

Valor pronóstico de la respuesta serológica debida a *Helicobacter pylori* en la evolución a largo plazo del síndrome coronario agudo

STELLA M. MACÍN¹, EDUARDO R. PERNA¹, ANÍBAL MALVIDO², NATALIA COCCO¹, MARÍA L. CORONEL¹, MARIANO OLMEDO¹, ADOLFO LÓPEZ CAMPANER¹, VALERIA FRANCIOSI¹, MÓNICA BRIZUELA³, JORGE R. BADARACCO¹

Recibido: 08/06/2009
Aceptado: 11/03/2010

Dirección para separatas:

Dra. Stella Maris Macín
Unidad de Cuidados Intensivos
Coronarios
Bolívar 1334 (3400) Corrientes,
Argentina
Tel. 54 03783-410000 -
Fax: 54 03783-410030
e-mail: macinucic@gmail.com
stellam@gigared.com
macinucic@hotmail.com

RESUMEN

Introducción

La respuesta serológica a *Helicobacter pylori* (HP) se ha reconocido como un factor de riesgo cardiovascular. Sin embargo, su utilidad pronóstica en síndromes coronarios agudos (SCA) fue escasamente evaluada.

Objetivos

Identificar prevalencia y pronóstico a largo plazo de anomalías en niveles de anticuerpos IgG contra HP (HP-IgG) en pacientes con SCA.

Material y métodos

La población estuvo constituida por 67 sujetos consecutivos hospitalizados por SCA (angina inestable [AI]/infarto agudo de miocardio [IAM]) dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas, entre abril de 2003 y diciembre de 2003, quienes fueron evaluados mediante un *kit* inmunoenzimático comercial (Meridian Diagnostics, USA).

Resultados

Durante el seguimiento (12 ± 3 meses) se registraron 10 (14,6%) eventos (muerte/infarto/rehospitalización por AI). El área bajo la curva ROC de HP-IgG para predecir eventos fue de 0,85 ± 0,06 (IC 95% 0,74-0,96); el punto de corte de 185 UI mostró una sensibilidad del 70% y una especificidad del 82%. Según el nivel de HP-IgG por encima o por debajo de 185 UI, los pacientes se dividieron en grupo 1 (25,4%) y grupo 2. Ambos fueron comparables. La supervivencia anual libre de eventos fue del 67% *versus* el 90% en los grupos 1 y 2, respectivamente (prueba de rangos logarítmicos, p = 0,01). Al ingreso, un nivel de HP-IgG > 185 UI (*hazard ratio* [HR] = 5,588; p = 0,039), la hipotensión arterial (HR = 1,109; p = 0,035) y niveles elevados de creatinina (HR = 1,997; p = 0,019) fueron predictores independientes de eventos.

Conclusiones

En uno de cada cuatro pacientes con SCA se detectaron tempranamente niveles elevados de HP-IgG. Títulos mayores de 185 UI se asociaron con peor evolución a largo plazo.

REV ARGENT CARDIOL 2010;78:323-329.

Palabras clave > Síndrome coronario agudo - *Helicobacter pylori* - Pronóstico

Abreviaturas >	
AI	Angina inestable
CK-MB	Isoenzima MB de la creatinfosfocinasa
ECG	Electrocardiograma
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
HP-IgG	Anticuerpos IgG contra <i>Helicobacter pylori</i>
IAM	Infarto agudo de miocardio
SCA	Síndrome coronario agudo
UCIC	Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos

INTRODUCCIÓN

A pesar de que estudios epidemiológicos identificaron numerosos factores de riesgo para aterosclerosis, muchos pacientes no los exhiben y esto ha hecho que se buscaran factores adicionales que puedan contri-

buir a la progresión de la enfermedad. (1) En el desarrollo de la enfermedad coronaria se han implicado infecciones por diferentes agentes patógenos. (2-4)

Se han involucrado virus y bacterias como citomegalovirus, herpes, *Chlamydia pneumoniae* y *Helicobacter pylori* (HP). (4-6) Luego ha surgido el concepto

¹ Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios. Instituto de Cardiología "Juana F. Cabral", Corrientes

² Servicio de Gastroenterología. Hospital Escuela General San Martín, Corrientes

³ Laboratorio. Instituto de Cardiología "Juana F. Cabral", Corrientes

de que infecciones acumulativas incrementan el riesgo de estos pacientes. (7-11)

Se conoce poco acerca de la importancia de los títulos serológicos de inmunoglobulina para HP en síndromes coronarios agudos con y sin elevación del segmento ST. La hipótesis del presente trabajo fue que pacientes con SCA y valores más altos de este marcador tienen peor evolución a largo plazo.

