

ARTÍCULO ORIGINAL

Diagnóstico preventivo de la hipertensión arterial mediante el pliegue auricular**Preventive diagnosis of high blood pressure using the atrial fold**

Misleidy Estevez Rubido¹ Marta Ferriol Rodriguez² Mariela del Carmen Morales Okata³ Neisy Oropesa Nerey⁴ Orlays Fontaine Cordero² Liudmila Valentina Cordovés Kleitman²

¹ Policlínico de Manicaragua, Villa Clara, Cuba

² Centro Provincial de Medicina Deportiva, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

³ Policlínico Juan José Apolinaire Pennini, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

⁴ Dirección Provincial de Salud, Ciego de Ávila, Ciego de Ávila, Cuba

Cómo citar este artículo:

Estevez-Rubido M, Ferriol-Rodriguez M, Morales-Okata M, Oropesa-Nerey N, Fontaine-Cordero O, Cordovés-Kleitman L. Diagnóstico preventivo de la hipertensión arterial mediante el pliegue auricular. **Medisur** [revista en Internet]. 2024 [citado 2026 Feb 10]; 22(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/45156>

Resumen

Fundamento: a las consultas de Medicina Natural y Tradicional acuden con frecuencia pacientes remitidos de diferentes especialidades, con antecedentes o no de sufrir enfermedades hipertensivas crónicas. Una observación minuciosa sobre el lóbulo de la oreja permite precisar si estos pacientes padecen de hipertensión arterial. De ahí la importancia del estudio de la relación existente entre la presencia del pliegue del lóbulo de la oreja y la aparición de enfermedades hipertensivas.

Objetivo: determinar la efectividad de la presencia del pliegue auricular en el diagnóstico precoz de enfermedad hipertensiva.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, en pacientes que acudieron al departamento de Medicina Natural y Tradicional del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" y al Centro de Medicina Deportiva de Villa Clara, en el período de febrero/2021 a noviembre/2023. La población estuvo conformada por todos los pacientes que acudieron a dichas consultas, con presencia del pliegue auricular y que no sufrían de hipertensión arterial. La muestra se conformó mediante muestreo no probabilístico intencional por criterios, y quedó constituida por 88 pacientes.

Resultados: prevaleció el grupo de edades de 50-59 años, el sexo masculino, color de la piel negra. Se presentó con mayor frecuencia el pliegue auricular profundo (62.7%). Al año, el 67 % de los pacientes había debutado con hipertensión arterial, sobre todo a los 9 meses (20, 5 %) de observación del pliegue.

Conclusiones: la presencia del pliegue auricular constituye un marcador cutáneo fiable para el diagnóstico preventivo de la enfermedad hipertensiva.

Palabras clave: Pabellón auricular, hipertensión, medicina tradicional, técnicas diagnósticas cardiovasculares, diagnóstico precoz

Abstract

Foundation: Natural and Traditional Medicine doctors' appointment are frequently attended by patients referred from different specialties, with or without a history of suffering from chronic hypertensive diseases. A careful observation of the earlobe allows us to determine whether these patients suffer from high blood pressure. Hence the importance of studying the relationship between the presence of the earlobe fold and the appearance of hypertensive diseases.

Objective: determine the effectiveness of the auricular fold presence in the early diagnosis of hypertensive disease.

Methods: a descriptive study was carried out in patients who attended the Natural and Traditional Medicine Department of the "Arnaldo Milián Castro" Provincial Clinical Surgical Hospital and the Villa Clara Sports Medicine Center, from February/2021 to November/2023. The population was all patients who attended these doctors' appointment, with the presence of the auricular fold and who did not suffer from high blood pressure. The sample was formed through intentional non-probabilistic sampling by criteria, and consisted of 88 patients.

Results: the 50-59 years age group, male sex and black skin color prevailed. Deep auricular folds occurred most frequently (62.7%). At one year, 67% of the patients had developed arterial hypertension, especially after 9 months (20.5%) of observation of the skinfold.

Conclusions: the presence of the auricular fold constitutes a reliable skin marker for the preventive diagnosis of hypertensive disease.

