

Enfermedad celiaca y trastornos por consumo de alcohol: prolongación de estancias, exceso de costes y mortalidad atribuible

Miguel Gili^{1,2}, Luis Béjar², Gloria Ramírez^{1,2}, Julio López^{1,2}, Juan Luis Cabanillas^{2,3} y Brett Sharp⁴

¹Unidad de Gestión Clínica de Medicina Preventiva, Vigilancia y Promoción de la Salud. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ²Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. ³Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Sevilla. ⁴Unidad de Gestión Clínica de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Universitario Virgen de Rocío. Sevilla

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: los trastornos por consumo de alcohol se han asociado a una mayor incidencia de ciertas comorbilidades entre los pacientes con enfermedad celiaca. En la actualidad no disponemos de información sobre si estos trastornos tienen un impacto en la prolongación de las estancias hospitalarias, mayores costes por estancia y un exceso de mortalidad entre estos pacientes.

Métodos: Se hizo un estudio de casos y controles a partir de una muestra de pacientes de 18 o más años de edad hospitalizados durante 2008-2010 en 87 hospitales de España. Las estimaciones de prolongación de estancias, exceso de costes y mortalidad atribuible se calcularon mediante un modelo de análisis multivariante de la covarianza que incluyó edad, género, grupo hospitalario, trastornos por alcohol, trastornos por tabaco y 30 comorbilidades.

Resultados: los pacientes de enfermedad celiaca con trastornos por alcohol presentaron una prolongación de estancias de 3,1 días en las mujeres y de 1,7 días en los varones, un exceso de costes por estancia de 838,7 euros en las mujeres y de 389,1 euros en los varones, y un exceso de mortalidad atribuible de 15,1 % en las mujeres y de 12,2 % en los varones.

Conclusiones: además de una dieta sin gluten y otras medidas asistenciales, en estos pacientes está indicada la prevención del abuso de alcohol, y los hospitalizados que presentan estos trastornos deberían recibir asistencia especializada tras el alta hospitalaria. La detección e intervención precoz debería intentar prevenir el desarrollo de lesiones orgánicas y no centrarse exclusivamente en varones.

Palabras clave: Enfermedad celiaca. Alcohol. Estancias hospitalarias. Costes. Mortalidad.

ABSTRACT

Background and objectives: alcohol use disorders are associated with a greater incidence of certain comorbidities in patients

with celiac disease. Currently there is no available information about the impact that these disorders may have on length of hospital stays, overexpenditures during hospital stays, and excess mortality in these patients.

Methods: a case-control study was conducted with a selection of patients 18 years and older hospitalized during 2008-2010 in 87 hospitals in Spain. Estimations of excess length of stays, costs, and attributable mortality were calculated using a multivariate analysis of covariance, which included age, gender, hospital group, alcohol use disorders, tobacco related disease and 30 other comorbidities.

Results: patients who had both celiac disease and alcohol use disorders had an increased length of hospital stay, an average of 3.1 days longer in women, and 1.7 days longer in men. Excess costs per stay ranged from 838.7 euros in female patients, to 389.1 euros in male patients. Excess attributable mortality was 15.1 % in women, 12.2 % in men.

Conclusions: apart from a gluten-free diet and other medical measures, the prevention of alcohol abuse is indicated in these patients. Patients hospitalized who present these disorders should receive specialized attention after leaving the hospital. Early detection and treatment should be used to prevent the appearance of organic lesions and should not be solely focused on male patients.

Key words: Celiac disease. Alcohol. Hospital stay. Costs. Mortality.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca presenta una prevalencia poblacional variable, con una media que oscila entre el 0,5 al 1 % en estudios realizados en Europa y Norteamérica (1-6). En Europa se han descrito notables diferencias de prevalencia entre unos países y otros (0,3 % en Alemania a 2,4 % en Finlandia en personas de 30 a 64 años de edad), por causas aún no aclaradas (6). La prevalencia de la enfer-

Recibido: 19-07-2013
Aceptado: 25-09-2013

Correspondencia: Miguel Gili. UGC de Medicina Preventiva, Vigilancia y Promoción de la Salud. Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. del Dr. Fedriani, s/n. 41070 Sevilla
e-mail: mgili@us.es

Gili M, Béjar L, Ramírez G, López J, Cabanillas JL, Sharp B. Enfermedad celiaca y trastornos por consumo de alcohol: prolongación de estancias, exceso de costes y mortalidad atribuible. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:537-543.

medad celiaca es 1,5 a 2 veces mayor en las mujeres que en los varones (7-9), y algunos estudios sugieren que la prevalencia va en aumento (8-12).

