

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

UTILIDAD Y APLICACION CLINICA DE LAS PRUEBAS DE
EXCRECION PULMONAR DE $^{14}CO_2$ EN LAS ENFERMEDADES
DEL APARATO DIGESTIVO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN GASTROENTEROLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION 'SALVADOR ZUBIRAN'

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ

*No Bto
Luis Escobar*

1983

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UTILIDAD Y APLICACION CLINICA DE LA EXCRECION PULMONAR DE $^{14}\text{CO}_2$ EN ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

INTRODUCCION

Charles Dodds demostró en 1920 que la excreción pulmonar-- de bióxido de carbono aumentaba después de la ingestión de los alimentos y que la producción de CO_2 era diferente en algunos enfermos con padecimientos del tracto digestivo (1,2). Este es el principio en el cual se basan las nuevas pruebas de función respiratoria utilizando - sustancias radioactivas marcadas con ^{14}C determinado en el aire es--pirado la cantidad de $^{14}\text{CO}_2$,

GENERALIDADES

La presencia de $^{14}\text{CO}_2$ en el aire espirado después de la administración de compuestos marcados con ^{14}C indica que el metabolismo de dicha substancia ha ocurrido. Cuando el paso limitante en dicho -- metabolismo es la absorción de la substancia radioactiva, la cuantificación de $^{14}\text{CO}_2$ en aire espirado después de la administración oral -- de una substancia marcada con ^{14}C dará información sobre la capacidad de absorción del tybo digestivo. En la misma forma, si el compuesto - marcado es metabolizado unicamente por bacterias, la determinación de $^{14}\text{CO}_2$ informará sobre la exposición de dicha substancia a enzimas bacterianas. Finalmente, si el paso limitante se encuentra en hígado, como

es el caso de la aminopirina marcada, la excreción pulmonar de $^{14}C^{O_2}$ después de su administración oral o parenteral, cuantificará directamente la capacidad funcional del hígado, pudiendo además reflejar la integridad del organito donde se realiza dicho metabolismo en este caso los microsomas hepáticos (3). Así, es posible evaluar de manera semicuantitativa tanto la absorción como el metabolismo de sustancias marcadas con ^{14}C y aplicarse en el diagnóstico de diversas enfermedades del aparato digestivo. El siguiente trabajo tiene por objeto informar nuestra experiencia con la utilización de la prueba de aminopirina en diferentes hepatopatías y colilglicina marcada en sujetos con diarrea crónica, malabsorción intestinal y esteatorrea.

La utilización de las pruebas respiratorias en Gastroenterología incluyen además, la evaluación y estudio de la esteatorrea, - en este caso, el principio básico es la administración oral de un triglicérido marcado con ^{14}C , el cual, para su absorción, requiere de la hidrólisis de enzimas pancreáticas. La recuperación de $^{14}C^{O_2}$ en el aire espirado después de la administración de trioleina marcada con ^{14}C proporciona información acerca de la capacidad digestiva de las enzimas pancreáticas y de la absorción de grasas a nivel intestinal, además de la trioleina marcada, se han utilizado diversos triglicéridos de cadena larga como ác. palmítico-tripalmitina y gliceriltripalmitato,

Es posible estudiar también, la absorción de carbohidratos mediante métodos radioactivos, baste recordar que la fermentación de los azúcares se lleva a cabo en el colon por acción de enzimas bacterianas. La recuperación de $^{14}C^{O_2}$ marcado después de la administración

de un azúcar marcado indicará que éste compuesto ha alcanzado el colon y ha sido fermentado por enzimas bacterianas sugiriendo --- con ello una absorción inadecuada, este método se aplica, por ejemplo, en casos de intolerancia a la lactosa (6-7).

Podemos concluir pues, que en el momento actual las pruebas de función respiratoria se aplican en Gastroenterología en 3 campos principales:

- 1.- El estudio de las esteatorreas y mala absorción intestinal.
- 2.- El estudio de la circulación enterohepática de sales biliares.
- 3.- Como nueva prueba de funcionamiento hepático.

METODO

Los lineamientos generales de las pruebas de función respiratoria utilizando compuestos radioactivos son los mismos. Después de una noche de ayuno los enfermos reciben una dosis oral de 2.5 microcuries de $^{14}\text{-C}$ Amonopirina o Colilglicina marcada en una solución de Etanol al 10%. Las muestras de aire espirado se toman 2,4 y 6 horas después de la administración de la dosis del compuesto radioactivo. El aire espirado se colecta en un vial de centelleo que contiene 1.5 ml. de hidróxido de hiamina al 1N, 1.5 ml de alcohol absoluto y una gota de timoftalefina utilizada como marcador de referencia, los enfermos "soplan" a través de una pipeta Pasteur y el color azul del vial de centelleo se torna incoloro cuando la hianina haya atrapado cantidades equimolares de bioxido de carbono, este cambio de coloración se produce al disminuir el pH de la muestra. Se agregan entonces 10 ml. de "Aguasol" (líquido de centelleo) y la radioactividad se mide en un contador beta. Para determinar la cantidad de $^{14}\text{-CO}_2$ eliminado en una muestra respiratoria

se aplica la siguiente fórmula:

$$\text{Excreción acumulativa} = \frac{\text{dpm/mmol CO}_2 \times 100 \times 9 \text{ KG t (hrs)}}{\text{dpm administrados}} \\ (\% \text{ dosis administrada})$$

