

Entre guías y gases: evaluación multicéntrica de la metodología, precisión diagnóstica y calidad de los test de hidrógeno y metano espirado en Argentina

Sofía Navar¹  · Lisandro Pereyra¹  · Juan Pablo Stefanolo²  · Leandro Steinberg³ 
Federico Bentolila¹  · Sergio Barril⁴  · Julieta Alonso⁵  · Andrés Palazzo⁵  · Abel Novillo⁶ 
Nicolas Rovati⁶  · Vivian Vizcay⁷  · Federico Meuli⁸  · Deborah Balfour⁹  · Diego Guillermo Alonso¹⁰ 

¹ Hospital Alemán, Ciudad de Buenos Aires.

² Fundación Favaloro, Ciudad de Buenos Aires.

³ Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, Ciudad de Buenos Aires.

⁴ Cmic Salud Neuquén.

⁵ Instituto de Gastroenterología de Tucumán.

⁶ Sanatorio 9 de Julio, Tucumán.

⁷ Centro gastroenterología privado Puerto Madryn. Chubut.

⁸ Centro Andrés Vesalio, Santa Fe.

⁹ Clínica HIGEA, Mendoza.

¹⁰ Centro médico ambulatorio Nodus Santa Rosa, La Pampa.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(4):327-335

Recibido: 22/11/2024 / Aceptado: 29/12/2024 / Publicado online el 30/12/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i4.449>

Resumen

Introducción. El test de aire espirado es la herramienta más utilizada en la actualidad para el diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado. La popularidad en ascenso de esta condición clínica ha determinado un incremento en la realización del test. Sin embargo, persisten inquietudes sobre su implementación, incluido el grado de

adherencia a las guías internacionales con respecto a la metodología utilizada, la interpretación diagnóstica y la confección de los informes. **Objetivo.** Evaluar la metodología, la calidad de los informes y la precisión diagnóstica de los test de aire espirado para sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado en Argentina, basándonos en las guías internacionales. **Material y métodos.** Se realizó un estudio observacional multicéntrico que incluyó 210 informes de test de aire espirado de 8 centros de diferentes regiones geográficas de la Argentina. Se evaluó la metodología utilizada para la realización de los test y la calidad de los informes en base a 13 criterios predefinidos. Además se analizó la precisión diagnóstica entre los resultados consignados por los centros y la interpretación de un experto basado en las guías internacionales. **Resultados.** Se observó alta heterogeneidad en la metodología utilizada y baja adherencia a las guías internacionales. El 89% de los estudios evaluados midió únicamente hidrógeno, mientras que el 11% incluyó también cambiar por metano. Los intervalos combinados se usaron en el 53% de los casos, y solo el 19% alcanzó 180 minutos de extensión, con casi un 20% de es-

Correspondencia: Sofía Navar

Correo electrónico: sofamnavar@gmail.com

tudios incompletos. Solo el 10% especificó puntos de corte, de los cuales apenas un 4% se alineó con las guías actuales. La precisión diagnóstica fue del 87% para sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado y 73% para sobrecrecimiento metanogénico intestinal, y se cumplieron en promedio 5 de los 13 criterios de calidad. **Conclusiones.** Este estudio destaca la necesidad de unificar la metodología empleada en el test de aire espirado y promover una mayor adherencia a las guías internacionales. Es necesario fomentar acciones para optimizar la calidad de los informes, homogeneizar la metodología y aumentar la precisión diagnóstica de sobrecrecimiento bacteriano en Argentina.

Palabras claves. Sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado, test de aire espirado, metodología diagnóstica, adherencia a guías, calidad de informes.

