

Asociación entre cardiopatía isquémica y úlcus péptico. Estudio de casos y controles

J.M. Baena Díez, D. López Gosp, M.A. De la Poza Abad, E. Raidó Quintana,
M. Vila Capdevila y J.L. Martínez Martínez

Área Básica de Salud (ABS) Dr. Carles Ribas. Barcelona.

RESUMEN

FUNDAMENTO: Estudiar si los pacientes con cardiopatía isquémica presentan un superior riesgo de úlcus péptico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de casos y controles. Los pacientes fueron seleccionados por muestreo aleatorio simple del archivo de historias clínicas. Casos: 310 pacientes con cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio o ambos). Controles: 310 pacientes sin cardiopatía isquémica, apareados por edad, sexo y consumo de tabaco. Los datos fueron obtenidos mediante revisión de la historia clínica.

VARIABLE DE RESPUESTA: Diagnóstico de UP mediante endoscopia, tránsito esofagogastroduodenal o cirugía. Por regresión logística se determinó la *odds ratio* (OR), ajustando el efecto por variables confusoras y de riesgo para el úlcus péptico.

RESULTADOS: La edad media (desviación estándar) fue de 72,7 (8,6) años, con un 70% de varones. El 18,7% de los casos tenía úlcus péptico, proporción que fue del 12,3% en los controles, con una OR ajustada de 1,77 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,12-2,77; $p = 0,01$). Dicho efecto se produjo a expensas del úlcus duodenal, con una OR ajustada de 2,22 (IC del 95%: 1,29-3,74; $p = 0,003$), siendo la OR ajustada del úlcus gástrico de 1,13 (IC del 95%: 0,45-2,82; $p = 0,8$).

CONCLUSIONES: Los pacientes con cardiopatía isquémica tienen una proporción superior de casos con historia de úlcus péptico, tras ajustar el efecto por factores de riesgo o confusores para el desarrollo de esta afección.

ASSOCIATION BETWEEN ISCHEMIC HEART DISEASE AND PEPTIC ULCER. A CASE-CONTROL STUDY

AIM: To determine whether patients with ischemic heart disease (IHD) are at higher risk for peptic ulcer (PU).

MATERIAL AND METHODS: We performed a case-control study. The patients were selected by simple random sampling of clinical histories. Cases: 310 patients with IHD (an-

gina pectoris, myocardial infarct or both). Controls: 310 patients without IHD, paired by age, sex and tobacco consumption. Data were obtained by review of the patients' clinical histories. Response variable: diagnosis of peptic ulcer by endoscopy, esophagogastroduodenal transit or surgery. The odds ratio (OR) was determined by logistic regression, adjusting for the effect of confounding variables and risk for PU.

RESULTS: The mean age of the patients was 72.7 years (SD 8.6) and 70% were men. PU was found in 18.7% of the patients and in 12.3% of the controls with an adjusted OR of 1.77 (95% CI: 1.12-2.77; $p = 0.01$). This effect was produced at the expense of duodenal ulcer with an adjusted OR of 2.22 (95% CI: 1.29-3.74; $p = 0.003$). The adjusted OR of gastric ulcer was 1.13 (95% CI: 0.45-2.82; $p = 0.8$).

CONCLUSIONS: After adjusting for the effect of confounding variables and risk factors for the development of PU, this disease was more frequent in the group of patients with IHD.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 421-426)

La úlcera péptica es una enfermedad multifactorial causada por un desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos de la mucosa gastroduodenal, en la que destacan por su importancia la infección por *Helicobacter pylori*, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los estados de hipersecreción ácida^{1,2}. La incidencia de la enfermedad se modifica con la edad; antaño era más frecuente en varones (aunque en la actualidad la incidencia parece que es similar en ambos sexos) y es más frecuente en fumadores. No existe consenso unánime sobre el papel del alcohol, los factores genéticos, los factores psicológicos y ciertas enfermedades crónicas^{1,2}. Si se excluyen las úlceras causadas por el consumo de AINE, los estados de hipersecreción ácida y los falsos negativos de las pruebas diagnósticas de la infección por *H. pylori*, la infección por dicho germen es el factor etiopatogénico principal^{1,2}, de manera que la práctica totalidad de los pacientes con úlcus duodenal³ y la mayoría de los que padecen úlcus gástrico se hallan infectados por dicha bacteria.

