

Enero 2024

Test del aire espirado en síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)

■ El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.¹

AUTORES

- Dra. Cecilia Mengarelli
- Dr. Sebastián García Martí
- Dra. Verónica Alfie
- Lic. Stefany Fernandez
- Dr. Gonzalo Guiñazú
- Dr. Ariel Bardach
- Dr. Agustín Ciapponi
- Dr. Federico Augustovski
- Dra. Andrea Alcaraz
- Dr. Andrés Pichón-Riviere

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

www.iecs.org.ar/consorcios

Para citar este informe: Mengarelli, C; Garcia Marti, S; Alfie, V; Fernandez, S; Guiñazú, G; Bardach, A Ciapponi, A; Augustovski, F Alcaraz, A; Pichon Riviere, A . **Test del aire espirado en síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 942, Buenos Aires, Argentina. Enero 2024. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar

Test del aire espirado en síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) en pacientes con síntomas intestinales asociadas a diversas patologías

EVIDENCIA

- Alta
- Moderada
- Baja**
- Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- Mayor
- Considerable
- Menor*
- Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- Favorable
- Incierto
- No favorable



La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que no favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Evidencia de baja calidad proveniente de estudios heterogéneos, beneficio neto menor dado que es un test capaz de detectar sobrecrecimiento bacteriano con valores falsos positivos y negativos elevados

Test del aire espirado en síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) en pacientes con síntomas intestinal sin enfermedades asociadas

EVIDENCIA

- Alta
- Moderada
- Baja**
- Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- Mayor
- Considerable
- Menor*
- Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- Favorable
- Incierto
- No favorable



La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología

No se encontraron estudios que evalúen pacientes sin patologías sistémicas

Conclusiones

No se encontró evidencia que evalúe el beneficio clínico asociado al test del aire espirado (o test del aliento), en pacientes con síntomas de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO), y sin enfermedades asociadas a trastornos del tubo digestivo.

Estudios de moderada calidad metodológica muestran que, el test de aliento para la evaluación del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en pacientes sintomáticos con enfermedades que produzcan alteraciones del tubo digestivo, probablemente detecte la negativización del sobrecrecimiento bacteriano, luego del tratamiento antibiótico con rifaximin.

Evidencia de moderada calidad sugiere que el test de aliento para estos pacientes con síntomas y signos de sobrecrecimiento intestinal bacteriano, produce un beneficio neto menor porque a pesar de presentar una sensibilidad y especificidad adecuada, el desempeño diagnóstico muestra resultados falsos positivos y falsos negativos elevados. Esto puede explicarse por tratarse de una técnica cuyos resultados dependen del sustrato elegido, la conservación y estabilidad de las muestras de aire espirado y la forma de realización de la misma.

Si bien existe gran heterogeneidad en la forma de realizar el test y falta de evidencia adecuada sobre la precisión de las pruebas de aliento en el diagnóstico de sobrecrecimiento intestinal bacteriano, la mayoría de las guías de práctica clínica consultadas, proponen realizar el test de aire espirado como una alternativa a la endoscopia digestiva para el diagnóstico de síntomas de crecimiento bacteriano, mientras se realice con la preparación y sustrato adecuado para evitar errores en el diagnóstico.

En la Argentina este estudio no se encuentra contemplado en el Programa Médico Obligatorio ni es posible de reintegro por el SURGE. No se identificaron políticas de cobertura en la región de Latino América y/o Europa. Las políticas de cobertura de financiadores privados y nacionales de salud de los Estados Unidos de Norteamérica no dan cobertura a este test y lo consideran experimental.

No se han encontrado evaluaciones económicas en el país o en otros países del mundo que hayan evaluado esta tecnología.

Breath Test for Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO)

Conclusions

No evidence assessing the clinical benefit of exhaled air test (or breath test) in patients with symptoms of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and with no conditions associated to gastrointestinal tract disorders has been found.

Moderate methodological quality studies show that breath tests, used to screen small intestinal overgrowth assessment in symptomatic patients with conditions resulting in gastrointestinal tract disorders, probably detect negativization of bacterial overgrowth after antibiotic treatment with rifaximin.

Moderate quality evidence shows that, in these patients with signs and symptoms of small intestinal bacterial overgrowth, breath tests yield a lower net benefit because, despite showing adequate sensitivity and specificity, diagnostic performance shows high false positive and false negative results. The reason for this may be that it is a technology whose results depend on the chosen substrate, storage and stability of breath samples and how it is carried out.