Between Guidelines and Gases: A Multicenter Evaluation of the Methodology, Diagnostic Accuracy and Quality of Hydrogen and Methane Breath Tests in Argentina

Summary

Introduction. The breath test is currently the most widely used tool for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth. The rising prevalence of this condition has led to increased test utilization. However, concerns remain regarding its implementation, including adherence to international guidelines related to methodology, diagnostic interpretation, and report quality. **Aim.** To assess the methodology, report quality, and diagnostic accuracy of breath tests for small intestinal bacterial overgrowth in Argentina, based on international guidelines. **Material and methods.** A multicenter observational study included 210 breath test reports from 8 centers across different geographic regions of Argentina. The methodology used for test performance and report quality was evaluated based on 13 predefined criteria. Additionally, the concordance between the diagnoses reported by centers and those determined by an expert based on international guidelines was analyzed. **Results.** Significant heterogeneity in methodology and low adherence to international guidelines were observed. Among the studies, 89% measured only H_2 , while 11% included CH_4 . Combined sampling intervals were used in 53%, and only 19% reached 180 minutes, with nearly 20% classified as incomplete: only 10% specified diagnostic thresholds, and just 4% aligned with current guidelines. Diagnostic concordance was 87% for small intestinal bacterial overgrowth and 73% for intestinal methanogen overgrowth, with an average of 5 out of 13 quality criteria met. **Conclusions.** This study un-

derscores the need to standardize breath test methodology and enhance adherence to international guidelines. Efforts should focus on improving report quality, unifying methodology, and increasing diagnostic accuracy for small intestinal bacterial overgrowth in Argentina.

Keywords. Small intestinal bacterial overgrowth, breath test, diagnostic methodology, guideline adherence, report quality.

Abreviaturas

SIBO: Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

TAE: Test de aire espirado.

H_2 : Hidrógeno

CH_4 : Metano.

IMO: Sobrecrecimiento metanogénico intestinal.

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation.

Introducción

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) se caracteriza por una proliferación anormal de bacterias en esta región del tracto gastrointestinal. Esta condición se ha asociado con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, tanto gastrointestinales como extraintestinales. Entre los síntomas gastrointestinales destacan la distensión abdominal, flatulencias, dolor abdominal, diarrea y/o constipación, los cuales son motivo de consulta frecuentes en la práctica clínica diaria.¹⁻¹⁴ Por otro lado, entre los síntomas extraintestinales se han descrito cefalea, fatiga, niebla mental e insomnio, entre otros.¹⁵⁻¹⁷

El cultivo de aspirado de líquido duodenal o yeyunal continúa siendo el patrón de oro para su diagnóstico. Sin embargo, este método presenta varias limitaciones. Por un lado, se trata de un procedimiento invasivo y costoso ya que requiere la realización de una endoscopia para la obtención de la muestra. Por otro lado existe controversia sobre el punto de corte para definir un cultivo como positivo, variando el umbral entre $\geq 10^5$ UFC/mL y $\geq 10^3$ UFC/mL dependiendo de la bibliografía consultada.¹⁸ Por último, la recolección de un aspirado de intestino delgado es susceptible a contaminación de la muestra por su paso a través de la vía oral, otra limitación inherente al método.¹⁸⁻²⁶

Dado que el cultivo de aspirado yeyunal es costoso, invasivo y técnicamente exigente, el test de aire espirado (TAE) se ha convertido en la herramienta más utilizada en la práctica clínica. Este método consiste en la medición de las concentraciones de hidrógeno (H_2) y

metano (CH_4) en el aire espirado. Luego de la ingesta de un sustrato hidrocarbonado, los microorganismos de la flora intestinal fermentan el sustrato, produciendo gases que difunden a través de la mucosa gastrointestinal hacia la circulación portal. Estos gases, tras pasar por la circulación pulmonar, se eliminan a través del aire espirado. Durante el estudio, el paciente realiza espiraciones de forma sucesiva a intervalos fijos de tiempo y durante un período de extensión predefinido, permitiendo registrar los valores de H_2 y CH_4 para su posterior análisis e interpretación.^{18,20–22,27–37}

Recientemente, se ha introducido el término sobrecrecimiento metanogénico intestinal para describir el incremento en la producción de gas metano en el intestino, diferenciándolo del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Esta distinción resulta más precisa, ya que los microorganismos responsables de la producción de metano no son bacterias, sino arqueas, pertenecientes a un reino completamente diferente. Además, SIBO e IMO presentan diferencias significativas en su fenotipo clínico, los puntos de corte utilizados para su diagnóstico y las opciones de tratamiento antibiótico recomendadas.^{38–41}

