

Frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado en pacientes con funduplicatura Nissen

Velarde-Ruiz Velasco José A., Baltazar-Alba Ileana, Gómez-Hermosillo Luis F., Casillas-Moreno Jorge, Ulloa-Ruiz Felipe F., Godoy-Castro Víctor M., Mercado-Jáuregui Lydia A., Rangel-Orozco María F., Díaz-Aceves Paola E., Olvera-García Víctor A., Guzmán-Lepe Abrahán, Quintero-Luce Sergio, Ledesma-Vizcarra Fernanda M., Gil-López Fernando, Remes-Troche José M.

Autor para correspondencia

Ileana Baltazar Alba. Dirección: Hospital 278. Col El Retiro. C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.
Celular 3311-084799
Contacto al correo electrónico: ile_alb@hotmail.com

Palabras clave: distensión abdominal, flatulencia, funduplicatura Nissen, SIBO, sobrecimiento bacteriano.
Keywords: abdominal distension, bacterial overgrowth, flatulence, Nissen fundoplication, SIBO.



Frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado en pacientes con funduplicatura Nissen

Velarde-Ruiz Velasco JA^a, Baltazar-Alba I^b, Gómez-Hermosillo LF^b, Casillas-Moreno J^b, Ulloa-Ruiz FF^b, Godoy-Castro VM^b, Mercado-Jáuregui LA^a, Rangel-Orozco MF^a, Díaz-Aceves PE^a, Olvera-García VA^a, Guzmán-Lepe A^a, Quintero-Luce S^a, Ledesma-Vizcarra FM^a, Gil-López F^a, Remes-Troche JM^c

Resumen

Introducción

Una de las manifestaciones tardías más comunes después de una funduplicatura Nissen laparoscópica (FNL) son los síntomas relacionados al manejo del gas, los cuales se han reportado hasta en un 40% posterior a la cirugía. Siendo la incapacidad para eructar y/o vomitar, distensión abdominal, plenitud postprandial, aumento de flatulencias algunos de éstos. El sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SIBO) se define como la concentración bacteriana en intestino delgado >103 unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml).

Material y Métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo, se incluyeron pacientes del servicio de cirugía laparoscópica del Hospital Civil “Dr. Juan I. Menchaca” a quienes se les realizó FNL por enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Los objetivos del estudio fueron describir la frecuencia de SIBO en pacientes sometidos a FNL y conocer si los pacientes con síntomas relacionados al gas posterior a FNL tienen SIBO. El diagnóstico de SIBO se realizó mediante prueba de aliento con expulsión de H₂ utilizando como sustrato dextrosa 75 g o lactulosa 15 g (si eran diabéticos) a través del dispositivo Gastrolyzer Bedfont® en intervalos de 15 minutos durante 2 horas. Se comparó con un grupo control de características demográficas similares; los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes que tenían >20 partículas por millón (ppm) de H₂ en la prueba basal y haber tomado antibiótico un mes previo a la prueba. Se evaluó la severidad de los síntomas gastrointestinales y calidad de vida de acuerdo con los cuestionarios Pagi-SYM y Pagi-QoL.

Resultados

En el grupo control (A) resultó una prueba positiva (5.5%) mientras que en el grupo de FNL fueron cinco (B) (27.7%). Los pacientes con FNL (grupo B) con una prueba positiva para SIBO tenían peor calidad de vida según el cuestionario de Pagi-QoL comparado con los que resultaron con una prueba negativa. De este mismo grupo B el 72.2% refirieron síntomas relacionados al gas, de cuales el 80% tenían una prueba de aliento positiva.

Discusión

El SIBO puede presentarse posterior a una funduplicatura tipo Nissen, y manifestarse como síntomas relacionados al gas, sin embargo, esto no significa que todos los pacientes con síntomas relacionados al gas tengan SIBO, es más frecuente encontrar SIBO en pacientes funduplicados, es necesario un mayor número de muestra para establecer una asociación significativa.