Although there is significant heterogeneity in the way the test is performed and the lack of adequate evidence on the accuracy of breath tests in the diagnosing of small intestinal bacterial overgrowth, the majority of clinical of clinical practice guidelines consulted suggest performing the breath test as an alternative to digestive endoscopy for diagnosing bacterial growth symptoms, provided it is done with appropriate preparation and substrate to avoid diagnostic errors.

In Argentina, this test is not included in the Mandatory Medical Program and cannot be reimbursed through the SURGE (Unique System of Reimbursement for Disease Management). No coverage policies have been identified in Latin America and/or Europe. Coverage policies from private and national health funders from the United States of America do not cover this test and consider it as experimental.

No economic evaluations assessing this technology have been found in Argentina or in other countries worldwide.

To cite this document in English: Mengarelli, C; Garcia Marti, S; Alfie, V; Fernandez, S; Guiñazú, G; Bardach, A Ciapponi, A; Augustovski, F Alcaraz, A; Pichon Riviere, A. Breath Test for Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). Health Technology Assessment, Brief Technical Reports N° 942 Buenos Aires, Argentina. January 2024. ISSN 1668-2769. Available in www.iecs.org.ar

1. Contexto clínico

El término microbioma se utiliza generalmente para definir el conjunto de todo el material genético de una comunidad microbiana. Por otro lado, la microbiota se describe comúnmente como un complejo de microorganismos en un ambiente particular. La microbiota intestinal humana contiene más de 1500 especies distribuidas en más de 50 familias, pero está dominado principalmente por Firmicutes y Bacteroidetes. Las bacterias intestinales tienen una dirección multidireccional de impacto en los órganos individuales y en todo el cuerpo mediante la síntesis de diversos metabolitos o apoyo a la prevención de la invasión de patógenos mediante la colonización de la superficie mucosa. El equilibrio bacteriano es crucial en el mantenimiento de la inmunidad y la homeostasis del organismo. La disbiosis, como alteración del equilibrio bacteriano, puede desencadenar o exacerbar el curso de diferentes patologías.²

El crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado (SIBO) puede definirse como un síndrome clínico gastrointestinal donde los síntomas son causados por un número excesivo de bacterias y la alteración del tipo de bacteria dentro del intestino delgado. La fermentación patológica y la mala absorción de nutrientes, que normalmente se absorberán en el intestino delgado, es el mecanismo de generación de síntomas. Pueden incluir, entre otros, náuseas, hinchazón, flatulencia, distensión abdominal, calambres abdominales, dolor abdominal, diarrea y/o estreñimiento. En casos extremos los signos pueden incluir esteatorrea, pérdida de peso, anemia, deficiencias en vitaminas liposolubles y/o inflamación de la mucosa del intestino delgado.^{3,4}

Se estima una prevalencia de SIBO en la población asintomática entre un 1% a 40%. La prevalencia SIBO es de 31% en pacientes sintomáticos, y en pacientes con síndrome de colon irritable se estima entre 4% a 78%. También se describen en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, encefalopatía hepática, antecedentes de cirugía abdominal, diabetes, enfermedad coronaria, esclerodermia, enfermedad de Alzheimer, rosácea; en personas que usan opiáceos, inhibidores de la bomba de protones estomacales.⁵
6 7

El diagnóstico se realiza por medición objetiva de las bacterias en el intestino delgado a través de recuento cuantitativo bacteriano de aspirados obtenidos del intestino delgado proximal. El número de bacterias en el intestino delgado no está bien definido, pero las guías americanas y europeas describen que pueden estar entre 10^3 y 10^8 . Por lo que el umbral para establecer el diagnóstico de SIBO no está bien definido.⁸

Un método alternativo para el diagnóstico de SIBO es la medición de gas hidrógeno exhalado en el aliento, después de la ingestión de una cantidad fija de un sustrato de carbohidratos como glucosa o lactulosa. Es una forma indirecta para evaluar si hay cantidades excesivas de bacterias en el intestino delgado. Este test se lo denomina como test de aire espirado o test del aliento.³

2. Tecnología

El test de aliento detecta tasas de excreción de hidrógeno (H₂), metano (CH₄) y/o dióxido de carbono (CO₂) excretadas en el aliento luego de la ingestión de una cantidad sustrato como carbohidratos o lípidos (lactulosa 10g, glucosa 75g). También pueden usarse sustratos marcados para evaluar metabolismo hepático específico (microsomal, citosólico y mitocondrial) y para evaluar la cinética del vaciado gástrico. En pacientes con síntomas de SIBO se esperan tasas de excreción de gases H₂/CH₄ altos debido a una mala digestión (o mala absorción) y por aumento de la fermentación mediada por bacterias de los compuestos sustrato ingeridos por vía oral en comparación con los de sujetos sanos.⁸

