

Prevalencia de anticuerpos anti-VacA y anti-CagA en pacientes con dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con úlcera péptica y neoplasia en población del Hospital General de Mexicali

José Manuel Avendaño Reyes,* Miguel Bernardo Romero, ** María Elena Marín Fragoso,***
Marco Souza Vázquez,**** Héctor Acosta Valle,¹ Hiram Jaramillo Ramírez **

RESUMEN

Antecedentes: la existencia de anticuerpos anti-CagA y anti-VacA en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y dispepsia se ha correlacionado con neoplasia o enfermedad ulcerosa péptica.

Objetivo: determinar la prevalencia de anticuerpos anti-CagA y anti-VacA en pacientes con dispepsia, úlcera o neoplasia.

Material y método: estudio observacional, transversal y comparativo efectuado en pacientes de la consulta externa y hospitalización de Medicina Interna del Hospital General de Mexicali con dispepsia para procedimiento endoscópico. Se midieron los anticuerpos anti-CagA y anti-VacA en pacientes a quienes se realizó endoscopia del tubo digestivo alto y se correlacionó con enfermedad ulcerosa péptica y neoplasia. Se determinaron, la media y desviación estándar de los valores de IgG contra CagA y VacA y se compararon los grupos con pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo con la distribución normal de las poblaciones.

Resultados: se incluyeron 41 pacientes con dispepsia y clo-test positivo. Tres pacientes resultaron con anti-VacA positivo y uno con anti-CagA positivo. Ninguno de los pacientes con títulos positivos de anticuerpos tuvo lesiones endoscópicas de enfermedad ulcerosa o neoplasia.

Conclusión: la probabilidad de tener úlcera gástrica, duodenal o neoplasia con títulos positivos de anticuerpos contra las proteínas VacA y CagA del *Helicobacter pylori* en la población atendida en el Hospital General de Mexicali por dispepsia es prácticamente nula.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, anti-VacA, anti-CagA, úlcera duodenal, úlcera gástrica.

ABSTRACT

Background: the correlation between the presence of anti-CagA antibodies and anti-VacA antibodies in patients with *Helicobacter pylori* and dyspepsia, neoplasia or peptic ulcer disease. We studied the prevalence of antibodies for anti-CagA and anti-VacA in patients with dyspepsia and the presence of peptic ulcer or neoplasia

Material and methods: Patients with dyspepsia from hospitalization and outpatient care of the Mexicali General Hospital where included for the realization of upper endoscopic study. Levels of anti-CagA and VacA were measured, and it was correlated with the presence of neoplasia or peptic ulcer disease. We calculated mean and SD for the levels of IgG against CagA and VacA, parametric and non parametric tests were done to compare groups, according to the normal distribution of the population.

RESULTS: A total of 41 patients with dyspepsia and clo-test positive were included. Three patients had a positive anti-VacA protein, and one positive for CagA. None of the patients with positive antibodies had endoscopic peptic ulcer disease or neoplasia.

Conclusion: The possibility of having a gastric, duodenal ulcer or neoplasia with positive antibodies against the VacA and CagA protein for *Helicobacter pylori*, in the population with dyspepsia in Mexicali General Hospital is practically null.

Key words: *Helicobacter pylori*, Anti-VacA, Anti-CagA, Duodenal Ulcer, Gastric Ulcer.

* Jefe del servicio de endoscopia.

** Médico internista.

*** Médico residente de Medicina Interna.

**** Médico patólogo.

Hospital General de Mexicali, BC. México.

¹ Laboratorio de bioquímica de la Facultad de Medicina Mexicali, UABC.

Recibido: 5 de enero de 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Avendaño-Reyes JM, Bernardo-Romero M, Marín-Fragoso ME, Souza-Vázquez M, Acosta-Valle H, Jaramillo-Ramírez H. Prevalencia de anticuerpos anti-VacA y anti-CagA en pacientes con dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con úlcera péptica y neoplasia en población del Hospital General de Mexicali. Med Int Mex 2011;27(4):327-332.

