabe que la diabetes mellitus, la dislipidemia y el tabaquismo se asocian con la enfermedad multivaso, pero, no hay un signo clínico que sea predictor de enfermedad coronaria multivaso. Nuestro estudio valora la relación del SF con la carga aterosclerótica (número de vasos afectados) mediante angiografía coronaria en pacientes que ingresaron con diagnóstico de SICA al Centenario Hospital Miguel Hidalgo o lo presentaron durante su estancia, encontrando estrecha relación del SF con la EAC multivaso; teniendo un considerable valor predictivo negativo la ausencia del signo para la enfermedad trivascular.

ABSTRAC

In America, cardiovascular diseases are the number one cause of death. Coronary artery disease is related to diabetes mellitus, hypertension, obesity and dyslipidemia among others. The relationship between coronary artery disease and Frank's sign has been known for decades, this being an early indicator of coronary artery disease (patients without symptoms), and its finding may have an impact on the application of preventive measures for coronary syndrome acute. The importance of the SF or earlobe fold lies in the fact that the ear (PLO) and the heart share the same blood supply through terminal arteries, and may be a reflection at the cutaneous level of the degree of damage to the coronary arteries. There are multiple studies of the association of Frank's sign with coronary artery disease. However, there are few or no studies where SF is evaluated as a predictor of atherosclerotic burden. Diabetes mellitus, dyslipidemia, and smoking are known to be associated with multivessel disease, but there is no clinical sign that is a predictor of multivessel coronary disease. Our study assesses the relationship of SF with atherosclerotic burden (number of vessels affected) by coronary angiography in patients admitted with a diagnosis of acute coronary syndrome to the Centenario Hospital Miguel Hidalgo or presented during their stay, observing a significant association of Frank's sign with multivessel coronary disease; having a considerable negative predictive value the absence of the sign for trivascular disease.

INTRODUCCIÓN

A pesar de la introducción generalizada de métodos modernos de laboratorio e instrumentales para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares (ECV), especialmente de origen aterosclerótico. Las entrevistas cuidadosas y el examen físico son de gran relevancia en el diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria crónica. ²

El examen físico de un paciente con sospecha de enfermedad cardiovascular aterosclerótica debe incluir una evaluación de la correlación entre la edad cronológica y edad aparente. Este enfoque supone que la edad percibida mayor a la cronológica de un paciente se correlaciona con un deterioro en su estado de salud, en comparación con aquellos en quienes existe correlación entre la edad aparente y edad cronológica.

Dentro de la exploración dirigida, existen datos clínicos como, la claudicación intermitente, la presencia de angina de esfuerzo y antecedente de síncope. La presencia de un índice tobillo/brazo <0.9 , soplos a nivel de las arterias carótidas, presencia de cuarto ruido cardíaco (S4) entre otros datos clínicos.³⁷

El SF, los xantelasma y el arco de la córnea son signos que a la inspección pudieran estar relacionados con enfermedad cardiovascular. La enfermedad cardiovascular es una de las enfermedades relacionadas con la edad más comunes, y también la principal causa de muerte en todo el mundo. Según datos de literaturas analizadas, se ha demostrado que el SF está asociado con eventos cerebrovasculares (ECV), enfermedad arterial coronaria (EAC) y podría ser un marcador temprano de enfermedad cardiovascular, así como un indicador de riesgo para eventos isquémicos cardíacos y cerebrovasculares agudos. ⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde hace varios años es conocida la relación que existe entre la enfermedad vascular y el signo de Frank (Pliegue diagonal en el lóbulo de la oreja). Considerando que en nuestro país las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte y esto ocurre debido a la prevalencia de enfermedades como DM, HAS y dislipidemia y hábitos como el tabaquismo, alcoholismo y sedentarismo, entre otros. El SF es un indicador temprano de EAC y se presenta la mayoría de las veces en pacientes asintomáticos o previo a presentar un evento isquémico agudo, sin embargo, este signo no se encuentra dentro de los factores de riesgo cardiovascular, por lo cual, nuestra investigación se centra en el estudio de prevalencia de este signo en pacientes que ingresan con un síndrome coronario agudo a la unidad de cuidados intensivos coronarios, buscando una asociación entre el SF y la carga aterosclerótica, así como, el pronóstico en pacientes con SICA. Nuestro estudio se realiza la finalidad de buscar asociación del signo de Frank con la carga aterosclerótica coronaria y darle peso como un indicador de riesgo cardiovascular.

Algunos estudios asocian este signo con las enfermedades de la arteria periférica (EAP) y el grosor íntima-media carotídeo (IMT). Existen otros estudios en los cuales se asocia a este signo con la senectud, restándole peso como predictor de riesgo cardiovascular. En nuestro estudio se contemplan múltiples variables como la edad, sexo y los factores de riesgo cardiovascular. Lo cual nos ayudará a encontrar mejor correlación del signo como predictor de enfermedad multivazo por sí solo y/o asociado a otras patologías causantes de SICA. Con ello poder dar un valor predictivo positivo o negativo para enfermedad coronaria multivazo; así como, sensibilidad y especificidad del signo para la carga aterosclerótica.

ANTECEDENTES

Los antecedentes históricos del SF se resumen en las tablas 1 y 2

Tabla 1 (Parte 1 de 2): Antecedentes Históricos	
1973 Sanders T. Frank. ¹	Describió en California a un grupo de 20 pacientes entre 20 y 60 años con un pliegue de predominio bilateral en el lóbulo de la oreja, el cual nombró como signo de Frank (SF). Los paciente estudiados presentaron como manifestaciones: angina, cambios en el electrocardiograma sugerentes de isquemia y EAC confirmada por angiografía coronaria.
1974 Lichstein et al. ²	Estudiaron la relación entre el signo de Frank y la enfermedad arterial coronaria. Encontraron que el 47% de 531 pacientes con diagnóstico de IAM tenían el SF, significativamente mayor que el grupo control de la misma edad y sin evidencia clínica de EAC ($p < 0.001$).
1980 Petrakis et al. ^{3,4}	Describieron la prevalencia del SF en varios grupos categorizados por su raza. Encontraron un aumento relacionado con la edad. Además realizaron una investigación histórica sobre el emperador romano Adriano. Sugiriendo que la muerte del emperador pudo ser secundaria a EAC.
1983 Overfield. ⁵	Realizó un estudio con 324 adultos sanos divididos en tres grupos raciales: esquimales del suroeste de Alaska (70), navajos (167) y blancos (87). Encontró que los pliegues se desarrollaban a medida que los sujetos envejecían y que el pliegue estaba relacionado con la forma de LO. Concluyó que la edad de aparición del pliegue varía según la raza.
1987 Brady. ⁶	Publicó un estudio prospectivo de 261 hombres llevados a angiografía coronaria para valorar la asociación del SF con la EAC. Observado el SF en 67% de la población estudiada. Concluyendo que el SF y la EAC se debe a que la prevalencia del SF y la EAC aumentan con la edad.
2006 Erik Edston ⁷	Publicó un estudio de 520 casos de autopsia forense, en el que estudiaron y fotografiaron los lóbulos de las orejas antes de la autopsia, y observaron la existencia del SF en el 55% de cadáveres. El hallazgo fue una significativa relación del SF con EAC ($P < 0.001$); con muerte súbita cardíaca (MSC) solo en varones ($P=0.04$). El SF tuvo S 75% y el VPP 68%. En individuos menores de 40 años, el VPP llegó a ser del 80%. Concluyen que el SF podría ser útil en la detección de EAC en individuos más jóvenes.
2007 Celik ⁸	Realiza un estudio para evaluar la relación entre el SF y el espesor de la íntima media carotídea (IMT). Los sujetos estudiados eran aparentemente sanos, de los cuales 65 paciente tenían SF y 65 NSF controlados por edad y sexo. Se utilizó ultrasonido para medir el IMT en la pared más alejada de la arteria carótida común. Los sujetos con SF tenían una IMT carotídea significativamente mayor en comparación con los sujetos control sin SF ($0,88 \pm 0,14\text{mm}$ vs $0,69 \pm 0,14\text{mm}$, respectivamente, ($p < 0,001$). Demostraron asociación del SF con IMT en sujetos aparentemente sanos.
2012 Damir Fabijanic ⁹	Realizó un estudio caso-control que incluyó 842 hombres menores de 60 años con diagnóstico de ingreso de IAM no fatal y 712 con un diagnóstico de ingreso de etiología no cardíaca, sin signos clínicos de EAC, buscaron la asociación de signos dermatológicos como el SF, la alopecia parietal, arrugas en la piel y la presencia de canas, con riesgo de IAM. Concluyendo que la alopecia parietal y el SF fueron los más fuertes predictores de IAM. Concluyendo que el SF pudiera ser un signo clínico independiente de aterosclerosis, incluso en pacientes sin factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares con expresión clínica.

