

Universidad de La Laguna

# INCIDENCIA DE CÁNCER Y MORTALIDAD EN EL ALCOHÓLICO CRÓNICO

Iván Ribot Hernández

Directores:

Antonio María Martínez Riera

Carlos Emilio González Reimers

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

## Índice de contenidos

1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. Importancia del alcoholismo y mortalidad a nivel mundial.....	9
1.2. Definición de alcoholismo.....	13
1.3. Complicaciones orgánicas del alcoholismo: mecanismos de lesión y/o alteración funcional.....	14
1.3.1. Hepatopatía etílica.....	15
1.3.2. Metabolismo del alcohol.....	18
1.3.2.1. Metabolización del alcohol.....	19
1.3.2.2. Efectos tóxicos del acetaldehído.....	25
1.3.3. Consecuencias del incremento de permeabilidad intestinal.....	28
1.3.4. Respuesta inflamatoria.....	30
1.3.5. Importancia del estrés oxidativo en el desarrollo de hepatopatía alcohólica....	35
1.4. Alcohol y Cáncer.....	40
1.4.1. Mecanismos moleculares por los que el alcohol produce cáncer.....	48
1.4.1.1. Patogenia.....	50
1.4.1.2. Metástasis.....	52
1.4.1.3. Angiogénesis.....	53
1.4.1.4. Células madre neoplásicas.....	54
1.4.1.5. Acetaldehído deshidrogenasa / Alcohol deshidrogenasa.....	54
1.4.1.6. Polimorfismos del citocromo P-450.....	57
1.4.1.7. ROS (radicales (“especies”) de oxígeno reactivos).....	57
1.4.1.8. Otros factores de crecimiento.....	60
1.4.2. Alteración inmunitaria en la carcinogénesis.....	65
1.5. Cáncer orofaríngeo y de vías respiratorias superiores.....	66
1.6. Mortalidad.....	69
2. OBJETIVOS.....	71
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	73
3.1. Diseño del estudio.....	73
3.2. Pacientes del estudio.....	73
3.2.1. Criterios de inclusión.....	73
3.2.2. Criterios de exclusión.....	73
3.2.3. Criterios previstos para la retirada de los sujetos del estudio.....	74
3.3. Descripción de la muestra.....	74
3.4. Datos generales de los pacientes.....	77

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

3.4.1.	Datos clínicos.....	77
3.4.2.	Valoración de la función hepática.....	78
3.4.3.	Análisis de las neoplasias. ....	80
3.4.4.	Determinaciones analíticas. ....	80
3.4.5.	Análisis de la situación proinflamatoria. ....	81
3.4.6.	Análisis de la composición corporal. ....	82
3.4.7.	Productos de peroxidación lipídica. ....	82
3.5.	Análisis estadístico de los datos.....	83
3.6.	Aspectos éticos.....	84
4.	RESULTADOS.....	85
4.1.	Resultados globales.....	85
4.1.1.	Sexo.....	85
4.1.2.	Relación con la ingesta etílica.....	88
4.1.3.	Relación con función hepática.....	89
4.1.4.	Localización de la neoplasia.....	93
4.1.5.	Alteraciones analíticas de los pacientes con cáncer.....	96
4.1.6.	Análisis de la composición corporal.....	101
4.1.7.	Análisis de citoquinas proinflamatorias.....	113
4.2.	Neoplasias de nueva aparición.....	114
4.2.1.	Relación con función hepática.....	116
4.2.2.	Localización de la neoplasia.....	121
4.2.3.	Alteraciones analíticas de los pacientes con cáncer.....	123
4.2.4.	Análisis de la composición corporal.....	130
4.2.5.	Análisis de citoquinas proinflamatorias.....	141
4.3.	Factores que condicionan la aparición del cáncer.....	144
4.3.1.	Global de la muestra.....	144
4.3.1.1.	Edad y sexo.....	144
4.3.1.2.	Cuántía y duración de la ingesta etílica.....	144
4.3.1.3.	Tabaquismo.....	145
4.3.1.4.	Comorbilidad.....	145
4.3.1.5.	Función hepática.....	145
4.3.1.6.	Abstinencia.....	148
4.3.1.7.	Relación con composición corporal total (masa ósea, masa magra y masa grasa). 148	
4.3.1.8.	Parámetros analíticos.....	153

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.3.1.9.	Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.	156
4.3.1.10.	Análisis multivariante.....	158
4.3.2.	Pacientes cirróticos.....	163
4.3.2.1.	Edad y sexo.....	163
4.3.2.2.	Cuantía y duración de la ingesta etílica.....	164
4.3.2.3.	Tabaquismo.....	165
4.3.2.4.	Comorbilidad.....	165
4.3.2.5.	Función hepática.....	166
4.3.2.6.	Abstinencia.....	166
4.3.2.7.	Relación con composición corporal total (masa ósea, masa magra y masa grasa).	167
4.3.2.8.	Parámetros analíticos.....	171
4.3.2.9.	Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.	173
4.3.2.10.	Análisis multivariante.....	174
4.3.3.	Pacientes no cirróticos.....	176
4.3.3.1.	Edad y sexo.....	176
4.3.3.2.	Cuantía y duración de la ingesta etílica.....	176
4.3.3.3.	Tabaquismo.....	176
4.3.3.4.	Comorbilidad.....	177
4.3.3.5.	Función hepática.....	177
4.3.3.6.	Abstinencia.....	178
4.3.3.7.	Relación con composición corporal total (masa ósea, masa magra y masa grasa).	178
4.3.3.8.	Parámetros analíticos.....	179
4.3.3.9.	Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.	181
4.3.3.10.	Análisis multivariante.....	182
4.4.	Análisis de supervivencia.....	183
4.4.1.	Análisis del global de pacientes.....	183
4.4.1.1.	Edad y sexo.....	183
4.4.1.2.	Cuantía de ingesta etílica y tiempo de consumo.....	183
4.4.1.3.	Tabaquismo.....	184
4.4.1.4.	Comorbilidad.....	184
4.4.1.5.	Función hepática.....	185
4.4.1.6.	Neoplasias.....	186

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989      Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.4.1.7.	Abstinencia.....	186
4.4.1.8.	Relación con composición corporal (masa ósea, masa magra y masa grasa). 187	
4.4.1.9.	Relación con parámetros analíticos.....	188
4.4.1.10.	Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.	191
4.4.1.11.	Análisis multivariante.....	193
4.4.2.	Análisis de pacientes con cirrosis hepática.....	195
4.4.2.1.	Edad y sexo.....	195
4.4.2.2.	Consumo de alcohol y tiempo de consumo.....	195
4.4.2.3.	Tabaquismo.....	195
4.4.2.4.	Comorbilidades.....	196
4.4.2.5.	Cirrosis hepática.....	196
4.4.2.6.	Neoplasias.....	197
4.4.2.7.	Abstinencia.....	197
4.4.2.8.	Relación con composición corporal (masa ósea, masa magra y masa grasa). 198	
4.4.2.9.	Relación con parámetros analíticos.....	199
4.4.2.10.	Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.	201
4.4.2.11.	Análisis multivariante.....	202
4.4.3.	Análisis de pacientes no cirróticos.....	205
4.4.3.1.	Edad y sexo.....	205
4.4.3.2.	Consumo de alcohol y tiempo de consumo.....	205
4.4.3.3.	Tabaquismo.....	206
4.4.3.4.	Comorbilidades.....	206
4.4.3.5.	Función hepática.....	206
4.4.3.6.	Neoplasias.....	207
4.4.3.7.	Abstinencia.....	208
4.4.3.8.	Relación con composición corporal total (masa ósea, masa magra y masa grasa). 208	
4.4.3.9.	Relación con parámetros analíticos.....	211
4.4.3.10.	Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.	212
4.4.3.11.	Análisis multivariante.....	212
4.4.4.	Análisis de mortalidad de los pacientes que desarrollan cáncer durante el seguimiento (muestra global).....	214

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989      Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: <b>IVAN RIBOT HERNANDEZ</b> <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i>	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i>	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i>	25/11/2019 21:14:09

4.4.4.1.	Edad y sexo.....	214
4.4.4.2.	Cuantía de ingesta etílica y tiempo de consumo. ....	215
4.4.4.3.	Tabaquismo. ....	215
4.4.4.4.	Comorbilidades. ....	215
4.4.4.5.	Función hepática. ....	216
4.4.4.6.	Neoplasias. ....	217
4.4.4.7.	Abstinencia. ....	218
4.4.4.8.	Relación con composición corporal total (masa ósea, masa magra y masa grasa). ....	219
4.4.4.9.	Relación con parámetros analíticos. ....	219
4.4.4.10.	Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica. ....	222
4.4.4.11.	Análisis multivariante. ....	223
4.4.5.	Análisis de la mortalidad en pacientes cirróticos con cáncer incidente. ....	225
4.4.5.1.	Edad y sexo. ....	225
4.4.5.2.	Cuantía y duración de la ingesta etílica. ....	225
4.4.5.3.	Tabaquismo. ....	225
4.4.5.4.	Comorbilidades. ....	225
4.4.5.5.	Función hepática. ....	225
4.4.5.6.	Neoplasias. ....	227
4.4.5.7.	Abstinencia. ....	228
4.4.5.8.	Relación con composición corporal (masa ósea, magra y grasa). ....	229
4.4.5.9.	Relación con parámetros analíticos. ....	230
4.4.5.10.	Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica (MDA). ....	233
4.4.5.11.	Análisis multivariante. ....	233
4.4.6.	Análisis de la mortalidad en pacientes no cirróticos con cáncer incidente. ....	237
4.4.6.1.	Edad y sexo. ....	237
4.4.6.2.	Cuantía y duración de la ingesta etílica. ....	238
4.4.6.3.	Tabaquismo. ....	238
4.4.6.4.	Comorbilidades. ....	239
4.4.6.5.	Función hepática. ....	240
4.4.6.6.	Neoplasias. ....	240
4.4.6.7.	Abstinencia. ....	241
4.4.6.8.	Relación con composición corporal (masa ósea, masa magra y masa grasa). ....	242

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989      Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: <b>IVAN RIBOT HERNANDEZ</b> <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i>	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i>	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i>	25/11/2019 21:14:09

4.4.6.9. Relación con parámetros analíticos .....	243
4.4.6.10. Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica (MDA).....	244
4.4.6.11. Análisis multivariante.....	244
5. DISCUSIÓN.....	249
6. CONCLUSIONES.....	263
BIBLIOGRAFÍA.....	265

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1. Importancia del alcoholismo y mortalidad a nivel mundial.

La ingesta de alcohol es una causa principal de muerte y de enfermedad y está profundamente presente en la sociedad de muchos países y regiones de todo el mundo. Los efectos derivados de su consumo constituyen problemas de salud, económicos y sociales de elevada importancia. La prevalencia estimada de consumo es de 3.6% en adultos de edades comprendidas entre los 15 y los 65 años (Rehm et al. 2009).

El informe más reciente de la World Health Organization muestra que en 2016, alrededor del 43% de la población mayor de 15 años (2.3 mil millones de personas) habían consumido alcohol en los 12 meses previos (World Health Organisation 2018). El consumo total de alcohol *per capita* en 2016 fue de 6.4 litros, similar a los niveles descritos en 2010. En Europa fue donde se encontraron las tasas más altas de consumo -hasta alcanzar casi un 60%- (World Health Organisation 2018). Así, la prevalencia del consumo de alcohol es alta en todo el mundo, incluso en regiones donde antes no estaba previamente este hábito, como en el continente asiático. Destaca el caso de países como China donde en los últimos 30 años ha aumentado considerablemente tanto la producción de bebidas alcohólicas como el consumo (Zhou et al. 2009).

En España y en otras regiones del sur de Europa la prevalencia del consumo de alcohol también es elevada, ya que está prácticamente interiorizado en la dieta del individuo y forma parte de la conocida como “dieta Mediterránea”. En un trabajo realizado en Italia con estudiantes de medicina y con médicos residentes se objetivó que el 73,1% de los participantes consumía alcohol (Lamberti et al. 2017). Un hallazgo similar se encontró en estudiantes de universidades inglesas: el 61% consumía alcohol, el 11% eran bebedores de cantidades tóxicas de alcohol y el 10% tenían ya una probable dependencia alcohólica (Heather et al. 2011). Si analizamos qué ocurre en España, en un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

estudio realizado en población general española, se encontró que durante el período de tiempo comprendido entre 2011-2012 el 64.5% de la población española consumió alcohol en el último año, el 77.5% había consumido alcohol a lo largo de la vida y el 13.8% lo ingería a diario (Galán et al. 2014). En otro trabajo realizado en Tarragona se describe que el 64.2% de la población mayor de 20 años consumía alcohol al menos de forma moderada (Espinàs et al. 1989). Se encontraron también consumos elevados en el sur de España (Romo-Avilés et al. 2016).

Por otro lado, el área geográfica de residencia influye en el consumo de alcohol: diversos autores describen que el hecho de vivir en zonas rurales se asocia con consumo de alcohol en mayores cantidades y durante más tiempo. Así, en un área rural de Asturias encuentran que el 16.5% de la población consume alcohol a dosis tóxicas de más de 80 g/día en el hombre y más de 60 g/día en la mujer (Fuentes Alvarez et al. 1995) aunque otros autores encuentran que el consumo es mayor en áreas urbanas (Kumar et al. 2018). El nivel socioeconómico suele influir también de forma negativa, es decir, a peor nivel socioeconómico o peor nivel educacional mayor consumo de alcohol (Bongers et al. 1997). Otros autores en cambio encuentran que hombres con mayores ingresos económicos (Kumar et al. 2018) y con un nivel educacional medio-alto consumen mayores cantidades de alcohol con una media de  $47.1 \pm 35.5$  g/día (Espinàs et al. 1989). Otros aspectos sociales que influyen en un mayor consumo son estar soltero o desempleado (Bongers et al. 1997).

En nuestro medio no existen muchos trabajos publicados respecto al consumo de alcohol en población sana. Un estudio realizado por nuestro grupo en población mayor de 15 años en La Esperanza (un pueblo rural de Tenerife) en 492 personas (232 hombres y 260 mujeres) reveló que el 64.6% consumía alcohol. De ellos, el 18.2% (34.1% de los hombres y 4.2% de las mujeres) refirieron consumo excesivo de alcohol (más de 80 g/día y de 40 gramos/día, respectivamente). Los hombres consumían  $62.3 \pm 4.0$  g/día de media y las mujeres  $8 \pm 1$  g/día. El bajo nivel educacional, estar desempleado o con trabajo no cualificado, el sexo masculino, estar casado o separado y el consumo diario

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

(sobre todo de vino) se relacionaron con un mayor consumo de alcohol (Santolaria et al. 1997). Se ha evaluado también qué ocurre en un área rural del sur de Tenerife: se realizó un estudio con 818 participantes, que mostró que el consumo de alcohol estaba presente en el 69% de la población estudiada, y un 12.1% consumían alcohol a dosis tóxicas, aunque las cantidades medias de consumo de alcohol diario eran inferiores que las encontradas en la zona norte ( $37.9 \pm 2.1$  g/día en hombres Vs  $62.3 \pm 4.0$  g/día en hombres de la zona norte y  $3.9 \pm 0.6$  g/día en mujeres Vs  $8.0 \pm 1.0$  g/día en mujeres de la zona norte). Nuevamente, los factores que se asociaron con un mayor consumo de alcohol fueron el sexo masculino, la mediana edad, estar casado, tener un trabajo no cualificado y el tabaquismo (Tejera et al. 1991).

Por tanto, el consumo crónico de alcohol constituye un problema de primer orden a nivel mundial. Se ha identificado como factor de riesgo de múltiples enfermedades. Así, es factor de riesgo cardiovascular, está implicado en el desarrollo de hepatopatía crónica y sus complicaciones y se asocia a múltiples neoplasias. Actualmente se considera como uno de los principales factores de riesgo de enfermedad y de discapacidad (Laramée et al. 2015).