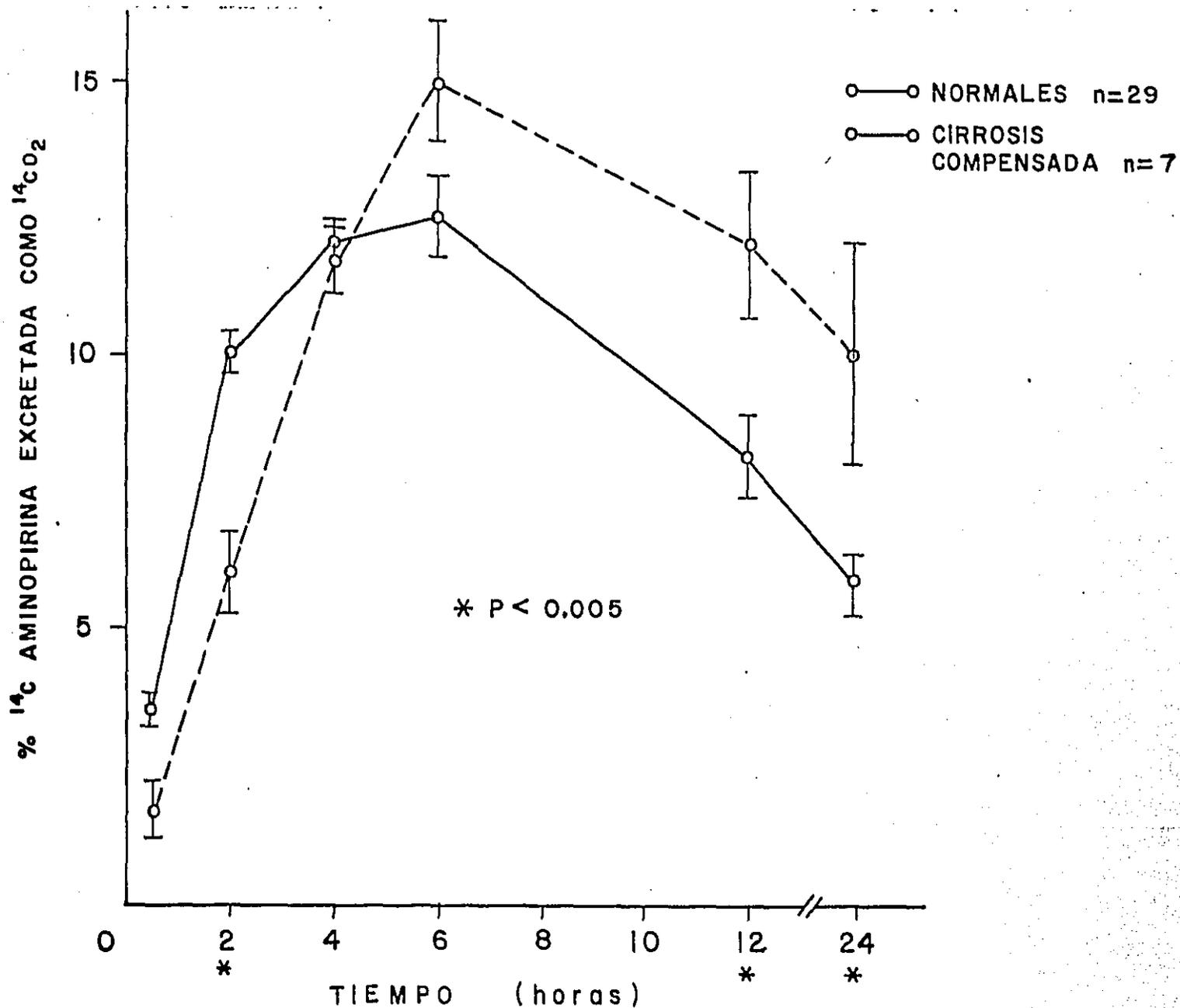
Los resultados se expresan como la proporción de $^{14}\text{-CO}_2$ eliminado a las 2, 4 y/o 6 horas en relación a la cantidad de material radioactivo proporcionado. Hemos demostrado previamente que una muestra tomada a las 2 horas discrimina entre enfermos y sujetos sanos, por lo tanto, para la Aminopirina recolectamos una sola muestra a las 2 horas y para la Colilglicina a las 4 horas, tiempo en que la discriminación en cuanto a sanos y enfermos es mayor (Fig.1). (1-3).

TOXICIDAD.

Pocos efectos tóxicos se han reportado con la administración oral de Aminopirina o Colilglicina marcada. La dosis máxima de radiaciones es de 0.4 m rads y ésta es menor que la recibida por un sujeto que se somete a un estudio radiológico convencional.

Por otro lado, se ha informado que con la administración crónica de Aminopirina puede ocurrir agranulocitosis, reportándose en 1 de 40,000 enfermos; hasta ahora, no se han encontrado efectos colaterales serios con la administración única de Aminopirina marcada (1).

PRUEBA DE EXCRECION DE ^{14}C AMINOPIRINA



REFERENCIAS.