Los celíacos suelen presentar problemas ocasionados por la malabsorción de hierro y ácido fólico, cuyo déficit se agrava entre los grandes bebedores (13). Entre las múltiples complicaciones de los celíacos hay algunas que empeoran si los pacientes abusan de las bebidas alcohólicas, como la neuropatía periférica (14,15) y la epilepsia (16). En los pacientes con esta enfermedad pueden encontrarse concentraciones anormales de las aminotransferasas (17) y hay una asociación con ciertas enfermedades hepáticas crónicas autoinmunes como la cirrosis biliar primaria (18,19). Por otra parte, entre los celíacos hay mayor riesgo de desarrollar miocardiopatía autoinmune (20,21).

Todos estos problemas y complicaciones pueden verse seriamente agravados si estos pacientes padecen un trastorno asociado al consumo de alcohol. De hecho, cualquier otra patología asociada a la enfermedad celiaca, sea de tipo metabólico (como la diabetes de tipo I), neoplásico (como los tumores de intestino delgado y linfomas), y otros trastornos, pueden favorecer la aparición de complicaciones que empeoren el pronóstico vital de estos pacientes y que alarguen sus estancias en los hospitales (22).

Por todo ello, el objetivo de este estudio es evaluar el impacto de los trastornos por consumo de alcohol entre los pacientes hospitalizados diagnosticados de enfermedad celiaca, analizando la prolongación de estancias, el exceso de costes y la mortalidad atribuible que suponen estos trastornos en estos pacientes. Para ello, se ha estudiado el problema en pacientes de 18 o más años de edad ingresados en una muestra de 87 hospitales españoles durante el periodo 2008-2010, intentando controlar otras variables de confusión y de interacción como la edad, el género, el tipo de hospital, los trastornos por tabaco y un número considerable de comorbilidades.

MÉTODOS

Participantes

Los datos se obtuvieron de los conjuntos mínimos básicos de datos (CMBD) de 87 hospitales españoles durante el periodo 2008-2010. El diseño es el de un estudio de casos y controles. El cálculo del tamaño de la muestra del estudio, que analiza problemas relacionados con el consumo de alcohol, problemas relacionados con el consumo de tabaco y problemas relacionados con el consumo de otras drogas adictivas, se hizo admitiendo un error alfa de 5 %, una prueba de dos colas, una potencia estadística del 90 %, una relación no caso:caso de por lo menos 4:1, y una proporción de casos en la que los casos están expuestos y los no casos no están expuestos más desfavorable basada en la evidencia científica disponible. Para que la muestra tuviese representatividad nacional y autonómica, y teniendo en

cuenta la estratificación de hospitales según la clasificación de grupos de hospitales según su tamaño y complejidad del Ministerio de Sanidad, se hizo un muestreo polietápico en el que se seleccionaron estos 87 hospitales españoles de todas las CC. AA. españolas.

A partir de la información escrita o digitalizada de la historia clínica, los diagnósticos de cada paciente, las causas externas y los procedimientos que se le aplican son codificados de acuerdo a las normas de la 9ª Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Causas de Muerte (CIE9). La codificación e introducción de datos en la base de datos se lleva a cabo por personal especializado con una sólida formación y experiencia en el registro de datos. Estas bases de datos contienen información demográfica, fechas de ingreso y de alta, tipo de ingreso y tipo de alta, códigos diagnósticos para la causa principal y para los diagnósticos secundarios, causas externas y procedimientos, empleándose los códigos de la CIE9. En estas bases de datos también están incluidos los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) y cada hospital está clasificado en un grupo de acuerdo a su tamaño y complejidad asistencial en 5 categorías, desde aquellos de menor tamaño y complejidad hasta los de mayor tamaño y prestaciones más complejas (23). El análisis se restringió a los pacientes que en el momento del alta tuviesen 18 o más años de edad.

Variables

Se definieron como casos de enfermedad celiaca a aquellos en los que figuraba el código de la CIE9 en el diagnóstico principal o en los diagnósticos secundarios (código 579.0). Se emplearon los siguientes códigos de la CIE9 para la definición de trastornos por alcohol: la dependencia alcohólica (303.00-303.93), el abuso de alcohol (305.00-305.03), los trastornos mentales inducidos por el alcohol (291.0-291.9), la polineuropatía alcohólica (357.5), la cardiomiopatía alcohólica (425.5), la gastritis alcohólica (535.30-535.31), las hepatopatías alcohólicas (571.0-571.3), alcoholemia positiva (790.3) y las intoxicaciones y envenenamientos por alcohol (980.0-980.9 y E860.0-E860.9). Se usó el código de trastorno por consumo de tabaco (305.1).