Este estudio tuvo como objetivo identificar prevalencia y pronóstico a largo plazo de anormalidades en niveles de anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori* (HP-IgG) en pacientes con SCA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Estudio de diseño observacional, prospectivo, en el que se enrolaron 67 pacientes consecutivos admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Instituto de Cardiología de Corrientes con diagnóstico de SCA (AI/IAM), entre abril y diciembre de 2003, dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas, que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión.

Criterios de inclusión

Síndrome coronario agudo, definido por presencia de dolor precordial típico de ≥ 20 minutos y al menos uno de los siguientes: desviación del segmento ST nueva o presumiblemente nueva, anormalidades enzimáticas (CK-MB por encima del límite de referencia en ≥ 2 muestras obtenidas en un intervalo mayor de 6 horas y/o troponina T $\geq 0,02$ ng/ml).

Infarto agudo de miocardio, confirmado con dos de los tres criterios siguientes: 1) dolor precordial típico de al menos 30 minutos de duración, 2) CK-MB dos veces por encima del límite de referencia o troponina T $> 0,1$ ng/dl y 3) desarrollo de nuevas ondas Q. El daño miocárdico mínimo se definió con un valor de troponina T de entre 0,02 y 0,1 ng/dl.

Criterios de exclusión

Ingreso luego de las 24 horas del inicio de los síntomas, síndrome febril, proceso inflamatorio o infeccioso en el mes previo, angina secundaria, hemorragia gastroduodenal activa (últimos 15 días), síndrome ácido sensitivo bajo tratamiento en los últimos 3 meses, utilización previa de antibióticos (30 días), antecedentes de colagenopatías o enfermedades reumáticas, shock cardiogénico, edema agudo de pulmón, sospecha de miocarditis, tromboembolia de pulmón, enfermedades congénitas, miocardiopatía dilatada, cardiopatía hipertrófica, enfermedad valvular o pericárdica y dificultad para completar el seguimiento.

Protocolo de estudio

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Docencia de nuestra institución; los pacientes fueron informados sobre su inclusión en el proyecto y firmaron consentimiento. Todos ellos fueron hospitalizados en la UCIC, se efectuó historia clínica completa, examen físico, ECG de 12 derivaciones al ingreso, a las 2 horas de la estrategia de reperfusión en aquellos con supradesnivel del segmento ST, radiografía de tórax a la admisión y a las 24 horas. Al ingreso, se determinó HP-IgG por medio de un *kit* comercial inmunoenzimático (Meridian Diagnostics, USA), glucemia, creatinina, troponina T y enzimas cardíacas (CPK, CK-MB). Estos marcadores se determinaron además a las 2 horas de la admisión o estrategia de reperfusión, a las 6, 12,

24 horas y luego cada 24 horas hasta la normalización. Se evaluó el valor de la serología con IgG para *Helicobacter pylori* a través de un punto de corte con curva ROC.

Seguimiento y definiciones

Los eventos se evaluaron entre el día de admisión y 1 año y se consideraron como tales muerte, infarto y rehospitalización por AI. Se consideró la muerte ocurrida por cualquier causa. El infarto de miocardio se definió con dos de los tres criterios siguientes: 1) dolor precordial típico de al menos 30 minutos de duración, 2) CK-MB dos veces por encima del límite de referencia o troponina T $> 0,1$ ng/dl y 3) desarrollo de nuevas ondas Q. Se consideró rehospitalización por AI cuando el paciente fue hospitalizado por dolor precordial típico mayor de 10 minutos de duración y se constataran cambios electrocardiográficos con incrementos o no de las troponinas cardíacas (valores entre 0,02 y 0,099 ng/dl). El seguimiento se realizó a través de los registros de nuestra institución y la información se obtuvo personalmente por entrevista con el paciente o un llamado telefónico. La media de seguimiento fue de 12 ± 3 meses.