La precisión diagnóstica del Test de Aire Espirado (TAE) depende en gran medida de la adherencia a las guías internacionales, que establecen pautas sobre aspectos como la preparación del paciente, el sustrato empleado, los intervalos de medición, los puntos de corte y la interpretación de los resultados entre otros. Para este estudio, se utilizaron las guías americanas 2017/2020 como referencia, estas guías han sido desarrolladas siguiendo el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*), lo que asegura un enfoque basado en evidencia de alta calidad y permite reducir la variabilidad diagnóstica.

La ausencia de criterios uniformes en la implementación del TAE dentro de la práctica clínica genera disparidades diagnósticas y limita la comparabilidad entre estudios. Hasta el momento, no se cuenta con información específica sobre las características metodológicas de los TAE realizados en nuestro medio.

El presente estudio se propuso evaluar la metodología de realización, la calidad de los informes y la precisión diagnóstica de los TAE en centros de Argentina, con énfasis en la heterogeneidad de la práctica y la adherencia a las guías.

Material y métodos

Diseño de estudio y Población

En este estudio observacional multicéntrico se contactaron 8 centros especializados en gastroenterología de diferentes regiones geográficas de la Argentina que reali-

zaran test de aire espirado para SIBO/IMO. Los centros seleccionados debían contar con al menos dos años de experiencia en la realización del test y con informes interpretados exclusivamente por gastroenterólogos. Se analizaron informes consecutivos de test de SIBO/IMO en pacientes adultos (> 18 años) realizados entre abril y julio de 2024.

Variables y análisis estadístico

Los datos de los informes fueron enmascarados previamente por un investigador para garantizar una evaluación e interpretación ciega por parte de un experto en el tema.

Metodología utilizada en los test y adherencia a guías

La metodología de los test se evaluó en base a los lineamientos y recomendaciones de las guías internacionales vigentes.^{20,21,42} Se consideraron aspectos clave como: la preparación previa al estudio, el tipo y la dosis de sustrato, los intervalos de tiempo entre las tomas de muestra, los gases medidos, la duración del test y los puntos de corte utilizados. Para cada aspecto se calculó el porcentaje de adherencia. Los puntos de corte sugeridos por las guías se encuentran en la Tabla 1.

Precisión diagnóstica de los informes

Para evaluar la precisión diagnóstica, un experto ciego a los resultados de los informes y basándose en los puntos de corte fijados por las guías americanas consignó un resultado de SIBO e IMO para los valores de hidrógeno y metano previamente enmascarados. Este resultado se comparó con los resultados originales y se calculó el porcentaje de aciertos diagnósticos. Se optó por utilizar las guías americanas como referencia diagnóstica debido a la precisión de sus puntos de corte para hidrógeno ($\text{H}_2 \geq 20$ ppm) y metano ($\text{CH}_4 \geq 10$ ppm), lo que favorece la estandarización y la consistencia en la interpretación de los resultados.

Calidad de los informes

Criterios de calidad

Para este estudio, se convocó a un panel de expertos en la materia, quienes elaboraron un listado de 13 criterios esenciales que debían estar presentes en un informe para ser considerado de calidad. Estos criterios incluyeron la presencia de información sobre el tipo de equipo utilizado, el motivo del estudio y datos relacionados con el cumplimiento de la dieta y preparación previa del paciente. También se consideró importante la especificación del tipo y la dosis del sustrato empleado, la consignación de valores basales altos, intervalos de toma de muestra, la extensión total del test y datos del profesional médico responsable del estudio. Los criterios de calidad se encuentran en la Figura 1.