Tabla 2 (Parte 2 de 2): Antecedentes Históricos	
2013 Sergio Benavente. ¹⁰	Estudió 304 pacientes hombres mayores de 60 años, con la intención de definir la prevalencia del SF en una población con riesgo cardiovascular elevado y conocer su comportamiento en relación con la EAC y Accidente Cerebrovascular (ACV). El primer grupo se practicó angiografía coronaria y el segundo grupo, a tomografía computarizada cerebral. Se encontró una asociación positiva y significativa entre el SF y la EAC y ACV.
2014 Paz y Bernal. ²⁸	Concluyeron que la presencia del SF principalmente cuando es biauricular, se debe interpretar marcador cutáneo de EAC, principalmente en pacientes asintomáticos. Pudiendo deberse a la aterosclerosis y la edad avanzada. Recomiendan que el SF no debe sustituir a la historia clínica, el examen físico detallados y los métodos diagnósticos para la EAC actuales.
2014 Ersilia Lucenteforte. ¹¹	Realiza un metaanálisis de la evidencia disponible sobre el papel del SF como marcador de EAC, valorando la S, E y OR. A partir de la base de datos de PUBMED, con un total de 37 estudios diferentes con más de 31,100 pacientes. Encontrando que el riesgo de EAC era 3.3 veces mayor en pacientes con SF en comparación con aquellos NSF. La S más baja (51%), E más alta (85%). La S mas alta 85%. En este metaanálisis sugieren la hipótesis siguiente: en condiciones de aterosclerosis crónica, los tejidos del LO padecen isquemia, llevando a la destrucción de las fibras elásticas y a un remodelado del tejido, formando un tabique que da lugar al SF y este procesos es similar al que ocurre en el miocardio.
2014 Xing-li Wu. ¹²	Realiza un estudio de 449 paciente, 250 casos con EAC y 199 sin EAC, diagnosticado mediante angiografía coronaria. La prevalencia de SF fue 46.2% en aquellos sin EAC y 75.2% en aquellos con EAC (P <0.001). Los pacientes con SF tuvieron una mayor prevalencia de EAC significativa que aquellos sin SF (P <0.001). La S 75%, E 53%, VPP 67% y VPN 63% del SF para diagnosticar EAC. La S más alta y los VPP se encontraron en hombres, la S más baja y el VPP más alta en el grupo de menores de 45 años, E y VPP más bajas en el grupo de mayores de 75 años. El estudio mostró una asociación significativa entre la SF y EAC independiente de los factores de riesgo cardiovasculares.
2016, Marta Aligisakis et al. ³⁸	Realiza un estudio en Suiza con 5,064 pacientes, asociaron el signo de Frank con un gran panel de factores de riesgo cardiovasculares y también con las enfermedades cardiovasculares; encontrando que el SF se asocia con la hipertensión y la historia de enfermedad cardiovascular. El SF cuando es bilateral y profundo ha demostrado mayor asociación con aterosclerosis y enfermedad coronaria.
2019 Lucía Fernández Ascariz. ³⁷	Realizó una tesis doctoral con los objetivos de describir la histología del SF con técnicas histológicas clásicas y capilaroscopia de la microvasculatura. En la histología del SF evidenció redistribución del tejido conectivo; el colágeno fue más abundante que las elásticas y, en vez de formar pequeños tabiques en forma de aristas rodeando el tejido adiposo, forma un tabique grueso de tejido conectivo que separa a ambos lados acúmulos de tejido adiposo no tabicado. La capilaroscopia mostró que en el área del SF hubo una escasa densidad capilar, incluso no se llegaron a identificar capilares en algunos casos.

JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas tienen un gran impacto socioeconómico y para la salud en todo el mundo, debido a su alta prevalencia, tasa de hospitalización y la disminución de la clase funcional en los sobrevivientes, siendo considerada una enfermedad crónica degenerativa asociada a otras comorbilidades, las cuales merman la calidad de vida e incrementan la morbimortalidad. Dentro de estas entidades, las principales son insuficiencia cardíaca y los síndromes coronarios agudos.

Se sabe que el signo de Frank está relacionado con el proceso aterosclerótico, por esa razón, creemos que el signo de Frank podría ayudarnos, si lo utilizamos como un marcador cutáneo que define mejor el perfil de los pacientes con riesgo de un evento coronario agudo a corto plazo; ya sea como único signo o acompañado a otros factores de riesgo cardiovascular, antes de que se presente un síndrome coronario agudo. Ya que, en los pacientes con SICA se incrementa la morbimortalidad y merma la calidad de vida, generando gastos en el bolsillo del paciente, así como, al sistema nacional de salud; al incrementar las hospitalizaciones anuales, los días de estancia intrahospitalaria, el uso de camas en terapia intensiva. Así como el manejo farmacológico ambulatorio para el tratamiento de insuficiencia cardíaca como consecuencia de un SICA.

Con una exploración rápida dirigida y al alcance de todo médico, podríamos elegir mejor algunas técnicas de diagnóstico avanzadas para diagnosticar enfermedad arterial coronaria. Dentro de nuestro estudio se plantea principalmente la carga aterosclerótica y complicaciones de los pacientes posterior a un SICA en relación con el signo de Frank.

En el estudio se realizó la correlación del signo de Frank y la deformidad de la oreja con la carga aterosclerótica, siendo medida esta, a partir del número de arterias afectadas al realizar la angiografía coronaria, principalmente caracterizada por enfermedad coronaria multivaso.

MARCO TEÓRICO

La EAC es la causa más importante de mortalidad a nivel mundial. Ante esta situación es necesario la implementación de medidas preventivas que ayuden a disminuir los eventos de SICA y los desenlaces fatales, teniendo importancia aquí el SF, el cual con una exploración física sugiere EAC y así poder emplear medidas de prevención y atención a las comorbilidades que disminuyan el riesgo de ECV.¹⁵

DEFINICIÓN DE SICA

El término SICA fue definido por Valentín Fuster en 1985, para diferenciar los eventos fisiopatológicos que distingue a un SICA de la enfermedad coronaria crónica estable. La definición operacional de SICA es útil en la

evaluación de pacientes que presentan dolor de localización torácica, pudiendo establecer una brecha entre los compatibles con isquemia miocárdica aguda y el dolor torácico de características no cardíacas. El SICA contempla las siguientes entidades clínicas: IAMCEST, IAMSEST y la Angina inestable.¹⁶

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las enfermedades cardiovasculares han presentado un incremento exponencial en el mundo, siendo así hoy en día la primera causa de morbi-mortalidad entre los países sin importar su grado de desarrollo, según los últimos datos de la OMS. De acuerdo a la AHA 71.3 millones de americanos presentaron algún evento cardiovascular en el 2003. En el 2007, 700,000 personas en américa presentaron un nuevo evento coronario y cerca de 500.000 tuvieron recurrencia. Se ha estimado que anualmente en EUA pueden ocurrir 175.000 casos nuevos de IAM. Se estima una incidencia anual de 565.000 nuevos de IAM y 300.000 ataques recurrentes.¹⁷