Correspondencia: Dr. Hiram Javier Jaramillo Ramírez. Calle del Hospital sin número, Centro Cívico. Mexicali 21000, Baja California. México. Correo electrónico: hiramjaramillo@yahoo.com.mx

Desde su descripción original por Warren y Marshall, en 1983, *Helicobacter pylori* sigue siendo motivo de controversia en la bibliografía internacional, en lo que respecta a su patogenia en gastritis, enfermedad ácido-péptica y malignidad gástrica. La colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* origina la infección bacteriana más frecuente en el mundo, que es la principal causa de enfermedades gastrointestinales en humanos.¹

La infección por *Helicobacter pylori* es más común en los países en vías de desarrollo; sin embargo, los pacientes con esta infección no suelen manifestar condiciones clínicamente significativas, como la úlcera péptica.² Esto ha promovido la investigación del papel de las condiciones de la bacteria y del hospedero que favorezcan el desarrollo de condiciones clínicas.³ Esta bacteria gramnegativa se vincula con las causas de la úlcera duodenal y gástrica, maltoma y adenocarcinoma gástrico. Las investigaciones recientes han revelado que *Helicobacter pylori* tiene un “islote” de genes que intervienen en la patogénesis del daño a la mucosa gástrica. En ese islote de 27 genes se encuentra el gen CagA, que codifica la proteína A del gen asociado con la citotoxicidad o CagA. Aunque se desconoce la función exacta de esta proteína, en la actualidad se utiliza como un marcador de virulencia. En otro locus se encuentra el gen VacA, que expresa el producto A del gen asociado con la vacuolización de células del epitelio gástrico.^{4,5}

La coexistencia de estos genes de *H. pylori* se ha asociado con incremento de la enfermedad ácido péptica, aunque con resultados discordantes entre estudios. En Europa se ha identificado mayor seroprevalencia de CagA en pacientes con úlcera gastroduodenal, que en los que padecen dispepsia no ulcerosa.^{6,7} En estudios realizados en países de Asia no han encontrado diferencias en la prevalencia de anti-CagA entre este grupo de pacientes.⁸

En un estudio previo, realizado en el Noreste de México se observó que los pacientes con *H. pylori* CagA+ éste se relacionaba con mayor frecuencia con enfermedad ulcerosa péptica que los pacientes infectados con CagA- (77.8 vs 43.2%).¹¹

Helicobacter pylori es una bacteria de forma espiral, que se encuentra en la capa mucosa o adherida al epitelio de la mucosa gástrica. Los estudios serológicos retrospectivos y prospectivos han demostrado que la incidencia de *Helicobacter pylori* aumenta con la edad. En los países industrializados se detecta poco en individuos menores de

20 años de edad, mientras que en las naciones en vías de desarrollo la incidencia en niños de diez años es superior a 50%, situación que se correlaciona con la incidencia del microorganismo infectante y malas condiciones sanitarias. *Helicobacter pylori* se transmite por vía oral o fecal-oral y se ha demostrado una alta incidencia de la infección en los padres de niños sintomáticos, en comparación con los padres de niños serológicamente negativos que sugiere, altamente, la transmisión intrafamiliar.²⁰

El único huésped de *Helicobacter pylori* es el hombre y, si bien se ha encontrado en otros mamíferos, sólo en los monos rhesus se ha asociado la gastritis. Desconcierta encontrar *Helicobacter pylori* en individuos sanos. La incidencia alcanza valores de 40%; sin embargo, a pesar de que no existan síntomas menos de 5% de esas personas tienen histología normal.²⁰

Helicobacter pylori causa más de 90% de las úlceras duodenales y más de 80% de las úlceras gástricas.^{16, 17} Antes de 1982, cuando se descubrió esta bacteria, algunos alimentos, la acidez gástrica y el estilo de vida se consideraban las causas principales de la enfermedad ulcerosa péptica. Antes, los pacientes requerían, a largo plazo, dosis altas de medicamentos para reducir los síntomas dispépticos y el daño a la mucosa gástrica como consecuencia de la acidez. Esos fármacos, como los bloqueadores H₂, no generaban una oportunidad para la curación permanente. Ahora se sabe que la mayor parte de esas lesiones son causadas por *Helicobacter pylori*. Los regímenes antibióticos apropiados pueden erradicar la infección con éxito en la mayoría de los pacientes, con desaparición completa de la inflamación de la mucosa y una oportunidad mínima para la recurrencia de las úlceras.^{17,18}