Key words: Ear auricle, hypertension, medicine, traditional, diagnostic techniques, cardiovascular, early diagnosis

Aprobado: 2024-05-15 07:55:24

Correspondencia: Misleidy Estevez Rubido. Policlínico de Manicaragua. Villa Clara misleidyer@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

En una carta al editor en *New England Journal of Medicine*, escrita por 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 con elevación de cifras tensionales. Por ello, se atribuye a este autor la primera descripción de asociación entre dicho pliegue y la enfermedad hipertensiva.⁽¹⁾

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la hipertensión arterial afecta a uno de cada tres adultos en todo el mundo. El número de personas con cifras de tensión arterial de 140/90 mm de Hg o superiores a esta se duplicó entre 1990 y 2019 de 650 millones a 1300 millones de personas.⁽²⁾ Es un problema de salud a nivel mundial, de ahí que la aplicación del método clínico en función de tomar medidas para disminuir las cifras medias de tensión arterial tiene efectos positivos en la morbilidad por enfermedades asociadas a la hipertensión.⁽³⁾

Se estima que en el mundo hay 1280 millones de adultos de 30 a 79 años con HTA, y que la mayoría de ellos (cerca de dos tercios) vive en países de ingresos bajos y medianos. Según los cálculos, el 46 % de los adultos hipertensos desconoce que padecen esta afección. En Cuba, según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia es de 233 personas por cada 1000 habitantes, y a nivel de la provincia de Villa Clara es de 253 personas por cada 1000 habitantes.⁽⁴⁾

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 en ángulo de 45 grados. Su presencia puede ser la manifestación más temprana de enfermedad vascular generalizada en sujetos aparentemente sanos.⁽⁵⁾

En 1970 se propuso un enunciado que estimaba que la presencia de un surco diagonal en el

lóbulo de la oreja unilateral o bilateral, así como la severidad de la lesión en cuanto a su profundidad, podría utilizarse como un predictor de riesgo hipertensivo.⁽⁶⁾

Al departamento de Medicina Natural y Tradicional (MNT) acuden con una alta frecuencia pacientes remitidos de diferentes especialidades, y por ende, de diferentes edades, con antecedentes o no de sufrir enfermedades hipertensivas crónicas. Una observación minuciosa sobre el lóbulo de la oreja identificar la presencia o no del pliegue del lóbulo, y precisar el padecimiento de HTA. Por tal motivo, el objetivo de esta investigación es determinar la efectividad de la presencia del pliegue auricular en el diagnóstico precoz de enfermedad hipertensiva.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo. La población estuvo constituida por los pacientes atendidos en el departamento de MNT del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro"; y en el Centro de Medicina Deportiva de Villa Clara, durante el período de febrero/2021 a noviembre/2023. La muestra se tomó por muestreo no probabilístico intencional. Al aplicar los criterios de inclusión (pacientes con 20 años y más, que presentaron pliegue del lóbulo de la oreja; voluntad de participar en la investigación), exclusión (pacientes que estuvieran activos en la práctica del deporte; con enfermedades psiquiátricas; o con antecedentes de cardiopatía isquémica y de *tinnitus*, para no crear una variable confusa), y de salida (pacientes que expresaron su deseo de no continuar en el estudio; o que no asistieron a las consultas programadas para la toma de la tensión arterial), la muestra quedó conformada por 88 pacientes.

Se aplicó una encuesta a los pacientes para la obtención del consentimiento informado. Se realizó examen físico auricular, con apoyo en una guía de observación y modelo de recolección de los datos diseñado para el examen del lóbulo de la oreja y la identificación de pliegues. (Fig. 1).



Fig. 1- Vista del pliegue del lóbulo de la oreja correspondiente a la hipertensión arterial (bilateral, profundo en el lóbulo derecho; superficial en el lóbulo izquierdo) en una paciente del estudio.

Se evaluó a los pacientes a los siete días, a los 15 días, al mes, los tres meses, seis meses, nueve meses y al año, para precisar si en ese periodo de tiempo desarrolló la enfermedad de HTA o presentó cifras elevadas de TA.

