

Helicobacter pylori: ¿un nuevo factor de riesgo cardiovascular?

Alejandra Martínez Torres^a y Miguel Martínez Gaensly^b

Departamento de Cardiología y Servicio de Radiodiagnóstico.

^aUniversidad de Concepción. ^bUniversidad de Chile. Chile.

En los últimos años se ha propuesto que podría existir una asociación entre el proceso aterotrombótico y la infección por ciertos microorganismos, entre éstos *Helicobacter pylori*, agente etiopatogénico de enfermedad gastroduodenal. Esto se ha basado en: a) la mayor prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* detectada en pacientes con cardiopatía coronaria, infarto agudo del miocardio o isquemia cerebrovascular; b) la asociación entre la seroprevalencia de *Helicobacter pylori* y factores de riesgo cardiovascular, como concentraciones de colesterol, triglicéridos y fibrinógeno plasmático; c) la correlación entre la seroprevalencia de *Helicobacter pylori* y marcadores de procesos inflamatorios asociados con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria o con un peor pronóstico de ella, como la proteína C reactiva, y d) estudios controvertidos que han utilizado PCR sobre la presencia de *Helicobacter pylori* en placas ateromatosas. El análisis de la evidencia científica existente hasta el momento sugiere que la infección por *Helicobacter pylori* contribuiría, de forma indirecta al desarrollo y la severidad de la enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*. Factor de riesgo cardiovascular. Cardiopatía coronaria. Enfermedad cerebrovascular. Aterosclerosis.

Helicobacter Pylori: a New Cardiovascular Risk Factor?

There is increasing evidence that certain microbial agents may have an etiopathogenic role in the development of atherothrombosis. *Helicobacter pylori*, a bacterium that causes peptic ulcer disease, has been suggested as one of the microbes involved in the development of atherothrombosis. This hypothesis is based on the following observations: a) a higher prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary artery disease, myocardial infarction, or cerebrovascular disease; b) the coincidence of *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular risk factors, such as serum cholesterol and triglyceride concentrations and plasma fibrinogen; c) *Helicobacter pylori* seropositivity correlates with acute-phase proteins associated with higher risk of coronary disease, such as C-reactive protein, and d) controversial PCR studies indicating the presence of *Helicobacter pylori* in atheromas. Analysis of the scientific evidence suggests that *Helicobacter pylori* infection could indirectly contribute to the development and severity of atherothrombosis and cardiovascular disease.

Key words: *Helicobacter pylori*. Cardiovascular risk factor. Coronary heart disease. Cerebrovascular disease. Atherosclerosis.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La principal causa de muerte en el mundo occidental son las enfermedades cardiovasculares, que en su gran mayoría corresponden a cardiopatía coronaria o enfermedad cerebrovascular, cuyo mecanismo patogénico es la aterotrombosis¹.

En los últimos años se ha propuesto la teoría de «respuesta a la lesión» como mecanismo inductor de aterotrombosis y que consiste, básicamente, en que los procesos inflamatorios e inmunológicos desencadenados por infecciones virales o bacterianas serían la causa subyacente del proceso aterotrombótico²⁻⁴. De hecho, existen evidencias científicas que avalan este hecho en relación a *Chlamydia pneumoniae*⁵, *Chlamydia TWAR*⁶ y citomegalovirus⁷ como, por ejemplo, el hallazgo por PCR y por inmunofluorescencia de *Chlamydia pneumoniae* y de *Chlamydia TWAR* en placas ateromatosas mediante PCR, inmunocitoquímica y microscopía electrónica⁵. Se ha observado una relación entre las infecciones dentales y la cardiopatía

Correspondencia: Dra. A. Martínez Torres.

Ongolmo 443, Dp. 4. Concepción. Chile.