Para medir el H₂ en el aliento existen dos tipos principales de dispositivos, los que emplean sensores en estado sólido y aquellos con sensores electroquímicos. Los de estado sólido fueron los primeros y parecen ser los más estables, pero los electroquímicos presentan la ventaja de ser normalmente portátiles y, por lo tanto, pueden transportarse fácilmente. El objetivo de la toma de muestras del aliento es la recogida del aire alveolar. Por tanto, un dispositivo eficiente debe ser capaz de excluir el aire espirado del espacio muerto. El tubo Haldane-Priestley, la pieza en “Y”, y el sistema con dos bolsas permite una correcta recogida de las muestras. La recolección de las muestras se realiza a través de una inspiración máxima seguida de 15 segundos de apnea y con una espiración prolongada, el almacenaje de las muestras es un punto importante, dado que la estabilidad el aire almacenado es crucial y sólo cuando la demora sea de más de 6 horas, las muestras deberían conservarse a -20°C.⁹

La preparación previa a la prueba juega un papel vital en la obtención de datos de diagnóstico precisos. Se debe suspender los antibióticos cuatro semanas antes de realizar la prueba, ya que su uso se ha relacionado con composición alterada de hidrógeno y metano del aliento exhalado, 48 hs antes suspender medicación que afecte la motilidad intestinal y 24 hs antes suspender ingesta de los carbohidratos complejos y los productos lácteos, no fumar. La duración del test varía entre 60 a 120 minutos.¹⁰

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de test de aliento para pacientes con síntomas y signos de sobrecrecimiento intestinal bacteriano

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>),

Tripdatabase y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet .

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.	
Población	Pacientes con síntomas y signos intestinales por sospecha de sobrecrecimiento bacteriano *
Intervención	Test de aliento
Comparador	Aspirado yeyunal por endoscopia (recuento de colonias, tipificación)
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Resultados clínicos como cambio en los síntomas debido al tratamiento guiado por el test. Precisión diagnóstica: sensibilidad, especificidad, capacidad predictiva, cociente de verosimilitud positivo y negativo, valor predictivo positivo y negativo.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron un metanálisis, dos revisiones narrativas, dos ECA, cuatro guías de práctica clínica, dos políticas de cobertura acerca del uso del test de aliento en pacientes con síndrome de sobrecrecimiento bacteriano. No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitarias.

5.1 Eficacia y seguridad

No se encontraron estudios que reportaran resultados clínicos asociados al uso del test de aliento en pacientes con síndrome de sobrecrecimiento bacteriano

Precisión diagnóstica

Losuordo y cols. publicaron en 2023 una revisión sistemática sobre el diagnóstico de SIBO. Incluyeron un metanálisis que evaluó la capacidad diagnóstica del test de aliento con glucosa o aspiración duodeno yeyunal en pacientes con alteraciones intestinales secundarias a diferentes patologías. Incluyeron 14 estudios observacionales (n=669), la sensibilidad fue 54% (48-61), especificidad 83% (79-87), LR positivo 2,4 (1,51-3,97), LR negativo 0,60 (0,45-0,80), área bajo la curva 0,78; OR 5,17 (2,4-11). La duración de la prueba de 90 minutos puede no ser

suficiente en algunas patologías (esclerodermia y Alzheimer) que presentan tiempo oro-cecales entre 10 a 345 minutos, que es un factor de falsos negativos. La especificidad para predecir SIBO en pacientes con esclerodermia fue de 82% y 86% respectivamente y un valor predictivo positivo y negativo de 0,87 y 0,91 respectivamente.^{11 12}

Yorinobu Maeda y cols. publicaron en 2023 una revisión narrativa sobre el diagnóstico de SIBO utilizando distintos sustratos comparando la farmacocinética del uso de ácidos biliares conjugados, análisis cuantitativo de aspirado de líquido duodeno/yeyunal y pruebas de aliento (hidrógeno (H₂), metano (CH₄) y/o dióxido de carbono (CO₂)), antes y después de la ingesta de carbohidratos o lípidos. El recuento de colonia de bacterias en aspirados de líquido de duodeno y yeyuno se considera el estándar de oro para el diagnóstico de SIBO. Permite la secuenciación del gen 16S rRNA de bacterias en aspirados y el análisis de bacterias 16S, detecta unidades formadoras de colonias de bacterias por ml de aspirado y/o la composición de la microbiota mucosa. Estudios observacionales consideran positivo un valor de > 10⁵ UFC/mL de aspirados de duodeno/yeyuno de flora gramnegativa y un valor de > 10³ UFC/mL con bacterias de tipo colónico presentes en el intestino superior. Las tasas de supervivencia de las bacterias intestinales pueden variar posiblemente dependiendo de las especies de bacterias, los métodos de cultivo y/o las características gastrointestinales del paciente. La técnica de aspirado debe ser aséptica para minimizar la contaminación cruzada.⁸