Manejo hospitalario

Luego de la admisión, todos los pacientes recibían aspirina, 100-200 mg/diarios por vía oral. Los ingresados dentro de las 12 horas del comienzo de los síntomas con supradesnivel del ST recibían angioplastia primaria o trombolíticos.

Análisis estadístico

Se construyó una curva ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar el mejor punto de corte de HP-IgG en la predicción de eventos. Las características de los pacientes con valores de HP-IgG mayores y menores o iguales al punto de corte se compararon mediante la prueba de chi cuadrado para variables cualitativas y los resultados se expresaron como porcentajes. Las variables cuantitativas se informan como mediana (intervalo intercuartil) y se analizaron mediante las pruebas de la *t* de Student o de la U de Mann-Whitney según presentaran o no una distribución normal. Para identificar los predictores independientes de eventos se efectuó un análisis proporcional de Cox en el que se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo masculino, HP-IgG, presión arterial sistólica, creatinina, diagnóstico de infarto, diabetes, tabaquismo, localización del infarto y función ventricular. El coeficiente beta es negativo en la variable tensión arterial sistólica. Se consideraron significativas las diferencias con una probabilidad de error menor del 5% y un error a menor de 0,8. Las curvas de supervivencia se construyeron con el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de rangos logarítmicos. Para el análisis se empleó el programa SPSS 10.0, para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

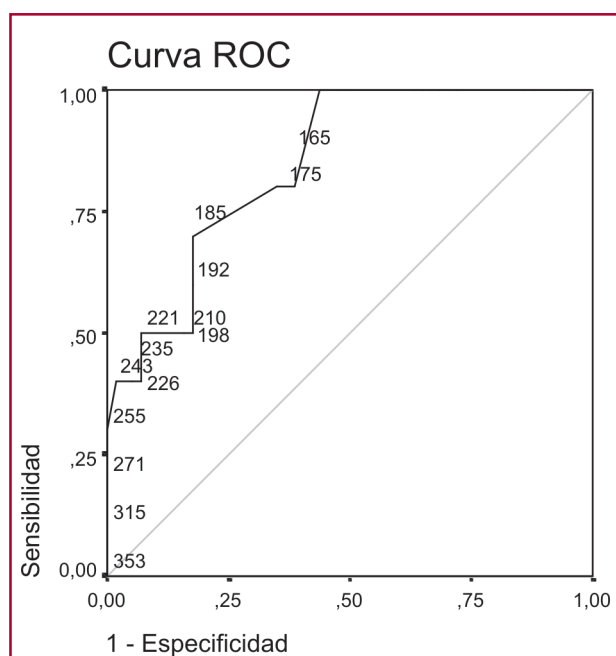
RESULTADOS

Características de la población

Las antecedentes generales de la población se detallan en la Tabla 1. La media de HP-IgG fue de 144 ± 115 UI. De un total de 67 pacientes, 10 (14,92%) presentaron eventos (muerte/infarto/rehospitalización por AI). Se construyó una curva ROC de HP-IgG para determinar el mejor punto de corte en la predicción de eventos; el área bajo la curva fue de $0,85 \pm 0,06$ (95% IC 0,74-0,96) (Figura 1). Un punto de corte de 185 UI mostró una sensibilidad del 70% y una especificidad del 82%. En total, 17 pacientes (25,4%) tuvieron

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con HP-IgG > y ≤ 185 UI

Variable	HP-IgG > 185 UI (Grupo 1)	HP-IgG ≤ 185 UI (Grupo 2)	p
Edad, mediana (intervalo intercuartil)	63 (53-72)	60 (51-68)	0,47
Sexo masculino	82%	75,8%	0,25
Hipertensión	55%	53%	0,44
Dilipidemia	40%	41%	0,43
Diabetes	35,3%	25,2%	0,20
Infarto agudo de miocardio	85%	84%	0,64
Daño miocárdico mínimo	15%	16%	0,58
Trombolíticos	18%	17,2%	0,55
Angioplastia primaria	22%	21%	0,47
Cinecoronariografía	77%	75,8%	0,32
Killip			
I	57%	58%	0,51
II	43%	42%	