Correo electrónico: h.pylori@usa.net

coronaria⁸, así como una correlación entre factores de riesgo cardiovascular y los marcadores de procesos inflamatorios^{9,10}. *Helicobacter pylori*, también ha sido relacionado con la génesis de la cardiopatía coronaria¹¹⁻¹³ y la enfermedad cerebrovascular¹⁴.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori es un bacilo gramnegativo y microaerófilo, es decir, requiere una atmósfera con un 5% de O₂ y un 5-10% de CO₂. Presenta una morfología heterogénea, ya que puede tomar forma helicoidal, espiral o curva, con 2-6 flagelos; sin embargo, en cultivos envejecidos tiende a presentar forma cocoide. Mide 0,5-1,0 mm de diámetro por 2,5-5,0 mm de longitud. Se caracteriza por la producción de una ureasa que, a través de la producción de amonio, crea un microambiente con un pH superior al de la mucosa gástrica que le permite sobrevivir. Su cultivo presenta algunas dificultades, ya que requiere un tiempo de incubación superior al de la mayoría de las bacterias, es decir, 5 días en vez de 24 h; además, se debe utilizar medios de cultivo enriquecidos¹⁵⁻¹⁷.

H. pylori es una bacteria de distribución mundial, con prevalencias que varían de acuerdo a las condiciones socioeconómicas de la población estudiada. Es el agente etiopatogénico de la enfermedad gastroduodenal, tanto benigna como maligna, lo que se basa principalmente en que la erradicación de la bacteria se asocia con cicatrización de úlceras pépticas, desaparición de la gastritis, disminución de las recidivas ulcerosas, mejoría de la sintomatología dispéptica y regresión del linfoma MALT de bajo grado. De hecho, ha sido clasificado como carcinógeno tipo I por la Organización Mundial de la Salud¹⁸⁻²¹. Además, *H. pylori* también ha sido aislado en la bilis y la vesícula biliar²². Además, como hemos mencionado con anterioridad, en los últimos años se ha propuesto su participación en la etiopatogenia del proceso aterotrombótico, cuyas evidencias se analizarán a continuación.

Asociación entre la infección por *H. pylori* y enfermedad cardiovascular

El estudio de la asociación de *H. pylori* con la enfermedad cardiovascular, es decir, cardiopatía coronaria y enfermedad isquémica cerebrovascular, se ha abordado mediante diferentes tipos de estudios:

Estudios epidemiológicos caso-control

Son los que presentan, por detección de anticuerpos, mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con cardiopatía coronaria¹² y también en pacientes con isquemia cerebrovascular; sin embargo, también existen análisis con resultados opuestos, como en la investigación realizada por Regnström et

al²³. Un estudio realizado por Pasceri et al¹³ reveló una mayor prevalencia de infección por cepas de *H. pylori* cagA⁺ en pacientes con cardiopatía coronaria en relación a un grupo control, mientras que la prevalencia de infección por cepas cagA⁻ no presentó diferencias entre los pacientes y el grupo control. Esto explicaría los resultados contradictorios obtenidos por otros autores.

Estudios de correlación entre la seroprevalencia de Helicobacter pylori y factores de riesgo cardiovascular

Existen factores que aumentan el riesgo de aterotrombosis, como la elevación del fibrinógeno plasmático y del factor VII de la coagulación, el aumento de la síntesis de proteína C reactiva, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. A este respecto, también existen estudios con resultados contradictorios. Niemela et al²⁴ encontraron diferencias significativas entre los valores de triglicéridos y de HDL entre sujetos seropositivos y seronegativos frente a *H. pylori*. Rengström et al²³ no observaron diferencias significativas con respecto a fibrinógeno plasmático, colesterol y triglicéridos entre los pacientes seropositivos y los seronegativos. Sin embargo, Patel et al¹⁰ hallaron una elevación significativa del fibrinógeno en los seropositivos, pero no detectaron diferencias en los valores plasmáticos de colesterol y de triglicéridos, parámetros que se elevan en algunas infecciones por gramnegativos⁷. Se ha estudiado también el factor VII de la coagulación, pero no se han detectado diferencias significativas entre los pacientes seropositivos para *H. pylori* en relación con los seronegativos^{25,26}.