La edad se midió en años. Se identificaron las siguientes comorbilidades: obesidad, hipertensión arterial sin complicaciones, hipertensión arterial con complicaciones, arritmias, trastornos de la circulación pulmonar, valvulopatías, anemia por déficit, anemia poshemorrágica, trastornos hidroelectrolíticos, pérdida de peso, hipotiroidismo, coagulopatías, infarto de miocardio previo, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos vasculares periféricos, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades reumáticas, úlcera péptica, hepatopatía leve, diabetes sin complicaciones, diabetes con complicaciones, hemiplejía o paraplejía, enfermedad renal, hepatopatía moderada o grave, cáncer, leucemia o linfoma, cáncer metastásico, sida y depresión. Se usaron

los códigos de la CIE9 propuestos por Quan y cols., para estas comorbilidades (24). También, se calculó el Índice de Comorbilidad de Charlson para cada paciente (25).

Análisis de datos

El objetivo era determinar la duración de estancia, los costes hospitalarios y la mortalidad en los pacientes con enfermedad celiaca con y sin trastornos por alcohol. Se calcularon los costes usando los costes hospitalarios específicos para cada GRD estratificados según el grupo de hospitales, empleando las estimaciones publicadas por el Ministerio de Sanidad específicas para los años 2008, 2009 y 2010 (23).

Se hizo un análisis univariado para examinar la relación entre enfermedad celiaca y trastornos por alcohol, trastornos por tabaco, edad, género y comorbilidades. Para comparar variables continuas se empleó el test de la *t* de Student o su equivalente no paramétrico. Para las variables categóricas de empleó la prueba del Chi-cuadrado.

Se hizo un análisis multivariante de la covarianza para determinar el efecto de los trastornos por alcohol sobre la estancia hospitalaria en días, los costes y la mortalidad en los pacientes con enfermedad celiaca. Los datos se ajustaron por la edad, el género, los trastornos por tabaco, el grupo de hospitales y la gravedad del paciente empleando las 30 comorbilidades citadas previamente. El análisis se hizo con el programa estadístico STATA versión MP 12.1.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Las características de los pacientes con enfermedad celiaca y sin enfermedad celiaca se exponen en la tabla I. Se identificó un total de 5.475.315 pacientes, de los cuales 3.327 ingresaron con enfermedad celiaca y 344.429 presentaron trastornos por alcohol. La prevalencia de trastornos por alcohol fue más baja entre los pacientes con enfermedad celiaca (4,9 %) que en el resto de pacientes (6,3 %), pero con una extraordinaria diferencia según el grupo de edad y el género, como puede apreciarse en la figura 1. Las prevalencias más altas se dieron en los varones con enfermedad celiaca de 55-64 años de edad (19,3 %) y en el caso de las mujeres en las de 35-44 años de edad (3,6 %). La prevalencia de trastornos por tabaco fue menor que las del resto de pacientes (17,8 % *versus* el 20,3 %).

Los pacientes con enfermedad celiaca fueron significativamente más jóvenes (edad media: 48,7 años *versus* 57,6 años) y mayoritariamente mujeres (el 70,2 % de todos los casos).

Los pacientes con enfermedad celiaca presentaron menor número de comorbilidades que el resto de pacientes, lo que queda plasmado en una media del Índice de Comorbilidad de Charlson (0,89) inferior a la del resto de

pacientes ingresados (1,19). No obstante, hay una serie de comorbilidades clásicamente asociadas a la enfermedad celiaca en la que estos pacientes presentaron prevalencias mayores: anemias, trastornos hidroelectrolíticos y pérdida de peso, hipotiroidismo, enfermedades reumáticas autoinmunes, depresión, hepatopatías y trastornos asociados a estas como las coagulopatías.

Prolongación de estancias, exceso de costes y mortalidad atribuible

Se hizo un análisis diferenciado para mujeres y varones. La tasa de mortalidad intrahospitalaria de los varones con celiacía fue mayor que la de las mujeres (3,9 % *versus* 2,2 %, $p = 0,0046$). La mortalidad intrahospitalaria de los varones con enfermedad celiaca y trastornos por consumo de alcohol fue inferior a la de las mujeres con enfermedad celiaca y trastornos por consumo de alcohol (3,4 % *versus* 4,3 %), si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,8042$).