Tabla 1. *Adherencia a las guías internacionales en la metodología utilizada*

Aspecto	Informes incluidos (n=210)	Guías americanas (2017/2020)	Guía europea (2021)
Gases Medidos	89% (188/210) midieron solo hidrógeno; 11% (22/210) midieron hidrógeno y metano.	Medición simultánea de hidrógeno (H ₂) y metano (CH ₄). Si se encuentra disponible también medir CO ₂ .	Medición simultánea de hidrógeno (H ₂) y metano (CH ₄). Si se encuentra disponible también medir CO ₂ .
Sustrato utilizado	87% (162/187) utilizaron lactulosa; 13% (25/187) glucosa.	Permite ambos sustratos, lactulosa y glucosa.	Permiten tanto lactulosa como glucosa. Lactulosa recomendada para evaluar el tránsito orocecal; precaución por posibles falsos positivos.
Dosis del sustrato	Informada en 73% de los casos (154/210); adecuada en el 100% (154/154).	Lactulosa 10 g. Glucosa 75 g.	Lactulosa 10-20 g. Glucosa 50 g.
Intervalos en la toma de muestras	53% (111/210) usaron intervalos combinados (15/30 o 20/30 minutos); 21% (44/210) cada 15 minutos; 16% (33/210) cada 20 minutos.	No realiza recomendación sobre intervalos.	Intervalos regulares con preferencia cada 15 o 20 minutos.
Extensión del test	19% (40/210) realizaron mediciones hasta los 180 minutos; 48% (100/210) hasta 120 minutos; 18.5% (39/210) incompletos (90 o 60 minutos).	Hasta 120 o 180 minutos.	Hasta 120 minutos para glucosa.
Preparación previa	Ninguno de los informes consignó datos sobre la preparación previa y el grado de adherencia.	Ayuno de 8-12 hs. Evitar antibióticos 4 semanas antes del test. Dieta baja en FODMAPs el día previo. De ser posible suspender laxantes y procinéticos la semana previa. Evitar fumar el día del estudio y el ejercicio intenso.	Ayuno de 8 hs. Evitar antibióticos 4 semanas antes del test. Dieta baja en FODMAPs 24-48 hs previas. Enjuague con solución antiséptica (clorhexidina) previo a las mediciones basales. Evitar tabaco y ejercicio 2 hs antes y durante el test.
Puntos de corte diagnósticos	Informados en 10% (21/210); coincidieron con las guías en solo el 4% (1/21).	Para SIBO: H ₂ ≥ 20 ppm sobre el basal dentro de los primeros 90 minutos. Para IMO: CH ₄ ≥ 10 ppm en cualquier momento del test.	Criterios diagnósticos no aceptados de manera uniforme. Considerar el resultado en base a probabilidad pre test en cada paciente individual.

Figura 1. Criterios de calidad de los informes sugeridos por el panel de expertos

1) Especificación del equipo utilizado
2) Motivo del estudio
3) Preparación completa
4) Tipo de sustrato
5) Dosis de sustrato
6) Dosis correcta en base a las guías internacionales
7) Consignación de basal alto
8) Especifica criterios diagnósticos en el informe
9) Los puntos de corte vigente según guías
10) Intervalo de toma de muestra cada 15 o cada 20 minutos
11) Extensión por lo menos hasta 120 min
12) Firma del profesional
13) Datos del profesional y del centro

Evaluación de la calidad de los informes

Un investigador analizó individualmente cada informe original y consignó cuántos de estos criterios se cumplían en promedio. Los datos de los pacientes fueron previamente anonimizados, y se obtuvo su consentimiento informado antes de incluir la información en el estudio. Los estudios se realizaron respetando los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Se incluyeron un total de 210 informes de test de SIBO provenientes de 8 centros distribuidos en las principales regiones geográficas de Argentina incluyendo la Región Pampeana, Cuyo, Noroeste y la Región Andina y del Sur. Las características de los test incluidos se observan en la Tabla 2.

Heterogeneidad en la metodología y adherencia a las guías

En los estudios analizados, el 89% midieron exclusivamente hidrógeno en el aire espirado, mientras que el 11% restante incluyó la medición de ambos gases, hidrógeno y metano. En relación al sustrato utilizado, la lactulosa fue el más frecuente, empleada en el 87% de los estudios. La dosis de sustrato fue reportada en el 89% de los informes, siendo la correcta en el 100% de los casos.