1. Hepner, GW: Breath test in Gastroenterology. Adv.Int. Med. 27:25, 1978.
2. Caspary WF: Breath test. Gastroenterology 7:2, 1976.
3. Hepner GW: Breath Analysis: Gastroenterological Applications. Gastroenterology 67:1250, 1974.
4. Schwabe, AD, Cozzett, FJ, Bennett, LR, et al.: Estimation of Fat absorption by monitoring of expired radiocarbon dioxide after feeding a radioactive fat. Gastroenterology 42:285, 1962.
5. Newcomer AD, Hofmann AF, Di Magno Ep. et al.: Triolein breath test. A sensitive and specific test for fat malabsorption. Gastroenterology 76:6, 1979.
6. Levitt, M.D. Donaldson, RM: Use of respiratory hydrogen (H_2) excretion to detect carbohydrate malabsorption. J. Lab. Clin. Med. 75: 937, 1970.
7. Newcomer AD, Thomas PJ, McGill, DB, et al: Comparison of methods to detect lactase deficiency. Gastroenterology 66: 754, 1974.

VALORACION DE LA PRUEBA DE 14-C AMINOPIRINA EN
DIVERSAS ENFERMEDADES DEL HIGADO

INTRODUCCION,

La determinación de $^{14}\text{C}\text{O}_2$ en el aire expirado después de la administración de 14-C Aminopirina proporciona información cuantitativa de la función del sistema enzimático oxidativo en los microsomas hepáticos, sitio en el cual ocurre la N-Dimetilación de la droga (Fig.1). Los estudios clínicos realizados en humanos inicialmente por Hepner y Vesell en 1975 demostraron que estas llamadas "pruebas de aliento", administrando 14-C Aminopirina por vía oral constituyen un estudio sensible y fácil de realizar que puede determinar cuantitativamente la función microsomal en el hígado. (1) Recientemente se han publicado diversos estudios que confirman la sensibilidad y especificidad de la prueba de Aminopirina como un examen que valora la función hepatocelular. (2-5). Esta prueba se encuentra persistentemente alterada en enfermos con diversas enfermedades del hígado como cirrosis, hepatitis aguda, neoplasia hepáticas, hepatitis alcohólica, hepatitis crónica activa y en algunos casos de cirrosis biliar primaria. (6-9). En nuestro laboratorio hemos demostrado previamente que el examen es anormal también en los casos graves de absceso hepático amibiano. (10).

MATERIAL Y METODOS.

Se estudió a un grupo de enfermos con diversos padecimientos del hígado que fueron vistos en la clínica de hígado tanto en consulta externa como en los servicios de internación.

En todos los casos, los grupos de enfermos se compararon con los re-

sultados obtenidos en 20 sujetos sanos que aceptaron voluntariamente hacer este examen y que constituyen el grupo control.

HEPATOPATIA ALCOHOLICA.

Este grupo estaba constituido de la siguiente forma:

- a.- 13 sujetos con alcoholismo intenso con o sin alteraciones funcionales hepáticas que tenían biopsia del hígado normal.
- b.- 12 enfermos con lesión histológica de esteatosis hepática solamente
- c.- 8 enfermos con fibrosis hepática
- d.- 16 enfermos con hepatitis alcohólica. En la mayor parte de ellos, el diagnóstico se hizo por biopsia exceptuando aquellos en quienes las alteraciones de la coagulación eran de tal magnitud que impedían hacer una biopsia hepática; en ellos, el diagnóstico se estableció en bases clínicas, apoyado en estudios de laboratorio y gabinete.
- e.- 46 enfermos con cirrosis hepática, 25 de ellos con cirrosis compensada y 21 con cirrosis descompensada.

El diagnóstico de cirrosis se estableció, en todos mediante biopsia hepática. Se consideró como cirrosis compensada aquellos enfermos en quienes las pruebas funcionales hepáticas tradicionales se encontraban normales o bien tenían alteraciones mínimas. Los enfermos con cirrosis descompensada constituyen el grupo de pacientes con insuficiencia hepática avanzada.

HEPATOPATIAS CRONICAS SIN CIRROSIS Y NO RELACIONADAS AL ALCOHOL.

Este grupo quedó integrado de la siguiente forma:

- a.- 7 enfermos con hepatitis granulomatosa
- b.- 9 con cirrosis biliar primaria
- c.- 6 con hepatitis crónica activa
- d.- 8 con hepatocarcinoma

CIRROSIS HEPATICA.

Se estudiaron en forma independiente, enfermos con cirrosis hepática de diversa etiología incluyendo el alcoholismo. Este grupo estuvo integrado por 49 enfermos con cirrosis compensada y 34 con cirrosis descompensada,

ICTERICIA.

Finalmente, se estudiaron 45 enfermos con ictericia, 15 de ellos con ictericia extrahepática y 30 con ictericia hepatocelular.

TECNICA.-

El estudio se realizó en la forma habitual (1, 10). Brevemente, los pacientes se presentan en ayunas después de 12 horas de reposo. Se toma una muestra del aliento a las 2 horas después de la administración oral de 1.5 ucuries de 14-C Aminopirina y se determina la actividad específica de $^{14}\text{CO}_2$.

RESULTADOS.