Palabras clave: *distensión abdominal, flatulencia, funduplicatura Nissen, SIBO, sobrecrecimiento bacteriano.*

a. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”. Guadalajara, Jalisco, México.

b. Servicio de Cirugía Laparoscópica Hospital Civil “Dr. Juan I. Menchaca”. Guadalajara, Jalisco, México.

c. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana. Veracruz, México.

Autor para correspondencia

Ileana Baltazar Alba. Dirección: Hospital 278. Col El Retiro. C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Celular 331-084799
Contacto al correo electrónico: ile_alb@hotmail.com

Frequency of small intestine bacterial overgrowth in patients with Nissen fundoplication

Abstract

Introduction.

One of the most common late manifestations after a laparoscopic Nissen fundoplication (LNF) are the symptoms related to gas management, which have been reported up to 40% after surgery. Some of these symptoms include the inability to burp and/or vomit, abdominal distension, postprandial fullness, and increased flatulence. Small intestine bacterial overgrowth (SIBO) is defined as the bacterial concentration higher than 10³ colony forming units per ml (CFU/ml) in the small intestine.

Material and Methods.

A descriptive cross-sectional study was performed, patients from the laparoscopic surgery service of the Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" who underwent LNF due to gastroesophageal reflux disease (GERD). The objectives of the study were to describe the frequency of SIBO in patients undergoing LNF and to know if patients with symptoms related to gas after LNF had SIBO. The diagnosis of SIBO was made by breath test with H₂ expulsion using 75 g dextrose or 15 g lactulose (if diabetic) through the Gastrolyzer Bedfont® device at 15 minute intervals for 2 hours. Comparison with a control group of similar demographic characteristics was performed. The exclusion criteria included those patients who had more than 20 particles per million (ppm) of H₂ in the baseline test and had taken an antibiotic one month prior to the test. The severity of gastrointestinal symptoms and quality of life was evaluated according to the PAGA-SYM and PAGA-QoL questionnaires.

Results.

In the control group (A), one came out as a positive test (5.5%) while in the LNF group five were positive (B) (27.7%). Patients with LNF (group B) with a positive test for SIBO had a worse quality of life according to the PAGA-QoL questionnaire compared to those with a negative test. In this same group B, 72.2% of patients reported symptoms related to gas, of which 80% had a positive breath test.

Discussion.

SIBO can be presented after a Nissen-type fundoplication, and manifest as symptoms related to gas, however, this does not imply that all patients with gas-related symptoms have SIBO. It is more frequent to find SIBO in fundoplicated patients, however a greater sample number to establish a meaningful association.

Key Words: abdominal distension, bacterial overgrowth, flatulence, Nissen fundoplication, SIBO.

Introducción

Una de las manifestaciones tardías más comunes después de una funduplicatura Nissen laparoscópica (FNL) son los síntomas relacionados al manejo del gas (también llamado síndrome de distensión por gas o síndrome de burbuja gástrica) y se han reportado hasta en un 40% posterior a la cirugía, los más frecuentes son la incapacidad para eructar y/o vomitar, distensión abdominal, plenitud postprandial, aumento de flatulencias.

El síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) se define como una concentración bacteriana en intestino delgado >10³ unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml)¹. Se estima que el SIBO tiene una prevalencia entre 0% a 15.6% en pacientes sanos, esta cifra se ve incrementada hasta en un 15% en pacientes de edad avanzada y en pacientes con algunas comorbilidades². El SIBO se desarrolla cuando los mecanismos homeostáticos normales de las poblaciones bacterianas entéricas se ven alteradas, los dos procesos que más comúnmente predisponen a SIBO son disminución de la secreción de ácido gástrico inducida por bloqueadores del receptor de histamina tipo 2 o inhibidores de la bomba de protones y dismotilidad del intestino delgado por alteraciones en el complejo motor

migratorio (CMM) que puede conducir a SIBO debido a la estasis de alimentos y bacterias en el tracto gastrointestinal superior. Las alteraciones estructurales en el tracto gastrointestinal secundarias a cirugías (ej. Billroth II, anastomosis en Y de Roux, Bypass yeyunoileal, anastomosis enteroentérica), radiación, enfermedad de Crohn entre otras, proporcionan un ambiente ideal para colonización y sobrecrecimiento bacteriano⁴.