Tabla 2. Principales características de los test incluidos

Variables	Informes de TAE (N=210)
Datos incluidos	
Equipo utilizado	23 (11%)
Motivo del estudio	148 (70.5%)
Preparación previa al test	0 (0%)
Tipo de sustrato	187 (89%)
Dosis de sustrato	154 (73%)
Área bajo la curva	89 (42%)
Índice sintomático	26 (12%)
Valor basal alto	2 (1%)
Firma profesional	100 (48%)
Sustrato utilizado	
Glucosa	25 (13%)
Lactulosa	162 (87%)
Dosis correcta	154 (100%)
Gases medidos	
H ₂	188 (89%)
H ₂ +CH ₄	22 (11%)
Intervalo de toma de muestra (min)	
Intervalo cada 15	44 (21%)
Intervalo cada 20	33 (16%)
Intervalo cada 30	22 (10%)
Intervalos combinados 15/30 o 20/30	111 (53%)
Extensión total del estudio (min)	
Extensión hasta 180	40 (19%)
Extensión hasta 120	100 (48%)
Incompleta < 120 (90 min y/o 60 min)	39 (18.5%)
Criterios diagnósticos	
Informa criterios en el informe	21 (10%)
Coincide con guías	1 (4%)

Respecto a las tomas de muestra, se observaron intervalos combinados en el 53% de los estudios, con combinaciones frecuentes de intervalos de 15 y 30 minutos o 20 y 30 minutos. Los intervalos sugeridos por las guías internacionales de 15 minutos o de 20 minutos se observaron únicamente en el 21% y el 16% de los estudios, respectivamente.

En cuanto a la extensión máxima de las mediciones, sólo un 19% de los estudios realizaron mediciones hasta los 180 minutos. Casi la mitad de los estudios (48%) se extendieron hasta los 120 minutos, mientras que un 18,5% de los estudios fueron incompletos, con extensiones totales de 90 o 60 minutos.

Precisión diagnóstica

Se observaron discrepancias entre los informes originales y los resultados interpretados de forma ciega por un experto basado en las guías internacionales. En los informes originales, se consignaron 92 casos positivos para SIBO y 3 casos positivos para IMO. Por su parte, el

análisis realizado por el experto identificó 79 diagnósticos positivos para SIBO y 9 diagnósticos positivos para IMO. Esto refleja un sobrediagnóstico de SIBO en los informes originales y, a su vez, un subdiagnóstico de IMO. La precisión diagnóstica de los informes originales fue del 87% para SIBO y del 73% para IMO. (Gráfico 1 y 2)

Gráfico 1. Distribución de SIBO e IMO positivos en los informes originales vs experto