Las enfermedades cardiovasculares son un grupo heterogéneo de desórdenes que afectan al corazón y los vasos sanguíneos. Esta contempla a la EAC definida por la OMS como la patología que afecta las arterias que irrigan el corazón. La AHA define a la EAC como un proceso aterosclerótico en las paredes de las arterias coronarias que disminuyen progresivamente el flujo sanguíneo al músculo cardíaco y que pueden culminar en la obstrucción completa o casi completa del flujo sanguíneo coronario, desarrollando un IAM.¹⁹ Por su parte la ESC caracteriza a la EAC como el desequilibrio entre la oferta y la demanda oxígeno (isquemia miocárdica), originada por un desequilibrio entre el flujo sanguíneo coronario y las demandas metabólicas del mismo, que pueden estar precipitadas la actividad física diaria, estrés, emociones, así como espontáneamente.²⁰

La EAC constituye más de la mitad de los eventos cardiovasculares en hombres y mujeres mayores de 75 años. En México los datos epidemiológicos actuales colocan a la EAC como primera causa de mortalidad en personas >60 años y la segunda causa en la población en general, siendo responsable de 50,000 muertes en 2003 y contribuyó cerca del 10% de todas las causas de mortalidad.²¹ En nuestro país contamos con el registro RENASICA II implementado por la Sociedad Mexicana de Cardiología y diseñado para identificar tendencias de estratificación, diagnóstico y tratamiento, mediante el análisis de una población representativa, con el diagnóstico final de SICA secundario a cardiopatía isquémica. En este estudio se ingresaron 8,600 pacientes con SICA. 3,543 pacientes presentaron diagnóstico de AI o IAMSEST y 4,555 presentaron IAMCEST. En el estudio se encontró que de esta población estudiada 40% presentó IAMSEST y 53% IAMCEST (proporción 1.3:1 de IAMCEST/IAMSEST).²¹

FISIOPATOLOGÍA DEL SICA

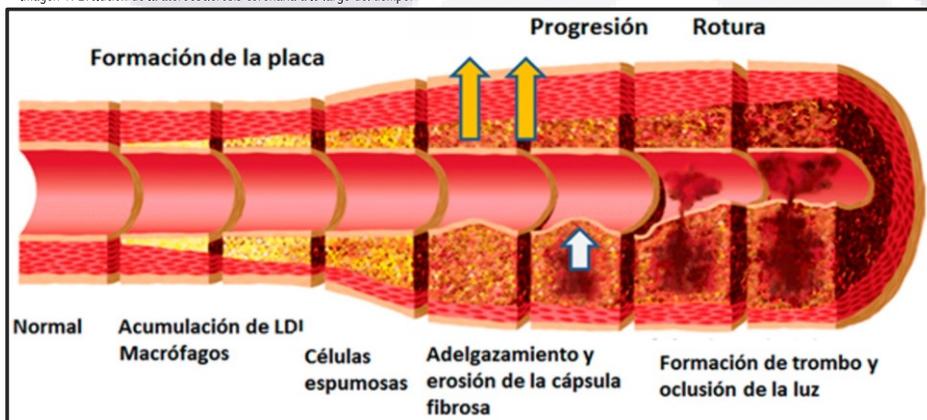
El SICA comprende un conjunto de entidades que concluyen con la isquemia miocárdica aguda, generalmente secundaria a aterosclerosis coronaria complicada con fenómenos trombóticos.¹³ En esencia, la aterosclerosis se compone de dos fenómenos interrelacionados:

- Atetosis: acumulación focal de lípidos intracelulares y extracelulares, formación de células espumosas y reacción inflamatoria.
- Esclerosis: endurecimiento de la pared arterial, caracterizado por el aumento del número de miocitos, distrofia de la matriz extracelular y más tardíamente por calcificación, necrobiosis y mayor infiltración inflamatoria.¹³

La base de este proceso es la ruptura de una placa de ateroma previamente existente que desencadena la de adhesión, activación y agregación plaquetaria con activación de la cascada de la coagulación y la consecuente formación de un trombo que provocará distintos grados de obstrucción al flujo coronario. Su forma de presentación está determinada por la severidad de la placa, el flujo sanguíneo coronario, la presencia de vasoespasmo y el estado previo del miocardio.¹³

La aterosclerosis es el proceso principal por el cual se desarrolla la enfermedad arterial coronaria. Las arterias presentan un engrosamiento secundario a depósito de LDL el cual es que es fagocitado por los macrófagos (células espumosas). Conforme se acumulan más células espumosas se forman estrías grasas entre la íntima y la media, formando placas que crecen a hacia la luz del vaso coronario, limitando así el flujo sanguíneo coronario. Esta placa desarrolla un revestimiento fibroso; sin embargo, el depósito excesivo de células espumosas dentro de la placa, puede debilitar el revestimiento externo y romperse. Generando obstrucción de las arterias distales a la placa y bloquear el flujo sanguíneo coronario, generando un desequilibrio entre la oferta y la demanda para el miocardio.^{20, 23} **(Ver imagen 1).**

Imagen 1: Evolución de la aterosclerosis coronaria a lo largo del tiempo.



Los SICA se producen como consecuencia de la ruptura de la placa aterosclerótica. Las placas asociadas con lesiones propensas a la ruptura, son conocidas como “placas vulnerables”.²² La placa vulnerable se define como aquella que por sus características está propensa a una rotura/fisura o a una rápida progresión que limite en forma parcial o total el flujo coronario, originando así un síndrome coronario agudo.¹⁷ La vulnerabilidad de la placa se define por el espesor real de la cubierta fibrosa; considerando como “vulnerable” a toda lesión con una cubierta fibrosa menor de 65 micras de espesor.²² La ruptura de una placa vulnerable es el sustrato fisiopatológico común de los SICA.¹⁷

Se describen también alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo EAC como el polimorfismo rs1799983 del gen que codifica a la enzima óxido nítrico sintasa de tipo endotelial, implicada en la síntesis de óxido nítrico por conversión de L-arginina en L-citrulina. El óxido nítrico es responsable de la vasodilatación e inhibición de la adherencia de leucocitos y plaquetas en el endotelio vascular.^{17,22,24}

Existen informes de que al menos el 21% de las muertes súbitas por causas coronarias tienen evidencias de IAM y que el 90% de éstas tienen lesiones coronarias con trombos oclusivos. Alrededor del 70% de los trombos se asocian con ruptura y el 30% con erosión de la placa.²²

CUADRO CLÍNICO DEL SICA

Los síntomas asociados a SICA son disconfort torácico que puede acompañarse de otros síntomas como disconfort en hombros, cuello y región maxilar, náuseas, disnea, diaforesis, mareos y síncope.^{16,22}

La manifestación más frecuente es el dolor retroesternal de tipo opresivo con irradiación a hombro y brazo izquierdo. Los síntomas que se asocian comúnmente son sudoración, palidez, náusea, vómito, debilidad y sensación de muerte inminente. Es posible que se presenten síntomas atípicos en ancianos, mujeres, diabéticos y post-trasplantados cardiacos. En el abordaje del dolor torácico se debe obtener una historia clínica dirigida hacia causas cardiovasculares, la evaluación debe enfocarse en el disconfort torácico, signos y síntomas asociados, factores de riesgo para SICA, datos personales que puedan contraindicar el uso de fibrinolíticos u otras terapias.^{16,22} Los pacientes que experimentan un SICA no siempre consultan por disconfort torácico. El estudio Framingham demostró que la mitad de todos los IAM pueden ser silentes y no reconocidos por el paciente.²¹

SIGNO DE FRANK

Frank en 1973 describió la asociación entre el PLO y EAC.^{28,19} En la descripción original este se encontraba en ambos pabellones auriculares y asociado a otros factores de riesgo. El SF se caracteriza por presentar un pliegue (surco) diagonal con ángulo de 45°, que cursa de borde a borde en el lóbulo ^[8] (**Ver imagen 2**). Siendo más frecuente en personas mayores de 50 años de edad y asociado con obesidad, tabaquismo e hipertensión arterial. La base genética está relacionada con el sistema HLA-B27, el gen C3-F de la aterosclerosis y el cromosoma 11.³³ Múltiples estudios han relacionado el SF con la EAC, con excepciones, como la población oriental, indios nativos americanos y niños con Síndrome de Beckwith grupos en los que el PLO es característica racial o parte del cortejo clínico del síndrome.^{33,}