Las estimaciones ajustadas de prolongación de estancias hospitalarias, exceso de costes por estancia y mortalidad atribuible a los trastornos por alcohol resultantes del análisis multivariante de la covarianza se exponen en la tabla II. Se puede observar que la prolongación de estancias en días de las mujeres con enfermedad celiaca y trastornos por alcohol en comparación con aquellas sin estos trastornos casi duplicó a la de los varones (3,1 días *versus* 1,7 días). Debido a ello, el exceso de costes por estancia en euros en las mujeres con enfermedad celiaca y trastornos por alcohol en comparación con aquellas sin estos trastornos fue superior al doble que el de los varones (838,7 euros *versus* 389,1 euros).

Contrastando con la mayor mortalidad intrahospitalaria de los varones con enfermedad celiaca, el exceso de mortalidad atribuible a los trastornos por alcohol entre las mujeres con enfermedad celiaca en comparación con aquellas sin estos trastornos fue mayor que en los varones (15,1 % *versus* 12,2 %).

DISCUSIÓN

Según los resultados de este estudio, todos los pacientes con enfermedad celiaca y trastornos asociados al consumo de alcohol presentan una prolongación de estancias hospitalarias, un mayor coste de sus estancias y un exceso de mortalidad. Estos efectos son relativamente mayores entre las mujeres.

Las relaciones entre los trastornos por alcohol y la enfermedad celiaca son complejas y multifactoriales. Por una parte, y como se ha comentado antes, el consumo abusivo de alcohol y las enfermedades asociadas a este consumo ensombrecen la evolución y el pronóstico de la enfermedad celiaca y el de los trastornos auto-inmunitarios ligados a ella.

Tabla I. Características de los pacientes con enfermedad celiaca y sin enfermedad celiaca

Variables	Con enfermedad celiaca (n = 3.327)		Sin enfermedad celiaca (n = 5.471.988)		p
	n	%	n	%	
Trastornos por alcohol (todos) ¹	163	4,9	344.266	6,3	0,0009
Dependencia alcohólica	48	1,4	149.402	2,7	< 0,0001
Abuso de alcohol	89	2,7	171.091	3,1	0,1346
Trastornos mentales inducidos por el alcohol	6	0,2	19.320	0,4	0,0931
Polineuropatía alcohólica	5	0,2	4.435	0,1	0,1608
Cardiomiopatía alcohólica	1	0,03	6.007	0,1	0,1650
Hepatopatías alcohólicas	41	1,2	94.042	1,7	0,0310
Intoxicaciones por alcohol	1	0,03	2.303	0,04	0,7352
Trastorno por tabaco	592	17,8	1.109.951	20,3	0,0004
Edad media en años (IC 95 %) ²	48,7 (48,1 - 49,4)		57,6 (57,6 - 57,6)		< 0,0001
Género					
Mujeres	2.334	70,2	2.973.229	54,3	< 0,0001
Varones	993	29,8	2.498.759	45,7	< 0,0001
Grupo hospitalario					
Grupo 1	32	1,0	64.456	1,2	0,2481
Grupo 2	177	5,3	349.318	6,4	0,0121
Grupo 3	1.197	36,0	1.911.738	34,9	0,2078
Grupo 4	879	26,4	1.482.647	27,1	0,3812
Grupo 5	1.042	31,3	1.663.829	30,4	0,2524
Comorbilidades					
Obesidad	71	2,1	246.383	4,5	< 0,0001
Hipertensión, sin complicaciones	506	15,2	1.419.229	25,9	< 0,0001
Hipertensión con complicaciones	94	2,8	313.936	5,7	< 0,0001
Arritmias cardíacas	254	7,6	757.093	13,8	< 0,0001
Trastornos de la circulación pulmonar	56	1,7	136.749	2,5	0,0026
Valvulopatía	147	4,4	283.768	5,2	0,0460
Anemia por déficit	268	8,1	120.894	2,2	< 0,0001
Anemia poshemorrágica	108	3,2	138.601	2,5	0,0089
Trastornos hidroelectrolíticos	117	3,5	153.415	2,8	0,0128
Pérdida de peso	162	4,9	68.518	1,3	< 0,0001
Hipotiroidismo	241	7,2	171.982	3,1	< 0,0001
Coagulopatía	64	1,9	65.629	1,1	0,0001
Infarto de miocardio previo	78	2,3	218.785	4,0	0,0001
Insuficiencia cardíaca congestiva	137	4,1	444.116	8,1	< 0,0001
Trastornos vasculares periféricos	2	0,06	4.894	0,09	0,5716
Enfermedad cerebro-vascular	84	2,5	275.373	5,0	< 0,0001
Demencia	15	0,5	118.954	2,2	< 0,0001
Enfermedad pulmonar crónica	305	9,2	654.990	12,0	< 0,0001
Enfermedades reumáticas	61	1,8	63.046	1,2	0,0002
Úlcera péptica	43	1,3	47.376	0,9	0,0079
Hepatopatía leve	199	6,0	146.566	2,7	< 0,0001
Diabetes sin complicaciones crónicas	263	7,9	693.912	12,7	< 0,0001
Diabetes con complicaciones crónicas	85	2,6	152.138	2,8	0,4291
Hemiplejía o paraplejía	14	0,4	48.081	0,9	0,0047
Enfermedad renal	51	1,5	106.655	1,9	0,0825
Hepatopatía moderada o grave	104	3,1	77.207	1,4	< 0,0001
Cáncer, leucemia o linfoma	321	9,6	701.836	12,8	< 0,0001
Cáncer metastásico	100	3,0	257.174	4,7	< 0,0001
Sida	3	0,09	32.715	0,6	0,0001
Depresión	226	6,8	216.527	4,0	< 0,0001
Media del Índice de Charlson (IC 95 %)	0,89 (0,84 - 0,95)		1,19 (1,19 - 1,19)		< 0,0001