Correspondencia: Dr. J.M. Baena Díez.
Sant Miquel, 52, 2.º 4.ª. 08150 Parets del Vallès. Barcelona.
Correo electrónico: jbaenad@meditex.es

Recibido el 6-3-01; aceptado para su publicación el 2-5-01.

De forma reciente, se ha postulado que la prevalencia de la infección por *H. pylori* podría ser superior en los pacientes con cardiopatía isquémica respecto a controles sin dicha enfermedad^{4,5}, después de ajustar por los factores de riesgo para el desarrollo de la cardiopatía isquémica. Por tanto, sería previsible que la incidencia de la enfermedad ulcerosa fuera superior en los pacientes con cardiopatía isquémica, al estar infectados por *H. pylori* con mayor frecuencia^{4,5} y ser dicha infección el factor etiopatogénico más importante del úlcus péptico^{1,2}. El propósito del presente trabajo es determinar si los pacientes con cardiopatía isquémica (angina, infarto agudo de miocardio o ambos) presentan una superior proporción de casos con úlcus péptico, respecto a controles poblacionales sin cardiopatía isquémica, ajustando el efecto por otras variables asociadas al riesgo de padecer úlcera péptica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se realizó un estudio de casos y controles, realizado en el Área Básica de Salud (ABS) Dr. Carles Ribas de Barcelona. Dicho centro está en funcionamiento desde hace 10 años, con un total de 36.534 historias clínicas (HC) de atención primaria en el momento de iniciar el estudio. Está caracterizado por una alta frecuentación, una cobertura poblacional importante (la población con HC es superior a la población censada) y un nivel socioeconómico medio-bajo. Estos hechos, unidos a la ausencia de hospitales en las cercanías y a la deficiente red de transporte público del barrio, originan que la mayoría las enfermedades sean atendidas en primera instancia en el ABS, incluida la enfermedad ulcerosa, puesto que los médicos del centro disponen de acceso directo a los métodos diagnósticos de dicha afección.

Casos y controles

Se definió como casos a pacientes con cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto agudo de miocardio o ambos), comprobada mediante prueba de esfuerzo, gammagrafía, coronariografía o curva enzimática, que fueron seleccionados mediante muestreo aleatorio simple del archivo de HC del centro. Se definió como controles a pacientes sin cardiopatía isquémica, seleccionados asimismo mediante muestreo aleatorio simple del archivo de HC. Dichos controles fueron apareados por edad (± 3 años), sexo y consumo de tabaco (en tres categorías: fumadores, no fumadores y ex fumadores), ya que dichas variables son factores confusores o de riesgo para el desarrollo de úlcus péptico^{1,2}.

Cuestionario

Los datos se obtuvieron mediante revisión de todos los documentos de la HC, incluyendo la hoja de problemas,

el curso clínico, los informes hospitalarios y las exploraciones complementarias realizadas a los pacientes. Mediante un cuestionario estandarizado, precedido de una prueba piloto con 20 casos para verificar errores del diseño y entrenar a los encuestadores, se recogieron las siguientes variables:

1. Edad (años).
2. Sexo.
3. Consumo de tabaco (fumadores, no fumadores y ex fumadores).
4. Diagnóstico de úlcus péptico (variable de respuesta principal). Se diferenció, asimismo, entre úlcus duodenal, úlcus gástrico o ambos. Sólo se incluyeron los casos con diagnóstico mediante endoscopia, tránsito esofagogastro-duodenal o el antecedente de cirugía por úlcus péptico. Se excluyó a los pacientes con úlcus asociado a la ingesta de AINE (incluido el uso de ácido acetilsalicílico [AAS] a dosis antiagregantes) y otros fármacos, al síndrome de Zollinger-Ellison y las situaciones de estrés agudo (quemados, accidentes cerebrovasculares, ingresos en UCI, etc.), incluidos los casos durante la aparición de isquemia miocárdica aguda.
5. Registro en la HC como sujeto sometido a estrés.
6. Diagnóstico en la HC de ansiedad, entre los que se incluía a los pacientes con enfermedades o síndromes psiquiátricos asociados a ansiedad.
7. Registro en la HC como consumidor excesivo de alcohol⁶: más de 40 g de alcohol puro al día en varones y más de 24 g en mujeres.
8. Diagnóstico en HC de alguna enfermedad crónica asociada^{1,2} al úlcus péptico: insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, trasplante renal, mastocitosis sistémica, hiperparatiroidismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Adicionalmente se recogieron (solamente en los casos) las siguientes variables:

1. Tipo de cardiopatía isquémica (angina, infarto agudo de miocardio o ambos).
2. Antecedente previo del úlcus péptico respecto a la cardiopatía isquémica.
3. En caso de respuesta afirmativa al ítem anterior, tiempo (en años) entre la aparición de ambas enfermedades.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó mediante el programa GRANMO⁷, a partir de un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en un contraste bilateral, asumiendo una proporción del 5,6% de la variable de respuesta principal (úlcus péptico) en el grupo de control⁸, para detectar una diferencia igual o superior al 6% respecto al grupo de estudio (casos), precisándose para ello 310 casos y 310 controles. El análisis se realizó mediante el paquete estadístico SPSS. Las medias fueron comparadas mediante la prueba de la *t* de Student para datos independientes y las proporciones mediante la prueba de la χ^2 , aplicando el test exacto de Fisher cuando estaba indicado. Se calcularon las *odds ratio* (OR), acompañadas de su intervalo de

TABLA I. Características de los casos y los controles. Resultados expresados como número y porcentaje, excepto en la variable edad (media y desviación estándar)

VARIABLES	Casos (n = 310)	Controles (n = 310)	p
Edad (años)	72,9 (8,9)	72,4 (8,3)	0,4
Sexo masculino	217 (70)	217 (70)	Apareado
Consumo de tabaco			
Fumadores	56 (18)	56 (18)	
Ex fumadores	96 (31)	96 (31)	Apareado
No fumadores	158 (51)	158 (51)	
Estrés	3 (1)	1 (0,3)	0,6
Ansiedad	10 (3,2)	6 (1,9)	0,3
Consumo excesivo de alcohol	4 (1,3)	24 (7,7)	0,0001
EPOC	49 (15,8)	43 (13,9)	0,5
Cirrosis hepática	1 (0,3)	3 (1)	0,3
Insuficiencia renal crónica	13 (4,2)	7 (2,3)	0,2
Hiperparatiroidismo	0 (0)	1 (0,3)	1

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

TABLA II. Riesgo de presentar ulcus péptico de los casos respecto a los controles

	Casos, n (%)	Controles, n (%)	OR bruta (IC del 95%)	OR ajustada* (IC del 95%)	p
Ulcus péptico	58 (18,7)	38 (12,3)	1,64 (1,05-2,56)	1,77 (1,12-2,77)	0,01
Ulcus duodenal	46 (14,8)	25 (8,1)	1,98 (1,18-3,32)	2,22 (1,29-3,74)	0,003
Ulcus gástrico	10 (3,2)	9 (2,9)	1,11 (0,44-2,78)	1,13 (0,45-2,82)	0,8

*Modelo ajustado por la variable consumo excesivo de alcohol. El valor de p corresponde a la OR ajustada. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA III. Proporción de pacientes con ulcus péptico respecto al tipo de cardiopatía isquémica

	Angina de pecho, n (%)	IAM, n (%)	Angina de pecho más IAM, n (%)	p
Ulcus péptico	14 (14,9)	30 (18,9)	14 (24,6)	0,3
Ulcus duodenal	12 (12,8)	25 (15,7)	9 (15,8)	0,8
Ulcus gástrico	1 (1,1)	5 (3,1)	4 (7)	0,1

IAM: infarto agudo de miocardio.

confianza (IC) del 95%. En caso de que los grupos de estudio difirieran en alguna de las variables se procedió a ajustar las OR mediante modelos de regresión logística, utilizando para ello los logaritmos de verosimilitud. Se adoptó un riesgo alfa de 0,05 en todos los casos.