El crecimiento excesivo de bacterias induce una respuesta inflamatoria en la mucosa intestinal, condicionando cambios histológicos como son aplanamiento de las vellosidades, adelgazamiento de la mucosa y de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales³. Los síntomas de SIBO se asocian con malestares gastrointestinales inespecíficos como diarrea crónica, distensión abdominal, dolor y flatulencia, como consecuencia del aumento de la producción de gas, productos tóxicos, sales biliares no conjugadas, o aumento de la carga osmótica después del metabolismo bacteriano en el intestino delgado. Otros síntomas que reflejan complicaciones de SIBO, son mala absorción, deficiencias nutricionales, metabólicas y trastornos óseos⁵. El SIBO se ha asociado con otras patologías gastrointestinales como dispepsia y

síndrome del intestino irritable, enfermedad de hígado graso no alcohólico, cirrosis, enfermedad celíaca, pancreatitis, enfermedad de Crohn y a otras patologías como lesión renal e inmunodeficiencias^{3,6,7}.

Los síntomas del manejo de gas en pacientes con FNL es una de las manifestaciones tardías que podría estar relacionada con SIBO, sin embargo, no hay publicaciones en la literatura que asocien SIBO con estos síntomas después de una cirugía antirreflujo, de ahí nuestro interés en investigar si el SIBO es una condición más en este tipo de pacientes, y poder mejorar sus síntomas repercutiendo en una mejor calidad de vida dando el tratamiento adecuado.

Objetivos

Describir la frecuencia de SIBO en pacientes sometidos a FNL, y conocer si los pacientes con síntomas relacionados al gas posterior a FNL tienen SIBO.

Material y métodos

Estudio transversal, descriptivo, se incluyeron pacientes de los Hospitales Civiles de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” y “Fray Antonio Alcalde”, de junio de 2018 a Septiembre de 2018, pertenecientes al servicio de Cirugía Laparoscópica y de Gastroenterología. Se consideró como criterios de inclusión a pacientes de 18 a 80 años, ambos sexos, con antecedente de haber sido sometidos a funduplicatura tipo Nissen por diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en el servicio de Cirugía Laparoscópica del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” o pacientes sin funduplicatura con síntomas de ERGE que acudieron a consulta externa al servicio de Gastroenterología en el Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, aceptando de manera voluntaria participar en el estudio y firmando el consentimiento informado. No se incluyeron pacientes con antecedente de ingesta de antibiótico en las 4 semanas previas a la realización de la prueba de aliento, pacientes con uso de fármacos que aumenten la motilidad o laxantes al menos una semana previa al estudio, pacientes que no contaran con ayuno mínimo de 8 horas. Se excluyeron pacientes con datos incompletos o presencia de más de 20 ppm en la prueba basal.

A todos los pacientes se les realizaron dos cuestionarios PAGI-SYM y PAGI-QoL. PAGI-SYM (*Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index*) para medir la frecuencia y la gravedad de los síntomas de dispepsia; fue diseñado y validado por Rentz. El cuestionario se compone de 20 ítems. Cada ítem se refiere a un determinado síntoma y son seis las opciones de respuesta, de 0 (no se ha experimentado el síntoma) hasta 5 (ha experimentado el síntoma de una forma muy grave), durante un período de 2 semanas. Un mayor puntaje significa más intensidad o cantidad de síntomas. PAGI-QoL (*Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders-Quality of Life Index*) se desarrolló en conjunto con PAGI-SYM como instrumento de calidad de vida, para la evaluación del paciente con trastornos gastrointestinales superiores. Contiene 30 elementos que cubren cinco subescalas: actividades diarias, ropa, dieta y hábitos alimentarios, relaciones, y bienestar psicológico. Se