La toma de la tensión arterial, con el uso de estetoscopio y esfigmomanómetro, se realizó según la técnica estándar de medida que tiene en cuenta los siguientes aspectos:

- - El paciente descansará cinco minutos antes de la medición de la TA; no habrá realizado ejercicios físicos intensos, fumado o ingerido comida, cafeína o bebidas alcohólicas por lo menos 30 minutos antes de la medición.
- - Paciente sentado, con el brazo apoyado a nivel del corazón. En casos especiales se midió en posición supina. En ancianos y diabéticos se tomó además la TA de pie.
- -El manguito de goma del esfigmomanómetro cubrió por lo menos 2/3 partes de la circunferencia del brazo, el cual estaba desnudo.
- Se insufló el manguito, se palpó la arteria radial y se siguió insuflando hasta 20 o 30 mm Hg por encima de la desaparición del pulso.

- Se colocó el diafragma del estetoscopio sobre la arteria humeral en la fosa antero-cubital y se desinfló el manguito, de manera que la columna de mercurio o aguja fue descendiendo lentamente, a una velocidad aproximada de 2 a 3 mm Hg/s.
- El primer sonido (Korotkoff I) se consideró la presión arterial sistólica (PAS); y el último, la presión arterial diastólica (PAD) (Korotkoff V). Es importante señalar que la lectura de las cifras se fijó en los 2 mmHg o divisiones más próximas a la aparición o desaparición de los ruidos.

Se utilizaron como variables del estudio: edad (grupos etarios: 20-29 años, 30-39, 40-49, 50-59, 60 y más años), sexo (femenino, masculino), color de la piel (blanco, no blanco), presencia del pliegue auricular (si, no); localización (unilateral, bilateral); profundidad del pliegue (superficial, profundo) y tiempo de aparición de la HTA (7 días, 15 días, 30 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses).

La información se almacenó en un fichero de datos en el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows.

Para medir la asociación entre variables cualitativas se empleó la Prueba de independencia basada en la distribución Chi-cuadrado (método no paramétrico), es decir, el estadígrafo χ^2 y su significación asociada p.

Para conocer si la evolución de los pacientes estudiados fue estadísticamente significativa se empleó la prueba estadística de comparación de muestras relacionadas de Friedman y de Wilcoxon.

Para la toma de la decisión estadística de las pruebas que se aplicaron, se utilizó un nivel de significación en p de 0,05

Previo a la realización del estudio, se obtuvo la aprobación del Consejo Científico y del Comité de Ética, del Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milian Castro".

RESULTADOS

En todos los grupos etarios se manifestó la aparición de pacientes con pliegue auricular, lo cual fue aumentando a medida que avanzó la edad. Así, predominó el grupo de edades comprendidas entre 50-59 años 48,8 %, mientras el 20-29 años fue el menos representado, con solo tres casos (3,4 %). El sexo masculino representó el 53,4 % de la muestra. (Tabla 1).

Grupos etarios	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		No.	%
	No.	%	No.	%		
20-29	2	2,3	1	1,1	3	3,4
30-39	10	11,4	4	4,5	14	15,9
40-49	9	10,2	15	17,0	24	27,3
50-59	23	26,1	20	22,7	43	48,9
60 y más	3	3,4	1	1,1	4	4,5
Total	47	53,4	41	46,6	88	100,0

Al relacionar la localización del pliegue con su profundidad, se encontró un predominio del

pliegue profundo (49 pacientes) y bilateral (54 pacientes), cifras que expresaron diferencias significativas ($\chi^2=4,724$; $p\chi^2=0,0297$). (Fig. 2).