Ya en el año 2009 se estimaba que el alcohol produjo un 3.8% de la totalidad de las muertes a nivel mundial y un 4.6% del total de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (Rehm et al. 2009). En 2016, la *Global Burden of Disease (GBD) Alcohol Collaborators* corrobora que el alcohol es factor de riesgo principal para el desarrollo de enfermedad, provocó 2.8 millones de muertes a nivel mundial (10% del total) y fue el principal factor de riesgo de muerte prematura y discapacidad entre las personas que tenían edades comprendidas entre los 15 y los 49 años, constituyendo casi el 9% de años de vida perdidos ajustados por discapacidad en hombres y el 2% en mujeres (Griswold y Fullman 2018).

En un metaanálisis que evaluó un total de 39 estudios donde se habían incluido pacientes con abuso crónico de alcohol se encontró que la mortalidad era más elevada en los pacientes con consumo crónico de alcohol. En este metaanálisis se incluyeron pacientes alcohólicos que acudían a centros de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

tratamiento, que habían ingresado en el hospital o personas de la población general con consumo de alcohol a dosis elevadas. El riesgo relativo de muerte era mayor en aquellos pacientes que provenían de centros de tratamiento para la dependencia al alcohol (RR=3.65; 95% CI [3.10-4.30] o de hospitales (RR=3.49; 95% CI [2.37-5.12] que para aquellos de la población general (RR=1.76; 95% CI [1.48-2.09] (Laramée et al. 2015).

Estos resultados son similares a los descritos en un estudio previo por Roerecke y Rehm (Roerecke y Rehm 2013) donde incluyen 81 estudios observacionales que analizan más de 80000 muertes en pacientes alcohólicos. Encuentran que el riesgo relativo de muerte fue de 3.38 [95% CI (2.98-3.84)] en hombres y de 4.57 [95% CI (3.86-5.42)] en mujeres. Además, se demuestra el que el riesgo fue muy superior en los sujetos más jóvenes (40 años o menos) (Roerecke y Rehm 2013).

En otro estudio realizado en Dinamarca con pacientes que tuvieron un primer contacto hospitalario debido al consumo de alcohol (ya sea por intoxicación, abuso o dependencia) entre los años 1998 y 2002, seguidos hasta 2012, se encontró que tenían más de 10 veces más ingresos en servicios psiquiátricos y más de tres veces más ingresos en servicio médicos en comparación con la población general, con una edad media de 44 años. Se observó también que el riesgo de mortalidad acumulado por cualquier causa fue del 29% [95% CI (28-30)] en hombres y del 26% en mujeres [95% CI (24-27)]. La tasa de mortalidad por causa de muerte atribuible totalmente al alcohol fue de 16 [IC 95% (15-17)] en hombres y 33 [IC 95% (29-38)] en mujeres (Askgaard et al. 2015).

En definitiva, el consumo crónico de alcohol condiciona un incremento de mortalidad y de morbilidad importante y es factor de riesgo para el desarrollo de múltiples patologías, entre ellas, las neoplasias.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

## 1.2. Definición de alcoholismo.

Desde el siglo XIX se acuñó el término de “Alcoholismo” por parte de Magnus Huus, quién observó que el aguardiente podía producir numerosos trastornos a cualquier nivel del organismo. Posteriormente se fue profundizando en el conocimiento de los problemas orgánicos derivados del consumo hasta que en los años cincuenta Jellinek describe al alcoholismo como todo uso o abuso de bebidas alcohólicas que originan un perjuicio al individuo, a la sociedad o a ambos (Jellinek 1960).

En los años sucesivos cada vez se tuvo una mayor comprensión de los efectos orgánicos derivados del consumo, de la dependencia que originaba y de otros efectos colaterales que producía como el síndrome alcohólico fetal, los accidentes de tráfico o la violencia. En todo ello influye el peculiar estilo de vida del paciente alcohólico, particularmente en nuestro medio, con un entorno socioeconómico muchas veces debilitado (ruptura de pareja, abandono del núcleo familiar, abandono personal), malos tratos a la pareja (Thompson y Kingree 2004), vivir solo -que aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el alcohol (Herttua et al. 2011), riesgo de fracturas secundarias a traumatismos (Gonzalez-Reimers et al. 2011) o a accidentes de tráfico y malos hábitos alimenticios que conllevan deficiencias nutricionales y desnutrición (De Flines 2019).

Definiciones relacionadas con el consumo de alcohol:

- Abuso de alcohol: necesidad de consumir alcohol, habitualmente en exceso, para poder llevar a cabo cualquier actividad, a pesar de las consecuencias (negativas) derivadas del mismo (dependencia psicológica no física).
- Dependencia alcohólica: término utilizado cuando ya aparecen signos de tolerancia o abstinencia (ansiedad, temblor, sudoración profusa, ...).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
*Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>*

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Alcoholismo: dependencia alcohólica con consumo de cantidades suficientes para desarrollar problemas de cualquier índole (físicos, sociales, laborales, legales, ...).
- *Binge drinking*: se denomina así al consumo de grandes cantidades de alcohol en un corto espacio de tiempo: en hombres, el consumo de 5 bebidas alcohólicas en un plazo de dos horas y en mujeres, el consumo de 4 bebidas alcohólicas en dos horas. Es un patrón propio de adolescentes o de sujetos que suelen beber pocos días a la semana, y se suele alcanzar niveles de 0.08 g/dL de alcohol en sangre o más.

### 1.3. Complicaciones orgánicas del alcoholismo: mecanismos de lesión y/o alteración funcional.

El consumo crónico excesivo de alcohol puede dañar prácticamente cualquier órgano o tejido, ya sea de forma directa o indirecta. Obviamente un estudio detallado de todos los mecanismos implicados en la lesión que el etanol provoca, siquiera en los órganos más llamativamente dañados por esta droga (por ejemplo, vasos sanguíneos, cerebro, gónadas, corazón o tracto gastrointestinal) excede notablemente los límites de este trabajo, cuyo objetivo principal reside en analizar la incidencia de neoplasias relacionadas con el consumo de etanol en cirróticos y no cirróticos, y determinar los factores que se relacionan con dicha incidencia.

La principal diana del consumo excesivo de alcohol es el hígado. Se comprobó que muchos de los mecanismos lesivos del etanol, primeramente estudiados en el hígado, eran también importantes en la patogenia de la lesión en otros órganos, y que muchos de ellos dependían directamente del propio metabolismo del etanol al llegar al organismo, incluyendo algunos relacionados

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

con la carcinogénesis. Por esta razón nos detendremos primeramente en exponer la patogenia de la lesión hepática asociada al consumo excesivo de alcohol y las alteraciones clínico-patológicas que provoca en este órgano a lo largo del tiempo, enlazándolas con la repercusión metabólica global que ejerce la metabolización del etanol. Además, la lesión hepática –como la carcinogénesis- se ve influida por la presencia concomitante de una serie de factores, unos genéticos y otros asociados al peculiar estilo de vida del alcohólico.

### 1.3.1. Hepatopatía etílica.

#### Factores de riesgo:

El consumo crónico de alcohol, el consumo de grandes cantidades de alcohol y el patrón de consumo se relacionan con la progresión de la enfermedad hepática alcohólica. Los factores que influyen en la progresión de la enfermedad incluyen el sexo, el origen étnico, la genética, infección por virus hepatotropos y la obesidad (Sumida et al. 2019).

- **Sexo:** aunque las mujeres tienen menos riesgo de desarrollar trastornos derivados por el consumo de alcohol porque tienden a consumir menos alcohol (Nolen-Hoeksema 2004), a igualdad de consumo, son más susceptibles a los efectos hepatotóxicos. Las mujeres progresan más rápidamente a fibrosis y cirrosis al compararlas con los hombres (Nakamura et al. 1979). Además, la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) tiene menor actividad a nivel gástrico en la mujer. Como consecuencia, se absorbe mayor cantidad de alcohol y aumenta su biodisponibilidad (Seitz et al. 1993). Los estrógenos incrementan la esteatosis hepática inducida por el alcohol (Yin et al. 2000).
- **Raza:** los varones hispanoamericanos tienen una tasa de mortalidad ajustada por edad mucho mayor en Estados Unidos por cirrosis

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



hepática alcohólica que los blancos no hispanoamericanos o los de raza negra. Mención especial debe hacerse con la población asiática: un polimorfismo genético de la enzima ALDH2, la ALDH2\*2, presente en un porcentaje de la población asiática, condiciona muy mala tolerancia al alcohol y se relaciona con una mayor incidencia de neoplasias (Matsumoto 2019).

- **Genética:** se ha descrito que existe predisposición genética (Adkins et al. 2017). Estudios en gemelos objetivan que polimorfismos genéticos como los de la enzima alcohol deshidrogenasa o los del citocromo P4502E1 pueden influir en la dependencia al consumo (Hansell et al. 2005; Prescott et al. 1999). Distintos genotipos de las principales enzimas implicadas en el metabolismo del etanol (ADN y ALDH) se han relacionado con una mayor susceptibilidad de progresión a hepatopatía (Cichoz-Lach et al. 2007).
- **Patrón de consumo:** recientemente el patrón de consumo de alcohol ha experimentado cambios. Continúa habiendo personas que beben a diario cantidades tóxicas de alcohol pero entre los jóvenes se impone el patrón *binge drinking*, que podría suponer un riesgo para perpetuar el consumo a largo plazo (Llerena et al. 2015).
- **Obesidad:** la obesidad se relaciona con el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (Bin Lu et al. 2018; Milić et al. 2014). En el paciente etílico se ha visto que la obesidad también influye e incluso se describe como factor de riesgo independiente de mortalidad en la hepatopatía alcohólica (Stepanova et al. 2010).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- **Virus hepatotropos:** fundamentalmente la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), que constituye *per se* una causa importante de hepatopatía crónica. La ingesta de alcohol es frecuente en pacientes infectados por el VHC (Schmidt et al. 2013) e influye negativamente en la evolución de la hepatopatía producida por el VHC (Siu et al. 2009). Así, un estudio realizado con 1574 pacientes infectados por VHC mostró que los pacientes que consumían más de 50 gramos de alcohol al día tenían un aumento del 34% en la tasa de progresión de la fibrosis hepática al año frente a los no bebedores (Poynard et al. 1997). En otro estudio se revelaba que incluso dosis de consumo consideradas “bajas” (20 gramos de alcohol en la mujer y 30 gramos de alcohol al día en el hombre) ya aumentaban la actividad histológica y la fibrosis (Hézode et al. 2003; Mizumoto et al. 2017). El VHC, al igual que el consumo de alcohol es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de hepatocarcinoma, siendo el riesgo de aparición de este más elevado en pacientes con cirrosis por VHC que en pacientes con cirrosis de origen alcohólico (Toshikuni et al. 2009). Respecto a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), se ha descrito que la prevalencia de la infección por el VHB es mayor en pacientes alcohólicos que presentan lesión hepática que en los alcohólicos sin hepatopatía (De Oliveira et al. 1999).
- **Exceso de hierro:** el consumo crónico de alcohol aumenta los niveles de hierro del organismo y esto ocurre no sólo con la ingesta de vino sino de cualquier otra bebida alcohólica (Wu y Cederbaum 2003). El etanol promueve la absorción de hierro a nivel intestinal, posiblemente por regulación a la baja de la expresión de hepcidina, y la sobrecarga férrica habitualmente presente en el alcohólico se relaciona con un incremento de la fibrosis hepática (Harrison-Findik et al. 2009). Se ha descrito que niveles aumentados de hierro y de ferritina pueden estar involucrados en la progresión de la hepatopatía

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

alcohólica hasta la fase de cirrosis y en el desarrollo de hepatocarcinoma (Mehta et al. 2019).

*El consumo crónico de alcohol, con o sin el riesgo añadido por alguno de los factores anteriormente citados, genera lesión y/o alteración funcional por una serie de mecanismos patogénicos que podrían agruparse en aquellos directamente derivados del metabolismo del etanol y/o de su principal metabolito, el acetaldehído, y en los derivados de la acción del lipopolisacárido bacteriano activando el TLR4 de la célula de Kupffer hepática.*

### 1.3.2. Metabolismo del alcohol.

El alcohol es una molécula polar que se absorbe a través del tracto gastrointestinal. Generalmente, más del 95% del alcohol absorbido es metabolizado por el hígado (aunque cada vez se describen más tejidos capaces de metabolizarlo), y el porcentaje restante se elimina por el riñón, orina y sudor (Kong et al. 2019). Como demuestran varios estudios y revisiones acerca de la patogénesis de la enfermedad hepática alcohólica los mecanismos de lesión derivan del metabolismo directo del etanol y de su principal metabolito, el acetaldehído, y del incremento de la estimulación del receptor TLR-4 de la célula de Kupffer hepática por gérmenes procedentes del tubo digestivo.

El alcohol se metaboliza en el hígado fundamentalmente por tres vías metabólicas: la vía de la enzima alcohol deshidrogenasa, el citocromo P4502E1 (CYP2E1 – sistema microsomal oxidativo del etanol o sistema MEOS-) y por la vía de la catalasa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

### 1.3.2.1. Metabolización del alcohol.

- Vía de la enzima alcohol deshidrogenasa

En esta vía la enzima alcohol deshidrogenasa convierte el etanol a acetaldehído mediante la eliminación de una molécula de hidrógeno, usando como aceptor de protones a la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). Existen varias isoformas de la ADH (ADH1-ADH7) codificadas por un grupo de genes situados en el cromosoma 4q22-23 (Birley et al. 2008). Las diferentes isoformas justifican que exista diferente concentración de etanol aunque se ingiera la misma dosis de alcohol (Lieber 2005). Esta enzima también se expresa en la mucosa gástrica, de tal manera que, al ingerir alcohol, metaboliza pequeñas cantidades en el estómago (hasta un 20%), disminuyendo la biodisponibilidad del mismo y constituyendo en cierta forma una “barrera protectora”. Así, parte del alcohol que se ingiere por vía oral no llega a la circulación sistémica, modulándose de esta manera la toxicidad del mismo.

La actividad de la ADH puede verse afectada por un vaciamiento gástrico acelerado o tras intervenciones quirúrgicas como por ejemplo tras la realización de gastrectomía (Hirata et al. 1989). Además, la actividad de la ADH gástrica disminuye en mujeres (Frezza et al. 1992), individuos con gastritis crónica (Brown et al. 1995) o con la ingesta de ciertos medicamentos (Roine et al. 1990) como algunos inhibidores de la bomba de protones (Hernández-Muñoz et al. 1990) y otros fármacos como la aspirina o el paracetamol (Baraona et al. 1994).

Diferentes autores han analizado la frecuencia de alelos de la ADH, responsables de la actividad y de la concentración de esta enzima. Así, Cichoz-Lach et al., encuentran que el alelo ADH2\*1 estaba presente hasta en el 98% de los sujetos analizados y que tanto el ADH2\*1 y el ADH3\*1 eran significativamente más comunes en pacientes alcohólicos que en controles (Cichoz-Lach et al. 2007). Se ha estudiado en profundidad las isoformas de la ADH: así, la ADH1B\*2 es extremadamente frecuente en China y Japón y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

confiere un efecto protector con una OR=0.33 en hombres chinos (básicamente porque puede generar aversión, Thomasson et al., 1991; Edenberg y McClintick, 2018). La ADH3-1 tiene un efecto similar (Couzigou et al. 1994). La ADH-7 es la única isoforma que no se expresa en el hígado y se ha sugerido que su actividad es más alta cuando los niveles de alcohol son más elevados, sobre todo en esófago y a nivel gástrico (Edenberg y McClintick 2018).

Tras el primer paso del metabolismo del alcohol, la actividad principal de la ADH tiene lugar en el interior del citoplasma de los hepatocitos y su acción se ve reducida si existe hepatopatía alcohólica. El producto derivado de la actividad oxidativa de la ADH es el acetaldehído, una molécula altamente inestable. El acetaldehído deteriora funciones celulares y la expresión genética, al formar “adducts” (traducido como aductos) con proteínas (que pueden tener o no actividad enzimática) que alteran la estructura y la función de las mismas. Un ejemplo de los efectos deletéreos que puede producir es que los aductos de acetaldehído formados con O6 metilguanina metiltransferasa deterioran los mecanismos de reparación del ADN, lo que podría mediar en la carcinogénesis (Seitz y Becker 2017; Setshedi et al. 2010). El acetaldehído también puede formar aductos con el ADN, que pueden tener efectos mutagénicos y genotóxicos e incluso promover la muerte celular. Estos aductos promueven la carcinogénesis al desencadenar errores de replicación y mutaciones en oncogenes o genes onco-supresores (Seitz y Stickel 2007). Por tanto, el acetaldehído es un potente metabolito tóxico del alcohol.