pide a los pacientes que respondan a cada ítem de acuerdo con la escala de Likert que va desde 0 (nunca) a 5 (siempre). A mayor puntaje, mayor es la insatisfacción⁸.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, funduplicatura tipo Nissen, síntomas relacionados al gas (aumento de eructos, distensión abdominal e incremento en la cantidad de gases o flatulencias posterior a la funduplicatura tipo Nissen), sobrecrecimiento bacteriano en la medición basal de hidrógeno en 90 minutos mediante prueba de aliento de H₂, cuestionario PAGI-SYM y PAGI-QoL los cuales evalúan los síntomas gastrointestinales y la calidad de vida y bienestar respectivamente.

La preparación de los pacientes para la prueba de aliento se hizo de la siguiente manera: a) a todos los pacientes se les solicitó evitar alimentos fermentables como los carbohidratos complejos un día antes de la prueba de aliento, b) periodo de ayuno antes de la prueba de aliento de al menos 8 horas, c) previo al inicio de la prueba basal se realizó aseo bucal con pasta dental y 10 ml de enjuague bucal; posteriormente se procedió a la realización de la prueba basal, d) en pacientes sin diabetes mellitus 75 gramos de dextrosa anhidra diluida en 250 ml de agua, y en pacientes con diabetes mellitus se administró vía oral 15 gramos de lactulosa y 250 ml de agua, procediendo posteriormente a la realización de pruebas de aliento mediante la medición de H₂ en gas alveolar cada 15 minutos, hasta completar 120 min utilizando el dispositivo Gastrolyzer Bedfont® (Scientific Ltd. UK). e) durante la prueba se tomaron datos generales, se evaluó la presencia de síntomas gastrointestinales antes y durante dicho estudio.

Los datos fueron analizados con estadística descriptiva e inferencial. Se recolectaron y analizaron los datos con el sistema SPSS Versión 22.

Todas las pruebas fueron realizadas utilizando el mismo dispositivo, tanto las pruebas como la recolección de datos y aplicación de cuestionarios fueron hechas por tres médicos.

Resultados

Se incluyeron un total de 36 pacientes, de los cuales 18 pertenecían al grupo control de pacientes sin funduplicatura (grupo A) y 18 pacientes con antecedente de FNL (grupo B). Del grupo A la media de edad fue de 64 ± 12.01 años, la mayoría del sexo femenino (66%). Del grupo B, la edad media fue 57 ± 10.1 años, y predominó también el sexo femenino (72.2%). En el grupo A resultó una prueba positiva (5.5%) mientras que en el grupo B fueron cinco (27.7%). (Tabla 1)

Los pacientes con FNL (grupo B) con una prueba positiva para SIBO tenían peor calidad de vida previa a la prueba de aliento, según el cuestionario de PAGI-QoL comparado con los que resultaron con una prueba negativa. De este mismo grupo B el 72.2% refirieron síntomas relacionados al gas antes de realizar la prueba de aliento, de los cuales el 80% resultaron con SIBO (prueba positiva). Para la relación de SIBO y pacientes con síntomas relacionados al gas se reporta un OR de 1.77 (IC 95% 0.12-21, $p=0.65$). Los pacientes que tuvieron SIBO tanto del grupo A y grupo B, se les prescribió tratamiento antibiótico con rifaximina, independientemente de los síntomas relacionados al gas. No se indicó tratamiento médico para síntomas relacionados al gas porque se espera

Tabla 1. Características principales de los grupos

	Grupo control	Grupo FNL
	n=18	n=18
Edad (años)	64 (43-88)	57 (41-72)
Femenino	12 (66.7)	13 (72.2)
Prueba aliento positiva	1 (5.5)	5 (27.7)
H ₂ basal (ppm)	5.3 (1-18)	6 (1-12)
Pico (ppm)	12.5 (3-40)	23.6 (3-136)
Sustrato utilizado		
Dextrosa anhidra	12 (66.6)	18 (100)
Lactulosa	6 (33.4)	0 (0)

Valores presentados en media (rangos) y frecuencia (%).