Shuai Tang y cols. publicaron en 2023 un estudio randomizado que comparó el diagnóstico de SIBO (n=40) usando aspiración yeyunal versus test de aliento con metano e hidrógeno. El cultivo yeyunal fue positivo (10⁵ UFC/mL) en 14/40 (35%) sujetos, la prueba aliento con lactulosa fue positiva en 18/40 (45%) sujetos, y con glucosa en 12/40 (30%). El test de glucosa mostró una correlación adecuada versus el aspirado ($\kappa=0,66$) y LBT mostraron poca concordancia ($\kappa=0,59$), con el cultivo de aspirado yeyunal. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos del test de aliento con lactulosa y con glucosa fueron 85,7%/71,4%, 76,9%/92,3%, 66,6%/83,3% y 90,9%/85,7%, respectivamente.¹³

Satish y cols. publicaron en 2019 una revisión narrativa sobre SIBO, en la revisión de estudios observacionales del diagnóstico de esta patología describen la capacidad diagnóstica del test de aliento comparado con la aspiración duodeno/yeyuno (patrón de oro, 10³ cfu/mL). En tres estudios el test de aliento utilizando 75 gramos de glucosa y muestras tomadas cada 15 minutos, mostraron una sensibilidad entre 20% a 93%, test negativos no descartan SIBO de posiciones distales del intestino y una especificidad 30% a 86%, dos estudios observaciones el test de aliento con lactulosa 10 gr mostraron sensibilidad entre 31% a 68% y especificidad 44% a 100%, falsos negativos en pacientes con gingivitis y tránsito intestinal acelerado. Un estudio evaluó el uso de fructosa (25 mg) mostró sensibilidad 31% a 68% y especificidad 42% a 92%.⁴

Test de aliento para monitoreo del tratamiento antibiótico de SIBO

Yeon-Ji Kim y cols. publicaron en 2022 un ECA cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de mosaprida, rifaximina y una combinación de mosaprida y rifaximina durante dos semanas para el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (n=105). Se realizó

prueba de glucosa en el aliento y cuestionario de síntomas, encuestados antes y después del tratamiento. El resultado primario fue la tasa de erradicación del crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado. Los resultados secundarios fueron cambios en la concentración de gas, síntomas y seguridad. Las tasas de erradicación fueron del 17,2% (5/29) para mosaprida, 32,1% (9/28) para rifaximina, y 34,6% (9/26) para la grupos combinados, sin diferencias significativas entre los tres grupos. La concentración total de hidrógeno durante la glucosa (test de aliento) disminuyó significativamente en el grupo de rifaximina ($p=0,001$). Se observaron mejoras sintomáticas en tórax y malestar abdominal con mosaprida, en flatulencias con rifaximina y en molestias en el pecho con los grupos combinados. Los eventos adversos fueron similares entre los grupos.¹⁴

Shailja y cols. publicaron en 2013 un metanálisis de los distintos tratamientos antibióticos (rifaximin, metronidazol, ciprofloxacina, neomicina) para el SIBO. Se incluyeron cuatro ECAS y cinco estudios observaciones entre los años 2000 al 2010 ($n=311$). El resultado primario fue la normalización de la repetición de las pruebas de aliento, lo que confirmó la erradicación de SIBO. Debido a la importante heterogeneidad en los métodos para medir e informar los síntomas antes y después del tratamiento, el metanálisis de los síntomas no fue posible. Dos estudios describieron la normalización del test de aliento luego del uso de antibióticos. La duración de las terapias fueron entre 10 a 90 días.¹⁵ Un estudio mostró una mejoría clínica de los síntomas en más de 50% de los pacientes. En los pacientes tratados con rifaximina el 87% normaliza la prueba de test de aliento. Cuatro estudios informaron respuesta sintomática, pero no estratifican los resultados según la normalización de la prueba del aliento. Un metanálisis se realizó en cuatro ECAS que compararon cualquier terapia con antibióticos frente a placebo. El tratamiento de SIBO con cualquier antibiótico se asoció con una mayor tasa normalización de la prueba de aliento comparación con placebo OR 2,6 (IC 95%: 1,3 a 5,0; $P=0,03$). Un segundo metanálisis de tres estudios compararon rifaximina con placebo. El tratamiento con rifaximina se asoció con una mayor tasa de normalización de la prueba de aliento en comparación con el placebo, aunque esto no fue estadísticamente significativo OR 2,0 (IC 95%: 0,9 a 4,2; $p= 0,08$).¹⁵