RESULTADOS

Se estudió a un total de 310 casos y 310 controles, con una edad media (desviación estándar [DE]) de 72,7 (8,6) años (límites, 44-98 años) y un 70% de varones. Un total de 96 pacientes tenía ulcus péptico (71 casos con ulcus duodenal, 19 con ulcus gástrico y seis con ambos tipos de ulcus). La comparabilidad de ambos grupos respecto a las variables que pudieran actuar como confusoras o factores de riesgo se detalla en la tabla I, sin haberse hallado diferencias significativas ni tendencias en ninguna de las variables estudiadas, excepto en el caso del consumo excesivo de alcohol (mayor proporción en el grupo de control). No obstante, el consumo excesivo de alcohol no se comportó como factor de riesgo para el desarrollo de ulcus péptico ($p = 0,2$).

Las estimaciones crudas y ajustadas del riesgo de ulcus péptico de los casos respecto a los controles se detallan en la tabla II, acompañadas de las estimaciones respecto al ulcus duodenal y el ulcus gástrico. El modelo se ajustó

por la variable consumo excesivo de alcohol, al ser la única en que se objetivó una diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles; asimismo se apreció una mejoría del modelo de regresión. Se observa un riesgo superior en los casos (OR, 1,77; IC del 95%: 1,12-2,77), a expensas básicamente del ulcus duodenal, con una OR de 2,22 (IC del 95%: 1,29-3,74), con un riesgo escasamente incrementado en el caso del ulcus gástrico (OR, 1,13, sin significación estadística).

No se hallaron diferencias significativas ($p = 0,3$) al estratificar respecto al tipo de cardiopatía isquémica; la incidencia de ulcus péptico fue del 14,9% en los pacientes con infarto agudo de miocardio, del 18,9% en los que padecían angina de pecho y del 24,6% en los que tenían ambas afecciones (tabla III).

Al estudiar los pacientes con ulcus péptico y cardiopatía isquémica, se observó que en el 75% de los casos la enfermedad ulcerosa fue anterior a la presentación de la cardiopatía isquémica, asociación que fue estadísticamente significativa ($p = 0,04$). En estos pacientes se pudo determinar el tiempo en años en el 82,4% de los casos, con una media (DE) de 13,5 (11,5) años y una mediana de 10. En la mayoría de los pacientes, tal y como se refleja en la figura 1, el tiempo entre el diagnóstico de ulcus péptico y la presentación clínica de la cardiopatía isquémica fue igual o inferior a 20 años.

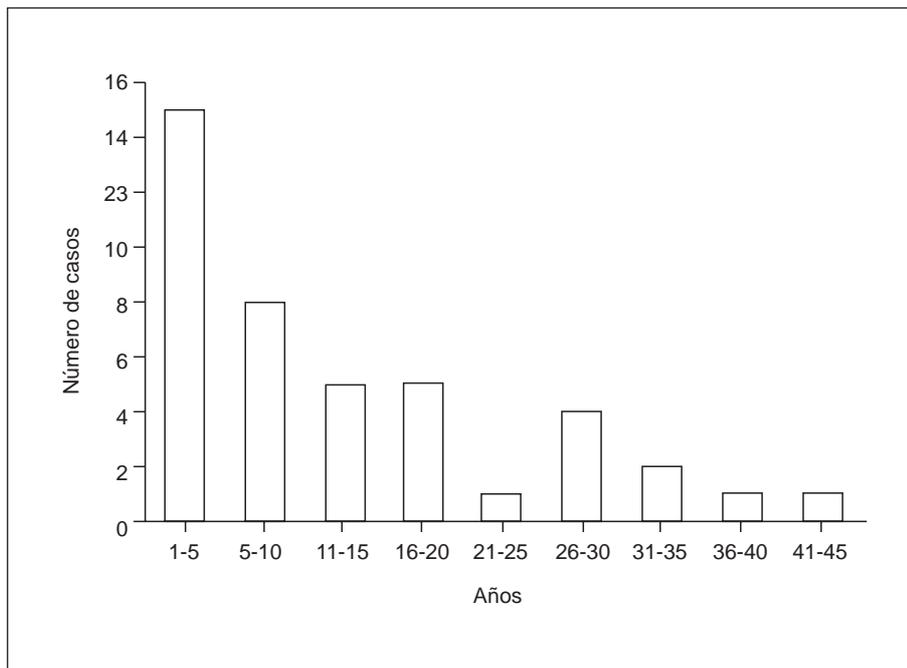


Fig. 1. Tiempo en años entre el diagnóstico del úlcus péptico y la presentación de la cardiopatía isquémica.