Abreviaturas: FNL, funduplicatura de Nissen laparoscópica; ppm, partículas por millón.

evaluar la respuesta clínica a rifaximina en estudio posteriores.

Discusión

Una de las manifestaciones tardías posterior a una funduplicatura es el síndrome de distensión por gas (síndrome de burbuja gástrica) que es una complicación infrecuente con fisiopatología desconocida, caracterizada por incapacidad para eructar y/o vomitar, distensión abdominal, plenitud postprandial, aumento de flatulencia, dolor abdominal, aerofagia y retraso del vaciamiento gástrico, síntomas dispépticos⁹. Estos síntomas pueden estar relacionados a SIBO, ya que en este estudio se encontró que cinco de los participantes en el grupo con FNL resultó positivo para SIBO en prueba de aliento, siendo más frecuente que en el grupo control. También la mayoría de los que tienen SIBO presentan síntomas relacionados al gas, sin embargo, no todos los pacientes con síntomas relacionados al gas tenían una prueba positiva para SIBO.

Probablemente un mecanismo para que exista SIBO en un paciente con FNL, sea debido a la alteración estructural del aparato gastrointestinal, sin embargo, no hay estudios similares que evalúen la relación para SIBO con FNL.

Todos los pacientes incluidos en el estudio con antecedente de FNL se encontraban en seguimiento por consulta externa periódicamente, evaluando peso, escalas clínicas y endoscopia digestiva alta, ninguno de ellos se encontraba en falla respecto a la funduplicatura.

Una de las debilidades del estudio es la pequeña muestra de pacientes, probablemente siendo ésta mayor los resultados sean estadísticamente significativos. Otra debilidad es que no se realizó una prueba para SIBO previa a la funduplicatura.

El estándar de oro para diagnosticar SIBO es el cultivo de aspirado duodenal, con una sensibilidad y especificidad de 41.9% y 84.4% respectivamente,¹⁰ sin embargo, es un método invasivo y costoso, por lo que las pruebas de aliento se utilizan como marcador sustituto ya que es un método más sencillo y menos costoso. Las pruebas consisten en la ingesta de

lactulosa, glucosa, fructosa o lactosa, si existe SIBO la fermentación bacteriana de carbohidratos en el intestino produce hidrógeno (H₂) y metano (CH₄) que se difunden en la sangre y es espirado por los pulmones. Un aumento en el hidrógeno ≥ 20 ppm o de metano ≥ 10 ppm en los siguientes 90 minutos a la ingesta de los disacáridos antes mencionados se considera una prueba positiva. Alrededor del 15% al 30% de la población está colonizada con *Methanobrevibacter smithii*, que convierte H₂ a CH₄,^{1,11} en nuestro estudio se utilizó dextrosa anhidra y lactulosa como sustrato. Las pruebas de aliento con glucosa tienen una sensibilidad que oscila del 20-93% y una especificidad del 30-86%, mientras que las pruebas de aliento con lactulosa tienen una sensibilidad del 31-68% y una especificidad del 44-100%¹².