**Fig. 1.** Curva ROC de serología para *Helicobacter pylori* para la aparición de muerte/infarto/rehospitalización por angina inestable en el seguimiento. Área bajo la curva: 0,85 ± 0,06 (IC 95% 0,74-0,96), punto de corte 185 mg/dl, sensibilidad: 70%, especificidad: 82%.

ron valores de HP-IgG > 185 UI al ingreso y conformaron el grupo 1; los restantes constituyeron el grupo 2. Ambos grupos fueron comparables en las características basales. El IAM se diagnosticó en el 59% *versus* el 50% de los pacientes de los grupos 1 y 2, respectivamente (Tabla 1).

En el análisis de los exámenes complementarios al ingreso no se observaron diferencias en ambos grupos (Tabla 2).

Predictores de mortalidad y análisis de supervivencia

Los eventos (muerte/infarto/reinfarto/hospitalización o AI) fueron del 41% (7 pacientes) en el grupo 1 *vs* 6% (3 pacientes) en el grupo 2. La muerte ocurrió en el 23% (4 pacientes) *vs* 0% (0 pacientes) en los grupos 1 y 2 ($p = 0,003$), respectivamente. El infarto/reinfarto aconteció en el 11,8% (2 pacientes) *vs* 2% (1 paciente) y la hospitalización por angina en el 11,8% (2 pacientes) *vs* 4% (2 pacientes) en los grupos 1 y 2, respectivamente (Figura 2).

Cuando se compararon pacientes con eventos y sin eventos, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los valores de HP-IgG.

En el momento del ingreso, un nivel de HP-IgG > 185 UI (HR 5,588, $p = 0,039$, IC 95% 1,091-28,62), la hipotensión arterial (HR 1,109, $p = 0,035$, IC 95% 1,007-1,21) y la creatinina (HR 1,997, $p = 0,019$, IC 95% 1,244-16,369) fueron predictores independientes de mortalidad (Tabla 3).

La tasa de supervivencia libre de eventos a los 12 meses fue del 67% *versus* el 90% en los grupos 1 y 2, respectivamente (*log rank test* $p < 0,001$) (Figura 3). El seguimiento se completó en el 100% de los pacientes, con un promedio de 12 ± 3 meses.

DISCUSIÓN

Este estudio, realizado en una población no seleccionada de pacientes con SCA admitidos dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas, mostró que valores de HP-IgG mayores de 185 UI, presentes en uno de cada cuatro pacientes, se asocian con un incremento en el riesgo de eventos largo plazo.

Infección, inflamación y síndrome coronario agudo

Múltiples estudios epidemiológicos mostraron asociación entre aterosclerosis y anticuerpos contra agen-

Variable (mediana, IIC)	HP-IgG > 185 UI (Grupo 1)	HP-IgG ≤ 185 UI (Grupo 2)	p
Hematocrito, %	39 (36-41,2)	40 (37-42)	0,34
Creatinina, mg/dl	1,21 (0,99-1,24)	1,08 (0,92-1,24)	0,22
TnTc al ingreso, ng/dl	0,32 (0,02-0,54)	0,1 (0,02-0,18)	0,44
Leucocitos, mm ³	9.800 (7.300-11.500)	11.000 (7.500-13.000)	0,28
CPK máxima, UI	370 (165-1.870)	964 (99-1.724)	0,78

TnTc: Troponina T cardíaca. CPK: Creatinfosfocinasa.