Imagen 2: Signo de Frank o surco de Frank o pliegue de LO

¹⁹ Anatómicamente tanto el lóbulo de la oreja como el corazón son suministrados por arterias terminales, lo que podría teóricamente traducir el lóbulo de la oreja una disminución del flujo coronario secundario a aterosclerosis. Otra teoría es que la pérdida generalizada de elastina y fibras elásticas refleja enfermedad microvascular que también está presente en el lecho coronario; visto en biopsias del lóbulo de la oreja y las arterias coronarias. ^[30,31]

En el estudio realizado por Elliott, con 1,000 enfermos encontró correlación entre el SF y la EAC (diagnosticada por angiografía coronaria); correlación que se mantuvo en un subgrupo de 112 enfermos, siendo un factor independiente para EAC.³⁴ En otro estudio se encontró un OR 1.77 (IC 1.21-2.59, p=0.003) del SF para evento cardíaco.³⁶ Estos resultados han sido validados en análisis de autopsia.³⁵

El estrés oxidativo de los radicales libres, es un mecanismo importante en la aterogénesis, se potencia en los melanocitos y conduce a su envejecimiento prematuro selectivo y apoptosis.³⁰ El estrés oxidativo de los radicales libres es uno de los mecanismos principales en el acortamiento de los telómeros, que representan el reloj biológico de la célula.³¹

En los años setenta se postuló que el SF y la EAC se presentaban simultáneamente porque el LO y el corazón eran suministrados por arterias terminales sin posibilidad de circulación colateral. Otros autores sugirieron que degeneración generalizada de la elastina en las fibras elásticas en las muestras de biopsias tomadas en el LO de pacientes con EAC reflejaban la enfermedad microvascular presente también en el lecho coronario³²

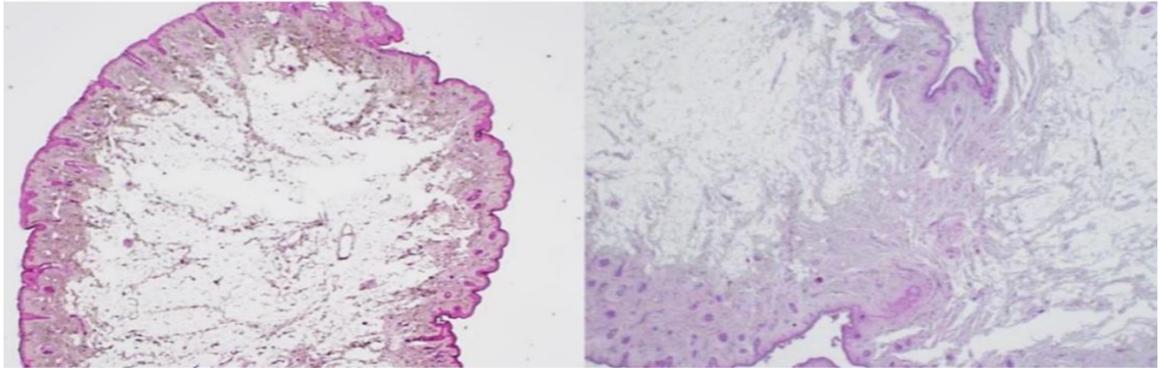


Imagen 3: LO. HE 1.25X. SF ausente (izquierda). SF presente (derecha). (fuente: Fernández-Ascariz)

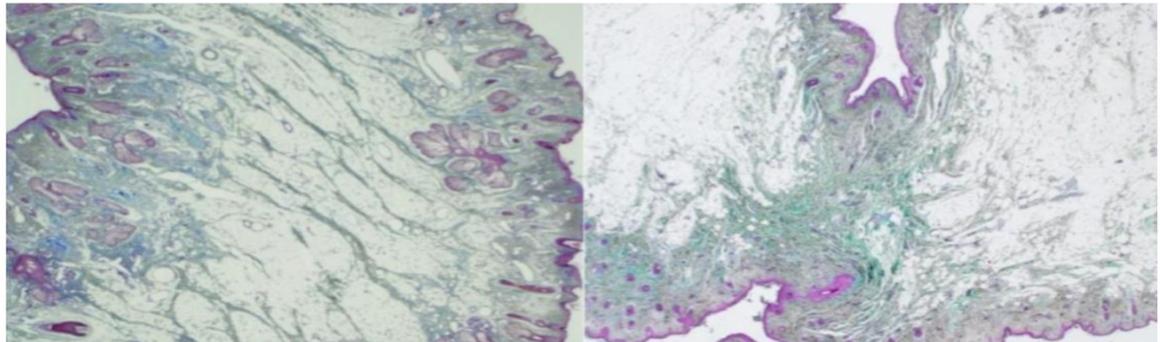


Imagen 4: LO. Tinción tricrómica de Masson 1.25X. SF ausente (izquierda). SF presente (derecha). (fuente: Fernández-Ascariz)

Lucía Fernández Ascariz realizó estudios en los que se buscó determinar las características histológicas y capilaroscopias del área de LO en pacientes con SF y NSF. Al observar al microscopio las muestras de los pacientes con SF, con tinción de hematoxilina-eosina (HE) encontró que estos estaban constituidos por tejido epitelial estratificado separado del tejido conectivo por una membrana basal (MB) festoneada (**Ver imagen 3**). En el tejido conectivo se apreciaron prolongaciones fibrosas que conformaban tabiques de tejido adiposo; en la zona periférica encontró escasos vasos sanguíneos, a su vez, en la parte central aparecieron vasos de mayor tamaño que acompañaban a los adipocitos. Usando la tinción tricrómica de Masson las glándulas y los compartimentos fibrosos formados por fibras de colágeno fueron más marcados (**Ver imagen 4**).³⁷

A lo largo del tejido conectivo se apreció un tabique fibroso grueso que separó en dos a los cúmulos de grasa. **(Ver imagen 5)**

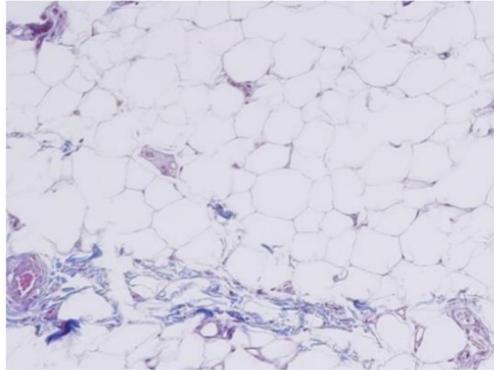


Imagen 5: LO. Tinción tricrómica de Masson 10X. Redistribución de la grasa. SF presente. *(fuente: Fernández-Ascariz)*

En cuanto a la capilaroscopia, se evaluaron las áreas correspondientes a los lóbulos de la oreja en pacientes sin SF y en zonas alejadas al SF en pacientes con este signo presente. En ambos casos se evidenció que casi todo el campo estuvo conformado por una red capilar con aspecto reticular y algunos en forma de bastón. **(Ver imagen 6 y 7)**, cuando se realizó la capilaroscopia en la zona correspondiente al SF, se observó un tejido de tipo nacarado pálido, con disminución de las estructuras vasculares y ausente en algunas áreas.³⁶ **(Ver imagen 7)**



Imagen 6: LO. Capilaroscopia de paciente sin presencia del SF. *(fuente: Fernández-Ascariz)*

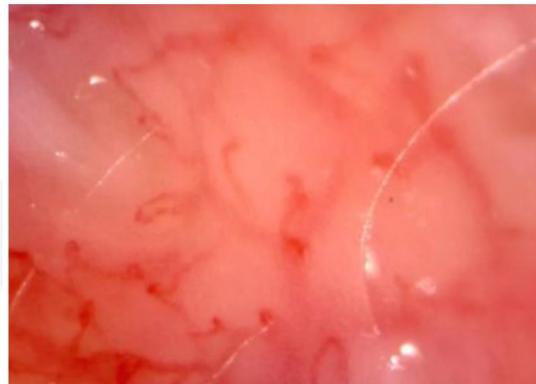


Imagen 7: LO. Capilaroscopia de paciente con presencia del SF. *(fuente: Fernández-Ascariz)*

El estudio histológico del SF evidenció redistribución del tejido conectivo; el colágeno fue más abundante que las elásticas y, en vez de formar pequeños tabiques en forma de aristas rodeando el tejido adiposo, forma un tabique grueso de tejido conectivo que separa a ambos lados acúmulos de tejido adiposo no tabicado. Se encontró escasa cantidad de capilares en la zona del signo de Frank al valorar la capilaroscopia.³⁷

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se asocia el signo de Frank con mayor severidad en pacientes con síndrome coronario agudo?