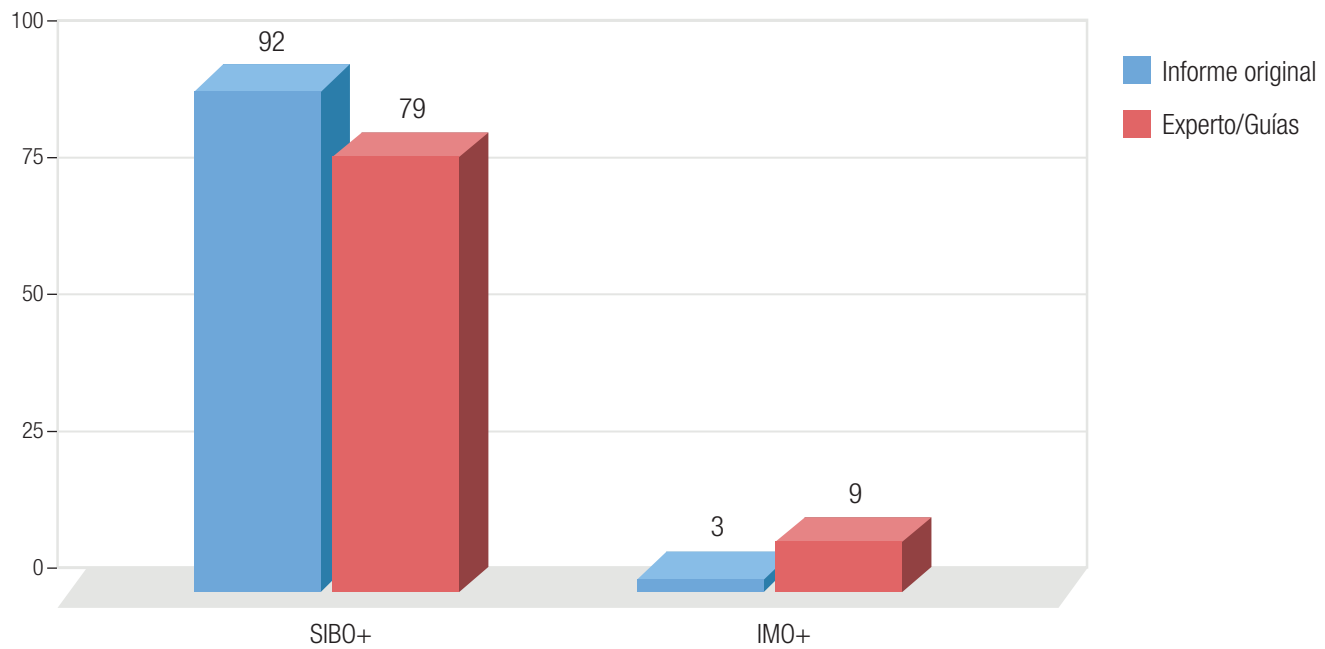


Gráfico 2. Precisión diagnóstica de los test

Precisión diagnóstica del test de SIBO

	Informe original	Experto basado en guías	Precisión diagnóstica
SIBO +	92	79	87%
SIBO -	118	131	

Precisión diagnóstica del test de IMO

	Informe original	Experto basado en guías	Precisión diagnóstica
IMO +	3	9	73%
IMO -	19	13	

Calidad de los informes

En cuanto a la calidad de los informes, se observó que, en promedio, se cumplieron sólo 5 de los 13 criterios de calidad predefinidos. El equipo utilizado fue especificado en el 11% de los informes, mientras que

el motivo del estudio fue detallado en el 70% de ellos. Ninguno de los informes consignó información sobre el cumplimiento de la preparación previa al test. El tipo de sustrato empleado fue informado en el 89% de los casos, y la dosis utilizada en el 73%. Solo el

10% de los informes consignó el punto de corte diagnóstico utilizado, y de estos, apenas el 4% coincidió con lo estipulado por las guías internacionales. La consignación de un valor basal alto se encontró en el 1% de los informes.

Discusión

En este estudio, el primero en analizar la metodología y la calidad de los test de aire espirado para el diagnóstico de SIBO e IMO en Argentina, se evidenció una marcada heterogeneidad en los enfoques metodológicos empleados por los distintos centros del país, acompañada de una baja adherencia a los lineamientos establecidos por las guías internacionales.

La mayoría de los estudios analizados carecían de estandarización en aspectos claves como los intervalos de muestreo, la extensión del test y los puntos de corte utilizados. Más del 50% de los estudios utilizó una combinación de intervalos para la toma de muestra, cuando las guías recomiendan intervalos fijos cada 15 o 20 minutos. Se encontró casi un 20% de estudios incompletos, llegando a una extensión de 180 minutos solo un 19%. Los puntos de corte utilizados se especificaron solo en el 10% de los casos, estando en concordancia con las guías actuales en un 4%. Más del 80% de los estudios midieron exclusivamente hidrógeno cuando las recomendaciones vigentes sugieren la medición concomitante con metano.^{20,21,42} Por otro lado, la calidad de los informes fue subóptima, cumpliendo solo 5 de los 13 criterios establecidos como esenciales.

Nuestros hallazgos son de particular relevancia en el contexto de una creciente demanda por diagnósticos precisos de SIBO e IMO. La heterogeneidad en la realización de los TAE no solo limita la comparabilidad entre estudios, sino que también afecta la precisión diagnóstica y, en consecuencia, el manejo clínico de los pacientes. El sobrediagnóstico de SIBO y el subdiagnóstico de IMO reflejados en este estudio son un claro ejemplo de los riesgos asociados a la falta de estandarización.