Posteriormente en la mitocondria del hepatocito una segunda enzima, la aldehído deshidrogenasa (ALDH2) oxida el acetaldehído a acetato mediante la eliminación de un hidrógeno adicional y la adición de oxígeno. Esta enzima utiliza también como cofactor a la NAD y, al igual que la ADH, presenta múltiples isoformas con diferente grado de actividad. La ALDH2 se codifica por dos alelos principales que son el ALDH2\*1 y el ALDH2\*2. La ALDH2\*2 es una enzima inactiva y cuando se expresa, la acumulación de acetaldehído puede llegar a ser hasta 10-20 veces superior a cuando se expresa la ALDH2\*1, y aparece muy mala tolerancia a la ingesta de alcohol (síntomas tipo disulfiram)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

(Setshedi et al. 2010). La ALDH2\*2 no está presente en la población caucásica, pero en la asiática tiene una incidencia que oscila entre el 35-57% de la población del Este asiático (Goedde et al. 1983). Los portadores de esta variante enzimática tienen riesgo elevado de desarrollar neoplasias relacionadas con el consumo de alcohol (Ohhira et al. 1996; Crabb et al. 2004; Matsumoto 2019).

En el proceso de oxidación de acetaldehído a acetato el NAD<sup>+</sup> pasa a ser NADH liberándose hidrogeniones, con la consecuente alteración de la ratio NAD<sup>+</sup>/NADH<sup>+</sup> celular y pasando la mayoría de ellos al torrente circulatorio. Este fenómeno condiciona un desequilibrio redox en el hepatocito que a su vez desencadena otras alteraciones metabólicas relacionadas con el alcohol (Lieber 1993; Prakash y Nelson 2002):

- *Hiperlactacidemia*: debida al exceso de producción y a defecto de eliminación del lactato.
- *Aumento de la síntesis de ácidos grasos y de  $\alpha$ -glicero-fosfato*: la mayor proporción de NADH / NAD incrementa la concentración de  $\alpha$ -glicero-fosfato, el cual favorece la acumulación hepática de triglicéridos mediante la captura de ácidos grasos. Además, el NADH promueve la síntesis de ácidos grasos.
- *Disminución de la oxidación de ácidos grasos*: la oxidación de ácidos grasos tiene lugar por varias vías. El etanol interfiere metabólicamente con las mismas, y además altera la función mitocondrial, por lo que globalmente hay un descenso de oxidación de ácidos grasos
- *Induce los enzimas involucrados en la síntesis de triglicéridos*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- *Inhibición de la neoglucogénesis*: el etanol bloquea la neoglucogénesis dado que utiliza el NAD para su metabolización.

- Vía del sistema oxidativo microsomal del etanol (MEOS)

El descubrimiento del sistema MEOS por los científicos Charles S. Lieber y Leonore M. DeCarli se publicó en 1968 (Lieber y DeCarli 1968), donde describieron que los microsomas hepáticos contenían un sistema oxidante del alcohol distinto a la enzima alcohol deshidrogenasa. Los microsomas derivan principalmente del retículo endoplasmático, y pueden oxidar alcohol a acetaldehído por un sistema diferente a la vía de la alcohol deshidrogenasa. Las principales enzimas componentes del MEOS son las Citocromo P450, inducibles por el consumo de alcohol, dado que este favorece la proliferación del retículo endoplasmático liso (Lieber 2005). Se han descrito tres isoenzimas capaces de oxidar el etanol: CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A4. De ellas, la CYP2E1 es la que juega el papel principal en la oxidación del etanol en los microsomas y ha sido extensamente estudiada en el campo de la hepatopatía alcohólica (Lieber 2005; Cederbaum 2013). El sistema MEOS se expresa tanto en la célula de Kupffer como en el hepatocito y prevalece en la zona 3 del lobulillo hepático (Lieber 2005), aunque recientemente se ha descrito su participación en el metabolismo del etanol en otros tejidos, como por ejemplo el cerebro (Na et al. 2017).

CYP2E1 activa al O<sub>2</sub> molecular y consume NADPH proporcionado por la NADPH citocromo P450 reductasa, lo que da lugar a la producción de especies de oxígeno reactivas (ROS). De esta manera, oxida el etanol en acetaldehído con la liberación de radicales libres de oxígeno como subproductos y de calor (Prakash y Nelson 2002). Este sistema oxidativo habitualmente tiene poca importancia constituyendo una vía menor de metabolización del alcohol (probablemente menos del 10%) cuando el consumo de alcohol es leve o moderado. No obstante, cuando el consumo de alcohol es crónico y a dosis

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

elevadas la actividad del sistema MEOS se incrementa, en parte por el estímulo que ejerce el alcohol sobre el retículo endoplasmático liso haciendo que éste proliferen y en parte por la inducción de la CYP2E1 (Lu y Cederbaum 2018), de forma que en el alcohólico crónico llega a ser responsable de hasta un 50% del metabolismo del etanol. El incremento de la actividad del MEOS causa metabolización acelerada de algunos fármacos o de vitaminas generando metabolitos hepatotóxicos que pueden contribuir a la lesión hepática. Como se ha mencionado, la oxidación del etanol por parte de la CYP2E1, genera radicales libres y acetaldehído que mediante la interacción con constituyentes del hepatocito producen la formación de aductos que potencian el daño oxidante (Albano 2006). La CYP2E1 potencia, por tanto, el daño oxidativo causado por el alcohol y puede contribuir al desarrollo de la hepatopatía alcohólica por otras vías como catalizar la peroxidación lipídica o donar electrones al O<sub>2</sub> para formar O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Además, se ha demostrado que esta enzima puede activar varios agentes hepatotóxicos (por ejemplo, el paracetamol) y si la CYP2E1 está aumentada por el consumo crónico de alcohol aumenta el riesgo de daño hepático por otros agentes distintos del etanol (Wahlang et al. 2013).

Es destacable que cuando se produce la activación de la CYP2E1, al igual que en la vía de la ADH – ALDH2, se transforma etanol en acetaldehído y tiene lugar una generación continua de ROS, que en condiciones fisiológicas serían neutralizados por compuestos antioxidantes, constituyendo un equilibrio entre oxidantes y antioxidantes (equilibrio REDOX). En el alcohólico crónico esto no sucede dado que existe una producción de ROS excesiva, alterando el equilibrio REDOX, lo que se conoce como estrés oxidativo.

- Vía de la catalasa.

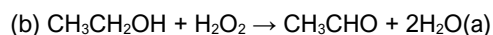
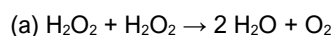
La catalasa se encuentra en la fracción peroxisomal de la célula y normalmente es una enzima antioxidante ya que cataliza la eliminación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (reacción a) pero también puede oxidar el etanol (reacción b):

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09





Esta enzima es capaz de oxidar el etanol en presencia de un sistema generador de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , el cual se produce por oxidación de la hipoxantina y NADPH, reacciones catalizadas por la *xantino oxidasa* y la *NADPH oxidasa*. Así, en presencia de agua oxigenada el etanol se oxida dando lugar a acetaldehído. Se genera una cantidad limitada de peróxido de hidrógeno. Esta vía suele ser bastante limitada por las tasas bajas de generación de  $\text{H}_2\text{O}_2$  en condiciones fisiológicas en la célula y representa aproximadamente el 2% de la oxidación del alcohol.

- Otras rutas del metabolismo del alcohol.
  - Reacciones de conjugación: el etanol puede reaccionar con ácido glucurónico para formas etilglucurónico, que es un conjugado soluble que puede excretarse fácilmente. No obstante, el alcohol tiene poca afinidad por la mayoría de enzimas de conjugación, lo que limita esta vía. Se ha sugerido que este compuesto, el glucurónido de etilo, al ser soluble en agua se puede detectar en fluidos corporales, tejidos, sudor, ... durante tiempo prolongado, por lo que podría usarse como marcador para el consumo de alcohol o para la detección de recaídas en el consumo (Cederbaum 2012).
  - Reacciones de sulfoconjugación: las enzimas implicadas son las sulfotransferasas y la reacción se realiza en el hígado. Da lugar a compuestos solubles rápidamente excretados.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Sintasas de ácido graso: la ácido graso sintetasa cataliza la reacción entre el etanol y un ácido graso para producir un acil éster graso. Estas sintetasas están presentes en la mayoría de los tejidos pero fundamentalmente en el hígado y en el páncreas. Los ésteres etílicos de ácidos grasos pueden ser tóxicos, inhibiendo la síntesis de DNA y proteínas y, además, se han descrito múltiples reacciones enzimáticas asociadas a la formación de los ésteres etílicos de ácidos grasos (Laposata 1998). Su detección (se detectan después de que el alcohol ya no es detectable en sangre) puede servir como marcador de la ingesta de alcohol (Cederbaum 2012).

*Por lo tanto, la metabolización del alcohol se realiza fundamentalmente por tres rutas metabólicas, siendo las más importantes la vía de la alcohol deshidrogenasa y de la aldehído deshidrogenasa, adquiriendo con el paso del tiempo y el consumo continuado mayor relevancia la vía del sistema MEOS. El metabolismo del etanol tiene una serie de consecuencias directas para el hígado: la acumulación de grasa en el hepatocito (ya sea por aumento de síntesis, disminución de oxidación o compromiso en la exportación); el excesivo consumo de oxígeno y el efecto lesivo de las ROS. A todo ello, se añade la marcada toxicidad que produce el principal metabolito derivado del etanol: el acetaldehído.*

#### 1.3.2.2. Efectos tóxicos del acetaldehído.

El acetaldehído es producido no sólo por el etanol exógeno tras la acción de la ADH sino que también existen fuentes endógenas como son microorganismos, o aparece como un derivado de la actividad de ciertas enzimas como las aldolasas deoxipentosafofato, la piruvato deshidrogenasa y la fosforilfosfoetanolamina fosforilasa. Otra vía, aunque menor y que se realiza

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

en el citosol, es la conversión de la treonina a glicina y acetaldehído mediante la treonina aldolasa (Lieber 1993). El 90% del acetaldehído se metaboliza en el hígado por la ALDH que lo oxida utilizando el cofactor NAD y generando acetato, y por la xantino oxidasa, que durante el proceso produce radicales superóxido. El acetato generado posteriormente se convierte en acetilcoenzima A mediante el ciclo de Krebs.

El acetaldehído es un metabolito activo, altamente tóxico, que tras generarse en el hígado pasa a la circulación sistémica afectando a muchos tejidos extrahepáticos.

Las alteraciones que produce fundamentalmente a nivel hepático son:

- **Promueve la peroxidación lipídica:** genera radicales libres capaces de ejercer daño a cualquier nivel sobre todo en relación con lesión de proteínas (con o sin actividad enzimática), DNA, y por la peroxidación de los lípidos de membrana.
- **Inactiva sistemas antioxidantes:** promueve la alteración del equilibrio REDOX. Por ejemplo, es capaz de formar complejos hemiacetal con la enzima glutatión peroxidasa, inactivando este sistema antioxidante.
- **Formación de aductos acetaldehído-proteínas:** como se mencionó anteriormente, el acetaldehído es capaz de interactuar con distintos componentes celulares, como con estructuras proteicas, productos de oxidación lipídica o enzimas dando lugar a la formación de aductos (Nomura y Lieber 1981). Un ejemplo importante es la capacidad de unión con la tubulina generando una incapacidad de transporte intracelular de proteínas y de su secreción inhibiéndose por tanto la exportación extracelular del exceso de lípidos derivados del metabolismo del etanol y de proteínas, contribuyendo todo ello a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

un aumento de volumen del hepatocito que se denomina “balonamiento hepatocitario”. Los aductos también tienen capacidad de unión a proteínas circulantes como la albúmina y la transferrina afectando a su funcionalidad. Estos aductos se comportan como neoantígenos y condicionan la aparición de una respuesta inmune (Hoerner et al. 1988; Rolla et al. 2000). Se ha detectado la presencia de estos neoantígenos en el suero de pacientes con hepatopatía alcohólica (Rolla et al. 2000), llegando a encontrarse hasta en el 73% de pacientes y relacionándose directamente con la gravedad de la enfermedad hepática (Viitala et al. 2000).

- **Estimula la liberación de sustancias (durante la intoxicación etílica):** es capaz de estimular la liberación de epinefrina y norepinefrina, histamina, bradiquininas, prostaglandinas,... que explican algunos de los síntomas que se observan en el individuo durante el acto de consumir alcohol, y que se exacerbaban de forma marcada en los portadores de ciertos polimorfismos de la alcohol-/acetaldehidodeshidrogenasa, lo que puede crear reacciones adversas desagradables (aversivas) que protegen contra el consumo de alcohol, o sensaciones eufóricas que pueden reforzarlo (Morgan 2001).

*Por tanto, a los efectos tóxicos derivados del metabolismo del etanol hay que sumar los derivados del acetaldehído, aún más tóxico que el etanol, y responsable de alterar la estructura y función del principal órgano implicado en la patogenia de la enfermedad alcohólica, el hígado. A su vez, el acetaldehído es responsable de bloquear sistemas antioxidantes y de generar neoantígenos que producen una respuesta inmune capaz de perpetuar la lesión hepatocelular.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

### 1.3.3. Consecuencias del incremento de permeabilidad intestinal.

En el alcohólico crónico se produce un aumento del paso de las bacterias intestinales a la circulación portal debido a un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que condiciona una llegada masiva de gérmenes gram negativos a la célula de Kupffer. Se ha descrito niveles elevados de lipopolisacárido (LPS) bacteriano en pacientes con hepatitis alcohólica (Odena et al. 2016).

En la célula de Kupffer hay muchos tipos de *toll like receptors* (TLR, "receptores de aduana") siendo específicamente los receptores de membrana TLR4 y CD-14 los que son activados por el LPS. La unión del LPS a estos receptores activa a la célula de Kupffer produciendo un aumento de su capacidad fagocítica con la consecuente aceleración de su metabolismo, producción de ROS, producción de citoquinas proinflamatorias que incluyen fundamentalmente a TNF $\alpha$ , IL-6 y también a IL-8, y de otros mediadores inflamatorios que juegan un papel importante en la génesis de la hepatopatía alcohólica.

Existen distintos factores que influyen en la cantidad de LPS que llega a la célula de Kupffer como son un *enlentecimiento del tránsito intestinal* producido por el propio alcohol que facilita el *sobrecrecimiento bacteriano* que fomenta la presencia de bacterias gram negativas, condicionando mayor proporción del LPS derivado de su pared. Tanto en estudios realizados en animales como en pacientes con hepatopatía alcohólica se ha encontrado un tránsito intestinal enlentecido (Bode et al. 1993) y una tasa muy elevada de sobrecrecimiento bacteriano con cifras que oscilan entre el 50-70% (Guarner y Soriano 1997; Pardo et al. 2000).