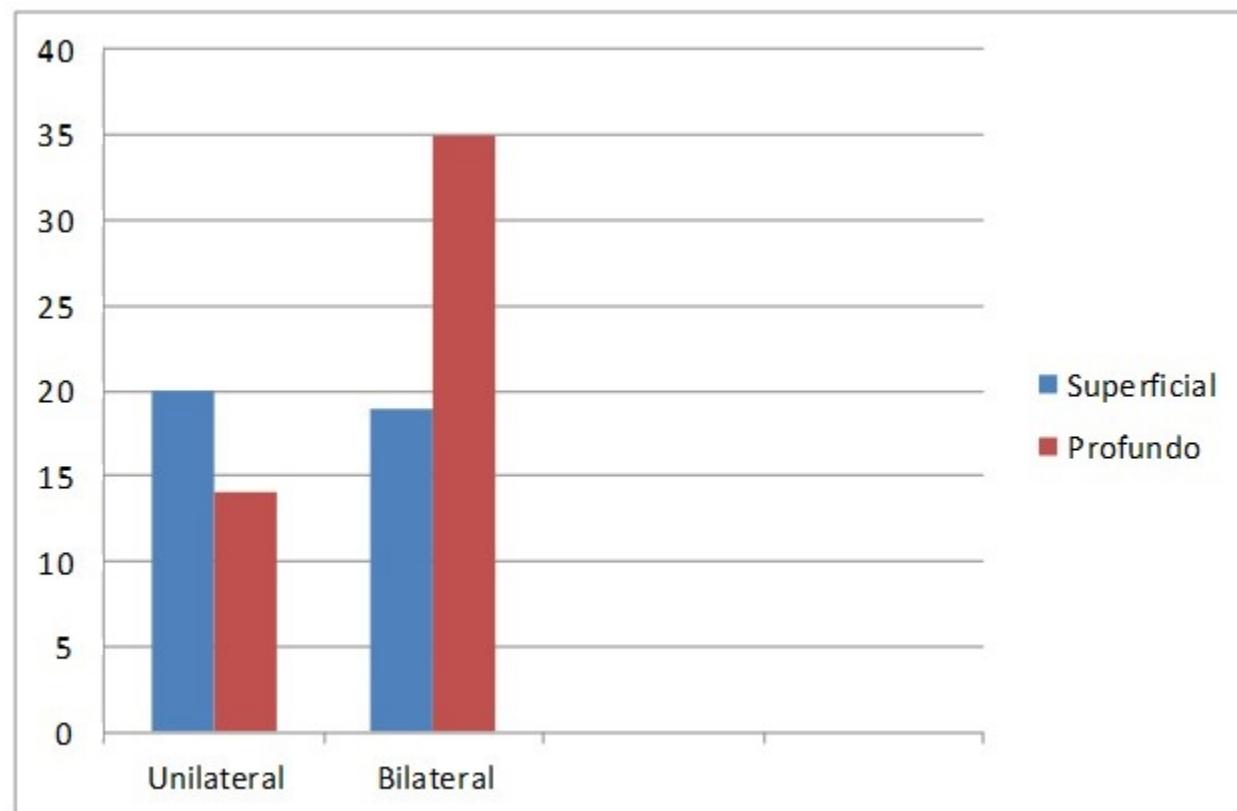


Fig. 2- Distribución de los pacientes localización del pliegue auricular.

A medida que fue incrementándose el tiempo programado del estudio, aumentó el número de

pacientes con cifras elevadas de tensión arterial, sobre todo a los 9 meses (20,5 %). (Tabla 2).

Intervalos de tiempo	Cifras de tensión arterial elevadas			
	Si		No	
	No.	%	No.	%
Siete días	1	1,1	11	12,5
15 días	5	5,7	5	5,7
30 días	9	10,2	5	5,7
3 meses	8	9,1	3	3,4
6 meses	6	6,8	2	2,3
9 meses	18	20,5	2	2,3
12 meses	12	13,6	1	1,1
TOTAL	59	67,0	29	33,0

De los 59 pacientes con cifras elevadas de tensión arterial y que debutaron durante el período del estudio con hipertensión, 37 (62,7 %)

presentaron un pliegue profundo del lóbulo de la oreja, detectado en el examen inicial realizado. (Fig. 3).