Tabla 2. Exámenes complementarios en los grupos 1 y 2

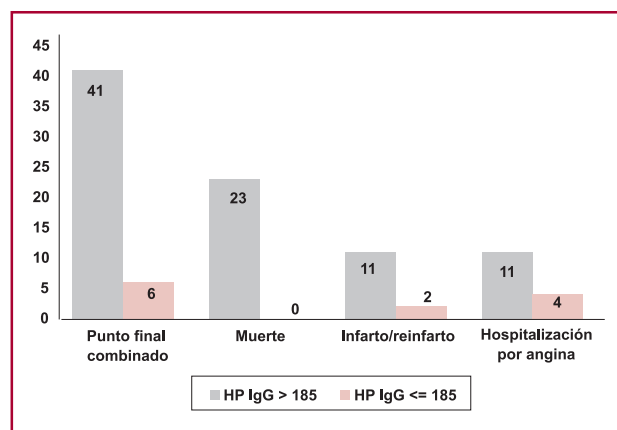


Fig. 2. Eventos en el seguimiento.

tes patógenos. (1) La inflamación vascular se considera un componente clave en la génesis de la aterosclerosis. (13) La infección puede no sólo contribuir al desarrollo de aterosclerosis, sino también gatillar la rotura de placas y desencadenar un evento trombotico agudo. Observaciones clínicas sustentan el concepto de inflamación sistémica influida por la inestabilidad de placa. Pacientes con IAM tienen evidencia de inflamación sistémica, reflejada por elevaciones en los niveles de proteína C reactiva y proteína amiloidea. (3, 7, 14) Es así que individuos seropositivos para citomegalovirus, *Helicobacter pylori* o *Mycoplasmas* tienen una respuesta inflamatoria persistente. (2) La elevación de marcadores serológicos de actividad de macrófagos se ha correlacionado con la presencia de múltiples placas complejas en pacientes con AI, (3, 15) documentado además en estudios de autopsia, lo que confirma la naturaleza sistémica de esta enfermedad. (15) Más recientemente ha cobrado interés la hipótesis de la teoría inflamatoria, el concepto de que no se trata de una infección específica, sino que podría corresponder a una acumulación de episodios de infección, lo cual incrementaría el riesgo en pacientes vulnerables de sufrir un evento coronario agudo. (5, 14, 16, 17)

Relación entre *Helicobacter pylori* y eventos

Existen datos contradictorios respecto de la evidencia de asociación entre infección por HP y enferme-

dad coronaria. (11, 18-20) El tamaño de los estudios, su diseño y la falta de control sobre factores confundidores, como clases socioeconómicas, han sido algunas de las causas que justifican las contradicciones. (21) Trabajos previos registraron evolución adversa en pacientes con serología positiva para HP. (22) Elizalde y colaboradores identificaron factores de riesgo presentes en el momento de la admisión y el estado final de HP como predictores independientes de recurrencia de eventos coronarios agudos durante el seguimiento, con un riesgo de 2,58 y 3,07, respectivamente. (23) Gunn y colaboradores hallaron un incremento de 1,8 veces del riesgo de infarto en sujetos < 65 años con citocinas relacionadas con el gen-A y un incremento de 2,25 veces en sujetos < 55 años. (24)

En el presente trabajo, una serología para HP-IgG > 185 UI mostró un riesgo de eventos de 5,188 y persistió en el modelo después de ajustarlo por otras variables con un riesgo de 5,58 junto con la hipertensión al ingreso y niveles elevados de creatinina. Elizalde y colaboradores observaron que la recurrencia de eventos fue mayor a los 6 y a los 12 meses en pacientes con infección persistente por HP, 35% y 55%, en comparación con el 10% y el 25% en los que habían logrado la erradicación de la bacteria. (23) El presente trabajo mostró un número mayor de eventos en pacientes con HP-IgG > 185 UI, ya que los eventos ocurrieron en el 41% en el grupo con este marcador por arriba del punto de corte *versus* el 6% en el grupo debajo del punto de corte. La muerte ocurrió en el 23% *versus* el 0% en los grupos 1 y 2, respectivamente. El infarto/reinfarto aconteció en el 11,8% *versus* el 2% y la hospitalización por angina en el 11,8% *versus* el 4% en los grupos 1 y 2, respectivamente. Cuando se efectuó la comparación de pacientes con eventos y sin eventos, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los valores de HP-IgG, no así en los niveles de PCR al ingreso y a las 24 horas.