El factor más relevante que influye en la cantidad de LPS que llega a la célula de Kupffer es el *aumento de permeabilidad de la mucosa* a macromoléculas como la endotoxina bacteriana (Bode et al. 1993). Este aumento de permeabilidad intestinal ha sido descrito por múltiples autores

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

(Banan et al. 1999; Keshavarzian et al. 2001; Rao et al. 2004), puede desencadenarse tras la aparición de erosiones en la mucosa producidas por el consumo de alcohol y es vital en la patogénesis de la enfermedad hepática alcohólica. Se ha visto que sólo un pequeño porcentaje de pacientes (aproximadamente un 30%) desarrollan esteatohepatitis y progresión de la hepatopatía hasta la fase final de cirrosis. En estudios con roedores se pone de manifiesto que el aumento de permeabilidad intestinal desempeña un papel crítico en la patogénesis de la hepatopatía. Así, se ha visto que la enzima CYP2E1 es la más importante en la ruta metabólica del sistema MEOS hepático, que está regulada por el consumo crónico de alcohol y que también se expresa en el intestino. Teniendo en cuenta esto, Forsyth et al. (2014) en un estudio realizado en ratones, plantearon que CYP2E1 podría desempeñar un papel en el aumento de permeabilidad intestinal. Encontraron que los ratones sin CYP2E1 son resistentes a la fuga intestinal inducida por alcohol y que un inhibidor del estrés oxidativo que bloquee a CYP2E1 impide el aumento de proteínas circadianas que incrementan la permeabilidad (CLOCK y PER2) (Forsyth et al. 2014). El aumento de la expresión de estas proteínas circadianas se confirma en estudios más recientes, sugiriendo que el estrés oxidativo puede mediar el aumento inducido por alcohol en PER2 en las células epiteliales intestinales (Davis et al. 2017). Otro aspecto importante en la patogenia es que la barrera intestinal que impide normalmente la translocación de gérmenes a la sangre está compuesta por dos tipos de uniones que son las uniones estrechas paracelulares o *tight junctions* (TJ -a nivel superficial-) y *adherens junctions* (AJ -a nivel profundo-). La alteración de las TJ incrementa la permeabilidad intestinal a alérgenos, toxinas y patógenos. Múltiples autores han estudiado si el etanol o el acetaldehído o ambos podrían alterar las TJ y consecuentemente la permeabilidad intestinal (Rao 2009; Dunagan et al. 2012). Así, recientemente en un estudio realizado con un modelo de cultivo celular del epitelio intestinal (la monocapa celular *Caco-2*) se encontró que el alcohol y el acetaldehído alteran sinérgicamente las TJ por un mecanismo que involucra calcio, estrés oxidativo, Src quinasa y quinasa de cadena ligera de miosina (MLCK) (Samak et al. 2016). Se ha descrito que este fenómeno también ocurre también con el consumo de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

dosis moderadas de alcohol, de manera dosis-dependiente (Elamin et al. 2012). En cualquier caso, se encuentran niveles elevados de acetaldehído en la mucosa colónica de pacientes alcohólicos por lo que el acetaldehído parece ser el principal responsable del aumento de permeabilidad por diferentes mecanismos (Jokelainen et al. 1996; Malaguarnera et al. 2014) y su presencia en el tracto gastrointestinal del paciente alcohólico se ha relacionado estrechamente con el desarrollo de neoplasias (Tsuruya et al. 2016; Adkins et al. 2017; Rossi et al. 2018).

### 1.3.4. Respuesta inflamatoria.

Tras superar la barrera intestinal, el LPS bacteriano, al que se unen los correceptores CD14 y MD-2, activa al TLR-4. La señal se transmite a través de vías intracelulares dependientes de MyD88 o dependientes de TRIF, que activan varios factores de transcripción, incluidos AP-1, NFκB e IRF3, e induce la producción de citoquinas proinflamatorias (sobre todo, del factor de necrosis tumoral (TNF-α), IL-1 e IL-17) y los genes del interferón tipo I (Szabo et al. 2010). El alcohol también activa al sistema de complemento (C3, C4). La interacción entre el complemento activado y la célula de Kupffer conduce a la liberación de más citoquinas proinflamatorias (TNF- α, IL-6, IL-10, ...) (Dunn y Shah 2016). Además, se estimulan células inflamatorias que inhiben la fagocitosis y estimulan la proliferación de las células estrelladas hepáticas mediante la liberación de más citoquinas, entre las que destaca nuevamente el TNF- α, IL-1, IL-17, quimiocinas CXCL, osteopontina y radicales libres. La IL-17 puede promover el reclutamiento de neutrófilos estimulando la producción de IL-8 y de CXCL1 por las células estrelladas. Además, las células de Kupffer activadas y los neutrófilos son capaces de liberar factores relacionados con la fibrosis como son el *Transforming growth factor beta* (TGF-β) y el *Platelet derived growth factor* (PDGF) (Kong et al. 2019).

El consumo crónico de etanol favorece esta sensibilización de monocitos / macrófagos al efecto citotóxico de las citoquinas inflamatorias por la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

acumulación de lípidos, el agotamiento de mecanismos antioxidantes como el glutatión y la apertura de poros en la pared mitocondrial (Szabo et al. 2010).

La inducción de TNF- $\alpha$  se ha identificado como un componente crucial en la patogenia de la enfermedad hepática alcohólica y se sintetiza en monocitos y macrófagos aunque también puede ser producido por linfocitos T y B, células NK, fibroblastos o mastocitos, entre otras. Es preciso destacar que el etanol por sí mismo no potencia la secreción de TNF-  $\alpha$ , sino que disminuye su producción (Hu et al. 2017).

El TNF- $\alpha$  ejerce su acción tras unirse a sus receptores, TNF-R1 y TNF-R2, siendo los primeros los que se encuentran de forma predominante en el hepatocito. La unión del TNF- $\alpha$  a TNF-R1 activa varias vías de transducción de señales (Chen y Goeddel 2002) lo que resulta en la activación de factores de transcripción que incluyen al NF $\kappa$ B (Locksley et al. 2001) y la quinasa c-Jun-N terminal que induce fosforilación del *protooncogén c-Jun*, favoreciendo la proliferación celular. Esto afecta, entre otras células a los fibroblastos (Trierweiler et al. 2012). Es capaz de inducir replicación en los hepatocitos mediante la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (Argast et al. 2004) o de inducir una respuesta proliferativa que juega un papel crucial en la regeneración hepática tras hepatectomía parcial, detectándose niveles de TNF- $\alpha$  elevados en estos pacientes (Bradham et al. 1998).

Otro mecanismo en el que está involucrado el TNF- $\alpha$  es el de la apoptosis celular. El TNFR1 está estrechamente relacionado con la proteína TRADD, que a su vez es capaz de interactuar con la proteína FADD (dominio pro-apoptótico asociado a Fas). FADD contiene un dominio efector de muerte que media la interacción con la *caspara 8* desencadenándose una serie de reacciones intermedias que conducen a la activación de la *caspara 3* que induce apoptosis en última instancia (Wilson et al. 2009; Szabo et al. 2010).

En la hepatopatía alcohólica juega un papel importante el estrés oxidativo y la producción de ROS, también potenciada por el TNF- $\alpha$ . El TNF- $\alpha$  induce la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



activación de la esfingomielinasa ácida que genera ceramida con el subsiguiente incremento en la producción mitocondrial de ROS, peroxidación lipídica e inducción de apoptosis celular (Fernandez-Checa y Kaplowitz 2005).

Por otro lado, el TNF- $\alpha$  promueve la activación de proteincinasas en el interior de la célula y, como se ha mencionado, potencia el incremento de ROS. Esto hace que el NF $\kappa$ B se active y condiciona la expresión de más TNF- $\alpha$ , dando lugar a un mecanismo autocrino que aumenta exponencialmente la producción de TNF- $\alpha$ . Además, favorece la síntesis de otras citoquinas proinflamatorias y de inhibidores de la apoptosis (Osawa et al. 2002) aunque el NF $\kappa$ B también es capaz de estimular mecanismos protectores como el mediado por la óxido nítrico sintasa que protege al hepatocito de la acción del TNF- $\alpha$  y de la apoptosis mediada por Fas (Hatano y Brenner 2001).

El TNF- $\alpha$  a su vez condiciona aumento en la permeabilidad vascular y en la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio de los sinusoides hepáticos (Adams y Shaw 1994; Johnston et al. 2009) generando disfunción endotelial. Este fenómeno se ve favorecido por la participación de la IL-8 y otros factores quimiotácticos (Y. S. Huang et al. 1999; Voican et al. 2015).

*Por lo tanto, El TNF- $\alpha$ , liberado por los macrófagos tras unión con el LPS por el TLR-4, o activado por el efecto de los ROS sobre el NF- $\kappa$ B, induce mayor liberación de citoquinas, apoptosis de hepatocitos, peroxidación lipídica; promueve la fibrosis y estimula la producción de ROS. Debido a sus múltiples funciones y a su capacidad de promover la apoptosis y de inducir la proliferación celular se ha implicado en la patogenia de múltiples neoplasias, también en el paciente alcohólico.*

La unión del LPS al TLR4, la activación del complemento, la producción de ROS o el propio TNF- $\alpha$  son capaces de inducir síntesis de otras citoquinas proinflamatorias. Mencionaremos brevemente dos de las principales implicadas en la patogenia de la hepatopatía: la IL-6 y la IL-8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- **IL-6:** producida por macrófagos, monocitos, fibroblastos, linfocitos B, células endoteliales y la mayor parte de los epitelios. El hepatocito es una de sus células diana además de los linfocitos y células del sistema mononuclear fagocítico. La IL-6 tiene un efecto dual, actuando tanto como citoquina antiinflamatoria como proinflamatoria (Wolf et al. 2014). Este efecto antiinflamatorio se relaciona con que niveles elevados de IL-6 se relacionan con una regeneración hepática acelerada (Schmidt-Arras y Rose-John 2016; Ji et al. 2016). Otros investigadores en estudios con roedores describen que la IL-6 protege contra el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en los hepatocitos inducidos por el etanol (El-Assal et al. 2004); que, además, puede prevenir la apoptosis inducida por el etanol (Hong et al. 2002) y que activa las enzimas implicadas en la reparación del DNA mitocondrial oxidado por la producción de ROS derivada del etanol (Zhang et al. 2010). En cualquier caso, es bien conocido que esta citoquina juega un papel crucial en la reacción de fase aguda, especialmente en el hígado. Niveles de IL-6 en pacientes con hepatitis alcohólica se relacionaron de forma directa con la gravedad de la hepatopatía y con el índice de Maddrey (Hill et al. 1992) y se han encontrado elevados en sangre periférica de pacientes alcohólicos (Laso et al. 2007). Múltiples autores coinciden describiendo que la secreción de IL-6 está incrementada y se correlaciona con mortalidad más elevada en la hepatitis alcohólica (Hill et al. 1992; Fujimoto et al. 2000). No obstante, otros estudios no encuentran relación alguna entre IL-6 y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática (Mortensen et al. 2012). En nuestro grupo hemos encontrado resultados dispares (Sánchez Pérez et al. 2006; González-Reimers et al. 2007; González-Reimers et al. 2012) aunque en un estudio reciente realizado con 238 pacientes alcohólicos inveterados sí objetivamos que la IL-6 se relacionó de forma independiente con la mortalidad (Ribot-Hernández et al. 2019).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Un estudio realizado recientemente en ratones donde se evalúa el papel de la neuroinflamación producida por el consumo crónico de etanol encuentra, al analizar niveles de citoquinas inflamatorias como TNF-  $\alpha$  o IL-6 en el hipocampo y en la corteza prefrontal, que la ingesta crónica de alcohol incrementa los niveles de alcohol tanto a nivel periférico (por ejemplo, hepático) como a nivel cerebral y los niveles de IL6 a nivel de hipocampo se relacionaron con deterioro de la memoria, sugiriendo una relación intrínseca entre neuroinflamación, deterioro cognitivo y enfermedad hepática (King et al. 2019). Dado su efecto proinflamatorio se ha estudiado su implicación en neoplasias encontrándose que tanto la IL-6 y su receptor (Scheller et al. 2011) intervienen en la patogenia de diferentes tumores.

- **IL-8:** es una quimiocina proinflamatoria que pertenece a la familia de quimiocinas tipo CXC, por lo que también se denomina CXCL8. Se sintetiza por varios tipos celulares, incluyendo linfocitos T, monocitos/macrófagos, fibroblastos, células de Kupffer y hepatocitos. Estimula la quimiotaxis de neutrófilos, influye en la liberación de enzimas lisosomales, en la modificación del citoesqueleto celular, regula numerosos factores de transcripción, influye en la capacidad de eludir señales apoptóticas y en la capacidad de proliferación celular (Waugh y Wilson 2008). El consumo crónico de etanol induce la síntesis de IL8 por efecto directo (Shiratori et al. 1994). Incluso ya en pacientes consumidores de alcohol pero que aún no tienen datos de hepatopatía niveles elevados de IL-8 se relacionan con disfunción hepatocitaria e infiltración de neutrófilos en el hígado (Gheorghiu et al. 2004). Existen múltiples referencias en la literatura en relación con la IL-8 y el consumo de alcohol. Así, se ha descrito niveles más elevados de IL-8 en hepatitis alcohólica aguda grave (Ishikawa et al. 2010); niveles más altos de IL-8 se correlacionan con el grado de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

infiltración neutrofílica (Maltby et al. 1996) y se relaciona con mayor mortalidad por causa hepática (Sheron et al. 1993; Y. S. Huang et al. 1999). El incremento de IL-8 y/o de su receptor se ha identificado en células neoplásicas. Debido a su capacidad quimiotáctica puede comportarse como pro-angiogénico (Heidemann et al. 2003) o como activador de la migración de células neoplásicas o de neutrófilos que infiltren el sitio tumoral (Waugh y Wilson 2008).

*A la excesiva estimulación inmune presente en el paciente alcohólico se añade la aparición de fenómenos autoinmunes derivados de la formación de aductos con acetaldéhidó y por la peroxidación lipídica.*

### **1.3.5. Importancia del estrés oxidativo en el desarrollo de hepatopatía alcohólica.**

El estrés oxidativo aparece debido a un desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y prooxidantes que origina lesión celular. El hígado es el principal órgano atacado por las especies de oxígeno reactivas (ROS). Como se mencionó anteriormente, durante los procesos de metabolismo del alcohol a través del sistema de la enzima alcohol deshidrogenasa y del sistema MEOS se produce NADH o NADP<sup>+</sup> en grandes cantidades, lo que provoca un aumento de ROS. Las mitocondrias, los microsomas y los peroxisomas en las células parenquimatosas son capaces de producir ROS regulados por el PPAR $\alpha$ , que se relaciona directamente con la expresión del gen de oxidación de los ácidos grasos en el hígado (Li et al. 2015). Las enzimas o mecanismos más frecuentemente implicados en la producción de ROS son el daño mitocondrial, el metabolismo del citocromo P450, la xantina – oxidasa, la NADPH- oxidasa y los peroxisomas (Conde de la Rosa et al. 2008). Además, las células de Kupffer, las células estrelladas hepáticas y las células endoteliales están potencialmente expuestas o son más sensibles a moléculas relacionadas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

con el estrés oxidativo produciéndose por un lado múltiples citoquinas como el TNF- $\alpha$  en la célula de Kupffer, lo que da lugar a mayor reacción inflamatoria y a apoptosis; y por otro lado en las células estrelladas la peroxidación lipídica causada por el estrés oxidativo conduce a síntesis y proliferación de colágeno (Li et al. 2015).

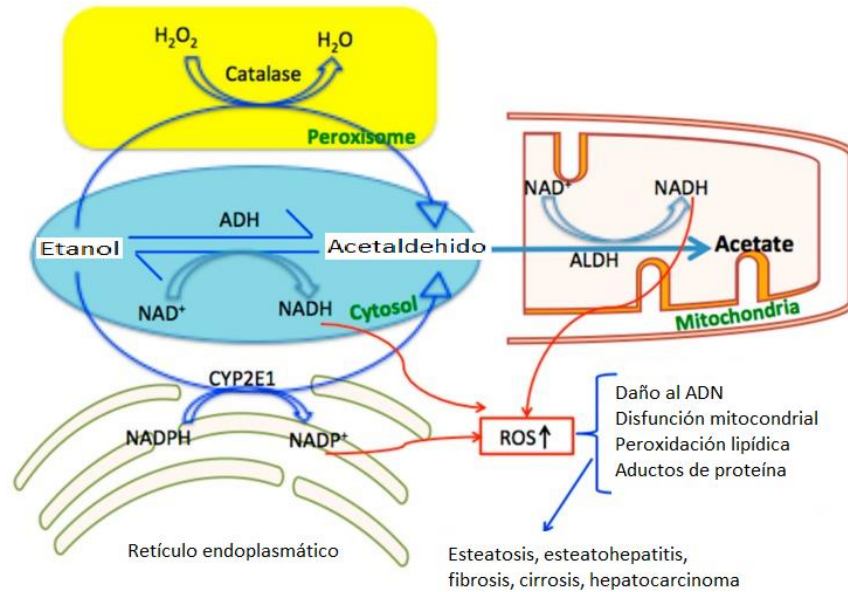


Figura 1 Proceso metabólico del etanol (Modificado de: The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. Li S. et al., Int J Mol Sci 2015 Nov; 16 (11): 2607-26124).