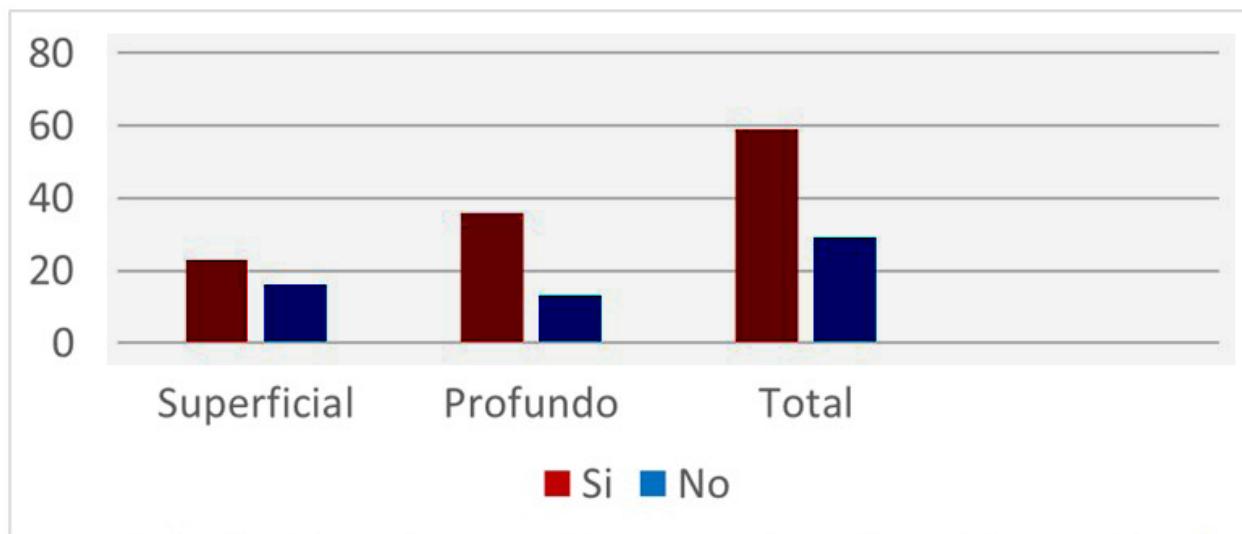


Fig. 3- Distribución de los pacientes que debutaron con hipertensión arterial durante el estudio según profundidad del pliegue.

Al realizar las pruebas estadísticas de asociación entre variables se demostró una alta asociación entre la presencia de pliegue profundo y la aparición de hipertensión arterial ($p= 0,002$).

DISCUSIÓN

El pliegue auricular correspondiente a la hipertensión, se manifiesta en la cuarta y quinta décadas de la vida, o más; y muestra su prevalencia más allá en los años siguientes. En este trabajo se observó un comportamiento similar, a medida que aumentó la edad también lo hizo el número de pacientes con surco diagonal en el lóbulo de la oreja, resultado que coincide con lo obtenido por otros autores.^(5, 7) Aunque Barbán y colaboradores observaron predominio de pacientes de 65 años y más.⁽⁸⁾

Prangenberg y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo y prospectivo en 2022 sobre el valor pronóstico del signo Frank. Utilizaron material fotográfico del Instituto de Medicina Legal del Hospital Universitario de Bonn, e identificaron el vínculo del signo de Frank con cambios macroscópicos en las arterias coronarias, independientemente de otros factores de riesgo

cardiovascular.⁽⁹⁾

A medida que avanza la edad el riesgo en los pacientes a padecer hipertensión es mayor, pues generalmente después de los 50 años se producen una serie de cambios en la estructura y en el funcionamiento de las arterias. Unido a esto, los adultos de mediana edad realizan muy pocas acciones de prevención encaminadas a disminuir los factores de riesgo relacionados con la enfermedad, lo cual, con el paso de los años y debido a afección del sistema circulatorio periférico conlleva al aumento de la resistencia arteriolar por deterioro del endotelio vascular y pérdida de la respuesta a la acetilcolina, asociado a vasodilatación reducida y formación de placas de ateroma.⁽¹⁰⁾

Recientemente, en un estudio en el que colaboraron pacientes japoneses con múltiples factores de riesgo para hipertensión arterial y con la presencia del surco diagonal del lóbulo de la oreja, se encontró un mayor resultado en los del sexo masculino presentes en la investigación, como sucedió en la presente serie.⁽¹¹⁾