Los resultados se observan en las figuras 2,3,4 y 5. En los enfermos con hepatopatía alcohólica se observa que la disminución en la eliminación pulmonar de 14-C Aminopirina está en relación directa al grado de la alteración hepática documentado por biopsia (Fig.2).

Los enfermos con hepatopatías distintas de la cirrosis y que no son causadas por el consumo de alcohol muestran alteraciones moderadas en la eliminación de 14-C Aminopirina (Fig. 3). Estos resultados difieren en cierta forma de lo encontrado por otros autores ya que nuestros enfermos con cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica activa sí tienen alteraciones significativas en la prueba de aminopirina (8),

En el grupo de enfermos con cirrosis tanto alcohólica como debido a otros agentes etiológicos se observa una disminución estadísticamente significativa en los enfermos con cirrosis compensada y descompensada respecto a los normales y una disminución igualmente significativa estadísticamente

entre ambos grupos con cirrosis. (Fig. 4).

Finalmente, en los enfermos con ictericia se observa que la alteración en la prueba de Aminopirina es más acentuada en los enfermos con ictericia intrahepática que en los que tienen ictericia extrahepática cuando se comparan con los sujetos normales (Fig. 5).

DISCUSION.

Nuestros resultados son similares a los obtenidos por otros autores - y confirman que los valores bajos en la eliminación pulmonar de 14-C Aminopirina a las dos horas son característicos de diversos padecimientos hepatocelulares (1-10).

En los enfermos alcohólicos, el grado de alteración de la prueba de Aminopirina está en relación al grado de lesión hepática demostrada por biopsia . Esto apoya el hecho de que la prueba de Aminopirina como examen de función hepática puede ser utilizado como valor pronóstico en los enfermos con hepatopatía por alcohol.

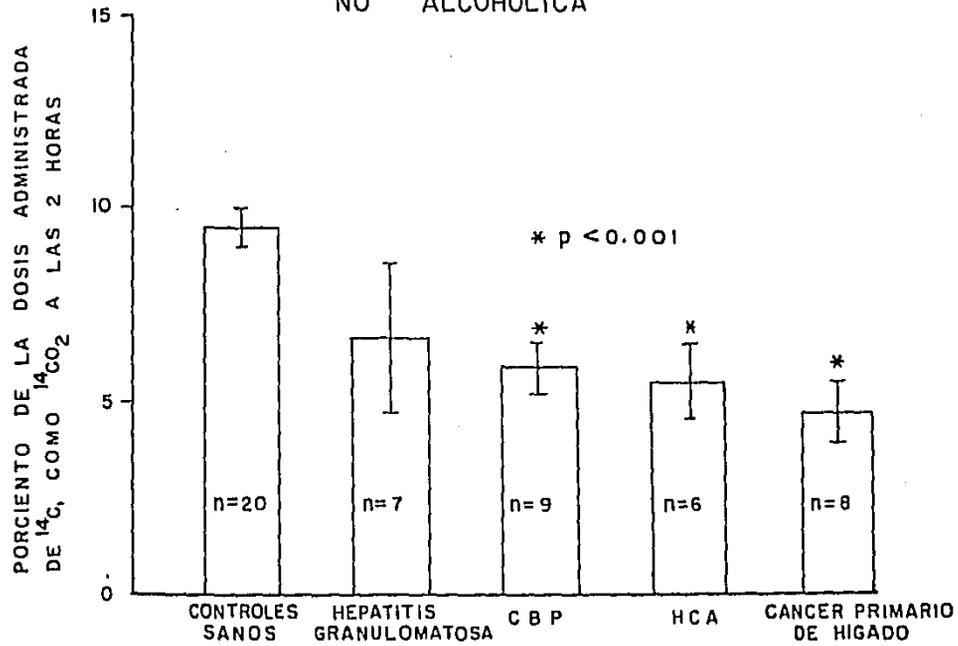
Resulta de interés observar que en el grupo de enfermos con cirrosis del hígado la prueba se altera en forma importante aún en aquellos casos con cirrosis que nosotros llamamos compensada y que son pacientes en quienes las pruebas tradicionales de funcionamiento hepático fueron normales o bien se encontraron con alteraciones mínimas. En forma característica, la prueba se alteró más en los enfermos con mayor grado de insuficiencia hepática (cirrosis descompensada).

En contra de lo que ha sido señalado por otros autores nosotros encontramos alteraciones de la prueba de eliminación pulmonar de 14-C Aminopirina en enfermos con cirrosis biliar primaria y en hepatitis crónica activa. Esta discrepancia puede deberse al hecho de que nuestros enfermos se encontraban en estadios avanzados de ambas hepatopatías crónicas.