DISCUSIÓN

Aunque se ha descrito una mayor prevalencia de úlcus péptico asociada a otras enfermedades crónicas^{1,2}, en algunos casos los estudios tenían importantes limitaciones metodológicas (sesgos de selección y ausencia de ajuste por factores como el consumo de tabaco y AINE, la edad y el sexo). En el presente estudio se ha hallado una asociación estadísticamente significativa entre la cardiopatía isquémica y el úlcus péptico, teniendo en cuenta el posible efecto de otras variables que pudieran actuar como confusoras. Comentaremos, en primer lugar, las limitaciones del presente estudio, así como las medidas adoptadas para evitarlas. En primer lugar, cabe la posibilidad de la existencia de sesgos de selección. La elección mediante el muestreo aleatorio simple de los casos y los controles y la amplia cobertura poblacional del ABS tienden a minimizar dichos sesgos. Pueden haberse producido, asimismo, sesgos de información, al tratarse de un estudio retrospectivo. No obstante, se realizó un revisión exhaustiva de la HC, y la úlcera péptica es un diagnóstico que difícilmente deja de anotarse en ésta y es poco probable que un brote ulceroso no se haya confirmado mediante alguna exploración complementaria, a las que el médico del ABS tiene un fácil y rápido acceso. Asimismo, ya se ha comentado que debido a las características del ABS, la población adscrita acude mayoritariamente en primera instancia a nuestro centro, hecho que tiende a minimizar posibles sesgos. Es posible, sin embargo, que se produzca un infraregistro en la HC, especialmente en el caso de factores de riesgo o confusores, aunque la mayoría de los contemplados en la tabla I suele registrarse, al tratarse de trastornos de cierta importancia. Como cualquier tipo de estudio, cabe la posibilidad de que existan factores de confusión. No obstante, casos

y controles fueron comparables (tabla I), excepto en la variable consumo excesivo de alcohol, y en la fase de diseño se trató de prevenir dicho fenómeno mediante la aleatorización, la restricción (utilizando criterios de exclusión estrictos) y el apareamiento por edad, sexo y consumo de tabaco, incluyendo en este último caso la categoría de ex fumadores, puesto que al tratarse de un estudio retrospectivo es posible que, como consecuencia del úlcus péptico, el paciente hubiera dejado de fumar. Asimismo, en la fase de análisis de los datos se procedió al ajuste mediante regresión logística, como en el caso del consumo de alcohol, siempre que la adición de nuevas variables supusiera una mejoría del modelo de regresión. Puesto que hoy día está claramente establecido que el úlcus péptico (especialmente el duodenal) está asociado prácticamente en la totalidad de los casos¹⁻³ a la infección por *H. pylori* (tras descartar los producidos por AINE y los falsos negativos de las pruebas diagnósticas), es lógico suponer que prácticamente la totalidad de los pacientes con úlcus de en nuestro estudio estaban infectados por *H. pylori*. Como consecuencia del diseño retrospectivo utilizado no se determinó la prevalencia de la infección por *H. pylori* en los dos grupos de estudio. No obstante, en la mayoría de estudios^{4,5} la infección por *H. pylori* es similar o superior en los pacientes con cardiopatía isquémica y, aunque la incidencia fuera similar o inferior, cabe la posibilidad de que sean los pacientes con cepas de *H. pylori* más virulentas (CagA⁺) las que induzcan la aparición tanto de úlcus como de cardiopatía isquémica. Este hecho ha sido comprobado en los pacientes con úlcus^{1,2}, infectados con más frecuencia con las cepas más virulentas de *H. pylori*. También se ha detectado una superior prevalencia de cepas CagA⁺ en pacientes con cardiopatía isquémica⁹, aunque en otros estudios no se ha evidenciado dicha relación^{10,11}.