La presencia de mayor número de pacientes del

sexo masculino encontrados en el estudio, se corresponde con los resultados de investigaciones precedentes, donde los hombres también fueron más representativos. Aunque se contrapone con el estudio de Rivera y colaboradores, el cual mostró prevalencia del sexo femenino (58,3 %).^(12, 13)

Este predominio en el sexo masculino lo explica el hecho de que los pacientes masculinos no demandan mucha atención para tratar sus problemas de salud, ya sea porque no tienen mucho tiempo disponible para hacerlo, por poseer mayor tasa de empleo fuera del hogar, o porque se exponen a más situaciones estresantes, capaces de generar una mayor cantidad de trastornos psicosomáticos causantes de dicha afección.

El comportamiento variable que se encuentra en las diversas publicaciones revisadas, aun perteneciendo a una misma provincia, está dado por el carácter multifactorial de la enfermedad, las condiciones de vida y hábitos alimentarios de las diferentes regiones, todo lo cual influye en su incidencia.

Por otra parte, las diferencias en cuanto a género en el estilo de vida se manifiestan en relación con el grado de tensión experimentado por los pacientes en lo referente a los comportamientos: "responsabilidad con la salud" (a favor de las mujeres) y "actividad física" (a favor de los varones). Estas conductas, derivadas en cada caso de los estereotipos tradicionales de lo femenino, asociado a la expresividad, ternura y alta emocionalidad; y de lo masculino, relacionado con la racionalidad y la competencia.⁽¹⁴⁾

En este estudio se evidenció mayor frecuencia del pliegue auricular bilateral, resultado que coincide con otro realizado en 2019 por Oosterveer y colaboradores, quienes, al evaluar una población de 415 pacientes, hallaron una relación significativa e independiente del pliegue auricular bilateral con enfermedad hipertensiva.⁽¹⁵⁾

En relación a los factores de riesgo cardiovascular modificables, el signo de Frank bilateral es significativamente más prevalente en pacientes hipertensos que en normotensos, lo cual se ha constatado por las evidencias de la presente investigación.⁽¹⁶⁾

Al examen físico, se observa el lóbulo de la oreja plegado; la presencia del pliegue auricular diagonal, especialmente cuando este es de

presentación bilateral, no debería interpretarse como una variante anatómica normal o simplemente una curiosidad clínica. Los múltiples estudios realizados en las últimas tres décadas han demostrado su asociación con enfermedad hipertensiva. Por lo tanto, dicha anormalidad puede interpretarse como un marcador cutáneo de enfermedad hipertensiva, sobre todo en los asintomáticos. Esto conduce a que todo profesional de la salud, médico o enfermera, de la atención primaria, deba estar alerta a su identificación en pacientes con factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, o incluso en aquellos sin ninguno de ellos reconocido, con el objetivo de iniciar acciones de promoción y prevención de enfermedad hipertensiva para minimizar la posible aparición y complicaciones de esta entidad.

Conflictos de intereses:

No se declaran conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

Conceptualización: Mariela del Carmen Morales Okata

Curación de datos: Misleidy Estévez Rubido

Análisis formal: Mariela del Carmen Morales Okata, Misleidy Estévez Rubido

Investigación: Mariela del Carmen Morales Okata, Misleidy Estévez Rubido

Metodología: Orlays Fontaine Cordero, Neisy Oropesa Nerey

Software: Liudmila Cordovés Kletsman

Supervisión: Mariela del Carmen Morales Okata

Redacción - borrador original: Marta Ferriol Rodríguez

Redacción - revisión y edición: Mariela del Carmen Morales Okata, Neisy Oropesa Nerey

Financiación:

Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milian Castro".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davis T, Balme M, Jackson D, Stuccio G, Bruce D. The diagonal ear lobe crease (Frank's sign) is associated with coronary artery disease. *J Otolaryngol London*. 2000 ; 30 (5): 573-7.
2. Organización Panamericana de la Salud. La OMS detalla, en un primer informe sobre la hipertensión arterial, los devastadores efectos de esta afección y maneras de ponerle coto [Internet]. Washington, DC: OPS; 2023. [cited 2 May 2024] Available from: <https://www.who.int/es/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it>.
3. Vicente E, Rodríguez Al, Sánchez E, Quintana L, Riverón JM, Ledo D. Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento [Internet]. 3ra. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2023. [cited 21 Dic 2023] Available from: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/medicina-interna-diagnostico-y-tratamiento-3ra-ed>.
4. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020. [cited 21 Dic 2023] Available from: https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/anuario_2019_edición_2020.pdf.
5. Ludeña R, Palacios K, Aulestia K. Signo de Frank y riesgo cardiovascular según UKPDS en enfermos crónicos de Loja Ecuador. *Ocronos* [Internet]. 2022 [cited 16 Feb 2024] ; 5 (8): [aprox. 22p]. Available from: <https://revistamedica.com/signo-frank-riesgo-cardiovascular/>.
6. Pino A, Santana J, Rodríguez G. Efectividad de la auriculoterapia en la hipertensión arterial primaria en adultos según diagnóstico tradicional. *AMC* [Internet]. 2017 [cited 26 Sep 2018] ; 21 (1): [aprox. 12p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552017000100005&lng=es.
7. Carrasco P. Estudio de la relación del pliegue diagonal del lóbulo de la oreja y muertes por enfermedades del sistema circulatorio [Tesis]. Valencia, España: Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir"; 2022. [cited 3 May 2024] Available from: <https://riucv.ucv.es/bitstream/handle/20.500.12466/2616/ESTUDIO DE LA RELACIÓN DEL PLIEGUE DIAGONAL DEL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
8. Barbán ME, Paneque Y, Ledeña EM. Efectividad del tratamiento con acupuntura en la Hipertensión Arterial. *Multimed* [Internet]. 2019 [cited 17 Sep 2022] ; 23 (6): [aprox. 20p]. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/mmed/v23n6/1028-4818-mmed-23-06-1251.pdf>.
9. Prangenbergs J, Doberentz E, Johann L, Madea B. The prognostic value of the Frank sign. *Forensic Sci Med Pathol*. 2022 ; 18 (2): 149-55.
10. 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 (2): 311-7.9.
11. Amoretti M. Signo de Frank como factor asociado a infarto agudo al miocardio (IMA) en pacientes atendidos en el "Hospital 2 mayo" durante periodo febrero - marzo 2024 [Tesis]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2024. [cited 6 May 2024] Available from: https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/7379/T030_71335134_T AMORETTI VERGEL, MIGUEL.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
12. Ibáñez EJ, Fretes MC, Duarte LE, Giménez FJ, Olmedo EF, Figueredo HJ, et al. Caracterización clínica de las crisis hipertensivas en pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Nacional de Itauguá en 2021. *Rev Virtual Soc Parag Med Int* [Internet]. 2022 [cited 17 Sep 2022] ; 9 (1): [aprox. 20p]. Available from: <http://scielo.iics.una.py/pdf/spmi/v9n1/2312-3893-spmi-9-01-101.pdf>.
13. Rivera E, Junco J, Flores M, Fornaris A, Ledesma R, Afonso Y. Caracterización clínica-epidemiológica de la hipertensión arterial.. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2019 [cited 24 Ago 2023] ; 35 (3): [aprox. 16p]. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932022000100101.
14. Ofman SD, Pereyra CI, Cófreces P, Stefani D. Invariancia de la categoría de género en las diferencias conductuales en salud en hipertensos. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2016 [cited 26 Sep 2022] ; 42 (2): [aprox. 14p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000200009&lng=es.

15. 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 (2): 311-7.
16. Fernández L. Signo de Frank y riesgo cardiovascular. Un estudio epidemiológico [Tesis]. La Coruña: Universidad Santiago de Compostela; 2019. [cited 16 Mar 2024] Available from: https://minerva.usc.es/xmlui/bitstream/handle/10347/19862/rep_1871.pdf?sequence=1&isAllowed=y.