¹No se incluyen gastritis alcohólica ni alcoholemia positiva porque no hubo casos entre los pacientes con enfermedad celiaca. La suma de los grupos supera al total de pacientes con estos trastornos debido a que hay muchos pacientes en los que hay dos o más de estas categorías. ²IC 95 %: intervalos de confianza con un 95 % de margen.

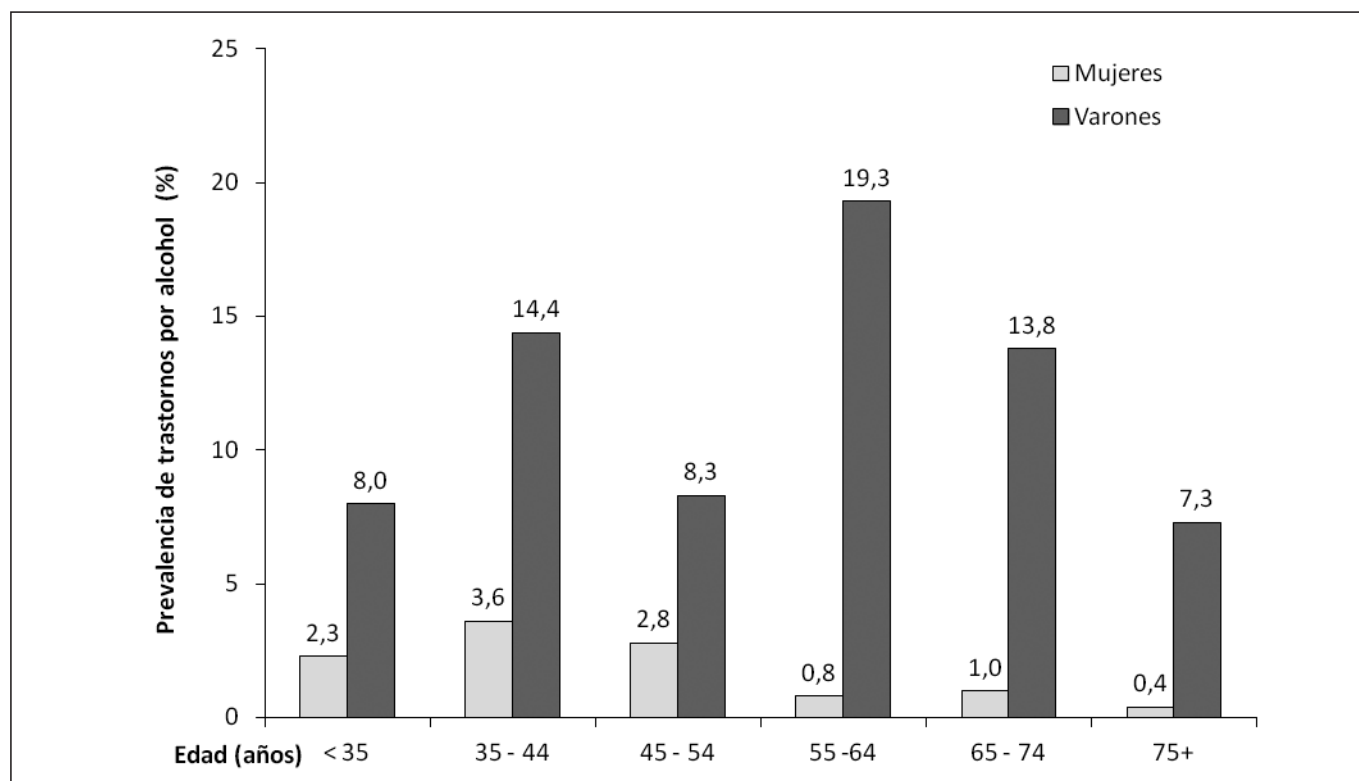


Fig. 1. Distribución de la prevalencia de trastornos por alcohol según grupo de edad y género entre los pacientes hospitalizados con enfermedad celiaca.

Tabla II. Prolongación de estancias hospitalarias, exceso de costes por estancia y mortalidad atribuible a los trastornos por alcohol en pacientes hospitalizados por enfermedad celiaca

	Mujeres			Varones		
	Estimación ajustada*	Intervalos de confianza con un 95 % de margen	p	Estimación ajustada*	Intervalos de confianza con un 95 % de margen	p
Prolongación de estancias hospitalarias en días	3,1	3,1 - 3,1	< 0,0001	1,7	1,7 - 1,7	< 0,0001
Exceso de costes por estancia en euros	838,7	827,3 - 850,1	< 0,0001	389,1	387,8 - 390,4	< 0,0001
Mortalidad atribuible en porcentaje	15,1	13,0 - 18,2	< 0,0001	12,2	9,7 - 16,5	< 0,0001

*Calculadas a partir del análisis multivariante de la covarianza que incluye en el modelo para cada género a la edad, el grupo hospitalario, los trastornos por tabaco y las treinta comorbilidades citadas en el texto.

Pero también hay otras relaciones a nivel inmunitario. En el tubo digestivo abundan las enzimas que metabolizan el etanol a acetaldehído, un compuesto altamente reactivo, del que se ha sugerido que podría desempeñar un papel trascendental en la patogénesis de varios trastornos ocasionados por el alcohol en el tracto gastrointestinal (26-28). Algunos estudios señalan que en pacientes con consumos elevados de etanol podrían producirse respuestas inmunes con anticuerpos isotipo IgA frente a epítopos modificados en las proteínas debido a la acción del acetaldehído (29-31). Se ha demostrado que las reacciones catalizadas por las transglutaminasas están incriminadas específicamente en la patogénesis de la enfermedad celiaca (32). En un estudio en el que se midieron IgA específicas frente