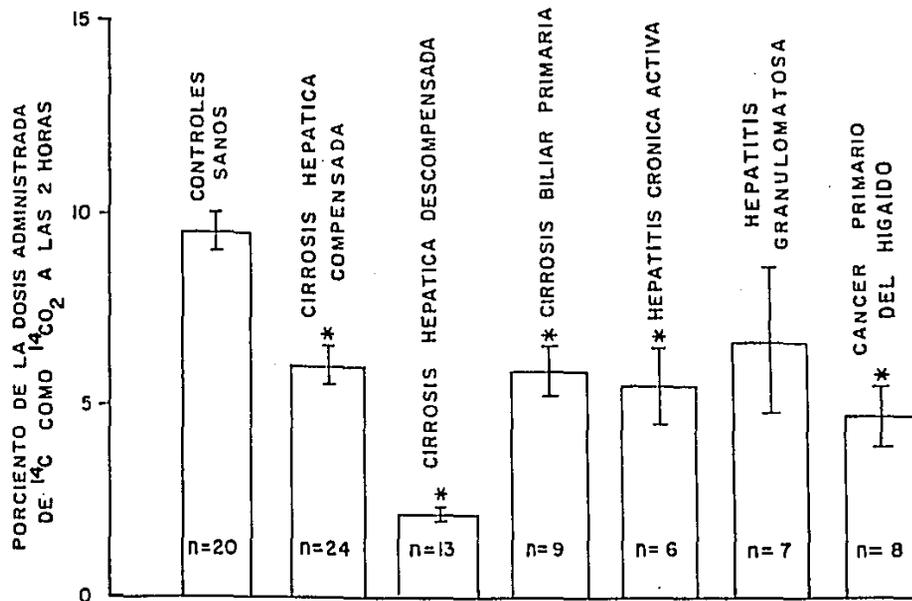
Hemos encontrado , finalmente , alteraciones en la excreción pulmonar - de Aminopirina en ictericia obstructiva alterándose en mayor proporción en los enfermos que tenían ictericia hepatocelular sobre aquellos que tenían - obstrucción de las vías biliares extrahepáticas,

Estos resultados confirman estudios previos que señalan que la prueba - de 14-C Aminopirina es un procedimiento de gran utilidad como examen de funcionamiento hepático; es fácil de realizar, es sencillo en su metodología y es reproducible. Su sensibilidad es mayor del 90% para detectar insuficiencia hepática pero no es específico para hacer el diagnóstico diferencial entre las diversas hepatopatías. Finalmente, la prueba de aminopirina marcada tiene un alto valor pronóstico en enfermos con hepatopatía por alcohol y en aquellos - con absceso hepático amibiano que están recibiendo el tratamiento específico. (6, 10).