HIPÓTESIS

El signo de Frank se encuentra asociado a mayor carga aterosclerótica coronaria, así como, peor pronóstico del SICA.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio COHORTE, PROSPECTIVO.

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de SICA a su ingreso o que durante su hospitalización por otras causas desarrollaran SICA, llevados a angiografía coronaria percutánea, conociendo la anatomía coronaria.

Realizando fotografía a los dos pabellones auriculares e ingresando a la base datos la presencia o ausencia del signo:

- Características anatómicas del pabellón auricular
- Factores de riesgo cardiovascular
- Estudios de laboratorio a su ingreso
- Resultado angiográfico
- Presencia de complicaciones del SICA y defunción.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Síndrome coronario agudo: Pacientes con presencia de angina típica o atípica sugerente de causa cardíaca, que tengan electrocardiograma con presencia de elevación del segmento ST (excluyendo otras causas de elevación del ST) o la presencia de marcadores de lesión miocárdica (en ausencia de lesión miocárdica por causas no cardíacas).

Angina inestable: Presencia de dolor anginoso desencadenado en reposo o con el mínimo esfuerzo o estrés con duración <20 minutos, en el cual tras su estudio no se encuentra elevación de biomarcadores ni electrocardiograma sugerente lesión.

Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST: Paciente con presencia de disconfort o dolor tipo anginoso o equivalente anginoso >20 minutos de duración el cual tras ser estudiado presenta elevación de marcadores

de lesión miocárdica (troponina I, T o HS > PC 99%) y/o alteraciones sugerentes de isquemia subepicárdica o subendocárdica, así como lesión subendocárdica en el electrocardiograma.

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: Paciente con dolor anginoso o equivalente anginoso >20 minutos de duración, el cual tras realizar electrocardiograma cumple con criterios de elevación del segmento ST.

Tabla 3: Criterios electrocardiográficos de infarto con elevación del segmento ST.		
CRITERIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS DE IAMCEST		
DERIVACIÓN	HOMBRES	MUJERES
V2-V3	<40 años >2.5mm > 40 años >2.0mm	>1.5mm
RESTO DERIVACIONES	Elevación del punto J >1mm	Elevación del punto J >1mm
POSTERIORES	Elevación del ST >0.5mm	Elevación del ST >0.5mm

Signo de Frank completo: Pliegue diagonal del lóbulo de la oreja, que cruza el lóbulo de extremo a extremo o si no cruza por completo el lóbulo, pero se encuentran 2 o más pliegues, en al menos un pabellón auricular. *(Ver imagen 8)*

Signo de Frank incompleto: Presencia de pliegue diagonal en el lóbulo de la oreja, siendo único y sin cruzar de extremo a extremo del lóbulo. *(Ver imagen 9)*

Signo de Frank ausente: Ausencia de pliegue diagonal en él LO. Es ausente si se le pliegue diagonal se encuentra fuera del lóbulo, si es apenas visible y/o no cruza de borde a borde él LO. *(Ver imagen 10)*

Deformidad de la oreja: uno o más pliegues en el lóbulo de la oreja o en su periferia, que deformen la alineación normal de la oreja; produciendo torsión de la misma y/o la presencia de atrofia de la misma. *(Ver imagen 11)*

Para fines del estudio se comparó el SF y NSF; se incluyendo en el grupo de no signo de Frank los pacientes con signo de Frank incompleto y aquellos pacientes sin signo de Frank.



Imagen 8. Ilustran el signo de Frank. Corresponden a pacientes diferentes. Observe que ambos pliegues cruzan el lóbulo de la oreja.



Imagen 9. Signo de Frank incompleto. Observe que el pliegue no cruza llega a los bordes del lóbulo de la oreja,



Imagen 10. Ausencia de SF. En esta se aprecia únicamente un pliegue anterior al trago de la oreja y paralelo a esta misma.



Imagen 11. Corresponde a Ejemplo de deformidad del pabellón auricular. Se aprecia la presencia de signo de Frank, así como la pérdida de la alineación de la oreja y torsión de la misma

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Encontrar una correlación del signo de Frank como predictor de carga aterosclerótica coronaria y pronóstico en pacientes con SICA.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer una relación entre el SF y EAC independientemente de la edad o comorbilidad.
- Encontrar una relación con la respuesta al tratamiento invasivo.
- Encontrar si existe relación directa arteria responsable del infarto y el número de vasos afectados.
- Relación del Signo de Frank con las complicaciones eléctricas y mecánicas del IAMCEST.
- Correlacionar el signo de Frank con el tiempo de estancia hospitalaria.
- Prevalencia del signo de Frank en pacientes que ingresan con diagnóstico de síndrome coronario agudo en el Hospital Centenario Miguel Hidalgo.
- Comparar prevalencia del signo de Frank y deformidad del pabellón auricular en pacientes con SICA

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes mayores de 18 años que ingresen a cualquier área del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con diagnóstico de SICA, en los cuales se estudie la anatomía coronaria mediante angiografía.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Personas mayores de 18 años con diagnóstico de SICA llevados a angiografía coronaria

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con ausencia de SICA
- Elevación de biomarcadores de lesión miocárdica secundario a lesión miocárdica.
- Pacientes con definición operacional de dolor torácico
- Pacientes con diagnóstico de SICA no llevados a angiografía coronaria
- Pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio tipo 2, 3, 4 y 5.
- Pacientes con diagnóstico de miocarditis, pericarditis o mi pericarditis.
- Paciente con trauma cardíaco que eleven biomarcadores de lesión miocárdica.
- Pacientes con ausencia de dos pabellones auriculares

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con diagnóstico de SICA que mueren antes de conocer anatomía coronaria:

- Durante procedimiento
- Previo a procedimiento
- Hospitalizado por una causa diferente desarrollando SICA sin angiografía coronaria

PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se revisará el expediente clínico electrónico de pacientes diagnóstico con diagnóstico de SICA en los cuales se conozca la anatomía coronaria por angiografía.
- Mediante una base de datos en Excel se integran Sexo y edad, diagnóstico, factores de riesgo cardiovascular, inicio de síntomas, estudios de laboratorio y gabinete, resultados angiográficos, función ventricular al evento (previo a su egreso) y días de estancia intrahospitalaria posterior a ACP o ICP.
- Fotografía de ambas orejas en una galería de integración de pacientes. (Previa aceptación de realizar toma de fotografía a ambos pabellones auriculares)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó con R versión 4.03, interfaz R-Studio

Se empleó Chi cuadrada para evaluar la asociación entre variables cualitativas y t de student o U de Mann-Whitney para las cuantitativas.

Las correlaciones se efectuaron con r de Pearson o rho de Spearman según correspondiera

El análisis multivariado se realizó con regresión logística binaria.

El análisis fue bilateral y se tomó como significativa si $p < 0.05$.

Las variables continuas se describieron con media \pm DE o mediana RIQ según su distribución y las variables categóricas mediante proporciones. Las diferencias entre grupos se evaluaron con U de Mann-Whitney o chi cuadrada de acuerdo con el tipo de variable. Las correlaciones se efectuaron con rho de Spearman. El valor de p de significancia estadística se estableció menor a 0.05 a dos colas.

RESULTADOS

Se incluyeron 131 pacientes con edad de 61 ± 11 años y la mayoría fueron hombres (76%). Las principales comorbilidades fueron la hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, alcoholismo y diabetes mellitus. El 63% de la población presentó signo de Frank. ***El resto de las características demográficas se muestran en la tabla 2.***

Tabla 4. Características demográficas, diagnósticos de ingreso y estudios de laboratorio.