a transglutaminasas tisulares y proteínas modificadas por el acetaldehído, se encontraron niveles significativamente más elevados de ambos anticuerpos en pacientes con hepatopatía alcohólica y en grandes bebedores sin hepatopatía, guardando una correlación directa con los biomarcadores de consumo de etanol, con citoquinas proinflamatorias y con marcadores de fibrogénesis (33). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el consumo elevado y persistente de alcohol puede generar otras fuentes de estimulación de antígenos y una activación aberrante de las transglutaminasas tisulares. Finalmente, otros estudios han encontrado que los niveles elevados de anticuerpos frente a las transglutaminasas pueden estar asociados a un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas a nivel poblacional, lo cual

amplía el impacto potencial del abuso de alcohol y de su interacción en pacientes con enfermedad celiaca sobre la mortalidad (34).

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Los datos que hemos usado son exclusivamente aquellos que figuran en el CMBD, y no fueron complementados con datos adicionales de los pacientes. Durante todo el estudio hemos empleado las definiciones de enfermedad celiaca, trastornos por alcohol y tabaco, y de todas las comorbilidades tal como fueron asignadas por los médicos de cada centro, y codificadas e introducidas en la base de datos por los codificadores. Otra limitación es el potencial sub-registro de información debido a que en la historia clínica del paciente no aparezcan todos los datos precisos para que los codificadores cumplimenten estos códigos o por variabilidad en la interpretación de los codificadores. No existe un código de la CIE9 para el motivo de ingreso de cada paciente, y en algunos casos sería una variable interesante de analizar.