Estudios de correlación entre la seroprevalencia de Helicobacter pylori y marcadores de procesos inflamatorios

Se basan en la creciente evidencia de que la inflamación desempeña un papel etiopatogénico en la aterosclerosis y en que algunos marcadores de inflamación se asocian con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria o con un peor pronóstico de ésta, como es el caso de la proteína C reactiva²⁷, el recuento de leucocitos²⁸, el fibrinógeno plasmático^{25,28}, la presencia de proteínas de shock por calor o *heat shock proteins* (hsp)²⁹. Al comparar a los pacientes seropositivos para *H. pylori* con aquellos seronegativos, Patel et al^{10,28} hallaron una elevación significativa del recuento de leucocitos; Birnie et al detectaron un aumento de hsp 60/65³⁰; y la elevación de la proteína C reactiva ha sido asociada con un peor pronóstico en pacientes con angina inestable y en pacientes con infarto del miocardio reciente²⁷. Se ha estudiado también la asociación de cardiopatía coronaria con los valores de TNF- α , otro marcador de inflamación, sin que se detectaran diferencias estadísticamente significativas²³.

Presencia de *Helicobacter pylori* en placas ateromatosas

Estos estudios han sido realizados utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar ADN de *H. pylori* en los tejidos analizados. Sin embargo, estos estudios, además de ser escasos, ya que sólo dos grupos de investigadores han presentado resultados, son contradictorios. Cunningham et al informaron de la presencia de *H. pylori* en placas ateromatosas (First European Congress of Chemotherapy), mientras que Blasi et al³¹, en un estudio efectuado en muestras quirúrgicas de aneurismas aórticos, no lograron identificar la presencia de *H. pylori* en ninguna de las 51 muestras, a pesar de que 47 de estos pacientes eran seropositivos para esta bacteria. Por otra parte, se sabe que las bacterias que presentan resistencia al suero, es decir, a la actividad lítica del complemento, sobreviven durante más tiempo en el torrente sanguíneo, lo que les permite colonizar otras zonas del organismo. Al respecto, *H. pylori* es susceptible a la actividad bactericida del suero humano, lo que se debe principalmente a la activación de la vía alterna del complemento y existe variación en la unión de las diferentes cepas a C3, lo que hace poco probable su supervivencia en el torrente sanguíneo³².

Mecanismos patogénicos

Sobre la base de las evidencias científicas existentes, se han propuesto diversos mecanismos que explicarían la asociación de la infección por *H. pylori* y la enfermedad cardiovascular.

Respuesta inflamatoria

Se produciría una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado que promovería el proceso aterogénico mediante la alteración de algunos factores de riesgo cardiovascular, como los factores de la coagulación y los lípidos, siendo de importancia la liberación de fibrinógeno, proteína C reactiva, TNF- α e interleucina 6 (IL-6), además del aumento en el recuento de leucocitos, que inducirían un estado protrombótico³³⁻³⁵. En adultos, *H. pylori* induce una inflamación crónica activa con presencia de neutrófilos, linfocitos T, linfocitos B y células plasmáticas³⁶; es decir, se produce tanto una respuesta celular como humoral. La respuesta celular específica se caracteriza por ser una respuesta montada por linfocitos T Helper 1³⁷. Esto se asocia a un aumento en la liberación de citocinas, especialmente IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α e interferón γ ²⁶. La capacidad de inducir citocinas difiere entre las cepas de *H. pylori*, observándose que las cepas cagA⁺ inducen la liberación más intensa y de una mayor variedad de citocinas³⁸. Por otra parte, también se ha observado que extractos solubles de *H. pylori* promueven la

agregación plaquetaria en la microcirculación de la mucosa gástrica³⁹.

Modificación de los lípidos sanguíneos

La infección por *H. pylori* induciría una elevación del colesterol y triglicéridos con disminución de las HDL^{7,24}, contribuyendo al desarrollo de dislipidemia, conocido factor de riesgo cardiovascular.

Formación de oxidantes

Algunos autores proponen que la formación de oxidantes también sería importante, ya que se ha observado que los antioxidantes disminuyen en los pacientes con *H. pylori*, lo cual podría ocasionar peroxidación lipídica y, por este mecanismo, aterogénesis, ya que la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es uno de los pasos fundamentales en el proceso aterogénico⁷.