VARIABLE	GLOBAL n=131	CON FRANK n=83 (63.4%)	SIN FRANK n=48 (36.6%)	p
Sexo				
Hombres	99 (76)	60 (61)	39 (39)	0.25
Mujeres	32 (24)	23 (27)	9 (28)	0.25
Edad (años)	61 (11)	63.7 (10.1)	52.2 (10.7)	0.001
FACTORES DE RIESGO				
Sobrepeso *	53 (40)	27 (33)	26 (54)	0.017
Obesidad (BMI >30)	39 (30)	27 (32)	12 (25)	0.37
Diabetes mellitus	64 (49)	43 (52)	21 (44)	0.38
Hipertensión arterial	80 (62)	57 (69)	23 (48)	0.02
Dislipidemia	77 (59)	46 (55)	31 (65)	0.31
Tabaquismo	76 (58)	45 (54)	31 (64)	0.25
Dieta aterogénica	123 (94)	78 (94)	45 (94)	0.94
Alcoholismo	72 (55)	45 (54)	27 (56)	0.82
DIAGNÓSTICO DE INGRESO				
IAMCEST	98 (74.8)	60 (72)	38 (79)	0.39
IAMSEST	23 (17.6)	16 (19)	7 (15)	0.51
Angina inestable	10 (7.6)	7 (8)	3 (6)	0.68
LOCALIZACIÓN LECTROCARDIOGRÁFICA (IAMCEST)				
Inferior	51 (52)	32 (39)	19 (40)	0.9
Anterior	45 (46)	26 (31)	19 (40)	0.34
Posterior	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0.63
Lateral	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0.63
ESTUDIOS DE LABORATORIO				
Troponina	6.1 (11.2-27.5)	4.3 (1.1-26.9)	10.3 (1.5-40.8)	0.15
Creatinina	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.8-1.3)	0.6
Urea	36 (23)	45 (26)	45 (19)	0.13
HDL	35 (11)	37.4 (11)	37.5 (12.6)	0.93
LDL	113 (79-147)	113 (79-147)	109 (79-136)	0.68
Triglicéridos	158 (113-226)	160 (122-226)	150 (99-220)	0.49
*: IMC de 25-29.9. IAMCEST : Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. IAMSEST : Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.				

El diagnóstico principal del estudio fue Infarto agudo de miocardio con elevación del ST (75%), seguida por el infarto agudo de miocardio sin elevación del ST. La localización electrocardiográfica más frecuente del infarto con elevación del ST fue la inferior (52%), siendo similar en los grupos de estudio.

Dentro de los marcadores pronósticos, GRACE riesgo alto fue el que predominó, sin deferencias entre los grupos, sin embargo, en el grupo de pacientes NSF predominó el GRACE de riesgo bajo.

A su ingreso la mayoría de los pacientes se encontraban en Killip-Kimball 1, encontrando diferencias significativas entre el grupo con SF y NSF; predominando el Killip-Kimball 1 en el grupo de pacientes NSF ($p=0.01$) y el Killip-Kimball 2 predominó en el grupo de pacientes con SF ($p=0.02$). Dentro del riesgo de sangrado

valorado por la escala CRUSADE, predominó el riesgo muy alto de sangrado, sin diferencias significativas entre ambos grupos. **Resto de características en la tabla 5.**

Tabla 5. Estudios de laboratorio y escalas de riesgo al ingreso.				
VARIABLE	GLOBAL n=131	CON FRANK n=83 (63.4%)	SIN FRANK n=48 (36.6%)	p
ESTUDIOS DE LABORATORIO				
Troponina	6.1 (11.2-27.5)	4.3 (1.1-26.9)	10.3 (1.5-40.8)	0.15
Creatinina	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.8-1.3)	0.6
Urea	36 (23)	45 (26)	45 (19)	0.13
HDL	35 (11)	37.4 (11)	37.5 (12.6)	0.93
LDL	113 (79-147)	113 (79-147)	109 (79-136)	0.68
Triglicéridos	158 (113-226)	160 (122-226)	150 (99-220)	0.49
ESCALAS PRONÓSTICAS				
GRACE				
Riesgo bajo (<108)	36 (27)	18 (22)	18 (38)	0.05
Intermedio (109-140)	40 (31)	28 (34)	12 (25)	0.3
Alto >140	55 (42)	37 (45)	18 (38)	0.43
KILLIP-KIMBALL				
1	61 (47)	32 (39)	29 (60)	0.01
2	55 (42)	41 (49)	14 (3)	0.02
3	2 (15)	1 (1)	1 (2)	0.73
4	13 (10)	9 (11)	4 (8)	0.67
CRUSADE				
Riesgo bajo (<30)	19 (15)	11 (13)	8 (17)	0.59
Riesgo moderado (31-40)	18 (14)	10 (12)	8 (17)	0.47
Riesgo alto 41-50	25 (19)	13 (16)	12 (25)	0.2
Riesgo muy alto >50	68 (52)	48 (58)	20 (42)	0.07

HDL: Lipoproteína de alta densidad. LDL: Lipoproteína de baja densidad.

En el grupo de pacientes sin signo de Frank predominó la enfermedad de un solo vaso ($p < 0.001$), siendo la arteria descendente anterior el vaso mayormente afectado ($p < 0.001$), seguido de la arteria coronaria derecha ($p = 0.02$). La enfermedad multivaso se encontró en un 51% de los pacientes estudiados; estando presente en un 70% de los pacientes con SF vs 17% de los pacientes NSF ($p < 0.001$). En la enfermedad de 2 vasos el SF se encontró en un 36% de los pacientes vs 13% NSF ($p = 0.003$) y en la enfermedad trivascular SF 35% vs 4% NSF ($P = < 0.001$). El flujo TIMI que predominó en el resultado angiográfico Post-intervencionismo coronario percutáneo (ICP) fue TIMI3. El no reflujo se presentó en 10.7% de los pacientes tratados, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($P = 0.69$). **Resto de características en la tabla 6.**

Las complicaciones más frecuentes fueron las cardíacas, siendo las más frecuentes el choque cardiogénico y la extensión hemodinámica del ventrículo derecho. De las complicaciones no cardíacas, la complicación más común fue la lesión renal aguda. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos

Tabla 6. Resultado angiográfico, carga aterosclerótica, complicaciones y días de estancia hospitalaria.				
VARIABLE	GLOBAL n=131	CON FRANK n=83 (63.4%)	SIN FRANK n=48 (36.6%)	p
ANGIOGRAFÍA, COMPLICACIONES Y DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA				
Arterias Afectadas				
Un vaso	64 (49)	25 (39)	39 (61)	<0.001
ADA	31 (23.66)	10 (32)	21 (67)	<0.001
ACD	20 (15.26)	8 (40)	12 (60)	0.02
Circunfleja	12 (9.16)	7 (58)	5 (42)	0.7
1°Diagonal	1 (0.77)	0 (0)	1 (100)	0.36
Mul-tivaso	66 (50)	58 (70)	8 (17)	<0.001
Dos vasos	36 (27.48)	30 (36)	6 (13)	0.003
Tres vasos	30 (22.90)	28 (34)	2 (4)	<0.001
Ninguna	1 (0.77)	0 (0)	1 (100)	0.36
Resultado angiográfico				
No tratada	6 (4.6)	2 (2)	4 (8)	0.15
TIMI 1	4 (3.1)	3 (4)	1 (2)	0.69
TIMI 2	10 (7.6)	7 (8)	3 (6)	0.68
TIMI 3	111(84.7)	71(77)	40 (83)	0.73
Complicaciones				
No cardíacas	19 (14.5)	13 (16)	6 (13)	0.64
Cardíacas	46 (35)	27 (33)	19 (40)	0.42
Defunción	10 (7.6)	7 (8)	3 (6)	0.68
Estancia intrahospitalaria				
< 7 Dias	108	71	37	0.23
> 7 Dias	22	12	10	0.85

ADA: Arteria descendente anterior. ACD: Arteria coronaria derecha.

La mortalidad durante la hospitalización se presentó en 10 pacientes (mortalidad 7.6%) y en su mayoría, el diagnóstico inicial predominante fue el infarto con elevación del ST. El 70% de los finados tenían signo de Frank, sin embargo, el SF no predijo mayor mortalidad respecto al grupo de pacientes NSF. Tampoco hubo diferencia entre los grupos de pacientes mayores de 65 años comparado con los pacientes menores de 65 años.