ELIMINACION DE ^{14}C -AMINOPIRINA EN HEPATOPATIA
NO ALCOHOLICA

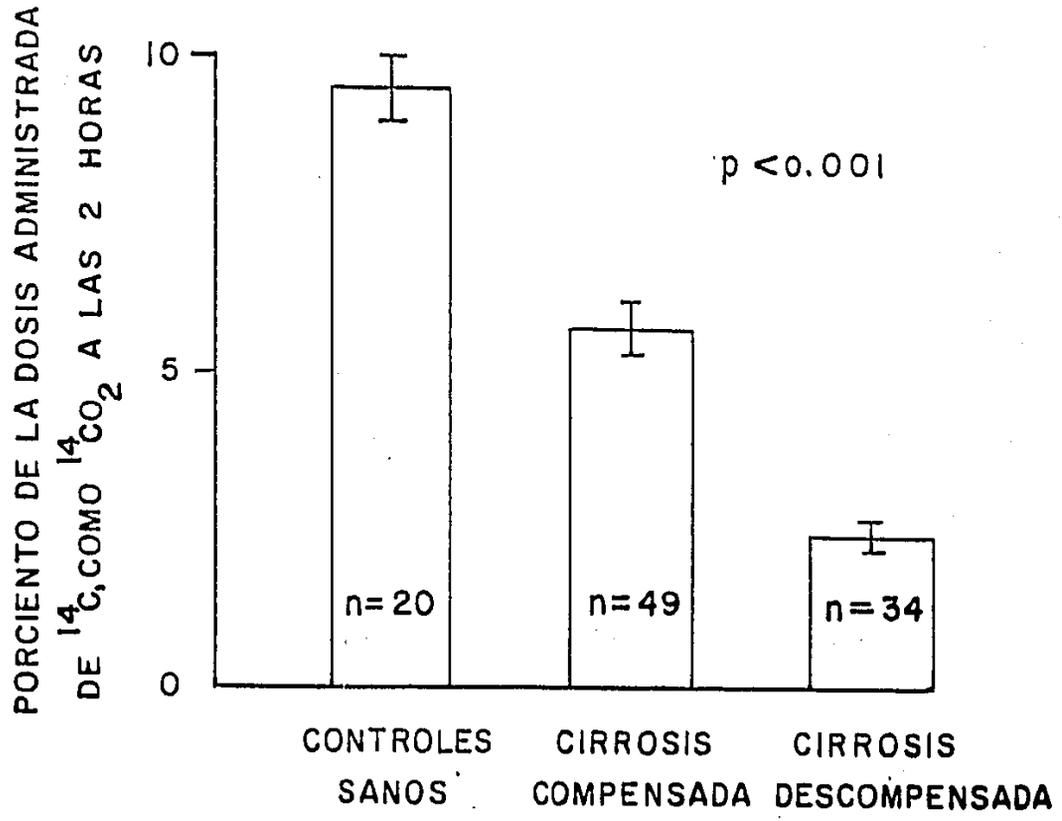


ELIMINACION DE ¹⁴C AMINOPIRINA EN HEPATOPATIA NO ALCOHOLICA



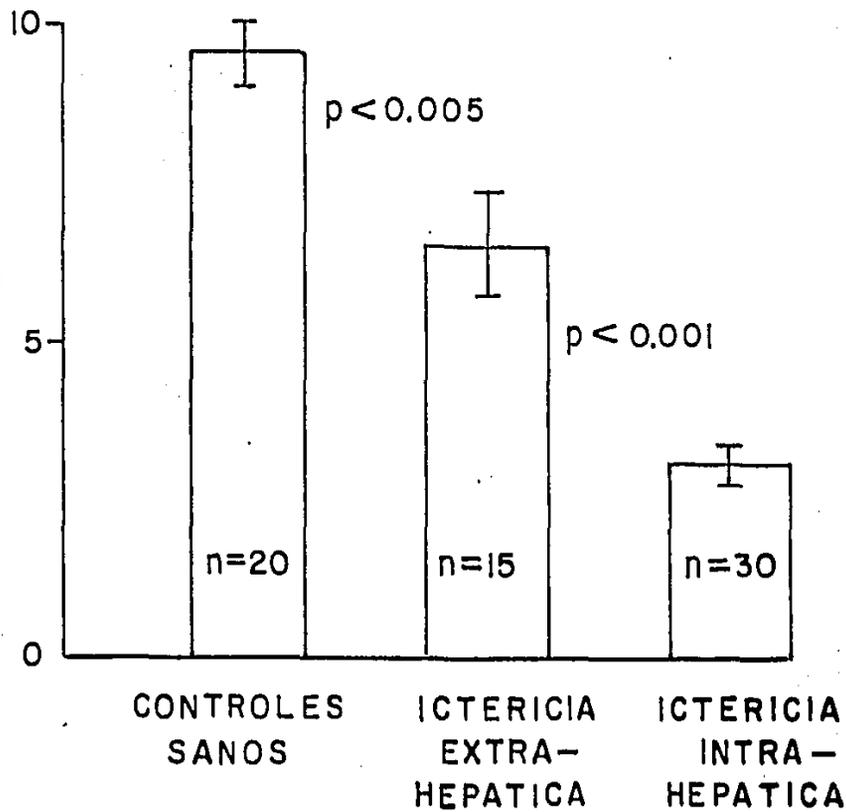
SANOS VS * p < 0.001

ELIMINACION DE ^{14}C -AMINOPIRINA EN CIRROSIS HEPATICA



ELIMINACION DE ^{14}C -AMINOPIRINA EN ICTERICIA

PORCIENTO DE LA DOSIS ADMINISTRADA
DE ^{14}C , COMO $^{14}\text{CO}_2$ A LAS 2 HORAS



REFERENCIAS.

- 1.- Hepner GW, Vesell ES; Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of (14C) Aminopyrine. *Ann Int Med* 83:632, 1975.
- 2.- Hepner GW; Breath Analysis; Gastroenterological applications. *Gastroenterology* 67:1250, 1974.
- 3.- Lewis KO, Nicholson G, Lance P, Paton A: Aminopyrine breath test in alcoholic liver disease and in patients on enzyme-inducing drug. *J Clin Pathol* 30:1040, 1977.
- 4.- Galizzi J, Morgan MY, Chitranukroh A, Sherlock S: The detection of minimal alcoholic liver disease by three methods. *Scand J Gastroent* 13:827, 1978.
- 5.- Galizzi J, Long RG, Billing BH, Sherlock S: Assessment of the (14C) Aminopyrine breath test in liver disease. *Gut* 19:40, 1978.
- 6.- Saunders JB, Lewis KO, Paton A: Early diagnosis of alcoholic cirrhosis by the aminopyrine breath test. *Gastroenterology* 79:112, 1980.
- 7.- Scheneider JF, Baker AL, Haines WN. et al.: Aminopyrine-N-demethylation: A prognostic test of liver function in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 79:1145, 1980.
- 8.- Burnstein AV, Galambos JT: (14C) Aminopyrine breath test in chronic liver disease. Preliminary diagnostic implications. *Dig. Dis Sci* 26:1078, 1981.
- 9.- Morelli A, Narducci F, Pelli MA et al.: The relationship between aminopyrine breath test and severity of liver disease in cirrhosis. *Am J Gastroent* 76:110, 1981.
- 10.- Uscanga LF, Avendaño M, Galván E, Wolpert E: Prognostic value of aminopyrine breath test in patients with amebic liver abscess. *Hepatology* 1:555, 1981.

EXCRECION PULMONAR DE $^{14}\text{-CO}_2$ DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE 14-C COLILGLICINA