En el estudio de casos y controles realizado por Koenig y colaboradores se encontró una asociación moderada entre la seropositividad de IgG o IgA para HP y la presencia de enfermedad coronaria estable; sin embargo, no fue significativa luego de corregir por variables confundidoras. (25) Una explicación alternativa ha sido que existen variaciones en la cadena de HP que puede provocar una respuesta inflamatoria crucial en la enfermedad coronaria. (26, 27) Las cadenas de IgA positivas para HP se encontraron asocia-

Tabla 3. Predictores de eventos por análisis proporcional de Cox

HP-IgG > 185 UI: HR = 5,188 (IC 95% 1,301-20,698)
Modelo de Cox ajustado

Variables	p	Hazard ratio	IC 95%	
			Inferior	Superior
HP-IgG > 185 UI (Sí/No)	0,039	5,588	1,091	28,62
Edad, (años)	0,148	0,932	0,847	1,025
Sexo masculino (Sí/No)	0,119	0,145	0,013	1,9441
TAS al ingreso (mm Hg)	0,035	1,109	1,007	1,221
Creatinina (mg/dl)	0,019	1,997	1,244	16,369
Tabaquismo (Sí/No)	0,668	0,865	0,802	1,859
Diabetes (Sí/No)	0,056	1,008	0,958	1,748
Localización del infarto (Sí/No)	0,473	1,105	0,984	1,627
Función ventricular, %	0,067	1,064	0,941	1,591
Diagnóstico de infarto (Sí/No)	0,051	3,600	2,001	6,600

HP-IgG: Anticuerpos inmunoglobulina G contra *Helicobacter pylori*. TAS: Tensión arterial sistólica.

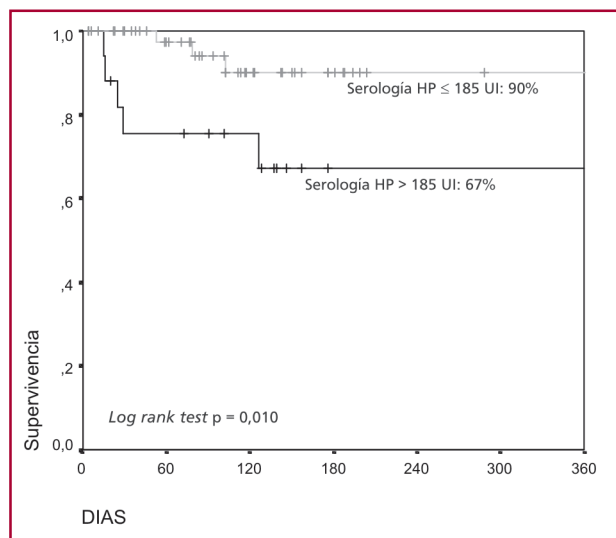


Fig. 3. Curva de supervivencia libre de eventos.

das con producción de citocinas y más frecuentemente asociadas con la presencia de úlcera péptica y con un grado más alto de inflamación gástrica. (28, 29) Aquellos con enfermedad gastrointestinal más grave expresan más citocinas, como interleucina-1, en la mucosa gástrica, así como interleucina-8. (26) En este contexto, no se han comunicado incrementos de marcadores inflamatorios sistémicos. (25) Además, la serología positiva para HP fue significativamente más alta en pacientes con enfermedad de múltiples vasos (3,46) en comparación con el grupo de enfermedad de un vaso (2,86, p = 0,030 y 2,78, p = 0,008, respectivamente). La infección por HP se consideró un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria en pacientes japoneses, especialmente entre los que no tenían historia de diabetes o tabaquismo. (30) Estos datos im-

plican que la asociación entre infección por HP y enfermedad coronaria es clínicamente relevante. (25)

La hipotensión al ingreso también fue un marcador pronóstico, al señalar que por cada descenso de 1 mm Hg en la tensión arterial incrementó el riesgo el 10%, como ocurrió con ensayos previos. (31)

En concordancia con estudios recientes, los valores elevados de creatinina en el presente trabajo fueron un potente predictor de riesgo. (32, 33) La mayoría de los estudios previos que informaban acerca de la prevalencia de la disfunción renal en los pacientes con SCA se basaban en poblaciones seleccionadas (unidad coronaria, ensayos clínicos), que en algunos casos excluían en mayor o menor medida a estos pacientes.