El papel de *Helicobacter pylori* en la aparición de neoplasias gástricas va en evidente aumento ya que esta bacteria se encuentra en 60% de los pacientes con carcinomas gástricos.¹⁷ Existen estudios que han mostrado asociación entre infección a largo plazo por *Helicobacter pylori* y el desarrollo de cáncer gástrico. En la actualidad, se sabe que quizá *Helicobacter pylori* contribuye a estas dos condiciones y está casi comprobado que es un factor de riesgo para linfoma gástrico.^{18,19,20}

El cáncer gástrico es el segundo cáncer más frecuente en el mundo, después del cáncer de pulmón. Aunque el número absoluto de estos casos aumenta cada año, sus tasas de incidencia han disminuido en forma constante en casi todo el mundo, durante las últimas décadas, por causas

aún desconocidas, pero quizá asociadas con la mejoría en la dieta, la conservación de los alimentos (refrigeración) y la disminución de la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*. La intervención de estos factores y quizá el suplemento con micronutrientes vitamínicos, son las mayores expectativas para prevenir el cáncer gástrico en el futuro.²¹

Toro Rueda y su grupo demostraron que la detección de anticuerpos contra las proteínas VacA y CagA de *Helicobacter pylori*, consumo de alcohol y tabaco, sexo masculino son factores asociados con la aparición de úlcera péptica. En el análisis multivariado se demostró que el sexo masculino y los anticuerpos son factores independientes para úlcera.²²

En un estudio realizado en Atenas se observó que la sensibilidad de un resultado serológico positivo para CagA en la detección de úlcera es de 94.4%, con especificidad de 85.9%, con un valor predictivo positivo de 79.1% y valor predictivo negativo de 96.5%.⁹

En México hay información sobre el tema. Bosques Padilla y sus colaboradores realizaron endoscopias en 261 pacientes con dispepsia, sin antecedentes de haber ingerido inhibidores de bomba de protones, antibióticos o ambos. Los autores confirmaron la correlación entre títulos positivos de anti-CagA, exclusivamente y la úlcera péptica o displasia-neoplasia. La seroprevalencia es de 50.8% comparada con estudios previos que reportan seroprevalencia de 67.8%, sin correlación entre títulos positivos de anti-CagA y cáncer gástrico.¹⁴

En este estudio se evaluó la prevalencia de anticuerpos anti-CagA y anti-VacA en pacientes con dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* y se determinó su asociación con úlcera gástrica, úlcera duodenal y neoplasia.

MATERIAL Y METODO

Estudio observacional, transversal y comparativo efectuado en pacientes de la consulta externa y hospitalización de Medicina Interna del Hospital General de Mexicali con dispepsia para procedimiento endoscópico. Los resultados de pacientes con dispepsia funcional y orgánica se reportan en proporciones o porcentajes. La comparación entre los grupos de pacientes con dispepsia funcional y orgánica se realizará mediante la prueba de la ji al cuadrado o prueba de Fisher, según corresponda. Se calcularon las medias y desviación estándar de los valores de IgG contra CagA y

VacA y se estableció la comparación de los grupos con pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo con la distribución normal de las poblaciones.

La dispepsia es cualquier dolor o molestia localizada en la parte central del abdomen superior y que puede estar asociado a una sensación de plenitud, saciedad precoz, distensión, eructos, náuseas y vómitos. El dolor de los hipocondrios (derecho o izquierdo) no se considera característico de la dispepsia.

De acuerdo con los criterios de Roma III para establecer el diagnóstico de dispepsia debe cumplirse lo siguiente:

1. Síntomas con duración mínima de seis meses, previo al diagnóstico, y permanecer durante tres meses.
2. Dispepsia persistente o recurrente.
3. Ausencia de enfermedades orgánicas (debe incluirse la realización de una endoscopia digestiva alta) que puedan explicar los síntomas.
4. Sin evidencia de que la dispepsia se alivia con la defecación o se asocia con cambios en la frecuencia o consistencia de las evacuaciones (para diferenciarla del síndrome del intestino irritable).