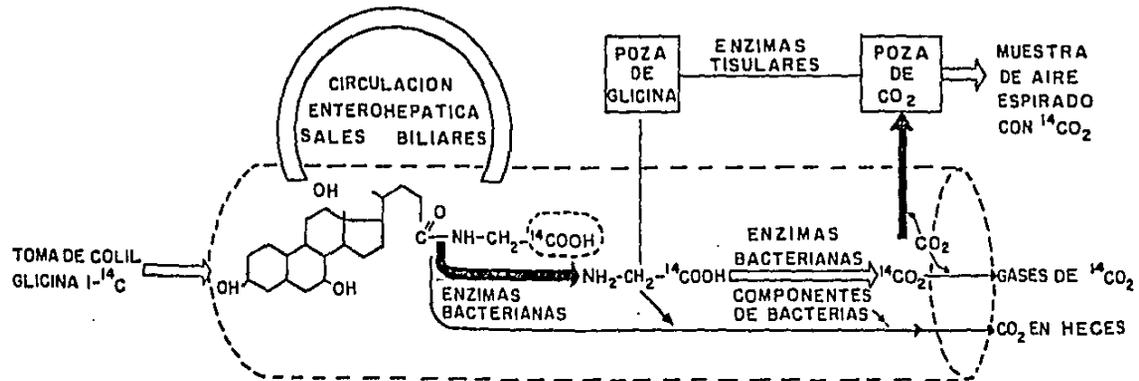
INTRODUCCION

Los ácidos biliares son sintetizados en el hígado a partir del colesterol, conjugados con glicina o taurina, almacenados en la vesícula biliar y secretados al tubo digestivo en respuesta a los alimentos. Se forman en el hepatocito, dos sales biliares primarias, el ácido cólico y el ácido quenodexosicólico. En intestino y por acción de enzimas bacterianas los ácidos biliares primarios son deconjugados y de hidroxilados y se transforman en ácidos biliares secundarios, que junto con los ácidos biliares primarios se absorben en ileón terminal y colon y regresan al hepatocito, cerrando así la circulación entero-hepática de sales biliares (1.2).

Puesto que las enzimas bacterianas son las únicas capaces de deconjugar y descarboxilar los ácidos biliares primarios y transformarlos a secundarios, la administración oral de un ácido biliar primario marcado con carbono 14 en los grupos conjugados de glicina y la cuantificación posterior de $^{14}\text{-CO}_2$ en el aire espirado puede proporcionar información útil de la exposición de este ácido biliar a las enzimas bacterianas (Fig.1). Estas pruebas, se han aplicado con éxito para el estudio de los enfermos con mala absorción intestinal en los que se sospecha sobrepoblación bacteriana (3).

MATERIAL Y METODOS.

Se administraron en la forma previamente descrita 2.5 microcuries de Colilglicina marcada a 4 sujetos sanos y 7 enfermos



quienes fueron ingresados al Instituto por diarrea crónica, esteatorrea y sospecha de síndrome de sobrepoblación bacteriana. Después de una noche de ayuno, los sujetos tomaron 2.5 microcuries de colilglicina marcada en la forma previamente señalada, las muestras de aire espirado se recolectaron a las 2,4 y 6 hrs. de iniciada la prueba. Los resultados se expresan como la proporción (%) de $^{14}C^{O_2}$ en relación a la dosis administrada de ^{14}C -colilglicina, el cálculo se hizo mediante la fórmula ya descrita (4).

RESULTADOS

Los resultados se muestran en la Tabla 1. No encontramos diferencias entre la excreción de $^{14}C^{O_2}$ a las 2 y 6 hrs. Pero si una clara distinción entre sanos y enfermos a las 4 hrs. El promedio de excreción en enfermos fue de $12.8 \pm 4.1\%$ en comparación a $2.5 \pm 0.6\%$ en sujetos sanos.

COMENTARIOS

Nuestros resultados indican que en los enfermos con diarrea crónica secundaria a un síndrome de sobrepoblación bacteriana o disfunción ileal, ocurre una exposición mayor de colilglicina marcada a las enzimas bacterianas y hay por lo tanto una mayor producción de $^{14}C^{O_2}$.

Los ácidos biliares son secretados por el hígado como conjugados de glicina o taurina. La deconjugación y dehidroxilación se lleva a cabo en la luz intestinal por biotransformación bacteriana condicionada casi exclusivamente por anaerobios que en sujetos sanos se encuentran únicamente en colon, debe pues considerarse que la deconjugación y absorción

de ácidos biliares libres es función exclusiva de ileón terminal y colon (5-6).

Aproximadamente el 75% de ácidos biliares conjugados con glicina se absorben como tales en cada ciclo de la circulación enterohepática mientras que, solo se reabsorben en forma libre el 25%. El porcentaje de deconjugación es incrementado en 3 circunstancias patológicas: a.- Cuando hay disfunción ileal y un porcentaje mayor de ácido biliar conjugado es expuesto en el colon a enzimas bacterianas. b.- En los casos de sobrepoblación bacteriana encontrándose anaerobios en partes proximales de intestino que con dicionan una mayor deconjugación de ácidos biliares primarios y c.- Cuando la circulación enterohepática está incrementada como en los pacientes sometidos a colecistectomía.

El grado de deconjugación de ácidos biliares puede por lo tanto evaluarse midiendo la excreción pulmonar de $^{14}\text{-CO}_2$ después de la administración de una dosis total de $^{14}\text{-C}$ Colilglicina. Una mayor cantidad de bióxido de carbono indicará una mayor deconjugación bacteriana y proporcionará información útil acerca de la exposición de los ácidos biliares a bacterias o bien de disfunción ileal; más aún, si se logra determinar la cantidad de bióxido de carbono marcado excretado en heces después de la administración de colilglicina marcada se puede hacer un diagnóstico diferencial entre un síndrome de sobrepoblación bacteriana o una mala absorción secundaria a disfunción ileal, en el primer caso, la cantidad de bióxido de carbono espirado (después de 4 horas) es mayor mientras que en el segundo,