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se encontraron evaluaciones de tecnología que evalúen el test de aliento en pacientes con síntomas compatibles con SIBO .

5.3 Costos de la tecnología

El costo del test de aliento es aproximadamente de ARS 40,000.00 (pesos argentinos noviembre/2023), equivalentes a aproximadamente USD 113 (dólares estadounidenses noviembre/2023), siendo el costo de los comparadores para el videosofagastroduodenofibroscopía (VEDA) más anestesia, la tipificación bacteriana por endoscopia con anestesia más bacteriológico, cultivo directo e identificación del gérmenes es de entre ARS 70690 (USD 89 dólares estadounidenses)¹⁶

Tabla 2. Costos de los estudios habituales para SIBO		
	Costo total en ARS	Costo total en USD
Test de aire espirado	\$40,000.00	\$113.06
Videosofagastroduodenofibroscofia (VEDA) más anestesia	\$83,299.61	\$235.44
Bacteriológico, cultivo directo e identificación del germen	\$4,085.81	\$11.55
Recuento de colonias	\$1,167.37	\$3.30
Tipificación por endoscopia con anestesia	\$65,438.94	\$184.96
Tasa de cambio promedio (noviembre 2023) : 358 pesos por dólar		

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 3.

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en ninguna indicación.

Las GPC europeas del test de aliento para SIBO del año 2021 sugieren que para la recolección de las muestras de aliento deben utilizarse productos médicos certificados y ser cuidadosos en el muestreo, almacenamiento y estabilidad. En niños se deben usar mascarillas nasales adecuadas. La preparación previa a la prueba es importante para poder establecer adecuados diagnósticos. Por ejemplo: sin antibióticos cuatro semanas previas, dos semanas después de procedimientos endoscópicos o quirúrgicos, 24 horas de no consumir alimentos que contienen carbohidratos fermentables y se deben evitar las fibras dietéticas, un ayuno de 8 hs, la cavidad bucal debe enjuagarse con una solución antiséptica (ejemplo: clorhexidina) e inmediatamente antes de la primera respiración (basal) se obtienen las medidas. Se evitará fumar y la actividad física el día de la prueba al menos 2 horas antes y durante la duración de la prueba. Cuatro horas antes suspender medicamentos que contienen carbohidratos fermentables (ejemplo: lactulosa lactosa en dosis de gramos), procinéticos, laxantes y probióticos. Sugieren que la prueba tenga una duración de 120 minutos con muestras cada 15 minutos con glucosa o lactosa, tener en cuenta que puede provocar diagnósticos de falsos positivos causado por tránsito rápido con fermentación colónica temprana del sustrato. En ausencia de gammagrafía concomitante para evaluar pequeños tiempos de tránsito intestinal, se debe preferir la glucosa en pacientes no quirúrgicos. La dosis estándar de glucosa será de 50 g. diluido en 250 ml de agua. Con respecto al uso del test de aliento positivo para diagnóstico de SIBO depende la probabilidad previa pre-test de cada paciente. Tiene la ventaja de ser seguro, económico sin embargo, la interpretación de los resultados está limitada por importantes factores de confusión, en particular la variabilidad de la velocidad orocecal (tiempo de tránsito). El riesgo de una prueba de aliento falso positivo o falso negativo puede reducirse mediante combinar la prueba de aliento con una medición independiente del tiempo de tránsito orocecal, por ejemplo, la gammagrafía.¹⁷