Supervivencia

Estudios previos mostraron asociación entre infecciones por HP y enfermedad coronaria o riesgo de eventos coronarios, especialmente en pacientes jóvenes. (34) En el presente trabajo, la tasa supervivencia libre de eventos fue del 90% en aquellos con HP-IgG ≤ 185 UI y del 67% en aquellos con serología de HP > 185 UI y, si se observan con detenimiento las curvas, puede apreciarse que ambas ya se separan inicialmente durante el alta hospitalaria, divergencia que es más acusada luego de 30 días de evolución, lo que expresa que este marcador elevado a la admisión permite seleccionar un grupo de pacientes de alto riesgo clínico.

Limitaciones

La limitación más importante es el número pequeño de pacientes. Además, el hecho de haber dosado anticuerpos HP-IgG puede reflejar sólo infecciones previas y no una infección activa. La medición de este marcador en el aire espirado y el examen histológico en la mucosa gástrica se mostraron muy eficaces para detectar infección activa por HP y no se utilizó en el presente trabajo.

Implicaciones clínicas

Este trabajo sugiere la presencia de inflamación en el marco del SCA, expresado por la presencia de anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori*. Con un punto de corte de 185 UI se identificó un grupo de pacientes de riesgo alto de eventos en el seguimiento y con menor supervivencia al año. (35, 36) En base a estos resultados, deberían diseñarse futuros registros para confirmar estos hallazgos, en los que se evalúe la prevalencia de esta infección y se jerarquice la importancia de las infecciones asociadas en pacientes hospitalizados por este síndrome a los efectos de iniciar tratamientos de erradicación para evitar infecciones subsecuentes que podrían ser responsables de episodios recurrentes. (23, 36, 37)

CONCLUSIONES

Uno de cada cuatro pacientes con síndrome coronario agudo mostró niveles elevados de HP-IgG dentro de las 24 horas de admisión. Títulos mayores de 185 UI de HP-IgG se asociaron con peor evolución a largo plazo. Futuros ensayos con terapia para erradicar este germen probablemente permitirían confirmar esta asociación.

SUMMARY

Prognostic Value of the Serological Response to *Helicobacter pylori* in Long-Term Outcomes of Acute Coronary Syndrome

Background

The serological response to *Helicobacter pylori* (HP) has been recognized as a cardiovascular risk factor. Yet, its prognostic usefulness in acute coronary syndromes (ACS) has not been extensively evaluated.

Objectives

To identify the prevalence and long-term prognosis of abnormalities in the level of IgG antibodies against HP (HP-IgG) in patients with ACS.

Material and Methods

From April 2003 to December 2003, a total of 67 consecutive patients hospitalized due to ACS (unstable angina [UA], acute myocardial infarction [AMI]) within 24 hours from symptoms onset were evaluated using a commercial immunoassay kit (Meridian Diagnostics, USA).

Results

During follow-up (12±3 months) 10 (14.6%) events were reported (death/AMI/rehospitalization due to UA). The area under the ROC curve using HP-IgG to predict events was 0.85±0.06 (95% CI, 0.74-0.96); the cut-off point of 185 IU had a sensitivity of 70% and a specificity of 82%. Patients were divided into 2 groups: group 1 (HP-IgG >185 IU, 25.4%) and group 2 (HP-IgG <185 IU). Both groups were comparable. Annual survival free from events was 67% versus 90% in groups 1 and 2, respectively (log-rank test, p=0.01). The variables identified at admission as independent predictors of events were HP-IgG >185 UI (hazard ratio [HR]=5.588;

p=0.039), hypotension (HR=1.109; p=0.035) and elevated creatinine levels (HR=1.997; p=0.019).

Conclusions

Early elevation of HP-IgG levels was present in 25% of patients with ACS and levels > 185 IU were associated with poor long-term outcomes.