En los pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica crónica no debe establecerse el diagnóstico de dispepsia funcional.

Obtener el consentimiento informado (Anexo I). Debe tomarse una muestra de sangre al momento de obtener una vía periférica, antes del procedimiento endoscópico.

Como premedicación de los procedimientos se indicará midazolam a dosis respuesta y xilocaína tópica en aerosol. Para los procedimientos se utiliza un endoscopio Evis Olympus GIF Type 130 con la fuente de luz Evis Olympus CLV-U20, un procesador de imagen Evis Olympus CV-100 y una pinza de biopsia Wilson-Cook GBF-2.5-160-5.

Hallazgos endoscópicos

Se definió como úlcera a la lesión excavada, mayor de 5 mm de diámetro, bordes definidos y cráter cubierto por fibrina de color blanco. La erosión se identificó como una lesión menor de 5 mm de diámetro, excavada o no, cubierta por fibrina. Se reportó gastritis no erosiva cuando se observaron lesiones eritematosas de 1 a 3 mm de diámetro, sin fibrina, ubicadas en el estómago.

Se colectaron dos biopsias de antro y 2 de del fundus. Para determinar *Helicobacter pylori* se analizaron me-

diante CLO-test de Kimberly-Clark y se consideraron positivas con el cambio de color del gel a un tono no amarillo, por ejemplo: rojo, rosado, fucsia o naranja oscuro. La prueba se consideró negativa cuando tuvo color amarillo en el gel 24 horas después. Otro método de detección *in vitro* de *Helicobacter pylori* fue Azutim Hp, que se consideró positivo cuando la coloración del líquido cambió a verde, azul y negativo con color naranja o amarillo. A las biopsias de antro y fundus de los pacientes con resultados positivos en CLO-test y en Azutim Hp, se les hizo estudio histopatológico en el Departamento de Patología de nuestro hospital. Ante la duda diagnóstica se tiñeron con hematoxilina-eosina y tinciones especiales (Warthin-Starry), según la opinión del patólogo. La evaluación histológica del epitelio gástrico consideró los parámetros recomendados por el Sistema de Sydney.

La determinación de anticuerpos contra *H pylori* (anti-VacA y anti-CagA) se efectuó en el laboratorio de bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California. La detección de IgG para *H pylori* por ELISA en suero de los pacientes mediante se realizó con el equipo de exámenes de Bio Check, Inc.

El procedimiento de lectura se efectuó por densidad óptica. La interpretación se dio de la siguiente manera:

Negativo = menos de 0.90

Ambiguo = 0.91 a 0.99

Positivo = mayor de 1.00

Todas las muestras se realizaron por duplicado. También se obtuvieron 12 muestras control de pacientes con síntomas de dispepsia y que resultaran Clo-test negativo.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con dispepsia referidos de la consulta externa para endoscopia, con o sin síntomas de alarma.
2. Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna con síntomas de alarma y con antecedentes de dispepsia.
3. Clo-test positivo en la biopsia gástrica durante la endoscopia.
4. Positivos para *Helicobacter pylori* en un estudio histopatológico.
5. Consentimiento para la muestra de sangre.
6. Adultos mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

1. Antecedentes de gastrectomía parcial.
2. Embarazo.
3. Pacientes que hubieran recibido inhibidor de bomba de protones en los últimos dos meses previos al estudio endoscópico.
4. Pacientes con Clo-Test negativo en el momento de la endoscopia.
5. Pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento con antibióticos.
6. Pacientes que hubieran recibido tratamiento para erradicación de *Helicobacter pylori*.
7. Pacientes con antecedentes de úlcera péptica y cáncer gástrico.
8. Pacientes que no den consentimiento informado.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no acepten la toma de muestra de sangre para estudio.
2. Pacientes que resulten con histología negativa para *Helicobacter pylori*.