El consenso de Asociación de Neurogastroenterología de la India del año 2020 define al sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) como el crecimiento de bacterias ≥ 105 (UFC)/ml o ≥ 103 UFC/ml (particularmente si se detectan bacterias coliformes) en un

cultivo cuantitativo de aspirado del intestino superior. El espectro microbiológico en SIBO puede variar basándose en las causas subyacentes. En cuanto a la prevalencia de la enfermedad establecen que es más frecuente en adultos mayores de 60 años y muy baja en personas sanas (5%). Entre los trastornos específicos asociados con SIBO, la prevalencia reportada difiere sustancialmente según la población estudiada y el método/criterio de diagnóstico utilizado para diagnosticar SIBO. Establecen que aunque el aspirado duodenal yeyunal es el patrón de oro actual para el diagnóstico más del 70% de bacterias del intestino no son cultivables y que los test de aliento con glucosa son sensibles 0,54 (0,48-0,61) ni específicos 0,7 (0,8-0,9). El desarrollo de nuevas técnicas (culturómica, metabolómica, D-xilosa y aliento a base de carbono)¹³ se encuentran en etapa de investigación. El tratamiento de las condiciones predisponentes, antibióticos apropiados (rifaximina), y corrección de los valores nutricionales. deficiencias sugieren como medidas de manejo de los síntomas.¹⁸

El Colegio Americano de Gastroenterología en las GPC del año 2020 sugieren la pruebas de aliento de glucosa, hidrógeno o lactulosa, para el diagnóstico de SIBO en pacientes sintomáticos con sospecha de trastornos de la motilidad y en pacientes sintomáticos (dolor abdominal, gases, distensión abdominal y/o diarrea) con antecedentes de cirugía abdominal luminal o tratamiento con inhibidores de bomba de protones, constipación (recomendación condicional, nivel de evidencia muy bajo).³

Un consenso realizado en Roma en el año 2009 por especialistas en gastroenterología italianos sugieren que en ciertas condiciones como la hipoclorhidria, anomalías anatómicas o gastrointestinales falla de la motilidad, puede causar SIBO y malabsorción. En estos casos, podría resultar difícil establecer si la malabsorción se debe a SIBO o a la enfermedad subyacente. Sugieren que el test de aliento es un método útil, no invasivo y económico para evaluar el papel desempeñado por SIBO en estas condiciones clínicas. Dado la precisión diagnóstica los resultados deben interpretarse con cautela, teniendo siempre en cuenta la historia clínica del paciente.¹⁹

Tabla 3: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

POLÍTICAS DE COBERTURA			
Financiator o Institución	País	Año	SIBO
Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)	Argentina	2023	NM
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS	Brasil	2023	NM
Agência Nacional de Saúde Suplementar	Brasil	2023	NM
Garantías Explícitas en Salud (#)	Chile	2023	NM
POS (#)	Colombia	2023	NM
Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)	México	2023	-
Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay	2023	NM
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ²⁰	Alemania	2023	NM
Australia ²¹	Australia	2023	NM
Provincial Funding Summary	Canadá	2023	NM
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²²	Canadá	2023	NM
Haute Autorité de Santé (HAS) ²³	Francia	2023	NM
Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ^{24 25}	EE.UU.	1984	No
Aetna ²⁶	EE.UU.	2023	No
Anthem ²⁷	EE.UU.	2023	NM
Cigna ²⁸	EE.UU.	2023	NM
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	2023	NM
American College of Gastroenterology ³	EE.UU	2020	Sí
European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition ¹⁷	EUROPA	2022	SI
Asociación de neurogastroenterología de la India ¹⁸	India	2020	SI
Consenso Roma ¹⁹	Italia	2009	SI

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

Financiamiento

Esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés

Los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida

Este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública

Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Gastrotex, Aerotest, Sociedad Argentina de Gastroenterología SAGE. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Test del aire espirado en síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)