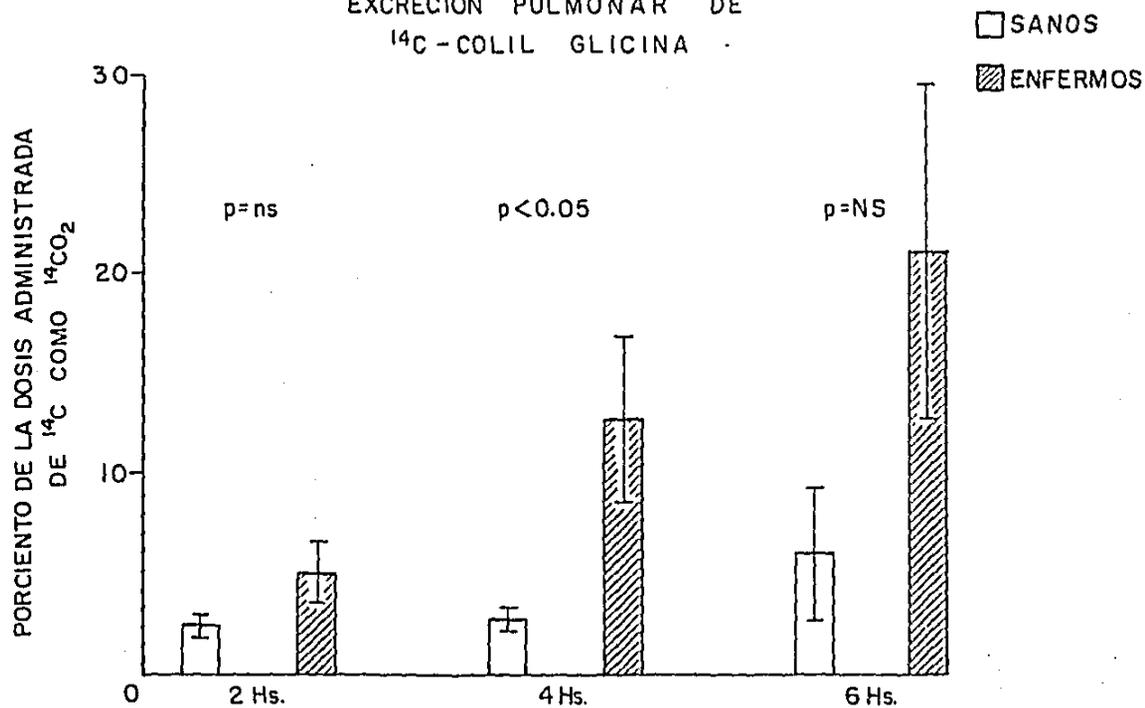
EXCRECION PULMONAR DE ^{14}C -COLIL-GLICINA *

	SANOS n=4		ENFERMOS n=7
2 hrs.	2.2 \pm 0.4	NS	5.0 \pm 1.5
4 hrs.	2.5 \pm 0.6	p<0.05	12.8 \pm 4.1
6 hrs.	6.0 \pm 3.3	NS	21.0 \pm 8.4

* LOS RESULTADOS SE EXPRESAN COMO EL PORCIENTO DE ELIMINACION.

PRUEBA DE "ALIENTO" CON SALES BILIARES

EXCRECION PULMONAR DE
 ^{14}C -COLIL GLICINA



4.
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

la cantidad de bióxido de carbono es pequeña no así la cantidad de éste en las evacuaciones.

La utilidad y aplicación clínica de la prueba de Colilglucina ha sido demostrada por numerosos autores, nuestra experiencia es aún pequeña, sin embargo, consideramos que es un estudio útil en la evaluación de enfermos con esteatorrea de origen intestinal en donde, puede hacerse un diagnóstico diferencial entre síndrome de sobrepoblación bacteriana y disfunción de ileón terminal.

REFERENCIAS

- 1.- Hofmann AF: Circulación enterohepática de ácidos biliares en la enfermedad del hígado. En Temas Selectos de Hepatología. Ed. Wolpert y Kershenovich. Cap.11, 121, México, D.F. 1982.
- 2.- Fromm H, Hofmann AF: Breath test for altered bile acid metabolism. Lancet 2:621-625, 1971.
- 3.- Fromm H, Hofmann AF: New breath test for bile acid de conjugation. New Eng J Med 285:686, 1971. (Editorial).
- 4.- Hofmann AF, Thomas PJ: Bile acid breath test: Extremely simple, moderately useful. Annals of Int Med 79:743-744, 1973. (Editorial).
- 5.- Northfiedl TC, McColl I: Postprandial concentrations of free and conjugated bile acids down the length of the normal human small intestine. Gut 14:513, 1973.
- 6.- Hepner GW, Vesell ES: Quantitative Assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of (^{14}C) aminopyrine. Ann Int Med 83: 632, 1975.
- 7.- Myerson RM, Pineda VL, Levison ME, Robinowitz JL: Detection of de conjugation of bile salts by measurement of the specific activity of ^{14}C in expired air. Am J Med Sci 267:35, 1974.
- 8.- Rabinowitz JL, Staeffen J: Le breath test CO_2 marqué en hepato-gastro-entérologie. Nouv Press Méd 10:2737, 1982.