RESULTADOS

Se incluyeron 41 pacientes con dispepsia y Clo-test positivo. Los límites de edad estuvieron entre 21 y 81 años. El 68.3% (28) correspondió a pacientes de sexo femenino. En 8 pacientes (19.5%) el procedimiento endoscópico resultó normal; en tres con úlcera duodenal (7.3%) y en cuatro con úlcera gástrica, de los que uno estaba complicado con estenosis pilórica (9.7% del total de pacientes); 21 (51%) resultaron con algún tipo de gastritis (erosiva o no erosiva); los cinco pacientes restantes tuvieron hallazgos endoscópicos compatibles con hernia hiatal, várices esofágicas y hemorragias subepiteliales. Se perdieron los datos de una paciente.

En cuanto a la correlación entre concentraciones de anticuerpos anti-CagA y anti-VacA, hallazgos endoscópicos normales, úlcera gástrica, duodenal o neoplasia se obtuvo lo siguiente:

- a) En tres pacientes se reportó VacA positivo sin hallazgos endoscópicos de úlcera o neoplasia. El reporte de endoscopia confirmó que se trataba de gastritis no erosiva.
- b) Se reportó en 1 paciente CagA positivo sin hallazgos endoscópicos de úlcera o neoplasia. El reporte de endoscopia confirmó gastritis no erosiva.

- c) El promedio de concentraciones de anti-CagA en pacientes con endoscopia normal fue de 0.207 ± 0.20 (reportado negativo).
- d) El promedio de concentraciones anti-VacA en pacientes con endoscopia normal fue de 0.198 ± 0.14 (negativo).
- e) El promedio de concentraciones de anti-CagA en los tres pacientes con úlcera duodenal fue de 0.228 y de 0.252 en los cuatro pacientes con úlcera gástrica.
- f) El promedio de concentraciones de anti-VacA en los tres pacientes con úlcera duodenal fue de 0.133 y de 0.331 en los cuatro pacientes con úlcera gástrica.
- g) Al comparar el promedio entre grupos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.24$ [VacA normal y úlcera duodenal]; $p=0.12$ [VacA normal y úlcera gástrica]; $p=0.43$ [CagA normal y úlcera duodenal]; $p=0.34$ [CagA normal y úlcera gástrica]).

En cuanto a la correlación entre concentraciones de anticuerpos anti-CagA y anti-VacA y hallazgos histopatológicos de úlcera gástrica, duodenal o neoplasia se obtuvo lo siguiente:

- a) En los tres pacientes con resultado positivo de títulos anti-VacA y endoscopia sin úlcera o neoplasia, se reportaron como hallazgos histopatológicos gastritis crónica, en dos de ellos actividad moderada de *Helicobacter pylori* sin metaplasia según el sistema de Sydney.
- b) En un paciente se reportó CagA positivo sin evidencia endoscópica de úlcera o neoplasia; el hallazgo histopatológico fue de gastritis crónica y actividad leve de *Helicobacter pylori* sin metaplasia, según el sistema de Sydney.

CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que la probabilidad de tener úlcera gástrica, duodenal o neoplasia con títulos positivos de anticuerpos contra las proteínas VacA y CagA de *Helicobacter pylori* en la población atendida en el Hospital General de Mexicali por dispepsia no estudiada es prácticamente nula. Es importante recalcar que existen limitantes, una de ellas es el número de pacientes incluidos; sin embargo, la explicación de esto se encuentra en los criterios de inclusión. La mayoría de los pacientes que acude al

servicio de Endoscopia del Hospital General de Mexicali, lo hace después de recibir tratamiento con inhibidores de bomba de protones como parte de automedicación o de tratamientos formales prescritos por un médico. Al ser esto un criterio de exclusión, el número de participantes se reduce. El segundo obstáculo para incluir a los pacientes en el estudio fue un resultado positivo en la prueba rápida de *Helicobacter pylori* (Clo-test o Azutim Hp) y, por último, el consentimiento del paciente para participar en el estudio.