La baja adherencia de los médicos a las guías de práctica clínica ha sido documentada previamente y se ha vinculado a un uso ineficiente de los recursos en varios ámbitos de la medicina.⁴³ Este estudio confirma que los TAE no son la excepción. En países como Argentina, donde los recursos son limitados, la optimización de las pruebas diagnósticas resulta fundamental.

La implementación de estrategias para homogeneizar la metodología y optimizar la calidad de los informes es esencial para incrementar la precisión diagnóstica del TAE en la Argentina, favoreciendo un mejor

manejo de los pacientes y una mayor eficiencia en el uso de los recursos.

Conclusiones

Este estudio, el primero en analizar los TAE en Argentina, demuestra una alta heterogeneidad metodológica, baja adherencia a las guías internacionales y deficiencias significativas en la calidad de los informes. Estos factores comprometen la precisión diagnóstica y destacan la necesidad de implementar estrategias de capacitación y unificación de criterios para garantizar una práctica diagnóstica más uniforme y efectiva.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Navar S, Pereyra L, Stefanolo J P y col. Entre Guías y Gases: Evaluación Multicéntrica de la Metodología, Precisión diagnóstica y Calidad de los Test de Hidrógeno y Metano espirado en Argentina. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(4):327-335. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i4.449>

Referencias

- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome (IBS): Correlating H₂ or CH₄ production with severity of IBS. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(2):412-9.
- Tap J, Derrien M, Törnblom H. Methanogens and Hydrogen Sulfide Producing Bacteria Guide Distinct Gut Microbe Profiles and Irritable Bowel Syndrome Subtypes. *Gut*. 2017;66(1):93-103.
- Eisenmann A, Amann A, Said M. The prevalence of small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome is much higher with lactulose than glucose breath test: Results of a retrospective monocentric study. *Digestion*. 2013;87(1):16-22.
- Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in irritable bowel syndrome: Frequency and predictors. *Indian J Gastroenterol*. 2010;29(4):132-41.
- Rana SV, Bhardwaj SB. Small Intestinal Bacterial Overgrowth In Various Functional Gastrointestinal Disorders: A Case-Control Study. *Indian J Gastroenterol*. 2008;27(4):132-5.
- Shah SC, Day LW, Somsouk M. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(5):1033-48.
- Erdogan A, Rao S, Gulley D. Predictors of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Symptomatic Patients Referred for Breath Testing. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):873-8.
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):S20-5.
- Grace E, Shaw C, Whelan K. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Nutritional Implications, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:1-13.
- Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome - An Update. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):171-8.
- Sachdev AH, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(8):1362-71.
- Maccaferri S, Klinder A, Brigidi P. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(3).
- Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional and Organic Dichotomy. *Gastroenterology*. 2015;148(5):946-55.
- Martins CP, Chaves CHA, Castro MGB de, Gomes IC, Passos M do CF. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth in patients with gastrointestinal symptoms. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2017 Apr;54(2):91-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-06>
- Simone M, Quigley EM, De Leon MJ. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Am J Med Sci*. 2013;346(3):258-63.
- Rao S, Bhagatwala J. Brain Fogging, Gas, and Bloating: A Link between SIBO, Probiotics, and Metabolic Acidosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(6).
- Simren M, Barbara G, Flint HJ. A pathophysiologic framework for the overlap of disorders of gut-brain interaction and the role of the gut microbiome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1-19.
- Ghoshal UC, Sachdeva S, Ghoshal U, Misra A, Puri AS, Pratap N, *et al*. Asian-Pacific consensus on small intestinal bacterial overgrowth in gastrointestinal disorders: An initiative of the Indian Neurogastroenterology and Motility Association. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 2022 Oct;41(5):483-507. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12664-022-01292-x>
- Endoscopy and Nutrition; European Society of Neurogastroenterology and Motility; European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients. *European Association for Gastroenterology*. 2022;34.
- Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, *et al*. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The north American consensus. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May;112(5):775-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.46>
- Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG clinical guideline: Small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020 Feb;115(2):165-78. Available from: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000501>
- Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: Expert review. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Oct;159(4):1526-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.090>
- Erdogan A, Rao S, Gulley D. Comparison of jejunal aspirate culture and methane and hydrogen breath test in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):964-71.
- Rezaie A, Chang C, Pimentel M. Diagnosing Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Comparison of Lactulose Breath Tests to Small Bowel Aspirates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1148-51.
- Shah ED. Breath test or duodenal aspirate for small intestinal bacterial overgrowth: Still no breath of fresh air. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2021 Jun;66(6):1770-1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06556-0>
- Erdogan A, Rao SSC, Gulley D, Jacobs C, Lee YY, Badger C. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2015 Apr;27(4):481-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12516>
- Endoscopy and Nutrition; European Society of Neurogastroenterology and Motility; European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients. *European Association for Gastroenterology*. 2022;34.
- Stefano D, Miceli M, Missanelli E. Glucose substrate in the hydrogen breath test for gut microbiota determination: A recommended noninvasive test. *Digestion*. 2009;80(4):223-6.
- Rana SV, Sharma S, Kaur J, Sinha SK, Singh K. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Digestion* [Internet]. 2012 Mar 30;85(3):243-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000336174>
- Rezaie A, Chang B, Chua KS. Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Maximizing Test Accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(11):2481-4.