Aunque la asociación entre cardiopatía isquémica y úlcera péptica es conocida desde hace años¹², sólo de forma reciente se ha involucrado la infección por *H. pylori* como un factor fisiopatológico común^{4,5}. Antes del descubrimiento del papel de *H. pylori* se intentó explicar dicha asociación por factores como el estrés, el tipo de personalidad o la ansiedad, con resultados contradictorios^{13,14}. En este sentido, en nuestro estudio no se ha evidenciado que el estrés o la ansiedad tengan relación con el úlcus péptico, aunque es posible que, en el caso del estrés, se haya producido un escaso registro en la HC. Ya se ha comentado que casos y controles fueron apareados por edad, sexo y consumo de tabaco, potenciales factores de confusión para el úlcus péptico y la cardiopatía isquémica, por lo que en el presente estudio no se ha estudiado el efecto de dichas variables. Tampoco se ha hallado relación con las enfermedades crónicas estudiadas, aunque la proporción de consumidores excesivos de alcohol fue superior en los controles. No obstante, dicho consumo no se asoció de manera significativa a la presentación de úlcus péptico. Por tanto, es posible que la infección por *H. pylori* sea el vínculo fisiopatológico común que explique la asociación entre úlcus péptico y cardiopatía isquémica. Para confirmar esta hipótesis serían precisos estudios que investigasen la prevalencia de la infección, haciendo especial hincapié en las cepas de *H. pylori* más virulentas.

Se ha postulado que la infección crónica por *H. pylori* activaría una respuesta inflamatoria sistémica¹⁵⁻¹⁷ que actuaría sobre las arterias coronarias, mediante diversos mecanismos (producción del factor *paf-aceter*, adhesión leucocitaria, aumento de reactantes de fase aguda y citocinas, etc.), aunque no todos los estudios coinciden en esta hipótesis^{18,19}. Asimismo, es posible que *H. pylori* actúe directamente sobre el endotelio vascular y que incrementa los factores de riesgo cardiovascular clásicos, aumentando, por tanto, la aterogénesis, aunque parece que este efecto es de poca magnitud²⁰. No obstante, es interesante recordar que se ha descrito en la úlcera péptica una disminución del flujo sanguíneo^{1,2}, fenómeno que podría ser explicado por esta hipótesis.

En el presente estudio, la úlcera péptica fue anterior al desarrollo de la cardiopatía isquémica en la mayoría de los casos, aunque dicho fenómeno podría explicarse por la historia natural de ambas enfermedades. No obstante, podría postularse que en primera instancia la infección, especialmente por las cepas más virulentas, provoque la aparición de enfermedad ulcerosa, desarrollándose posteriormente en algunos individuos la cardiopatía isquémica, actuando como promotor de la enfermedad o como cofactor de los factores de riesgo clásicos. Asimismo, no se han puesto de manifiesto diferencias entre el tipo de cardiopatía isquémica y la aparición de úlcus, aunque se observa una tendencia a presentar una proporción superior de úlcus péptico en los pacientes con angor más infarto agudo de miocardio. Otro hecho importante es que la asociación con mayor magnitud del efecto (OR, 2,22) coincide precisamente con el úlcus duodenal, que es el que se halla relacionado con mayor fuerza con la infección por *H. pylori*^{1,2}. Por el contrario, la OR del úlcus gástrico, con

un valor de 1,13, apenas evidencia relación con la cardiopatía isquémica, siendo precisamente dicho tipo de úlcus el menos asociado con la infección por *H. pylori* y el que más se asocia a factores ajenos a dicha infección, como el consumo de AINE o el estrés^{1,2}.