Uno de los principales productos de la peroxidación lipídica es el malondialdehído sérico (MDA), que es la más estudiada y la principal de las sustancias derivadas de la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados, que se considera como un marcador biológico del estrés oxidativo (Del Rio et al. 2005). Los niveles séricos de MDA se han encontrado elevados en pacientes alcohólicos y se correlacionan con la gravedad de la hepatopatía (Masalkar y Abhang 2005). Además, el MDA tiene capacidad de unión al acetaldehído y de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2295989	Código de verificación: JdN9kmCH
Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

formar aductos con éste desencadenando una respuesta autoinmune (Chedid et al. 1994).

Para contrarrestar el estrés oxidativo existen sistemas enzimáticos y no enzimáticos que son los encargados de mantener la homeostasis celular. Lo que ocurre en el alcohólico crónico es que estos sistemas se ven desbordados por el excesivo incremento en la producción de ROS. Los mecanismos antioxidantes son capaces de oponerse a la acción de radicales libres reduciendo su producción, atrapándolos o interrumpiendo los procesos de peroxidación (Nordmann 1994).

En relación con los mecanismos antioxidantes enzimáticos los más importantes son la superóxido-dismutasa (SOD), la glutatión-peroxidasa (GSH-Px) y glutatión-reductasa, y la catalasa. Se ha descrito que la actividad de estas enzimas se modifica cuando hay consumo de alcohol. Así, los niveles de SOD, GSH-Px glutatión-reductasa y catalasa fueron más bajos en ratas tratadas con alcohol (Mallikarjuna et al. 2010), hallazgos que concuerdan con los encontrados por otros autores (Dahiru y Obidoa 2007). La GSH-PX y la glutatión-reductasa utilizan como cofactor el selenio y se ha descrito que niveles disminuidos de selenio en el paciente alcohólico se asocian a un incremento de la mortalidad (González-Reimers et al. 2008).

Dentro de los mecanismos no enzimáticos destacan las proteínas fijadoras de metales como la lactoferrina y la transferrina, que se fijan al hierro, y la albúmina, que se une al cobre. Los niveles de transferrina se relacionan con el deterioro de la función hepática y de forma inversa con marcadores inflamatorios como la IL-6 (Ribot-Hernández et al. 2019). En condiciones normales evitan la formación de radicales hidroxilo porque mantienen a estos metales en su forma no reactiva (Conde de la Rosa et al. 2008). Ciertas vitaminas como la vitamina C, la vitamina E, vitamina D y los carotenoides actúan eliminando radicales libres. Los pacientes alcohólicos suelen presentar niveles disminuidos de estas vitaminas (Bjørneboe et al. 1987) y se han relacionado con deterioro de la función hepática y atrofia cerebral (González-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
*Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>*

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Reimers et al. 2014). Otras moléculas son antioxidantes naturales como el ácido úrico, la bilirruina o la melatonina (Conde de la Rosa et al. 2008).

*Por lo tanto, confluyen en el hígado múltiples mecanismos deletéreos que confieren una base metabólica a las alteraciones anatomoclínicas observables en esta víscera, que tienen un carácter evolutivo, como describiremos brevemente a continuación.*

**Esteatosis hepática**, presente hasta en el 90% de los alcohólicos inveterados, es la etapa más precoz y asintomática clínicamente. Pueden tener discretas alteraciones analíticas consistentes fundamentalmente en elevación de transaminasas y de gamma-glutamil transferasa. Con frecuencia la esteatosis hepática está presente también en pacientes con síndrome metabólico y el consumo de alcohol acelera la progresión de la hepatopatía (Ohashi et al. 2018). Histológicamente se observa depósito de lípidos en el citoplasma de los hepatocitos, con vacuolas de grasa de diferentes tamaños que confluyen hasta formar una gran vacuola que desplaza al núcleo hasta la periferia. Los predictores histológicos independientes de progresión en la biopsia si persiste el consumo de alcohol son la presencia de grasa macro/ microvesicular, la observación de mitocondrias gigantes y/o de fibrosis perivenular, por lo que no se puede aseverar que la esteatosis hepática es una entidad benigna, sino que en aquellos pacientes que continúan bebiendo puede conllevar un riesgo de hasta el 47-61% de progresión de la enfermedad (Teli et al. 1995).

1. **Esteatohepatitis alcohólica y fibrosis**: en torno al 20% - 40% de los pacientes bebedores con esteatosis hepática progresan a esta fase, que también puede ser asintomática o presentarse de forma clínica florida como hepatitis alcohólica. Varios episodios de hepatitis alcohólica propician la evolución hacia la fase de cirrosis hepática. Histológicamente aparece infiltrado neutrofilico, con balonización de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

los hepatocitos, rotura de los mismos y necrosis celular, aparición de cuerpos de Mallory – Denk, cambios colestáticos y fibrosis que se inicia en la zona perivenular central (Crawford 2012). Estos cambios patológicos se inician en la zona 3 debido a la alta expresión de la CYP2E1 en comparación con otras zonas y progresa hacia el área portal (zona 1) o cerca de la vena central (Ohashi et al. 2018). La fibrosis fue más frecuente en los pacientes bebedores de 80 gramos al día o más (Kondili et al. 2005).

2. **Cirrosis hepática:** aunque el paciente permanezca asintomático, hasta el 8-20% evolucionan hasta la fase de cirrosis hepática. En esta fase, existe un riesgo alto para el desarrollo de hepatocarcinoma, que tiene una incidencia acumulada en 10 años entre 6.8% y 28.7% (Mancebo et al. 2013; Ohashi et al. 2018). Histológicamente se objetiva la presencia de nódulos de regeneración delimitados por bandas de tejido colágeno como expresión de la progresión de la fibrosis que comenzó en la zona perivenular central.

Los episodios de hepatitis aguda alcohólica ocurren en pacientes bebedores de grandes cantidades de alcohol y se manifiestan clínicamente de forma florida pudiendo desarrollar ictericia (a expensas de bilirrubina directa), fiebre, alteración de la coagulación, aumento del índice GOT/GPT > 2, hemorragia digestiva por varices esofágicas o úlceras gástricas o duodenales o bien otras manifestaciones que ya orientan más a fases avanzadas de la enfermedad como la aparición de ascitis o encefalopatía. La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) recoge en sus guías que existe una correlación directa entre la gravedad de la hepatitis aguda y los niveles séricos de bilirrubina, el cociente entre tiempo de protrombina e INR, el índice de Maddrey, los niveles séricos de creatinina, el índice MDF > 32 o un índice MELD > 18 (O'shea et al. 2010; Ohashi et al. 2018). El pronóstico de estos episodios es pobre (Philips et al. 2019) pero es incluso peor si ocurren

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



sobre un hígado ya cirrótico que sobre un hígado en etapas más precoces de la hepatopatía (Moreau et al. 2013; Cordoba et al. 2014).

*De forma parecida a lo expuesto, el alcohol también constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer. Algunos mecanismos son similares a los descritos en el apartado previo, aunque hemos de precisar que la carcinogénesis mediada por el etanol es un proceso más complejo y peor conocido.*

#### 1.4. Alcohol y Cáncer.

La ingesta de alcohol es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de neoplasias: múltiples estudios epidemiológicos realizados durante las últimas décadas así lo atestiguan. Uno de los primeros trabajos que relacionó el consumo de alcohol con el desarrollo de neoplasias fue realizado en Francia en 1962 por Schwartz et al., (1962: 590-604). Estos autores registraron el consumo de alcohol medio diario en una cohorte de pacientes con cáncer y calcularon la media de consumo para cada tipo de cáncer. El resultado fue una escala que mostró que el consumo medio fue superior en pacientes con cáncer de hipofaringe, esófago, lengua, laringe, orofaringe y boca. Tuyns y sus colaboradores publican en 1979 un metaanálisis con estudios epidemiológicos realizados en pacientes consumidores crónicos de alcohol tanto retrospectivos como prospectivos. Encuentra que los estudios prospectivos muestran un incremento de riesgo de cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, hígado y pulmón y que los estudios retrospectivos confirmaban ese riesgo (Tuyns 1987). Múltiples estudios posteriores han confirmado la asociación del consumo de alcohol con el riesgo de neoplasias, como el cáncer de colon (Fedirko et al. 2011), de mama (Liu et al. 2015), hepatocarcinoma (Bagnardi et al. 2001), melanoma (Gandini et al. 2018), pulmón (Troche et al. 2016), timoma (Eriksson et al. 2019), próstata (de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Menezes et al. 2013; Bagnardi et al. 2015) e incluso se ha descrito un aumento del riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con hepatopatía alcohólica ya diagnosticados previamente de un cáncer de colon (Kim et al. 2019) pero fundamentalmente las neoplasias que más se relacionan con el consumo de alcohol son las que aparecen en la vía digestiva superior o en el tracto respiratorio superior (boca, laringe, faringe y esófago) (Tuyens 1987; Connor 2017; Matejic et al. 2017).

El porcentaje de riesgo atribuible al alcohol en el desarrollo de los diferentes tipos de cáncer varía en función de la localización de la neoplasia y de las distintas series publicadas. Así, algunos autores atribuyen el porcentaje de riesgo de desarrollo de cáncer en el tracto respiratorio superior o vía digestiva superior hasta un 80% al alcohol (Brown 2006), mientras que otros describen que entre el 25-68% de neoplasias del tracto gastrointestinal y respiratorio superior están relacionadas con el consumo de alcohol (Zima 2018).

Así, el riesgo de desarrollar neoplasias y su vínculo con el consumo de alcohol está ampliamente descrito en la literatura desde hace varios decenios. Ya desde la década de los cincuenta en un estudio realizado con 1110 pacientes que ingresaron por patología derivada del consumo de alcohol en hospitales de Birmingham entre los años 1948-1971 y seguidos hasta 1981 se describe que la incidencia de cáncer fue superior a la de otras series de pacientes no bebedores: en hombres el riesgo de tener cáncer aumentó 1,7 veces. Al analizar el riesgo de padecer determinados tipos de tumores se encontró que el riesgo de hepatocarcinoma era 8 veces superior, en cavidad bucal y garganta ascendió hasta 27, en tracto respiratorio 2.4 veces y en esófago fue 4 veces mayor (Prior 1988). En los tumores de vía aérea superior y de tracto digestivo superior es donde más influye el efecto carcinogénico del alcohol, que se potencia exponencialmente con el consumo concomitante de tabaco. Un estudio realizado en Alemania con 200 pacientes y 800 controles encuentra que sólo el 4,5% de los controles eran no fumadores frente al 29.5% de los pacientes. Pudieron demostrar que tanto el tabaco como el alcohol

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

incrementan el riesgo de cáncer orofaríngeo de forma dosis-dependiente y como factores de riesgo separados: en fumadores inveterados (más de 60 paquetes/año) se encontró un riesgo relativo de 23.4 (ajustado a alcohol) y en bebedores de más de 100 g de alcohol al día el riesgo relativo (ajustado a tabaco) fue de 21.4. La combinación de ambos factores mostró un efecto sinérgico y un incremento importante del riesgo: un consumo de alcohol de más de 75 g al día combinado con un tabaquismo de más de 50 paquetes/año condicionaba un riesgo relativo de 146.2 (Maier et al. 1990). Otros autores describen incrementos de riesgo en función del tipo de neoplasia. Así, Choi y Kahyo en un estudio realizado en Corea encuentran que en pacientes bebedores de más de 90 g de alcohol al día existe una fuerte relación con el desarrollo de cáncer de la cavidad oral (Riesgo Relativo -RR- de 15), de neoplasias faríngeas (RR=11), y de neoplasias laríngeas (RR=11) comparado con los controles no bebedores (Choi y Kahyo 1991). En otro estudio realizado en España con 202 pacientes con cáncer de esófago y con 455 controles se encontró un riesgo relativo de 7.65 (95% CI, 2.06-12.47) de tener cáncer en pacientes bebedores de 75 g de alcohol al día o más (Vioque et al. 2008). Más recientemente en un estudio realizado en Alemania se describe que en el 47.6% de los hombres y el 35.8% de las mujeres que desarrollaron cáncer de esófago podrían haberlo evitado si no hubieran consumido alcohol (riesgo atribuible poblacional). En cambio, este riesgo fue menor para el cáncer de colon en hombres (9.7%) y para el de mama en la mujer (6.6%) (Wienecke et al. 2015).

En la última década se han publicado dos estudios realizados a gran escala: el informe del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer (WCRF) / Instituto Americano de Investigación del Cáncer (AICR) de 2007, incluido su proyecto de actualización continua, y la monografía de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de 2012 que han revisado ampliamente esta asociación y no parece haber ninguna duda en que la proporción de riesgo atribuible del alcohol en relación al cáncer es alta. Ambos informes describen que existe una evidencia convincente de que la exposición al alcohol se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

relaciona estrechamente con el cáncer de boca / cavidad oral, faringe, laringe, esófago, colorrectal y mama. Difieren en que la IARC describe evidencia convincente del cáncer de colon en ambos sexos, de hígado y de mama, mientras que la WCRF/AICR describe que el consumo de alcohol está relacionado con el cáncer colorrectal en hombres y con el de mama en la mujer (tanto premenopáusica como postmenopáusica) mientras que habla de que existe una asociación probable entre el consumo de alcohol y el desarrollo de hepatocarcinoma (en ambos sexos) y de cáncer colorrectal en la mujer (Roswall y Weiderpass 2015).

Como se señaló anteriormente, en lo que respecta a diferencias por sexos, se ha descrito en múltiples estudios que los hombres suelen beber alcohol con más frecuencia y en dosis mayores que las mujeres (Espinàs et al. 1989; Millwood et al. 2013). En contra de lo esperable dado que el alcohol es peor tolerado por la mujer debido a la disminución del metabolismo gástrico de la ADH y a otros factores hormonales, hay autores que encuentran que las mujeres consumidoras crónicas de alcohol no son más vulnerables a la aparición de neoplasias relacionadas con el consumo, al menos a nivel del tracto aero-digestivo superior (Franceschi et al. 1994), pero otros autores encuentran que en la mujer el riesgo está elevado y que este riesgo se incrementa desde que el consumo es moderado. Así, se ha descrito en un estudio realizado en Corea que la ingesta de sólo 20 gramos o más de alcohol al día en mujeres mostró una fuerte relación con el desarrollo de cáncer gástrico (OR= 5.62; 95% CI 1.32-23.81; Kim M.H. et al., 2019). El desarrollo de cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras se relacionó con el consumo de bebidas alcohólicas, particularmente de vino con una OR= 2.20 (95% CI 1.12-4.35; (García-Lavandeira et al. 2018)). No obstante, los estudios en el sexo femenino se ven obstaculizados por tener un número bajo de mujeres en los grupos de mayor consumo de alcohol. En el sexo masculino, en cambio, hay múltiples estudios realizados donde se evalúa la asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de neoplasia. Por ejemplo, Zhao et al, en 1180 pacientes a los que se les diagnosticó un hepatocarcinoma observaron que la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

gran mayoría eran hombres (78.25%) (Zhao et al. 2019). La ingesta de alcohol también se relacionó en hombres con la aparición de cáncer de páncreas (Naudin et al. 2018); ingestas de 24 gramos o más de bebidas de alta graduación se relacionaron con un riesgo 1.38 veces superior de desarrollar cáncer de vejiga en el sexo masculino (Botteri et al. 2017); el consumo de 14 o más bebidas a la semana junto con un índice de masa corporal bajo ( $IMC < 21 \text{ kg/m}^2$ ) en hombres se relacionó con mayor mortalidad por cánceres de vía aérea superior ( $HR=10.5$ ) y de esófago ( $HR=15.5$ ), al compararlos con hombres que bebían menos de 1 bebida a la semana y que tenían un IMC igual o superior a  $25 \text{ kg/m}^2$ . Al analizar el consumo de alcohol sin tener en cuenta el IMC también se encontró una asociación significativa (Yi et al. 2016); el consumo de 25 gramos o más de alcohol al día en hombres se relacionó con un incremento de riesgo de aparición de cáncer de vejiga (Vartolomei et al. 2019).