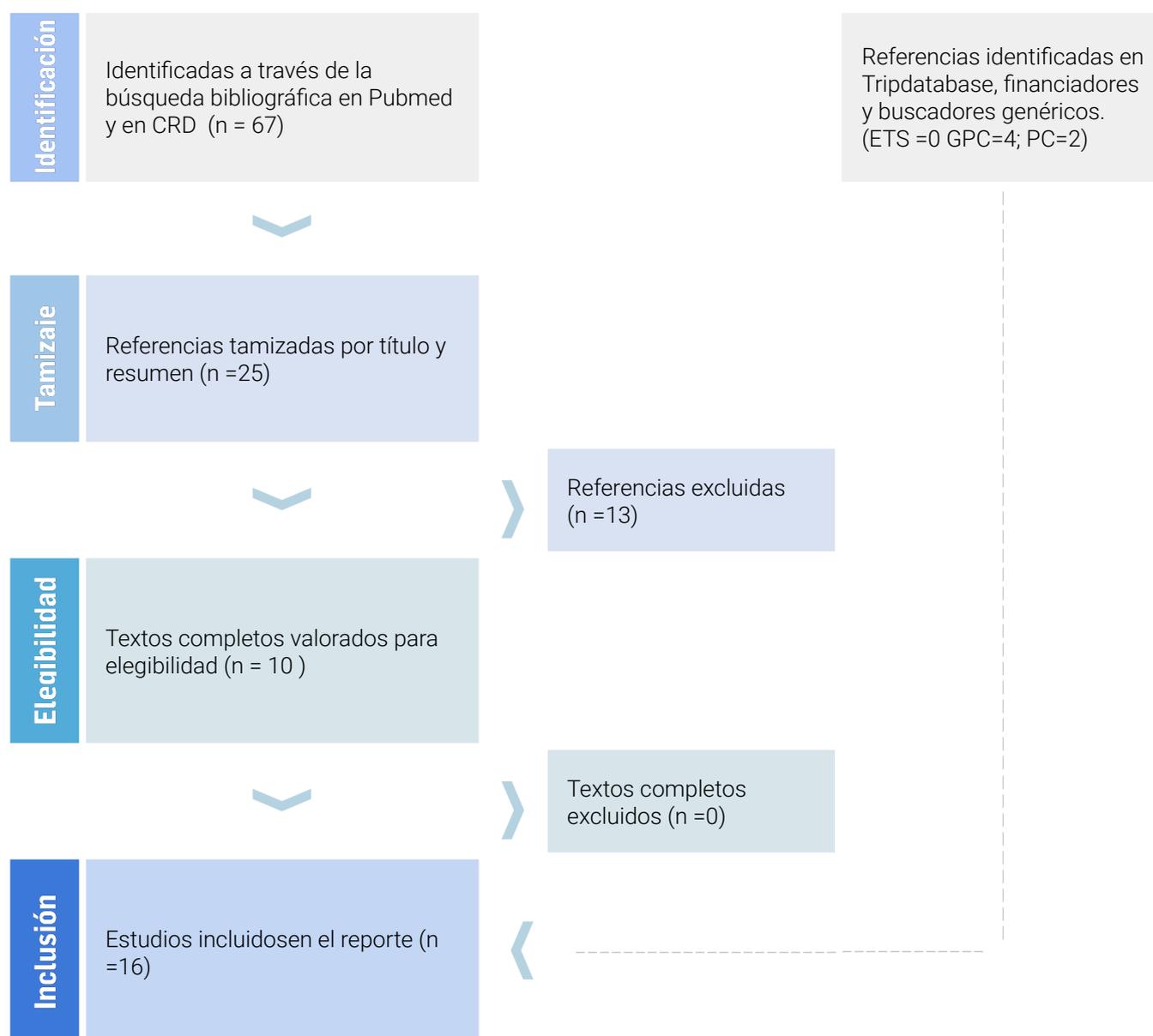
Fecha de realización: Enero del 2024 / ISSN 1668-2793

- Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>
- **IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I: METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 28 de diciembre 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Breath Tests[Mesh] OR Breath Test*[tiab] OR Breathalyzer[tiab] OR Breath Analysis[tiab])AND (Blind Loop Syndrome[Mesh] OR Blind Loop[tiab] OR Stagnant Loop[tiab] OR Bacterial Overgrowth[tiab])

Figura 1: ■ ■ ■ Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Eficacia y seguridad**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 3.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



**En ocasiones los documentos pueden no estar acompañados de una recomendación. Esta situación es decisión del grupo de investigación, basándose en características de la tecnología, indicación y/o población destinataria*

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ■ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base a la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario§ ó ■ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado¥, 2) la población afectada es pequeña£, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario§.
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ■ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

Anexo II: TRASTORNOS ASOCIADOS CON CRECIMIENTO EXCESIVO DE BACTERIAS. ²⁹

- Trastornos asociados con el crecimiento excesivo de bacterias.
- Estasis del intestino delgado por anomalías anatómicas
- Diverticulosis del intestino delgado
- Asas ciegas creadas quirúrgicamente (anastomosis de extremo a lado)
- Estenosis (enfermedad de Crohn, radiación, cirugía)
- Motilidad anormal del intestino delgado
- Diabetes mellitus
- esclerodermia
- Pseudoobstrucción intestinal idiopática
- Enteritis por radiación
- enfermedad de Crohn
- Comunicación anormal entre el tracto gastrointestinal proximal y distal.
- Fístula gastrocólica o yeyunocólica
- Resección de la válvula ileocecal.
- Asociaciones generalmente con causas multifactoriales.
- Hipoclorhidria por gastritis atrófica o medicamentos. Por lo general, estos no son clínicamente significativos a menos que coexistan con alteraciones concomitantes de la motilidad del intestino delgado.
- Estados de inmunodeficiencia (inmunodeficiencia variable común, SIDA, desnutrición severa)
- Pancreatitis crónica
- Cirrosis
- Alcoholismo
- Enfermedad renal terminal
- Edad avanzada
- Nutrición parenteral total (NPT) en niños