Los resultados del presente estudio se complementan con los estudios en los que se ha evidenciado una superior proporción de pacientes con cardiopatía isquémica asociada a la infección por *H. pylori*^{4,5}. En nuestro caso, se ha hallado una asociación entre la cardiopatía isquémica y la enfermedad ulcerosa péptica. Dicha asociación tiene una magnitud importante (básicamente en el caso del úlcus duodenal), persiste después del ajuste por factores de riesgo o confusores, es coherente con los conocimientos actuales y es plausible desde el punto de vista biológico. Puesto que la infección por *H. pylori* se asocia a ambas enfermedades se postula que en una primera instancia la infección pueda provocar la enfermedad ulcerosa y, posteriormente, a través de mecanismos inflamatorios, acción directa sobre el endotelio o actuación sobre los factores de riesgo cardiovascular, provoque la aparición de la cardiopatía isquémica. No obstante, serían precisos estudios prospectivos aleatorios²¹ que evaluaran si la erradicación de *H. pylori* se podría traducir en una disminución del número de individuos con cardiopatía isquémica.

BIBLIOGRAFÍA

- Friedman LS, Peterson WL. Úlcera péptica y trastornos relacionados. En: Harrison, principios de medicina interna (14.ª ed.). Madrid: McGraw Hill, 1998; 1812-1835.
- Sainz Samitier R, Saperas Franch E, Piqué Badía JM. Enfermedades del estómago y del duodeno. En: Ferreras, Rozman C. Medicina interna (13.ª ed.). Madrid: Harcourt Brace, 1997; 71-121.
- Gisbert JP, Pajares JM. ¿Debe de confirmarse la infección por *H. pylori* en la úlcera duodenal antes de administrar tratamiento erradicador? Med Clin (Barc) 1999; 113: 134-137.
- Pellicano R, Mladenova I, Broutet N, Salmi LR, Megraud F. Is there association between *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease? Eur J Epidemiol 1999; 15: 611-619.
- Martín de Argila C, Boixeda D. Manifestaciones extradigestivas de la infección por *Helicobacter pylori*. ¿Ciencia o ficción? Med Clin (Barc) 2000; 114: 308-317.
- Altisent R, Córdoba R, Martín-Moros JM. Criterios operativos para la prevención del alcoholismo. Med Clin (Barc) 1992; 99: 584-588.
- Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. Med Clin (Barc) 1998; 111: 267-276.
- Pla de Salut de Catalunya 1996-1998. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1997; 303-304.
- Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. Circulation 1998; 97: 1675-1679.
- Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G et al. Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. Circulation 1999; 100: 2326-2331.
- Whincup P, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. Prospective study of potentially virulent strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease in middle-aged men. Circulation 2000; 101: 1647-1652.

12. De Faire U, Dyckner T, Rehnqvist N. Familiar aggregation of peptic ulcers and ischaemic heart disease. Common etiologic factors? *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1977; 24: 38-40.
13. Rogers MP, White K, Warshaw MG, Yonkers KA, Rodríguez-Villa F, Chang G et al. Prevalence of medical illness in patients with anxiety. *Int J Psychiatry Med* 1994; 24: 83-96.
14. Rime B, Ucros CG, Bestgen Y, Jeanjean M. Type A behaviour pattern: specific coronary risk factor or general disease-prone condition? *Br J Med Psychol* 1989; 62: 229-240.
15. Pellicano R, Broutet N, Ponzetto A, Megraud F. *Helicobacter pylori*: from the stomach to the heart. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1335-1357.
16. Torgano G, Cosentini R, Mandelli C, Perondi R, Blasi F, Bertinieri G et al. Treatment of *Helicobacter pylori* and Chlamydia pneumoniae infections decreases fibrinogen plasma levels in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1999; 99: 1555-1559.
17. Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. Evaluation of C-reactive protein, and inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 35-41.
18. Regnstrom J, Jovinge S, Bavenholm P, Ericsson CG, De Faire U, Hamsten A et al. *Helicobacter pylori* seropositivity is not associated with inflammatory parameters, lipid concentrations and degree of coronary artery disease. *J Intern Med* 1998; 243: 109-113.
19. Brenner H, Berg G, Frohlich M, Boeing H, Koenig W. Chronic infection with *Helicobacter pylori* does not provoke major systemic inflammation in healthy adults: results from a large population-based study. *Atherosclerosis* 1999; 14: 399-403.
20. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *Br Med J* 1998; 316: 1130-1132.
21. Schusseheim AE, Fuster V. Antibiotics for myocardial infarction? A possible role of infection in atherogenesis and acute coronary syndromes. *Drugs* 1999; 57: 283-291.