Con respecto al tipo de bebida que se ingiere, la mayoría de autores concluyen que el riesgo de desarrollo de neoplasia no depende de la naturaleza de la bebida consumida (Turati et al. 2013) aunque hay algún trabajo publicado donde un consumo bajo de vino y / o cerveza (1-24 gramos/día) no aumentó el riesgo -aunque tampoco fue factor protector-, mientras que se observó una fuerte tendencia positiva para todos los tipos de bebidas alcohólicas que incluían cualquier combinación de licores con cerveza y/o vino ( $p < 0.00001$ ) (Vioque et al. 2008) e incluso con cantidades relativamente bajas (dos o más cervezas al día) se encontró una relación con un incremento del cáncer colorrectal siendo la asociación mayor en recto que en colon (Zhang y Zhong 2015). El consumo de vino 5 o más veces a la semana se relacionó con un incremento de riesgo de carcinoma epidermoide cutáneo (RR 1.31, 95% CI 1.09-1.59) y cada bebida adicional (12.8 gramos de alcohol) al día se asoció con un aumento del riesgo de un 22% (RR 1.22, 95% CI 1.13-1.31) (Siiskonen et al. 2016).

De acuerdo con la mayoría de los autores, para tener un riesgo significativo de cáncer asociado al consumo de alcohol se precisa un consumo diario de al menos 40-80 g/día de alcohol en los varones y de 20-40 g/día en las

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

mujeres, y durante al menos 10-12 años (Solís-Herruzo y Muñoz-Yagüe 2005). Así, el alcohólico crónico empieza a beber habitualmente desde su adolescencia y continúa el consumo a lo largo de su vida adulta, y es solamente en este periodo de la vida cuando se empieza a objetivar un incremento de la incidencia de cáncer. Un hecho a destacar es que la literatura coincide en que el efecto carcinogénico del alcohol es dosis dependiente y mención importante merece que no se ha encontrado un umbral inferior de dosis identificado. Ya desde 1975 se describe que consumos de alcohol en torno a 35-60 g/día parecen tener mayor probabilidad de desarrollo de cirrosis hepática y de ciertos tipos de cáncer (Schmidt y Popham 1975). Otros autores encuentran que el riesgo de cáncer se incrementa desde consumos mínimos: así, un consumo de entre 1-149 g por semana aumenta el riesgo de cáncer 1.18 veces ( $p < 0.001$ ) (Inoue y Tsugane 2005); Testino G. et al., describen que el riesgo de desarrollo de neoplasias aumenta con un consumo de sólo 10 gramos al día (Testino et al. 2014). En un estudio poblacional realizado en Reino Unido sólo con mujeres donde se evaluó la incidencia de cáncer en relación con dosis moderadas de alcohol se encontró que el incremento de consumo de 10 g al día aumentó el riesgo de tumores de la cavidad oral y de la faringe un 29%, de laringe un 44% y el riesgo total de desarrollar neoplasia un 6%. Este aumento del riesgo además fue similar para aquellas mujeres que bebían exclusivamente vino como para aquellas que consumían otro tipo de bebida (Allen et al. 2009). Otros autores encuentran que el riesgo de cáncer está aumentado con cualquier dosis de alcohol por mínima que sea, sobre todo en mujeres (Cao et al. 2015). El tiempo de consumo de alcohol es asimismo de vital importancia tanto para el desarrollo de neoplasias como para la aparición de otras complicaciones orgánicas. En un estudio donde se realizó un seguimiento durante 30 años se encontró que los pacientes bebedores de  $\geq 140.1$  g/semana tenían un 40% de incremento de riesgo de neoplasias (Everatt et al. 2013).

Por otro lado, como se ha mencionado anteriormente el área geográfica de residencia influye en el consumo de alcohol y el efecto del consumo sobre el riesgo de desarrollo de algunos tipos de cáncer puede variar según el origen

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

racial. Por ejemplo, el consumo de alcohol en China ha experimentado un rápido crecimiento en los últimos años ya que se ha duplicado en hombres (del 39.6% al 84.1%) y ha aumentado 6.5 veces en mujeres (del 4.5% al 29.3%) en 5 años (Wang et al. 2015). En la población china el consumo crónico de alcohol incrementa el riesgo para cáncer de esófago, gástrico, hepatocarcinoma, colorrectal, páncreas y nasofaríngeo (Li et al. 2011).

Hemos mencionado la elevada prevalencia de polimorfismos en la ALDH2 en la población asiática, más estudiados en japoneses, y el efecto disulfiram que puede producir el consumo de alcohol en ellos. Esta población tiene también un riesgo aumentado de desarrollo de neoplasias atribuible al consumo de alcohol. Así, se ha encontrado una incidencia aumentada de cáncer de hipofaringe y los polimorfismos de ADH1B\*1/\*1 y ALDH2\*1/\*2 fueron factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de tumor en japoneses (Yamashita et al. 2019). Otros autores encuentran hallazgos similares en bebedores, con ALDH2\*1/\*2 inactiva y ADH1B\*1/\*1 poco activa y neoplasias escamosas de faringe (Asakage et al. 2007) y en cáncer gástrico (Matsuo et al. 2013; Ishioka et al. 2018).

En Estados Unidos el consumo de alcohol se asoció al incremento de riesgo de distintos tipos de neoplasia (Jiao et al. 2009; Breslow et al. 2011; Griswold et al. 2018), también en Australia (Pandeya et al. 2009) y en el África subsahariana (Asombang et al. 2019). En la población europea se ha descrito hallazgos similares: el consumo de alcohol incrementa el riesgo de desarrollo de neoplasias (Thygesen et al. 2009; Toriola et al. 2008; Fedirko et al. 2011; Turati et al. 2013).

En España no hemos encontrado muchos estudios epidemiológicos que evalúen el riesgo de desarrollar cáncer en relación con el consumo de alcohol, pero en los que hay publicados los resultados son similares a los descritos en el resto de poblaciones, por ejemplo con el cáncer de laringe (Suárez-Varela et al., 1997), el hepatocarcinoma (Mayans et al. 1990) y el cáncer de esófago (Castellsagué et al. 1999; Arroyo-Martínez et al. 2016). Asimismo, en un estudio multicéntrico realizado en varios países se objetivó que las tasas más elevadas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

de consumo de alcohol se encontraron en España y que la incidencia de adenocarcinoma de esófago era creciente (4.3% en España) (Kroep et al. 2014), como también la de cáncer colorrectal (Béjar et al. 2009, 2010). En un estudio realizado en mujeres con cáncer de mama se encontró una elevación en un 70% del riesgo de desarrollar el tumor consumiendo 20 g de alcohol o más al día, en comparación con las mujeres no bebedoras (Martin-Moreno et al. 1993).

El hecho de encontrar un consumo de alcohol elevado en nuestro entorno, y que éste a su vez sea un factor de riesgo establecido para el desarrollo de neoplasias, hace pensar que la incidencia de cáncer es elevada. En efecto, en Canarias la incidencia de cáncer ha aumentado en los últimos años: en 2017 se diagnosticaron 9313 casos nuevos de cáncer, siendo los más frecuentes los de colon, próstata, pulmón y mama (Asociación Española contra el Cáncer 2018) y en 2018 se describen 11384 casos con especial incidencia en los tumores de colon y recto (Gobierno de Canarias 2019). En un estudio preliminar realizado por nuestro grupo analizando una cohorte de pacientes alcohólicos de la zona norte de Tenerife encontramos que de 415 pacientes incluidos a 73 pacientes se les diagnosticó una neoplasia durante el seguimiento (período de seguimiento de  $59\pm 61$  meses), siendo las neoplasias más frecuentes las de la región orofaríngea (hasta en el 30% de los casos). La bebida consumida con más frecuencia fue el vino (52.1%) y el 53% de los pacientes vivía en zonas rurales. Los factores que se relacionaron con la aparición de cáncer orofaríngeo fueron el hecho de continuar bebiendo y marcadores inflamatorios como la PCR y la VSG ( $p < 0.05$  en todos los casos). Como hallazgo llamativo, el hecho de continuar bebiendo y el deterioro de la función hepática fueron los parámetros que se relacionaron con la mortalidad, superando claramente a la mortalidad asociada a la neoplasia orofaríngea (Ribot-Hernández et al. 2018).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



*Por lo tanto, el alcohol es un factor de riesgo claramente establecido para el desarrollo de neoplasias. Influye en ambos sexos, con independencia de la dosis consumida y tiene mayor peso en determinadas poblaciones. La incidencia de neoplasias en pacientes bebedores de nuestro medio es elevada.*

#### **1.4.1. Mecanismos moleculares por los que el alcohol produce cáncer.**

La relación entre consumo excesivo de alcohol y desarrollo de cáncer ha quedado firmemente establecida en lo que respecta a diversos tipos de neoplasia. Tal es el caso de neoplasia de esófago, laringe, faringe, estómago, cáncer colorrectal, páncreas, pulmón, próstata, mama, SNC y piel (Meadows y Zhang 2015). También se sabe que el alcohol es factor de riesgo para el desarrollo de una segunda neoplasia en la región denominada tracto aerodigestivo superior (K. Lin et al. 2005). En algunos casos la relación de la incidencia de cáncer con la cuantía de la ingesta etílica es lineal: así se observa con el hepatocarcinoma (Turati et al. 2014) y con el cáncer de mama (Scocciati et al. 2014).

Frente a esta incontestable evidencia epidemiológica algunos estudios sugieren que la incidencia de determinadas neoplasias es inferior en alcohólicos que en no bebedores. Tal puede ser el caso de neoplasias hematológicas como leucemia, mieloma o linfoma (Ji et al. 2014; aunque, pese a ello, también se ha constatado que el consumo de alcohol acorta la supervivencia de pacientes con linfoma no Hodgkin; Battaglioli et al. 2006), cáncer de tiroides (de Menezes et al. 2013) o cáncer renal (D. Y. Song et al. 2012). Incluso, frente al elevado riesgo que supone el alcoholismo para el desarrollo de cáncer de mama receptor de estrógenos + o con receptores para el *epidermal growth factor* (Wang et al. 2017) parece que el consumo de alcohol se asocia a menor incidencia de cáncer de mama triple negativo (Kabat et al. 2011).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

En cualquier caso, la mayor incidencia de neoplasias en alcohólicos se refleja también en un incremento en la mortalidad, una aseveración que se basa en estudios prospectivos realizados en amplios grupos poblacionales de diversas partes del mundo (Ramadas et al. 2010; Ferrari et al. 2014), habiéndose constatado además que la mortalidad por cáncer se incrementa en los bebedores de 120-290 g de alcohol al día (Park et al. 2006). En general, la relación mortalidad por cáncer en alcohólicos es paralela a la de la población sin cáncer: cantidades pequeñas o moderadas de alcohol no se asocian a mayor mortalidad (algunos encuentran incluso que en el caso de la mama pueden ejercer un efecto positivo sobre la supervivencia, Newcomb et al. 2013), mientras que cantidades elevadas se asocian claramente a una más rápida progresión de la neoplasia y mayor mortalidad (Holm et al. 2013). No obstante, estas relaciones deben ponderarse en relación al tipo de neoplasia y a la edad.

Lo que parece comprobado es que el consumo de alcohol acorta el tiempo que tarda un hepatocarcinoma en doblar su volumen (Barbara et al. 1992). Aunque parece que el bebedor compulsivo, en atracones (*binge drinking*), sí que presenta metástasis más precozmente (en modelos animales), los estudios actuales no revelan datos concluyentes en bebedores excesivos crónicos, aunque, al menos en el caso del cáncer de mama, se ha demostrado plenamente que el consumo crónico de alcohol promueve el desarrollo de metástasis en pulmón y colon, y parecen incrementar la agresividad de estas neoplasias (Xu et al. 2016).

Un dato de interés es que los bebedores tienen un aumento de HIF1-alfa. Esto se observa también en el núcleo de las células neoplásicas de los alcohólicos. Se sabe también que el aumento de HIF se asocia a mayor incidencia de cáncer.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

#### 1.4.1.1. Patogenia.

La génesis de neoplasias es un proceso complejo, parcialmente conocido, objeto de una intensa investigación. Lo que parece claro es que el cambio que experimenta una célula al adquirir un fenotipo neoplásico implica un cambio en la expresión genética de esa célula, bien por alteraciones directas de la cadena del DNA, o bien por alteraciones epigenéticas asociadas.

Los primeros pasos de la carcinogénesis implican la interacción del DNA con una molécula (carcinógeno), capaz de dañarlo por mecanismos diversos, como por ejemplo provocando ruptura de una de las cadenas o bien generando daño oxidante. Estas alteraciones del DNA pueden generar mutaciones.

Los estudios iniciales consideraban al alcohol como un co-carcinógeno, es decir como una sustancia que por sí sola no producía cáncer, pero que con el concurso de otra sustancia sí que lo hacía. Actualmente se sabe que esto no es necesariamente así, ya que se ha demostrado en estudios experimentales que basta el etanol para inducir la aparición de cáncer, aunque también es cierto que el etanol o su principal metabolito –el acetaldehído- pueden actuar como “catalizadores” de otros agentes carcinogénicos. Como desarrollaremos (escuetamente) más abajo, los mecanismos son varios: efectos del acetaldehído, inducción del citocromo p450, metilación del DNA, stress oxidante, e incluso acción irritante directa (tracto orofaríngeo), entre otros. Probablemente no exista un mecanismo único, y el poder carcinogénico varíe según el órgano/tejido expuesto. En general un cáncer (por ejemplo, de la región orofaríngea) puede aparecer por una constelación de factores, clasificables como endógenos o exógenos. Factores exógenos, en este caso, serían el tabaco, el alcohol, y la infección por el papilomavirus. Los factores endógenos incluyen factores genéticos que implican una alteración de la secuencia del DNA, y epigenéticos, que incluyen alteración en la expresión del DNA sin que se altere la secuencia de bases de su cadena: lo que se suele afectar en estos casos son los genes promotores (aumentando su expresión) o supresores tumorales (silenciándolos); puede ocurrir metilación del DNA, facilitando su ruptura; alteración de histonas; o activación de secuencias de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
*Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>*

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

m.RNA no codificantes o de micro-RNA. El alcohol puede afectar de manera variable a muchos de estos procesos, y además, puede comprometer la defensa antitumoral. Por otro lado, puede alterar el metabolismo de moléculas generando un medio pro-carcinogénico. Exponemos a continuación, de manera sucinta, alguno de los mecanismos que sustentan el potente efecto carcinogénico del alcohol.

Se sabe que:

Carcinogénesis en la mama:

- El acetaldehído, *per se*, es un carcinógeno, ya que puede formar aductos con DNA e histonas, aberraciones cromosómicas y entrecruzamientos (*crosslinks*) del DNA. Las células epiteliales de la mama expresan alcohol deshidrogenasa, pero tienen capacidad limitada para metabolizar el acetaldehído, por lo que éste se acumula en el tejido mamario, por lo que se considera que es éste el principal mecanismo involucrado en la carcinogénesis mamaria (Castro y Castro 2014).
- En la mama el alcohol puede ejercer el efecto carcinogénico al promover un incremento de estrógenos y aumentar la actividad del receptor estrogénico alfa (ER-alfa), Etique et al. 2004).
- Un tercer mecanismo incrimina a la metilación anómala del DNA (alteración epigenética, que se define como el conjunto de mecanismos que regulan la expresión genética sin una modificación en la secuencia del DNA (Varela-Rey et al. 2012).
- Finalmente, el alcohol puede también promover carcinogénesis al modificar el metabolismo de factores de crecimiento como IGF-1 (Cohick et al. 2015) y niveles de vitaminas (Wang 2005).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

#### 1.4.1.2. Metástasis.

El desarrollo de una metástasis implica tres pasos: invasividad, intravasación y extravasación. La *invasividad* implica la capacidad del tejido (célula) tumoral para perder la adhesión intercelular y separarse así del tumor principal. La *intravasación* es la capacidad para penetrar a través de la membrana basal y llegar a un vaso o a un linfático. La *extravasación* es la capacidad para atravesar el endotelio e implantarse, una vez llegado al destino (Wang et al. 2017). En el proceso de invasión se ha visto que la célula neoplásica es capaz de degradar la matriz extracelular merced a la acción de metaloproteinasas (MMP) que a su vez pueden ser moduladas por la acción del etanol. Concretamente, las células tumorales mamarias secretan MMP2 y MMP 9, y se ha comprobado que el alcohol no sólo induce la actividad de la MMP2 en estas células (Ke et al. 2006), sino también es capaz de incrementar su secreción a partir de fibroblastos (Aye et al. 2004).