En cuanto a las características del signo de Frank, se valoró la unilateralidad o bilateralidad del signo; encontrando, mayor significancia para enfermedad multivaso cuando se encuentra bilateral ($p<0.001$). Al analizar exclusivamente para enfermedad trivascular (ETV) se encontró significancia ($p=0.002$). Cuando el SF se encuentra unilateral, se encontró relación con aterosclerosis de un solo vaso ($p=0.004$). Además, el SF unilateral derecho se asoció a enfermedad de la coronaria derecha (enfermedad de un vaso) con una $p=0.039$. No encontrándose relación para carga aterosclerótica del sistema coronario izquierdo cuando el SF era unilateral izquierdo.

Se evaluó el rendimiento diagnóstico del signo de Frank y se encontró que en los pacientes multivasculares (dos o más vasos afectados) la sensibilidad (S) fue 88%, especificidad (E) 62%, valor predictivo positivo (VPP) 70% y valor predictivo negativo (VPN) 83% (OR=11.6. IC: 4.7-28). Al analizar solo al grupo de pacientes con enfermedad trivascular encontramos una S 93%, E 46%, VPP 34% y VPN 96% (OR=11.7. IC: 2.92-45.2)

En este estudio también se valoró la deformidad del pabellón auricular como un predictor de carga aterosclerótica, esta alteración se encontró en presencia del signo de Frank. La deformidad del pabellón auricular se encontró predominantemente en ambos pabellones auriculares y su presencia se predominantemente asoció con enfermedad multivazo ($p < 0.001$). Su rendimiento fue S 52%, E 79%, VPP 94% y VPN 66% con OR (95%) = 33.47, IC: 7.5-148. De igual manera se analizó en relación a la enfermedad trivascular presentando una S 70%, E 85%, VPP 58%, VPN 91% con OR=13.38, IC: 5.1-34.7. **Se anexa rendimiento de los signos en la tabla 7.**

Se realizó análisis multivariado con regresión logística binaria. La variable dependiente fue enfermedad multivascular. Se incluyeron como variables independientes aquellas que tuvieran $p < 0.1$ (sexo, diagnóstico de ingreso, obesidad, signo de Frank, Killip-Kimball y GRACE). Las únicas variables que mantuvieron significancia fueron el signo de Frank, $p = < 0.001$, OR= 2.4 (IC 95%), R2: 0.34. y la deformidad del pabellón auricular

Tabla 7. Rendimiento de alteraciones en la anatomía del pabellón auricular para enfermedad multivazo					
Signo	S	E	VPP	VPN	p *
Frank ¹	88%	62%	70%	83%	<0.001
Deformidad auricular ²	52%	79%	94%	66%	<0.001
Exclusivo para enfermedad trivascular					
Frank ³	93%	46%	34%	96%	<0.001
Deformidad auricular ⁴	70%	85%	58%	91%	<0.001
(*) El valor de p se obtuvo con chi-cuadrada. 1= OR: 11.6, IC: 4.7-28. 2= OR: 33.47, IC: 7.5-148. 3= OR 11.7, IC 2.92-45.2. 4= OR:13.38, IC: 5.1-34.7. S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo.					

DISCUSIÓN

El signo de Frank es un surco diagonal que cruza el lóbulo de la oreja, se sabe que es causado por el estrés oxidativo de radicales libres, mismo que es un mecanismo importante en la aterogénesis y que directamente impacta sobre el lecho capilar, produciendo un envejecimiento prematuro y apoptosis; afectando también las fibras de colágeno tipo I y la degeneración de la elastina (estudiada en necropsias).³⁰ La importancia de esto radica en que la oreja y corazón comparten el mismo suministro sanguíneo a través de arterias terminales, pudiendo ser un reflejo a nivel cutáneo del grado de afección de las arterias coronarias.³³

Tomando en cuenta la fisiopatología del signo de Frank y su relación con lesiones en las arterias coronarias consideramos que a mayor presencia de pliegues en el pabellón auricular y/o deformidad del pabellón auricular

existe una mayor carga aterosclerótica (mayor cantidad de vasos afectados). Siendo esta hipótesis apoyada por los resultados de nuestro estudio.

Existen múltiples estudios del SF asociado a EAC, pero hay pocos estudios previos en donde se relacione el SF con la carga aterosclerótica (número de vasos afectados) en el SICA.³⁴ En nuestro estudio concluimos que la ausencia de signo Frank está en relación a la carga aterosclerótica, encontrando que, en los pacientes con SICA y NSF predomina la enfermedad de un vaso, y en pacientes con SF de predominio bilateral y/o deformidad del pabellón auricular predominó la enfermedad coronaria multivaso (mayor carga aterosclerótica), confirmando parte de la hipótesis de nuestro estudio.

Otros estudios han asociado la diabetes mellitus y el tabaquismo con enfermedad multivascular¹⁵, sin embargo, en nuestro estudio no tuvieron relevancia estadística en cuanto a su correlación con enfermedad multivascular en el análisis multivariado, en donde el SF y la deformidad del pabellón auricular si presentaron resultados estadísticamente significativos para la enfermedad multivascular. Con estos hallazgos podemos decir que ante un SICA y NSF tiene un buen valor predictivo negativo para enfermedad multivascular, siendo mayor para enfermedad trivascular. Además, la presencia del SF incrementa el riesgo de tener enfermedad multivaso 11 veces aproximadamente, con un riesgo similar para la deformidad del pabellón auricular

Se ha comentado en diversos estudios la existencia de una relación directa del signo de Frank con la edad ¹², mismos hallazgos encontrados en nuestro estudio, a mayor edad existió mayor prevalencia del SF, sin embargo, el signo de Frank bilateral predijo riesgo mayor para enfermedad multivaso cuando se dividió en grupos >65 años al igual que en el estudio de Aligisakis realizado en Suiza.³⁸ Con lo cual podemos concluir que la presencia del signo de Frank bilateral independientemente de la edad sugiere enfermedad arterial coronaria, y alto riesgo para enfermedad multivaso.

No existen signos clínicos que a la exploración física no hagamos sospechar en enfermedad multivascular coronaria, lo cual podría ser un área de oportunidad para el signo de Frank y la deformidad del pabellón auricular.

Sugerimos que los pacientes con signo de Frank bilateral independientemente de la edad con factores de riesgo cardiovascular requieren abordaje diagnóstico de EAC. Así como; modificaciones en el estilo de vida y control estricto de las comorbilidades.

CONCLUSIONES

- El signo de Frank y la deformidad del pabellón auricular se asocian a enfermedad multivascular (p<0.001)

- Los pacientes NSF presentaron en su mayoría enfermedad de un solo vaso ($p<0.001$), siendo el vaso mayormente afectado la arteria descendente anterior ($p<0.001$).
- El SF en SICA tiene una S 88% para enfermedad multivascular, E 62%, VPN 83%, incrementando hasta un VPN 96% para enfermedad trivascular.
- La deformidad del pabellón auricular tiene una E 85% para enfermedad trivascular. Su presencia nos sugiere un 94% de probabilidad de enfermedad multivazo y su ausencia nos descarta en un 91% la presencia de enfermedad trivascular. **Ver tabla 7**
- En cuanto a rendimiento para enfermedad multivascular coronaria SF vs Deformidad del pabellón auricular: el SF tiene mayor S y VPP. La deformidad del pabellón auricular tiene mayor E y VPN.
- Se encontró una relación entre el SF unilateral derecho con las lesiones ateroscleróticas en la arteria coronaria derecha ($p= 0.039$).
- El SF se presentó más en el grupo de personas de 65 años o más en comparación con el grupo de <65 años ($p<0.001$).
- No hubo diferencias significativas en la mortalidad, las complicaciones y los días de hospitalización entre los grupos con SF y NSF.
- El grupo de pacientes con SF presentó mayor asociación con hipertensión arterial en relación con NSF. No siendo así para diabetes mellitus, en la cual no hubo diferencia entre los grupos.
- El grupo de pacientes NSF presentó escala de riesgo GRACE y Killip-Kimball más baja que el grupo SF. Sin embargo, esto no impactó en la mortalidad, días de estancia intrahospitalaria ni pronóstico entre los grupos.
- Un hallazgo en la investigación es la presencia de un pliegue paralelo al pabellón auricular (anterior al trago), el cual no está descrito en la literatura, pero se encontró en pacientes con enfermedad coronaria; lo cual sería un tema de estudio posteriormente. **(Ver anexos)**

El SF es un signo clínico que apoya en la sospecha de EAC y enfermedad multivascular, el cual se encuentra al alcance de todo médico en la exploración física. Con nuestros hallazgos podemos concluir que se requiere de estudios de gabinete que pudieran predecir el inicio de lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias antes del inicio de síntomas anginosos, con la finalidad de emplear medidas preventivas antes de la presentación de un SICA, teniendo espacio aquí la angiotomografía coronaria con Score de Calcio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 9 de agosto de 1973;289(6):327-8.