A pesar de estas limitantes, vale la pena señalar que el resultado del estudio debe ser considerado puesto que se trata de pacientes en los que se depuraron los factores que pudieron confundir o manipular los resultados y, por ende, las conclusiones. Sin duda alguna, se requiere una población mayor de estudio para demostrar si existe correlación entre dispepsia, títulos positivos de anticuerpos VacA y/o CagA y hallazgos endoscópicos de úlcera o neoplasia.

REFERENCIAS

1. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al.. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:5791-5795.
2. Ender Serin, Uður Yilmaz, Ganiye Künefecı, Birol Özer, et al. Serum positive cagA in patients with non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer disease from two centers in different regions of Turkey. *World J Gastroenterol* 2003;9(4):833-835.
3. Go MF. What are the host factors that place an individual at risk for *Helicobacter pylori*-associated disease? *Gastroenterology* 1997; 113(Suppl 6): S15-S20.
4. Cover TL, et al. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. *J Biol Chem* 1994; 269:10566-10573.
5. Dixon M and the participants in the international workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *American Journal of Surgical Pathology* 1996;20(10):1161-1181.
6. Warburton VJ, Everett S, Mapstone NP, Axon AT, et al. Clinical and histological associations of cagA and vacA genotypes in *Helicobacter pylori* gastritis. *J Clin Pathol* 1998; 51:55-56.
7. Jenks PJ, Megraud F, Labigne A. Clinical outcome after infection with *Helicobacter pylori* does not appear to be reliably predicted by the presence of any of the genes of the cag pathogenicity island. *Gut* 1998; 43:752-758.
8. Yang JC, Wang TH, Wang HJ, Kuo CH, et al. Genetic analysis of the cytotoxin-associated gene and the vacuolating toxin gene in *Helicobacter pylori* strains isolated from Taiwanese patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1316-1321.
9. Ender Serin, Uður Yilmaz, et al. Serum positive CagA in patients with non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer disease from two centers in different regions of Turkey. *World J Gastroenterol* 2003; 9(4):833-835.

10. Bloom BS. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1995;123:260-268.
11. Bosques-Padilla FJ, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* Prevalence in Symptomatic Patients in Northeastern Mexico with the Rest of the Country: Its Association with Gastrointestinal Disease. *Archives of Medical Research* 2003;34:60-63.
12. Graham D, Lew G, Klein P, Evans D, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Int. Med* 1992;116:105-108.
13. Graham DY. Evolution of concepts regarding *Helicobacter pylori*: from a cause of gastritis to a public health problem [Editorial]. *Am J Gastroenterol* 1994;89:469-472.
14. Lamarque D, Gilbert T, Roudot-Thoraval F, Deforges L, et al. Seroprevalence of eight *Helicobacter pylori* antigens among 182 patients with peptic ulcer, MALT gastric lymphoma or non-ulcer dyspepsia. Higher rate of seroreactivity against CagA and 35-kDa antigens in patients with peptic ulcer originating from Europe and Africa. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1999;11(7):721-726.
15. Manjunath SM, Desai ND, Alejandro J, Patil S, et al. Can anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies be used to select patients with dyspepsia for gastroscopy? 2006 Jul-Sep; 27(3):122-6.
16. Marshall BJ, Warren JR Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311-4.
17. NIH Consensus Conference Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease.
18. Theodore Rokkas, et al. Serologic detection of CagA positive *Helicobacter pylori* strains predicts the presence of peptic ulcer in young dyspeptic patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:511-5.
19. Toro Rueda C, Garcia-Samaniego J, Casado Fariñas I, Rubio Alonso M, Baquero Mochales M. Clinical importance of the CagA and VacA proteins and of the host factors in the development of peptic ulcer in patients infected by *Helicobacter pylori*. 2003 Sep; 203(9):430-3
20. Tummuru MKR et al. *Infect Immun* 1993; 61:1799-809. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production.
21. Yusuf Erzin, Sibel Altun et al. *World J Gastroenterol* 2006 November 14; 12(42): 6869-6873. Analysis of serum antibody profile against H pylori VacA and CagA antigens in Turkish patients with duodenal ulcer