Reactividad cruzada con anticuerpos anti-heat shock proteins (hsp)

Otra teoría propuesta es la de anticuerpos anti-hsp con reactividad cruzada, ya que *H. pylori* produce hsp de 60 kDa que tienen un alto grado de homología de secuencia con las hsp de 60 kDa humanas expresadas por el endotelio³⁰.

Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia constituye un nuevo factor de riesgo cardiovascular, pues se ha observado que la elevación de los valores de homocisteína se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular^{40,41}. Al respecto, en los pacientes con gastritis crónica, generalmente ocasionada por la infección con *H. pylori*, puede producirse disminución de la absorción de vitamina B₁₂ y folato, lo que ocasiona una hiperhomocisteinemia secundaria⁴².

Nivel socioeconómico

Existen estudios que demuestran una mayor prevalencia de cardiopatía coronaria y acontecimientos cardiovasculares en estratos socioeconómicos bajos⁴³. En relación a esto, se ha propuesto que la infección por *H. pylori* sólo sería un marcador de nivel socioeconómico, ya que éste es menor en los pacientes infectados que en los no infectados, similar a lo observado al comparar cardiopatas y no cardiopatas⁴⁴.

En resumen, en los últimos años se ha encontrado una relación etiopatogénica entre diversas enfermedades crónicas e infecciones por microorganismos, ya sea por mecanismos patogénicos directos o a través de la respuesta inmunitaria del huésped contra el micro-

organismo. *H. pylori*, debido a su amplia distribución en la población mundial y a la alta incidencia de enfermedad gastroduodenal, constituye uno de los más importantes microorganismos asociados con afecciones previamente consideradas de etiología no infecciosa. Con respecto a la asociación de esta bacteria con la cardiopatía coronaria, la evidencia científica existente sugiere que la infección por *H. pylori* contribuiría a la génesis, desarrollo y severidad de la enfermedad cardiovascular, siendo poco probable que la desencadene por sí sola. En última instancia, será el balance entre los factores favorecedores de enfermedad cardiovascular y los factores protectores lo que determinará la evolución de cada sujeto en particular; pero, tal vez, en el futuro debamos considerar efectuar un tratamiento de erradicación de *H. pylori* en el grupo de pacientes de mayor riesgo cardiovascular, así como actualmente se les indica reducir el peso, disminuir el consumo de grasas y dejar de fumar, entre otros.

AGRADECIMIENTO

Al Prof. Jorge Roa, del Departamento de Fisiología, Universidad de Concepción, Chile, por su permanente apoyo y estímulo durante la redacción del manuscrito.

A los Laboratorios Andrómaco por su colaboración a través del Proyecto Apertus 2000.

A los Laboratorios Recalcine por su ayuda en la recopilación de referencias bibliográficas no disponibles en Chile.