2. Lichstein E, Chadda KD, Naik D, Gupta PK. Diagonal ear-lobe crease: prevalence and implications as a coronary risk factor. *N Engl J Med.* 1974;290(11):615-6.
3. Petrakis NL, Koo L. Earlobe crease. *The Lancet.* febrero de 1980;315(8164):376.
4. Petrakis NL, Francisco S. Type A Behavior and the Death of Emperor Hadrian (*Medicine in Perspective*). *West J Med.* enero de 1980;132:87-91.
5. Overfield T, Call EB. Earlobe Type, Race, and Age: Effects on Earlobe Creasing. *J Am Geriatr Soc.* agosto de 1983;31(8):479-81.
6. Friedlander AH, López-López J, Velasco-Ortega E. Diagonal Ear Lobe Crease and Atherosclerosis: Diagonal ear lobe crease and atherosclerosis: A review of the medical literature and dental implications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Jan 1;17 (1): e153-9
7. Edston E. The Earlobe Crease, Coronary Artery Disease, and Sudden Cardiac Death: An Autopsy Study of 520 Individuals. *Am J Forensic Med Pathol.* junio de 2006;27(2):129-33.
8. Çelik S, Erdoğān T, Gedikli O, Kırıs, A, Erem C. Diagonal ear-lobe crease is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* junio de 2007; 192(2):428-31.
9. Fabijanic D, Culic V. Diagonal Ear Lobe Crease and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* Agosto de 2012;110(9):1384-5.
10. Benavente S, González D, Holtheuer C, Garay P, Poch S, López L, et al. Surco diagonal del LO. Prevalencia y asociación con Enfermedad Cardiovascular en población hospitalizada. *Rev ANACEM Impresa.* 2013;7(3):125–129.
11. Lucenteforte E, Romoli M, Zagli G, Gensini GF, Mugelli A, Vannacci A. Ear lobe crease as a marker of coronary artery disease: A metaanalysis. *Int J Cardiol.* julio de 2014;175(1):171-5.
12. Wu X, Yang D, Zhao Y, Chai W, Jin M. Diagonal earlobe crease and coronary artery disease in a Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord.* diciembre de 2014;14(1):43.
13. Agouridis AP, Elisaf MS, Nair DR, Mikhailidis DP. Ear lobe crease: a marker of coronary artery disease? *Arch Med Sci.* 2015;6:1145-55.
14. Baboujian A, Bezwada P, Ayala-Rodriguez C. Diagonal Earlobe Crease, a Marker of Coronary Artery Disease: A Case Report on Frank's Sign. *Cureus.* 11 de marzo de 2019
15. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2015 update. *Circulation.*;131(4):434–441.
16. Cassiani M, Carlos A; Cabrera G, Armando; *Salud Síndromes coronarios agudos: Epidemiología y diagnóstico; Uninorte,* 2009, Volumen 25, Número 1
17. Marco Antonio Martínez Ríos; *Infarto Agudo De Miocardio Documento De PosturA; Academia nacional de medicina mexico-Conacyt*
18. Organización Mundial de la Salud. *Enfermedades Cardiovasculares [Internet]. OMS; 2015.*
19. American Heart Association. *Coronary Artery Disease-coronary heart disease 2017.*
20. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.*

21. García-Castillo, Armando; Jerjes-Sánchez, Carlos; Martínez Bermúdez, Pedro; RENASICA II: Registro Mexicano de síndromes coronarios agudos; Archivos de Cardiología de México, 01/2005, Volumen 75, Número 1
22. Alejandra R Bosque; Síndromes coronarios agudos: monografía; Rev Fac Med UNAM Vol.48 No.2 Marzo-Abril, 2005.
23. American Heart Association, American Stroke Association. Cholesterol and CAD. Watch, Lean and Live. 2017.
24. Nawaz SK, Rani A, Yousaf M, Noreen A, Arshad M. Genetic etiology of coronary artery disease considering NOS 3 gene variant rs1799983. *Vascular*. junio de 2015;23(3):270-6.
25. DeVon HA, Ryan CJ, Ochs AL, Shapiro M. Symptoms across the continuum of acute coronary syndromes: differences between women and men. *Am J Crit Care*. 2008;17(1):14-24.
26. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJG. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. diciembre de 2009;207(2):311-7.
27. Virchow R. Uber parenchymatöse entzündung. *Virchows Arch*. 1852;4(2):261-324.
28. Paz Meneses Ma, Bernal M, Alvarez DI, Amaris Oscar, Mora Pabon G. Pliegue Diagonal De Lóbulo Auricular (De Frank) Y Su Relación Con Enfermedad Coronaria. *Rev Fac Med*. 12 De Febrero De 2015;62(3):481
29. Buller Viqueira E, García Junquero MR, Fernández Martínez D. Surco diagonal en LO: ¿Nos alerta ante un posible cardiópata? *Rev Clínica Med Fam*. 2014;7(3):231-233.
30. Arck PC. Towards a «free radical theory of graying»: melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. *FASEB J*. 1 de julio de 2006;20(9):1567-9.
31. Wilson WRW, Herbert KE, Mistry Y, Stevens SE, Patel HR, Hastings RA, et al. Blood leucocyte telomere DNA content predicts vascular telomere DNA content in humans with and without vascular disease. *Eur Heart J*. 20 de mayo de 2008;29(21):2689-94.
32. Friedlander AH, Scully C. Diagonal Ear Lobe Crease and Atherosclerosis: A Review of the Medical Literature and Oral and Maxillofacial Implications. *J Oral Maxillofac Surg*. Diciembre de 2010;68(12):3043-50.
33. Carrillo-Esper, Raúl; Carrillo-Córdova, Jorge Raúl; Carrillo-Córdova, Luis Daniel; Signo del lóbulo hendido, ¿Curiosidad clínica o marcador de cardiopatía isquémica?; *Gaceta Médica de México*, 05/2010, Volumen 146, Número 3.
34. Elliott, William J; Powell, Lynda H; Diagonal earlobe creases and prognosis in patients with suspected coronary artery disease; *The American Journal of Medicine*, 1996, Volumen 100, Número 2.
35. Lichtstein, E; Chapman, I; Gupta, P.K; Letter: Diagonal ear-lobe crease and coronary artery sclerosis; *Annals of Internal Medicine*, 09/1976, Volumen 85, Número 3.
36. Elliott, W.J; Ear lobe crease and coronary artery disease. 1,000 patients and review of the literature; *American Journal of Medicine*, 1983, Volumen 75, Número.
37. Fernández-Ascariz L. Signo De Frank Y Riesgo Cardiovascular. *Un Estudio Epidemiológico: Universidad De Santiago De Compostela*; 2019.
38. Aligisakis, M; Marques-Vidal, P; Guessous, I; Did Dumbo suffer a heart attack? Independent association between earlobe crease and cardiovascular disease; *BMC CARDIOVASCULAR DISORDERS*, 01/2016, Volumen 16.

39. Pasternac, A; Sami, M; Predictive value of the ear-crease sign in coronary artery disease; *Canadian Medical Association Journal*, 1982, Volumen 126, Número 6

ANEXOS

Anexo A. Fracción de la galería de pacientes con signo de Frank



Anexo B. Fracción de la galería de pacientes con deformidad del pabellón auricular



Anexo C. Imagen que señala la presencia de surco preauricular