Todos los pacientes con SIBO recibieron tratamiento antibiótico, evitando complicaciones debido al daño microscópico de las vellosidades de la mucosa intestinal que disminuye la capacidad de absorción de nutrientes en el lumen intestinal como son malabsorción de grasa y deficiencias en vitaminas liposolubles (A, D, E y K) debido a la desconjugación de ácidos biliares que resulta en una disminución de éstos ácidos disponibles para la formación de micelas y producción de toxinas como el ácido litocólico, que puede inhibir directamente la absorción de grasas, carbohidratos y proteínas, otra de las complicaciones es mala absorción de carbohidratos debida a la degradación de azúcares por las bacterias y deterioro de la actividad de disacaridasa e hidrolasa de los bordes en cepillo, deficiencia de cobalamina (vitamina B12) por consumo bacteriano e inhibición de su absorción en íleon terminal, niveles de folato elevados debido a la mayor síntesis por bacterias del intestino delgado¹³.

Los objetivos del tratamiento para SIBO este dirigidos a la corrección de la causa subyacente, apoyo nutricional si es necesario y tratar el SIBO con antibioticoterapia dirigida cuando se realiza aspiración y se cuenta con cultivo con antibiograma o empírica con tetraciclina, ciprofloxacino, doxiciclina, metronidazol, neomicina, norfloxacino, amoxicilina-clavulanato y rifaximina por 7 a 10 días de duración y en algunos estudios con regímenes de antibióticos cíclicos (durante 1-2 semanas por mes) como lo indican la mayoría de los ensayos clínicos, ya que no hay un tratamiento estandarizado,¹⁴ en todos los pacientes de este estudio se dio tratamiento con rifaximina.

Conclusiones

El SIBO puede presentarse posterior a una funduplicatura tipo Nissen, y manifestarse como síntomas relacionados al gas, sin embargo, esto no significa que todos los pacientes con síntomas relacionados al gas tengan SIBO. En este reporte inicial se encontró que un tercio (27.7%) de los participantes en el grupo con FNL resultó positivo para SIBO en prueba de aliento, siendo más frecuente que en un grupo control; la mayoría de los pacientes (80%) tuvieron síntomas asociados al gas y una prueba de aliento positiva, por lo que consideramos que la causa más probable de los síntomas sea el efecto mecánico de la funduplicatura, sin embargo se requiere de una muestra más grande para poder establecer

alguna asociación, lo cual podría justificar dar tratamiento para SIBO en los pacientes con síntomas significativos del manejo del gas.

Conflicto de interés

Todos los autores declaramos que no existe conflicto de interés entre los participantes de este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* 2008 Jun;53(6):1443-54.
2. Krajicek EJ, Hansel SL. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Primary Care Review. *Mayo Clin Proc.* 2016 Dec;91(12):1828-1833.
3. Brennan M, Fanning M, Granahan A, Doyle SL, Donohoe CL, Lawlor P, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients post major upper gastrointestinal cancer surgery. 2018;(February):1-7.
4. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2007 Feb;3(2):112-22.
5. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA.* 2004 Aug 18;292(7):852-8.
6. Shimura S, Ishimura N, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Tamagawa Y, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jan 31;22(1):60-8.
7. Hwan Choi Chang KCS. Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motility.* 2017;22(1):3-5.
8. Rentz AM, Kahrilas P, Stanghellini V, Tack J, Talley N J, De la loge C, et al. Development and psychometric evaluation of the patient assessment of upper gastrointestinal symptom severity index (PAGI-SYM) in patients with upper gastrointestinal disorders. *Qual Life Res.* 2004;13(10): 1737-1749.
9. Sobrino-Cossío S, Soto-Pérez JC, Coss-Adame E, Mateos-Pérez G, Teramoto-Matsuraba O, Tawil J, et al. Síntomas y complicaciones postfunduplicatura: abordaje diagnóstico y tratamiento *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(3):234-247.
10. Erdogan A, Rao SS, Gulley D, Jacobs C, Lee YY, Badger C. Small intestinal bacterial overgrowth duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27(4):481-9
11. Mattsson J, Minaya MT, Monegro M, Lebwohl B, Lewis SK, Green PH, et al. Outcome of breath tests in adult patients with suspected small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2017;2(3):168-172.
12. 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.* 2017; 112:775-784.