BIBLIOGRAFÍA

- Instituto Nacional de Estadística, Anuario de Demografía 1998. Servicio de Registro Civil e Identificación, Ministerio de Salud, Santiago, Chile, 1998.
- González M, Rojas N, Durán D, Schade A, Campos R, Milos C. Respuesta inmune contra lipoproteínas de baja densidad modificadas en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. *Rev Med Chil* 1997;125:879-85.
- Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenze Muggeo M, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation* 2001;103:1064-70.
- Wood D. Established and emerging cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 2001;141:49-57.
- Kuo C, Shor A, Campbell L, Fukushi H, Patton D, Grayston T. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis* 1993;167:841-9.
- Saikku P, Mattila K, Nieminen M, Huttunen J, Leinonen M, Ekmann M, et al. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR; with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;8:983-5.
- Ellis R. Infection and coronary heart disease. *J Med Microbiol* 1997;46:535-9.
- Mattila K, Nieminen M, Valtonen V, Rasi V, Kesäniemi A, Syrjälä S, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-81.
- Kol A, Bourcier T, Lichtman A, Libby P. Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. *J Clin Invest* 1999;103:571-7.
- Patel P, Mendall M, Carrington D, Strachan D, Leatham E, Molineaux N, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995;311:711-4.
- de Luis D, Lahera M, Cantón R, Boixeda D, San Román A, Aller R, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21:1129-201.
- Mendall M, Goggin P, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-9.
- Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo R, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998;97:1675-9.
- Markus H, Mendall M. *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:104-7.
- Goodwin C, Worsley B. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:5-19.
- Holt J, Krieg N, Sneath P, Staley J, Williams S. Group 2 Aerobic/Microaerophilic, motile, helical/vibroid Gram-negative bacteria. En: Holt J, editor. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. Baltimore: Williams and Wilkins editors, 1994; p. 42-3.
- Mobley H, Cortesía M, Rosenthal L, Jones B. Characterization of urease from *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1988;26:831-6.
- van der Hulst R, Tytgat G. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Scan J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 220):10-18.
- Foreman D, Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:359-62.
- Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
- Segal E, Chad J, Lo J, Falkow S, Tompkins L. Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14559-64.
- Fox J, Dewhirst F, Shen Z, Feng Y, Taylor N, Paster B, et al. I. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998;114:755-63.
- Regnström J, Jovinge S, Bavenholm P, Ericson C, 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 Int Med* 1998;243:109-13.
- Niemelä S, Karttunen T, Korhonen T, Läärä E, Karttunen R, Ikkäheimo M, et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996;75:573-5.
- Patel P, Carrington D, Strachan D, Leatham E, Goggin P, Northfield T, et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1634-5.
- Ossei-Gerning N, Moayyedi P, Smith S, Bauholtz D, Wilson J, Axon A, et al. *Helicobacter pylori* infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. *Cardiovasc Res* 1997;35:120-4.
- Liuzzo G, Biasucci L, Gallimore R, Grillo R, Rebuzzi A, Pepys M, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
- Yarnell J, Baker I, Sweetnam P, Bainton D, O'Brien J, Whitehead P, et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 1991;83:836-44.
- Xu Q, Willeit J, Marosi M, Kleindienst R, Oberhollenzar F, Kiechl S, et al. Association of serum antibodies to heat-shock

- protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 1993;341:255-9.
30. Birnie D, Holme R, McKay I, Hood S, McColl K, Hillis W. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* 1998;19:387-94.
 31. Blasi F, Denti F, Erba M, Cosentini R, Raccanelli R, Rinaldi A, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol* 1996;34:2766-9.
 32. González-Valencia G, Pérez-Pérez G, Washburn R, Blaser M. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the bactericidal activity of human serum. *Helicobacter* 1996;1:28-33.
 33. Crabtree J, Shallcross T, Heatley R, Wyatt J. Mucosal tumour necrosis factor α and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991;32:1473-7.
 34. Fong I, Chiu B, Viira E, Fong M, Jang D, Mahony J. Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol* 1997;35:48-52.
 35. Mendall M, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan D, et al. Relation of serum cytokine concentration to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273-7.
 36. Ernst P, Crowe S, Reyes V. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? The inflammatory response. *Gastroenterology* 1997;113:S35-42.
 37. Bamford K, Fan X, Crowe S, Leary J, Gourley W, Luthra G, et al. Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype. *Gastroenterology* 1998;114:482-92.
 38. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Kashima K, Imanishi J. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by *cagA* gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut* 1997;41:442-51.
 39. Kalia N, Jacob S, Brown N, Reed M, Morton D, Bardhan K. Studies on the gastric mucosal microcirculation. 2. *Helicobacter pylori* water soluble extracts induce platelet aggregation in the gastric mucosal microcirculation *in vivo*. *Gut* 1997;41:748-52.
 40. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
 41. Bunout B, Petermann M, de la Maza P, Kauffmann R, Suazo M, Hirsch S. Niveles de homocisteína en adultos sanos chilenos. *Rev Med Chil* 1998;126:905-10.
 42. Markle H. Coronary artery disease associated with *Helicobacter pylori* infection is at least partially due to inadequate folate status. *Med Hypotheses* 1997;49:289-92.
 43. Nilsson P, Möller L, Östergren P. Social class and cardiovascular disease - an update. *Scand J Soc Med* 1995;23:3-8.
 44. Mendall M, Goggin P, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992;339:896-7.