Las bases de datos como el CMBD también presentan notables ventajas (35). Los datos recogidos suelen completarse en la mayoría de las altas hospitalarias, y al incluir prácticamente todos los casos, suministran estimaciones bastante precisas sobre incidencia, prevalencia, comorbilidades y mortalidad de las enfermedades atendidas en el ámbito hospitalario (36). Estos datos se pueden analizar retrospectivamente, a diferencia de otros diseños que precisan de una recogida de información prospectiva. La recogida de datos de largos periodos y con un gran número de pacientes, como en este estudio, puede hacerse de forma relativamente rápida y cómoda. Ya que los datos se recopilan sistemáticamente, la reducción de costes es considerable. En los estudios realizados a partir de estas bases de datos, puede haber menos sesgos de selección, como los que ocasiona el rechazo de los pacientes o sus representantes legales a firmar el consentimiento y participar en el estudio.

Gracias al tamaño de la muestra y a la diversidad de hospitales, nuestros datos son generalizables y no se limitan a los pacientes ingresados en uno o pocos centros hospitalarios. La disponibilidad de los costes para cada GRD estratificados por los grupos de hospitales y específicos para cada año facilita el cálculo de los excesos de costes por prolongación de estancias atribuibles a los trastornos por alcohol. Por lo que sabemos, este es el primer estudio que calcula la prolongación de estancias, el exceso de costes, y la mortalidad atribuible a los trastornos por alcohol entre pacientes con enfermedad celiaca.

Hay varias posibles explicaciones sobre el mayor impacto en mujeres que en varones. La mortalidad fue discretamente mayor entre las mujeres con enfermedad celiaca con trastornos por consumo de alcohol (4,3 %) que la de los varones (3,4 %), a pesar de que los varones tenían mayor edad (Fig. 1), y podría explicarse porque entre ellas se produjeron casos puntuales de peor pronóstico y prolongación de estancias y costes (hemorragia cerebral masiva y un coma hepático irreversible). Los resultados de la

mortalidad atribuible entre las mujeres tienen límites de confianza amplios (13,0-18,2), y se superponen en parte con los de los varones (7,9-16,5), por lo que estas diferencias deben analizarse con prudencia. Por otra parte, el porcentaje relativo del impacto es mayor en mujeres que en varones, porque entre las mujeres no compiten tantas variables de exposición de prolongación de estancias y costes (tabaquismo, drogas, dieta y muchas otras conductas peligrosas más prevalentes en varones). Al hacer el análisis, este mayor peso relativo de los trastornos asociados al consumo de alcohol controlando el resto de problemas puede haber influido sensiblemente en las estimaciones de los modelos multivariantes. Desconocemos la clase social y el estado civil de los pacientes, y su diferente distribución según el género, factores que también podrían haber influido en la duración de las estancias hospitalarias. Finalmente, no podemos descartar que en las mujeres pueden haberse producido complicaciones no reflejadas en el CMBD que hayan influido en todos estos desenlaces.

Algunos estudios demuestran que la prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con enfermedad celiaca está íntimamente ligada a la duración de la exposición al gluten (37). Se ha demostrado que los anticuerpos responsables de la autoinmunidad en el caso de diabetes mellitus de tipo I y de tiroiditis autoinmune pueden llegar a desaparecer cuando los niños con enfermedad celiaca hacen una dieta sin gluten (38), y la evidencia científica indica que varias enfermedades autoinmunes pueden mejorar si a estos pacientes se les insta una dieta sin gluten (39,40). Estos autores sugieren que muchas de las enfermedades autoinmunes podrían prevenirse mediante el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad celiaca, y que inclusive en aquellos con un trastorno autoinmune ya establecido, una dieta sin gluten podría mejorar los síntomas, el pronóstico y el riesgo de reingresos. Es muy plausible que la adherencia a la dieta sin gluten pueda ser peor entre los pacientes con trastornos por consumo de alcohol, habitualmente malos seguidores de las indicaciones terapéuticas.

A partir de los resultados de este estudio cabría agregar que el diagnosticar y tratar el abuso de alcohol debería ser, junto a una dieta sin gluten y a otras medidas asistenciales, uno de los principales objetivos terapéuticos a alcanzar a partir del alta del paciente. Una intervención breve sobre los riesgos del alcohol y del tabaco, y si es necesario, referirlos a servicios especializados para su deshabituación son actividades que han demostrado su eficacia (41), y que pueden prevenir complicaciones y reingresos entre los pacientes con enfermedad celiaca. No habría que descuidar la detección e intervención precoz de estos problemas entre las mujeres, ya que en este caso el impacto es relativamente mayor. Además, sería muy interesante estudiar el impacto del abuso y dependencia de alcohol en pacientes en los que aún no se han producido lesiones orgánicas irreversibles. Reducir el número de ingresos y reingresos atribuibles a los trastornos por alcohol en estos pacientes

ayudaría a reducir los costes hospitalarios y a aumentar la disponibilidad de camas en los hospitales. Cada caso de estas patologías asociadas a la enfermedad celiaca y a los trastornos por alcohol, o de reingresos prevenidos representaría además una disminución de la carga de problemas que sufren estos pacientes y sus familias.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (Ayuda N.º 2009I017, Proyecto G41825811).