La intravasación y extravasación son procesos que implican la rotura de la integridad de la barrera endotelial. Las uniones estrechas entre células, en las que la cadherina juega un papel esencial, son responsables de la firmeza de la unión intercelular. De manera paralela a como ocurre en el intestino (lo que facilita la traslocación bacteriana), el alcohol altera las uniones estrechas y facilita la migración de la célula neoplásica (Xu et al. 2012). Este efecto se debe principalmente a que promueve la endocitosis de la VE (*vascular endotelial*)-cadherina.

En íntima relación con la facilitación de la invasión metastásica por parte del etanol está el fenómeno de la **transición epitelio-mesenquimal** (Liao y Yang 2017), un proceso mediante el cual las células adquieren algunos rasgos propios de las células mesenquimales, como por ejemplo el incremento en la expresión de vimentina, la reducción de la expresión de cadherina, el aumento de la expresión de las metaloproteinasas (MMP2, 7 y 9), y el descenso de la expresión de las alfa, beta y gamma cateninas. Se han descrito tres tipos diferentes de transición epitelio-mesenquimal: tipo I, involucrado en la embriogénesis, tipo II, involucrado en el proceso de reparación tisular,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

estimulado por el proceso inflamatorio y que se “apaga” al terminar la inflamación, y tipo III, relacionado con la progresión del cáncer (Kalluri y Weinberg 2009). El primer paso consiste en el descenso de la expresión de la e-cadherina, proceso regulado por factores de transcripción, micro RNA no codificantes, moduladores epigenéticos e inductores d exógenos. Son factores de transcripción incriminados en la represión de la expresión de la e-cadherina los siguientes: la proteína Snail (Batlle et al. 2000), la proteína Zeb1 (Katoh y Katoh 2008) y Twist (de Morais et al. 2019) y la *forkhead box proteins* (FOX).

Este proceso se ve facilitado por el etanol (Meng et al. 2000), que acelera la transición epitelio mesenquimal; un efecto bien conocido es el incremento de la expresión de la proteína *snail* (Forsyth et al. 2010), inhibidor a su vez de la expresión de la e-cadherina. Esto contribuye a la transformación de células epiteliales firmemente unidas entre sí en células mesenquimales “sueltas”, con capacidad de liberarse a la estructura tisular y metastatizar a distancia.

Es interesante la observación de Yang et al. (2015) de que, al menos en el cáncer de tiroides, el HIF-1 (*Hypoxia inducible factor*) está involucrado en la transición epitelio-mesenquimal; en ese sentido Feng et al. (2019) encuentran que el bloqueo del HIF disminuye la expresión de ´marcadores mesenquimales y, al contrario, incrementa la de los marcadores epiteliales. Estos hallazgos además enlazan, al menos teóricamente, con el incremento de la angiogénesis mediada por el etanol.

#### 1.4.1.3. Angiogénesis.

Mecanismo esencial para el crecimiento del tumor, la angiogénesis está fuertemente influenciada por el consumo de alcohol, como han demostrado estudios in vitro que sugieren un efecto directo del alcohol sobre la formación de nuevos vasos a partir de células endoteliales (Y. Qian et al. 2003), ya que es capaz de estimular a la proteína reguladora *Cell division control protein 42 homolog* (Cdc42), que induce la migración y división de células endoteliales. Esta activación se acopla a la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> inducida por etanol.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Probablemente el principal efecto del etanol sobre la angiogénesis se ejerza mediante la activación del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) y MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1* o CCL-2), cuya expresión genética (así como la de sus receptores) es regulada al alza por el etanol (Wang et al. 2012). Uno de los principales estímulos para la producción del VEGF es el HIF, cuya expresión se ve a su vez incrementada por el efecto del alcohol (Morris y Yeligar 2018).

#### 1.4.1.4. Células madre neoplásicas.

En las neoplasias se ha identificado un subgrupo celular, las células madre cancerosas (*cancer stem cells*) que son las que realmente mantiene la actividad de la neoplasia, ya que tienen capacidad de perpetuarse y diferenciarse hacia un fenotipo neoplásico (Ajani et al. 2015). Se ha demostrado que el alcohol incrementa el número de células madre en neoplasias mamarias, aunque con una intensidad desigual dependiendo del tipo celular (Xu et al. 2016), y también en neoplasias hepáticas (Machida et al. 2009) y del así denominado tracto aereodigestivo superior (Lopez-Larazo 2016).

*Como comentamos antes, alcohol y acetaldehído pueden actuar como carcinógenos, por diversos mecanismos. Polimorfismos que modifiquen el metabolismo de estas sustancias van a prolongar su potencial acción lesiva, lo que puede explicar la predisposición genética en algunos casos que enumeramos a continuación a modo de ejemplo.*

#### 1.4.1.5. Acetaldehído deshidrogenasa / Alcohol deshidrogenasa.

El alcohol puede ejercer un efecto irritante directo sobre la mucosa orofaríngea (Calderón-Montaña et al. 2018). Con independencia de otros mecanismos, la irritación crónica puede promover la carcinogénesis en la cavidad oral; la exposición excesiva al alcohol tal vez explique que ciertos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

polimorfismos de la alcohol deshidrogenasa (ADH), en concreto la variante ADH1B His47Arg (rs1229984) se asocia a cáncer del tracto aerodigestivo superior, cavidad oral e hipofaringe (Guo et al. 2012). También se ha asociado el polimorfismo ADH1C\*1 a mayor incidencia de cáncer de mama y colon en bebedoras excesivas (Seitz y Stickel 2007). Probablemente ello se deba a que la actividad metabólica de esos polimorfismos es menor, como retomaremos después.

El acetaldehído es el principal carcinógeno relacionado con el consumo excesivo de alcohol. Altera la estructura del DNA y/o de las histonas formando aductos (Chen et al. 2018). Estos “aductos” generan cambios en la replicación del DNA y/o mutaciones puntuales tanto en oncogenes (aumentando su expresión) como en genes supresores tumorales, inactivándolos. Aunque la formación de aductos se observa, por lo general, a dosis muy elevadas de acetaldehído, superiores a las observadas en humanos, algunas poliaminas, presentes en el tracto gastrointestinal, pueden facilitar la formación de aductos mutagénicos a dosis mucho más bajas. Además, la espermidina -una poliamina presente en el tracto gastrointestinal o la mucosa oral puede formar un poderoso aducto mutagénico, denominado crotonaldehído (Theruvathu et al. 2005). También el acetaldehído genera metilación del DNA y de histonas y acetilación de histonas (Ghantous et al. 2018).

Todos estos efectos procarcinogénicos guardan relación directa con la concentración local de acetaldehído; de hecho, los pacientes con cáncer orofaríngeo tienen mayores concentraciones de acetaldehído en la saliva (Jokelainen et al. 1996). Aunque puedan influir diversos factores (incluso dentífricos, Jokelainen et al. 1996) y bacterias habituales en la flora bucal o que colonizan el tracto digestivo superior en situaciones de aquilia (Salaspuro et al. 2006), no cabe ninguna duda de que determinados polimorfismos de enzimas involucradas en el metabolismo del alcohol/acetaldehído que puedan modificar su actividad se asocian a mayor incidencia de cáncer (Yokoyama et al. 1998). Tal es el caso de varios polimorfismos de la alcohol deshidrogenasa (ADH), encargada de transformar el alcohol en acetaldehído, y de aldehído

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



deshidrogenasas (ALDH), encargada de transformar el acetaldehído en acetato. Existen 7 isoenzimas de la ADH, codificadas por genes distintos, que se agrupan en 5 clases diferentes. Las más importantes son las de la clase I, en concreto tres isoenzimas ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ), codificadas por los genes ADH1A, ADH 1B y ADH 1c, respectivamente. Hay varios alelos de la ADH1B y 1C que modifican la actividad enzimática (por ejemplo, el alelo ADH1B\*2 (más frecuente en asiáticos) codifica un enzima 40 veces más potente que el codificado por el alelo ADH1B\*1, e igualmente el alelo ADH1C\*1 es 2.5 veces más activo que el ADH1C\*2). Lo importante de estas formas alélicas es que tienden a acumular acetaldehído en un tiempo menor, por lo que se asocian a mayor riesgo de cáncer. En la mayoría de los casos estos polimorfismos han de asociarse a algún otro rasgo genético. Así, en la población japonesa, el polimorfismo Glu504-Lys de la aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2, la principal forma de ALDH, con 2 alelos principales) se asocia un incremento de riesgo de cáncer de esófago. Otros polimorfismos se asocian a incremento de riesgo de cáncer de esófago (portadores de ALDH2\*1/\*2 o ALDH2\*2/\*2 frente a ALDH2\*1/\*1) o de hígado (en los portadores de ALDH2\*1/\*2 y ALDH2\*1/\*1), en ambos casos en poblaciones asiáticas. Estos polimorfismos condicionan la actividad de la ALDH: los homocigotos ALDH2\*2 tiene nula actividad, y los heterocigotos, 6% solamente; es decir, que en ellos hay un aumento de acetaldehído que no se metaboliza a acetato y que puede explicar por los mecanismos antes citados la mayor incidencia de neoplasia, que llega a ser 11-12.5 veces más frecuente (cáncer orofaríngeo/laríngeo o esofágico, Seitz et al. 2004) en los portadores del alelo ALDH2. En estos individuos, además, el cáncer de colon es 3.4 veces mayor (homocigotos ALDH2\*2), y el riesgo de una segunda neoplasia esofágica sincrónica es de 50. Se entiende que en estos individuos el tiempo de exposición al acetaldehído es mucho más prolongado. La comentada necesidad de la asociación con otro rasgo genético se deduce del hecho de que muchas de estas asociaciones entre polimorfismos y riesgo de cáncer sólo se observan en determinadas poblaciones (por ejemplo, sólo las asiáticas).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

La producción local de acetaldehído en la cavidad oral también se ve inflúa por la flora bucal. Por ejemplo, la mala higiene bucal con pérdida de piezas se asocia a mayor concentración de bacterias y a mayor concentración de acetaldehído, que a su vez se relaciona con mayor incidencia de cáncer. También influye el tabaco, que actúa por dos mecanismos: incrementa la capacidad de la flora bucal para producir acetaldehído y también el humo del tabaco contiene acetaldehído, lo que explica el efecto sinérgico de alcohol y tabaco sobre la aparición de cáncer del tracto aéreo-digestivo superior (Salaspuro et al. 2006).

También las bacterias intestinales pueden formar acetaldehído. En el colon, el acetaldehído es doblemente lesivo, ya que puede destruir localmente el ácido fólico e interferir con los procesos de metilación. Una alta ingesta de folato puede proteger frente al efecto carcinógeno del acetaldehído (E Giovannucci et al. 1995).

#### 1.4.1.6. Polimorfismos del citocromo P-450.

Esta vía metabólica se induce tras el consumo reiterado de alcohol (se ha establecido como límite inferior la ingesta de 40 g/día al menos durante 1 semana, Oneta et al. 2002), retornando a la normalidad tras la abstinencia. El nivel de inducción es variable según los individuos, pudiendo incrementarse su actividad entre 10 y 20 veces. La inducción de este sistema conlleva el incremento de la producción de ROS, potentes carcinógenos, pero también puede acelerar el metabolismo de pro-carcinógenos, induciendo su transformación en carcinógenos (Seitz et al. 2007).

#### 1.4.1.7. ROS (radicales (“especies”) de oxígeno reactivos).

Se generan en el transcurso del metabolismo del etanol, tanto por la vía de la alcohol deshidrogenasa como por la vía de la CYP 450 2E1. Básicamente el metabolito más fuertemente implicado en el metabolismo del alcohol es la NADH, que debe oxidarse, a veces no completamente, generando ROS (Hoek

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

et al. 2002), y la NADPH oxidasa, cuya oxidación en la vía del citocromo también genera ROS; además el alcohol puede activar la NADPH oxidasa, proceso que se suma a la generación de ROS (Wang et al. 2012). Estas vías metabólicas, que antiguamente parecían restringirse al hígado, se han hallado también en muchos otros tejidos, incluyendo, por ejemplo, diversas células cerebrales o células neoplásicas mamarias. Además, el daño que el alcohol genera sobre las mitocondrias incrementa la producción de ROS. Otra causa capaz de generar ROS, y que se asocia a hepatocarcinoma (Matsushita y Takaki 2019) es el exceso de hierro en hígado (Mueller y Rausch 2015), posiblemente debido a un efecto del etanol depresor de la expresión de hepcidina (Harrison-Findik et al. 2009). Así se incrementa la absorción intestinal de hierro, que es transportado al hígado y sirve de sustrato para la reacción de Fenton, proceso en el que se generan ROS.

Otra fuente importante de ROS en el alcohólico deriva de la activación de las citoquinas proinflamatorias (Qin et al. 2004). Aunque el etanol y el acetaldehído pueden ejercer efectos directos sobre su síntesis (Blanco et al. 2005), probablemente sea la excesiva traslocación bacteriana la principal responsable del exceso de Gram- (sobre todo) en sangre (Rao 2009), que activan, por medio del receptor TLR-4 (fundamentalmente) a macrófagos y células de Kupffer para inducir la producción de TNF- $\alpha$  e IL-6, y a partir de ahí toda la cascada de citoquinas (Bird et al. 1990). Este proceso es mucho más intenso si hay hepatopatía crónica concomitante (Wang et al. 2012) y también más marcado en situaciones de malnutrición (Casafont et al. 1997), tan frecuente en el alcohólico crónico (Mendenhall et al. 1995).

Además de estos mecanismos, el metabolismo del alcohol impide el correcto funcionamiento de las moléculas que configuran los sistemas defensivos frente al exceso de ROS, como es el caso del sistema del glutatión (formación de aductos y complejos hemiacetal con el acetaldehído (Rotondo et al. 2016) , lo que afecta también a la donación de metilos y metabolismo de la homocisteína (Chen et al. 2018, como veremos después) o bloqueando la acción de la superóxido dismutasa en relación a alteraciones en los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

oligoelementos (Durán Castellón et al. 2005). El agotamiento de las reservas del glutatión, bien por formar aductos con el acetaldehído, o bien por alteraciones del metabolismo de la homocisteína, parece relacionarse con el cáncer hepatocelular (Chen 2018).

Los ROS actúan como carcinógenos (especialmente en hígado, pulmón, mama y próstata) por su capacidad para unirse al DNA y formar aductos, de modo parecido a como lo hace el acetaldehído (Seitz y Stickel 2007). Estos aductos son mutagénicos como tales, pero también pueden unirse a genes supresores, como el p53, comprometiendo su función protectora, que consiste en la inducción de la apoptosis de células tumorales. No solamente forman aductos con el DNA, o lo dañan de forma directa; también pueden alterar la concentración de micro RNA, que puede a su vez modular la acción de oncogenes, o inhibir la de genes supresores tumorales y contribuir de esas formas a la carcinogénesis y progresión del cáncer (Lin 2019). Cerrando un asa de retroalimentación positiva, los micro RNA pueden inducir también una mayor producción de ROS. Lo cierto es que exceso de ROS se asocia a neoplasia, aunque también se sabe que la excesiva acumulación de los mismos en la célula tumoral puede ser lesiva para estas células (Snezhkina et al. 2019). Hay estudios experimentales donde se demuestra que la neutralización de los ROS mediante antioxidantes puede ser de utilidad para disminuir la agresividad/invasividad de algunas neoplasias (Xu et al. 2010); y es que los ROS no son solamente inductores del cáncer, sino también mediadores de un incremento de su agresividad. Por ejemplo, promueven la transición epitelio-mesenquimal en el cáncer de mama, inducen la angiogénesis (Kim et al. 2006), y alteran también las uniones estrechas endotelio-endoteliales, fosforilando a la molécula *vascular endotelial cadherin* (VE-cadherina), lo que impide su unión a la beta catenina, y así debilitan la integridad endotelial (Monaghan-Benson y Burr ridge 2009).