Key words > Acute Coronary Syndrome - *Helicobacter pylori* - Prognosis

BIBLIOGRAFÍA

1. Epstein S. The multiple mechanisms by which infection may contribute to atherosclerosis development and course. *Circ Res* 2002;90:2-4.
2. Mach F, Sukhova GK, Michetti M, Lobby P, Michetti P. Influence of *Helicobacter pylori* infection during atherogenesis in vivo in mice. *Circ Res* 2002;90:E1-4.
3. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur Heart J* 2006;27:2323-9.
4. Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, Edger TM, Risley P, Poloniecki J, et al. Effect of treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation* 2002;106:1219-23.
5. Ridker PM. Inflammation, infection, and cardiovascular risk. How good is the clinical evidence? *Circulation* 1998;97:1671-4.
6. Choussat R, Montalescot G, Collet J, Jardel C, Ankri A, Fillet A, et al. Effect of prior exposure to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, or cytomegalovirus on the degree of inflammation and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:379-84.
7. Aceti A, Are R, Sabino G, Fenu L, Pasquazzi C, Quaranta G, et al. *Helicobacter pylori* active infection in patients with acute coronary heart disease. *J Infect* 2004;49:8-12.
8. Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999;81:245-7.
9. Camm AJ, Fox KM. *Chlamydia pneumoniae* (and other infective agents) in atherosclerosis and acute coronary syndromes. How good is the evidence? *Eur Heart J* 2000;21:1046-51.
10. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and of 18 studies infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis. *BMJ* 1998;316:1130-2.
11. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. *Circulation* 1998;98:845-50.
12. Blankenberg S, Yusuf S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? *Circulation* 2006;114:1557-60.
13. Tousoulis D, Antoniadou Ch, Koumallos N, Stefanadis C. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-33.
14. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
15. Waxman S, Fumiyuki I, Muller J. Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: novel approaches to prevention of coronary events. *Circulation* 2006;114:2390-411.
16. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease prospective study and updated meta-analysis. *BMJ* 2000;321:199-204.
17. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.

18. Ridker PM, Danesh J, Youngman L, Collins R, Stampfer MJ, Peto R. A prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and the risk for future myocardial infarction among socioeconomically similar U.S. men. *Ann Intern Med* 2001;135:184-8.
19. Strachan DP, Mendall MA, Carrington D, Butland BK, Yarnell JW, Sweetnam PM, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection to year mortality and incident ischemic heart disease in the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Circulation* 1998;98:1286-90.
20. 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;101:1647-52.
21. Sheehan J, Kearney PM, Sullivan SO, Mongan C, Kelly E, Perry IJ. Acute coronary syndrome and chronic infection in the Cork coronary care case-control study. *Heart* 2005;91:19-22.
22. Miyazaki M, Babazono A, Kadowaki K, Kato M, Takata T, Une H. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? *J Infect* 2005;52:86-91.
23. Elizalde JI, Perez Pujol S, Heras M, Sionis A, Casanovas N, Martorell N, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on platelet activation and disease recurrence in patients with acute coronary syndromes. *Helicobacter* 2004;9:681-9.
24. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of cagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* 2000;84:267-71.
25. 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;100:2326-31.
26. Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, Pola P, Silveri NG, Gasbarrini G, et al. Cross-reactivity of anti-cagA antibodies with vascular wall antigens possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis. *Circulation* 2002;106:430-4.
27. 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;147:399-403.
28. Kayo S, Ohsawa M, Ehara S, Naruko T, Ikura Y, Hai E. Oxidized low-density lipoprotein levels circulating in plasma and deposited in the tissues: Comparison between *Helicobacter pylori*-associated gastritis and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:818-25.
29. 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;97:1675-9.
30. Osawa H, Kawakami M, Fujii M, Kubo N, Iwanaka H, Yamamoto W, et al. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease in Japanese patients. *Cardiology* 2001;95:14-9.
31. Macin SM, Perna ER, Coronel ML, Kriskovich JO, Bayol PA, Franciosi VA, et al. Influence of glucose level at admission on the long term prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:1268-75.
32. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Zdoroviyak A, Yalonetsky S, Kapeliovich M, et al. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;150:330-7.
33. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-95.
34. Kinjo K, Sato H, Sato H, Shiotani I, Kurotobi T, Ohnishi Y, et al; Osaka Acute Coronary insufficiency Study (OACIS) Group. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2002;66:805-10.
35. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1814-21.
36. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319-25.
37. Chernin VV, Osadchii VA. Clinical and pathogenetic features of recurrent and acute peptic ulcer in acute coronary syndrome. *Klin Med (Mosk)* 2003;81:27-32.