BIBLIOGRAFÍA

- West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003;52:960-5.
- Fasano A, Berti I, Gerrarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
- Evans KE, Sanders DS. Celiac Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2012;41:639-50.
- Biagi F, Klersy C, Balducci D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of celiac disease in the general population? *Ann Med* 2010;42:557-61.
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010;42:587-95.
- Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012;367:2419-26.
- Rodrigo L, Pérez I. Enfermedad celiaca el adulto: un problema de salud frecuente, importante y de distribución mundial. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:461-5.
- Fernández A, González L, de la Fuente J. Enfermedad celiaca: formas de presentación en el adulto. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:466-71.
- Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010;42:530-8.
- Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1217-25.
- Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93.
- Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease - An overview. *Addiction* 2003;98:1209-28.
- Alaedini A, Green PH, Sander HW, Hays AP, Gamboa ET, Fasano A, et al. Ganglioside reactive antibodies in the neuropathy associated with celiac disease. *J Neuroimmunol* 2002;127:145-8.
- Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003;60:1581-5.
- Molteni N, Bardella MT, Baldassarri AR, Bianchi PA. Celiac disease associated with epilepsy and intracranial calcifications: Report of two patients. *Am J Gastroenterol* 1988;83:992-4.
- Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995;22:833-86.
- Dickey W, McMillan SA. Co-screening for primary biliary cirrhosis and coeliac disease. Association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease. *Gut* 1998;43:300.
- Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:328-9.
- Fonager K, Sorensen HT, Norgard B, Thulstrup AM. Cardiomyopathy in Danish patients with coeliac disease. *Lancet* 1999;354:1561.
- Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002;105:2611-8.
- Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet* 2005;365:519-30.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma Estatal. 2011. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm>.
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43:1130-9.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- Salaspuro MP. Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:183-208.
- Seitz HK, Gartner U, Egerer G, Simanowski UA. Ethanol metabolism in the gastrointestinal tract and its possible consequences. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;2:157-62.
- Visapää JP, Jokelainen K, Nosova T, Salaspuro M. Inhibition of intracolonic acetaldehyde production and alcoholic fermentation in rats by ciprofloxacin. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1161-4.
- Latvala J, Hietala J, Koivisto H, Järvi K, Anttila P, Niemelä O. Immune responses to ethanol metabolites and cytokine profiles differentiate alcoholics with or without liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1300-10.
- Tuma DJ, Klassen LW. Immune responses to acetaldehyde-protein adducts: Role in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1992;103:1969-73.
- Worrall S, de Jersey J, Shanley BC, Wilce PA. Antibodies against acetaldehyde-modified epitopes: An elevated IgA response in alcoholics. *Eur J Clin Invest* 1991;21:90-5.
- Green PH, Jabri B. Celiac disease. *Annu Rev Med* 2006;57:207-21.
- Koivisto H, Hietala J, Anttila P, Niemelä O. Co-occurrence of IgA antibodies against ethanol metabolites and tissue transglutaminase in alcohol consumers: Correlation with proinflammatory cytokines and markers of fibrogenesis. *Dig Dis Sci* 2008;53:500-5.
- Metzger MH, Heier M, Mäki M, Bravi E, Schneider A, Löwel H, et al. Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: The KORA/MONICA Augsburg cohort study 1989-1998. *Eur J Epidemiol* 2006;21:359-65.
- Powell AE, Davies HTO, Thomson RG. Using routine comparative data to assess the quality of healthcare: Understanding and avoiding common pitfalls. *Qual Saf Health Care* 2003;12:122-8.
- Needham DM, Scales DC, Lapaucis A, Pronovost PJ. A systematic review of the Charlson comorbidity index using Canadian administrative databases: A perspective on risk adjustment in critical care research. *J Crit Care* 2005;20:12-9.
- Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology* 1999;117:297-303.
- Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T. Glutendependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:263-5.
- Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003;60:1581-5.
- Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni M, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002;105:2611-8.
- Rehm J, Roerecke M. Reduction of drinking in problem drinkers and all-cause mortality. *Alcohol Alcohol* 2013;48:509-13.