Referencias

1. Bardach E, Patashnik EM. *A Practical Guide for Policy Analysis: The Eightfold Path to More Effective Problem Solving*. CQ Press; 2019.
2. Sroka N, Rydzewska-Rosołowska A, Kakareko K, Rosołowski M, Głowińska I, Hryszko T. Show Me What You Have Inside-The Complex Interplay between SIBO and Multiple Medical Conditions-A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;15(1). doi:10.3390/nu15010090
3. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165-178.
4. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(10):e00078.
5. Losurdo G, Salvatore D'Abramo F, Indelicati G, Lillo C, Ierardi E, Di Leo A. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10). doi:10.3390/ijms21103531
6. Takakura W, Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth and Irritable Bowel Syndrome - an update. *Front Psychiatry*. 2020;11:664.
7. Efremova I, Maslennikov R, Poluektova E, et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol*. 2023;29(22):3400-3421.
8. Maeda Y, Murakami T. Diagnosis by Microbial Culture, Breath Tests and Urinary Excretion Tests, and Treatments of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2). doi:10.3390/antibiotics12020263
9. Paz Valiñas L, Bugarín González R. Test del H2 en el aliento y otras alternativas diagnósticas para la intolerancia a la lactosa. Published online 2017. Accessed December 30, 2023. https://www.lareferencia.info/vufind/Record/ES_2a05b5fc68af7771fedd222edad13514
10. Achufusi TGO, Sharma A, Zamora EA, Manocha D. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Comprehensive Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods. *Cureus*. 2020;12(6):e8860.
11. Losurdo G, Leandro G, Ierardi E, et al. Breath Tests for the Non-invasive Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):16-28.
12. Tansel A, Levinthal DJ. Understanding Our Tests: Hydrogen-Methane Breath Testing to Diagnose Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023;14(4):e00567.
13. Tang S, Li J, Ma J, et al. Comparison of jejunal aspirate culture and methane and hydrogen breath test in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Ir J Med Sci*. Published online September 19, 2023. doi:10.1007/s11845-023-03527-y
14. Kim YJ, Jo IH, Paik CN, Lee JM. Efficacies of prokinetics and rifaximin on the positivity of a glucose breath test in patients with functional dyspepsia: a randomized trial. *Rev Esp*

Enferm Dig. 2023;115(3):121-127.

15. Shah SC, Day LW, Somsouk M, Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):925-934.
16. Banco Central de la República Argentina. Accessed September 5, 2023. <https://www.bcra.gob.ar/>
17. Hammer HF, Fox MR, Keller J, et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(1):15-40.
18. Ghoshal UC, Sachdeva S, Ghoshal U, 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.* 2022;41(5):483-507.
19. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29 Suppl 1:1-49.
20. Kluth W. *Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nach § 91 SGB V aus der Perspektive des Verfassungsrechts: Aufgaben, Funktionen und Legitimation.* 1st ed. Duncker & Humblot; 2015:1-113. doi:10.3790/978-3-428-54751-7
21. Australian Department of Health. Australian Department of Health. Published 2021. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-phicirculars2014-13a>
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Accessed November 15, 2022. <https://www.cadth.ca/>
23. Haute Autorité de Santé; Rechercher une recommandation, un avis. Accessed November 15, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875208/fr/rechercher-une-recommandation-un-avis
24. Diagnostic Breath Analyses. Accessed December 31, 2023. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncd.aspx?ncdid=264&ver=1>
25. Exhaled Breath Tests. <https://www.providencehealthplan.com/-/media/providence/website/pdfs/providers/medical-policy-and-provider-information/medical-policies/mp35.pdf>
26. Exhaled Breath Tests. AETNA. https://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0691.html
27. Anthem health care. <https://www.anthem.com/>
28. Cigna - Resources - Medical and Administrative A-Z Index. Accessed March 28, 2023. https://static.cigna.com/assets/chcp/resourceLibrary/coveragePolicies/medical_a-z.html

29. Zafar H, Jimenez B, Schneider A. Small intestinal bacterial overgrowth: current update. *Curr Opin Gastroenterol.* 2023;39(6):522-528.