31. Reddymasu S, McCallum RW. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Breath Testing in Gastroenterology: Clinical Utility and Pitfalls. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):753-7.
32. Saad RJ, Chey WD. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome: A Guide for the Appropriate Use of Breath Testing. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1554-60.
33. Montalto M, Santoro L, Onofrio D. Extraintestinal influences on exhaled breath hydrogen measurements during the investigation of gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):285-91.
34. Ghoshal UC, Ghoshal U. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: An Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(1).
35. Tansel A, Levinthal DJ. Understanding our tests: Hydrogen-methane breath testing to diagnose small intestinal bacterial overgrowth. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2023 Apr 1;14(4):e00567. Available from: <http://dx.doi.org/10.14309/ctg.0000000000000567>
36. Fournier MR, Reeves JG, Rao SS. Small Intestinal Bacterial Overgrowths and Intestinal Methanogen Overgrowths Breath Testing in a Real-Life French Cohort. *Dig Dis Sci*. 2018; 63(7):1825-31.
37. Erdogan A, Lee YY, Badger C, Hall P, O'Banion ME, Rao SS. Su2049. What is the optimal threshold for an increase in hydrogen and methane levels with glucose breath test (GBT) for detection of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)? *Gastroenterology* [Internet]. 2014 May;146(5):S-532. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(14\)61927-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(14)61927-2)
38. Miller TL, Wolin MJ. *Methanobrevibacter smithii* Is the Predominant Methanogen in Patients with Constipation-Predominant IBS and Methane on Breath. *J Clin Gastroenterol*. 1982; 4(4):481-7.
39. Chatterjee S, Park S, Low K. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(6):1612-8.
40. Chang BW, Chua KS, Lin E, Chang C, Pimentel M. Mo1864. Understanding the significant interaction between hydrogen and methane in the performance and interpretation of breath testing. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Apr;148(4):S-729. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(15\)32493-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(15)32493-8)
41. Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. A Single Fasting Exhaled Methane Level Correlates With Fecal Methanogen Load, Clinical Symptoms, and Accurately Detects Intestinal Methanogen Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1066-71.
42. Endoscopy and Nutrition; European Society of Neurogastroenterology and Motility; European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients. *European Association for Gastroenterology*. 2022;34.
43. Ament SMC, de Groot JJA, Maessen JMC, Dirksen CD, van der Weijden T, Kleijnen J. Sustainability of professionals' adherence to clinical practice guidelines in medical care: a systematic review. *BMJ Open* [Internet]. 2015 Dec 29;5(12):e008073. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008073>