El exceso de ROS puede activar factores de crecimiento. Por ejemplo se ha visto que en la mama se activa el receptor EGFR (*epidermal growth factor receptor*) ErbB2 o EgrfbB2 o HER2, que se considera como un proto-oncogen.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Su activación conlleva la activación de las metaloproteinasas MMP2 y MMP9, de tal manera que en estudios experimentales el efecto estimulante de la MMP2 solo se observa si está presente el receptor ErbB2 (Ke et al. 2006). Las metaloproteinasas son colagenasas que favorecen la degradación de la matriz extracelular y de esa manera, la liberación de la célula tumoral de la masa principal tumoral. Si bien es indudable que el alcohol, probablemente por medio de los ROS, active a la MMP-2, cierta controversia existe en relación al efecto sobre otras metaloproteinasas (Wang et al. 2017). El efecto del alcohol sobre los inhibidores de la metaloproteinasas (TIMP) es más controvertido (El Hajj et al. 2014). También los ROS activan al factor de transcripción Nf kappa-B, necesario a su vez para la síntesis de citoquinas proinflamatorias, lo que cierra una nueva asa de retroalimentación positiva. Otro factor estimulado por los ROS es el denominado *activator Protein-1* (AP-1, Jameson et al. 2019) y la cascada de las MAP kinasas, responsables en parte del desarrollo de metástasis (Collard 1996).

#### 1.4.1.8. Otros factores de crecimiento.

- **IGF-1.**

Se piensa que guarda una relación absolutamente directa con la supervivencia de pacientes con hepatocarcinoma (Y. Huber et al. 2018), –tal vez debido a que sus niveles descendidos puedan reflejar insuficiencia hepática o malnutrición. En cambio, guardan relación directa con la incidencia de cáncer de mama, cáncer de próstata (Key 2011) y cáncer colorrectal (Giovannucci et al. 2003). Existen datos aislados acerca del papel de otros factores de crecimiento (como el FGF-21, Qian et al. 2018), y ya se ha comentado la relación del VEGF con la angiogénesis y desde luego, del *epidermal growth factor*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- **Metabolitos del ácido retinoico.**

Hay datos que sugieren que una reducción de la señalización dependiente del retinoico está involucrada en la carcinogénesis, especialmente de cabeza y cuello, tal vez porque se acompañe de un incremento de la expresión de AP-1 (Chung et al. 2001).

El alcohol altera el metabolismo del ácido retinoico por varias vías (Ratna et al. 2017): es inhibidor competitivo de la oxidación de la vitamina A hacia retinoico e incrementa el catabolismo del retinoico al inducir al citocromo P450. Además, incrementa la movilización desde el hígado a tejidos extrahepáticos, especialmente durante el proceso de activación de las células estrelladas.

Los estrógenos parecen jugar un papel fundamental en el desarrollo del cáncer de mama. Se ha visto que, en mujeres postmenopáusicas con tratamiento sustitutivo con estrógenos, el consumo moderado de alcohol aumenta de forma marcada los niveles de estradiol en sangre, lo que puede jugar un papel en aumentar la incidencia del cáncer de mama (Purohit 1998).

- **Homocisteína. Polimorfismos de la MTHFR.**

La hiperhomocisteinemia se asocia a múltiples enfermedades. Tal vez las más relevantes por su elevada incidencia sean las cardiovasculares, especialmente las que afectan al área cerebral (ACV); pero también se ha demostrado su asociación con el cáncer, especialmente si concomitan polimorfismos en los enzimas clave involucrados en el metabolismo de esta sustancia (Hasan et al. 2019).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

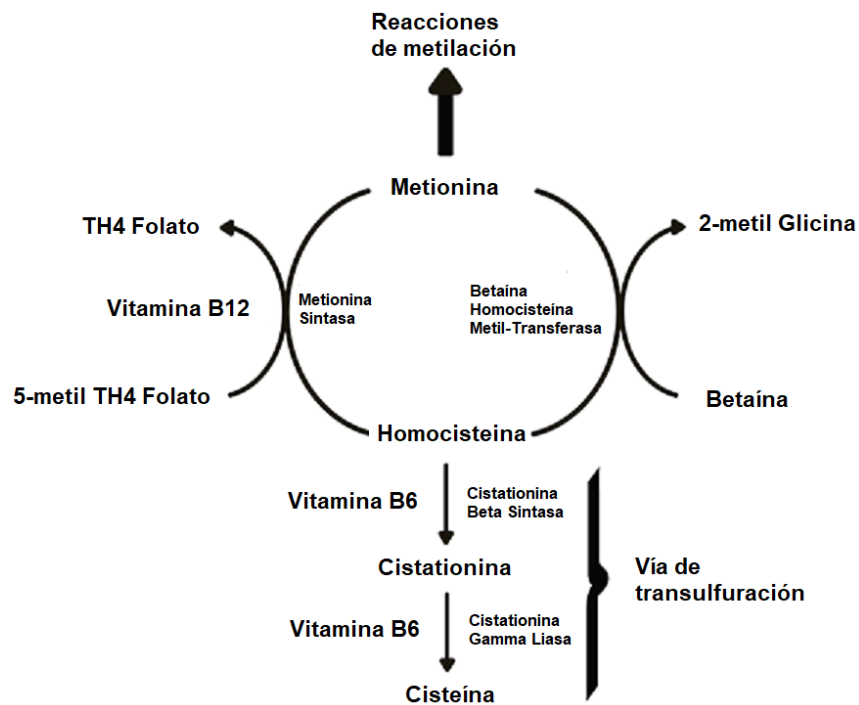


Figura 2 Metabolismo de la homocisteína

Como puede observarse en este esquema, los niveles de homocisteína van a depender de que no se catabolice por alguna de las dos vías que tiene para hacerlo: la remetilación a metionina o la transulfuración a cistationina-cisteína. Y ambas vías dependen de la disponibilidad de varias vitaminas, como la B6 para la segunda o la B12 y el folato para la primera, y el alcoholismo se asocia fuertemente a un déficit de folato.

Por su parte el folato juega un papel importante en el metabolismo de los ácidos nucleicos. Por ejemplo, es necesario para la conversión de deoxiuridina monofosfato en timidina monofosfato, ya que en esta reacción, catalizada por la timidilato sintetasa, se precisa un grupo metilo donado por el 5,10 metilentetrahidrofolato. Si éste escasea, va a formarse más uracilo en vez de timidina, y de esta manera se va a producir una incorporación de uracilo al DNA. Este defecto es normalmente reparado por la uracil DNA glicosilasa, que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

retira el grupo uracilo del DNA. Pero si el déficit de folato es acusado, porque exista por ejemplo una alta demanda para transformar la hiperhomocisteinemia en metionina, el mecanismo enzimático de la uracil DNA glicosilasa puede verse sobrepasado, formándose así un DNA anómalo, inestable, que tiende a fragmentarse y aumentar la propensión hacia la transformación maligna (Blount et al. 1997).

Por otra parte, la hipometilación del DNA, que habitualmente se lleva a cabo por las DNA metiltransferasas que transfieren un grupo metilo desde la s-adenosil metionina. Al estar reducido el aporte de folato, este proceso se lleva a cabo de manera defectuosa. De hecho, la hipometilación del DNA es un rasgo que se ha observado en diversas neoplasias como hepatocarcinoma, neoplasias de próstata metastásicas, en tumores linfoides y en meras reacciones de hiperplasia (Ehrlich 2002).

En la mayor parte de las neoplasias avanzadas se encuentran niveles elevados de homocisteína, en contraste con las neoplasias iniciales. La razón para ello no está clara. Es probable que influyan los fármacos antineoplásicos, ya que muchos de ellos interfieren con el metabolismo del folato, pero este argumento explica mal la observación de que la hiperhomocisteinemia es más prevalente en pacientes neoplásicos de edad avanzada que en pacientes jóvenes (Refsum et al. 2006). Lo cierto es que la elevación de la homocisteína tras tratamiento antineoplásico probablemente contribuya a la elevada incidencia de fenómenos tromboembólicos que se generan en ese periodo (con un riesgo que oscila entre 50 y 150 veces lo observado en la población general (5-15% vs 0.1%).

La homocisteína es pro-oxidante, especialmente cuando, en concentraciones elevadas, forma aductos con proteínas o se dimeriza (Welch y Loscalzo 1998). también el exceso de homocisteína forma homocisteína tiolactona, una sustancia tóxica capaz de formar agregados proteicos insolubles y amiloide, que puede depositarse en el corazón. Y además ejerce efectos procoagulantes directos, afectando a la trombomodulina y a la proteína C, y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



proagregantes, interfiriendo con la síntesis de óxido nitroso (NO) (Kumar et al. 2016).

Se han descrito muchos polimorfismos de los diversos enzimas que regulan el metabolismo de la homocisteína. No vamos a entrar en detalle en su descripción, pero lo cierto es que algunos modifican la incidencia de cáncer, aunque existe cierta contradicción y disparidad en los hallazgos, ya que, al igual que antes, la variable incidencia de cáncer se asocia a diferentes poblaciones (Song et al. 2001; Etienne-Grimaldi et al. 2010). Los polimorfismos más frecuentes son los que afectan a la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). En concreto, dos de ellos predisponen al cáncer (677C-T y 1298 A-C) de cabeza y cuello, esófago, endometrio, próstata, leucemia linfocítica aguda y cáncer colorrectal. De forma similar a como ocurría con los enzimas que metabolizaban el etanol o el acetaldehído, los polimorfismos de la MTHFR alteran la actividad metabólica del enzima. Así se ha señalado que el polimorfismo TT confiere un 30% de actividad de la enzima (frente a CC), o un 65% si es heterocigoto (CT) (Frosst et al. 1995).

- **Lipid rafts** (“balsas lipídicas”).

Las denominadas *lipid rafts* o balsas lipídicas son estructuras presentes en la membrana celular, enriquecidas en colesterol y fosfolípidos, que tienen la capacidad de reclutar selectivamente diversas proteínas, lo que las implica en procesos de señalización y en la realización de diversas funciones que residen en la membrana celular (Helms y Zurzolo 2004). Una de estas funciones es la adhesión celular, en la que una proteína, la CD-44, juega un papel importante (Simons y Toomre 2000). Por eso se relaciona la incidencia de estos *lipid rafts* con la invasividad y capacidad de metastatizar de las células neoplásicas (Murai 2012).

El colesterol es un componente esencial de estas denominadas balsas lipídicas y se sabe que cambios en el colesterol sérico pueden alterar la disponibilidad de CD44 – generando su liberación de la célula. Tal sería el caso

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

de la simvastatina, y de otras sustancias activadoras de la ADAM 10, que favorecerían la liberación de CD44 y otras proteínas contenidas en estas estructuras (Selvais et al. 2011). Lo que parece cierto es que la estabilidad de los *lipids rafts* se relaciona con el colesterol sérico, y es probable que puedan explicar de esta manera las observaciones que vinculan cambios en el colesterol con incidencia de neoplasias. El alcohol puede alterar la estructura de estos *lipid rafts*, alterando la señalización (Dolganiuc 2015).

### 1.4.2. Alteración inmunitaria en la carcinogénesis.

El sistema inmune, tanto los mecanismos que configuran la inmunidad innata como particularmente los relacionados con los linfocitos T, juega un papel esencial en la vigilancia antitumoral. Con respecto a los primeros, células NK, células dendríticas, macrófagos y neutrófilos, productores de citoquinas y quimiocinas, están involucrados en la defensa frente al cáncer. Las células NK juegan un papel principal, y son inhibidas en su función por el alcohol, quien bloquea su salida de la médula, bloquea su función citolítica, e induce apoptosis (Wu et al. 1999), favoreciendo el desarrollo de metástasis (Ben-Eliyahu et al. 1996). Son especialmente sensibles a la reducción de la actividad de las células NK las neoplasias de cabeza y cuello, mama, próstata y colon (Santos et al. 2014). Además de su efecto sobre las células NK, el alcohol afecta al funcionalismo de las células dendríticas como presentadoras de antígeno: disminuyen su capacidad de presentar antígeno (Szabo et al. 2004) y además afectan a la estimulación por parte de éstas del linfocito T, asociándose a una reducción en la producción de IL-12 (Dolganiuc et al. 2003).

Ya hemos señalado que en el alcoholismo existe una situación proinflamatoria más o menos larvada (González-Reimers et al. 2014). La excesiva síntesis de IL-1, IL-6, IL-8 por parte de macrófagos puede inducir transdiferenciación en esófago, estómago, intestino y páncreas. En este último órgano el alcohol induce metaplasia acino-ductal, lo que se interpreta como un evento previo a la malignización (Huang et al. 2015). Las células T son también

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

capaces de controlar la carcinogénesis. Tal es el caso de las células T8 memoria, que al parecer regulan a la baja (al menos en la mama) la aparición de metástasis, (las CD8/CD28 y también las CD3/CD4). Por el contrario, ciertas CD4 (Th17 y Th22) se asocian a progresión del cáncer gástrico (Liu et al. 2012; Zhuang et al. 2012). Las células T reguladoras CD4+, CD25+ FOXP3+ y las NKT invariantes tienen efecto antitumoral. Datos experimentales sugieren que el alcohol inhibe a todas estas funciones/estirpes celulares en el sentido de que promueven la carcinogénesis (Zhang y Meadows 2010).

El efecto antitumoral de las células B y su modulación por el etanol están menos estudiados y arrojan además resultados controvertidos, aunque pueden interferir con la producción de anticuerpos antitumorales (Zhang et al. 2012).

*Son múltiples, por lo tanto, los posibles mecanismos que explican que la incidencia de neoplasias sea elevada en el paciente alcohólico. Nombraremos brevemente aspectos destacables de las neoplasias vinculadas de forma más estrecha al consumo de alcohol.*

### **1.5. Cáncer orofaríngeo y de vías respiratorias superiores.**

Los tumores del área orofaríngea son frecuentes y habitualmente tienen una alta mortalidad. Engloban a los cánceres de la boca, esófago y vía aérea superior. Es el área anatómica donde se desarrollan neoplasias más frecuentemente en el paciente alcohólico, ya que, como se ha comentado, el alcohol es un factor de riesgo estrechamente relacionado con la carcinogénesis a este nivel. Son las neoplasias no sólo de más alta letalidad sino que también tienen una importante morbilidad ya que la cirugía necesaria para su erradicación suele ser muy agresiva (vaciamiento ganglionar a nivel cervical, y extirpación de la laringe, esofagectomía, ...), con un alto porcentaje de recidivas, especialmente si se perpetúa el consumo de alcohol y/o tabaco.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Dentro de las neoplasias de esta área anatómica destacan por incidencia y letalidad el cáncer de esófago, el de orofaringe y el de laringe. Existen dos tipos de cáncer de esófago: el adenocarcinoma y el cáncer epidermoide de esófago. Es este último el que se relaciona de forma más estrecha con el consumo de alcohol (Xie y Lagergren 2018). El riesgo de desarrollar un cáncer epidermoide de esófago es entre 3-5 veces superior en consumidores de alcohol (entre 3-5 bebidas al día) que en los no consumidores. El riesgo aumenta considerablemente con el consumo simultáneo de tabaco. Así en un estudio realizado en Suecia con una cohorte de pacientes con cáncer de esófago en los pacientes fumadores durante más de 35 años y consumidores a la vez de cantidades elevadas de alcohol (más de 70 gramos a la semana) la *Odds Ratio* para desarrollar cáncer epidermoide de esófago (167 pacientes) fue de 23.1 (95% CI=9.6-56) comparado con los que no habían fumado ni bebido nunca. Este resultado no sólo se encontró en pacientes con cáncer epidermoide de esófago, sino también en aquellos con adenocarcinoma de esófago (*Odds Ratio*= 2.3; 95% CI=0.9-5.7) y en el adenocarcinoma de cardias (*Odds Ratio*= 5.1; 95% CI=2.5-10.5) (Lagergren et al. 2000). Otros factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de esófago son la obesidad abdominal (probablemente porque aumenta la presión intraabdominal y eso condicione que se relaje el esfínter esofágico inferior y se produzca una hernia de hiato, lo que potencia la aparición de reflujo gastroesofágico), el uso de bifosfonatos, la infección por el virus del papiloma humano (sobre todo en el epidermoide), la presencia previa de acalasia (el riesgo de desarrollo de neoplasia es 10 veces superior) y factores genéticos (más implicados en el desarrollo del adenocarcinoma) (Rustgi et al. 2014). La aparición de síntomas suele darse a medida que progresa el tumor y la clínica fundamental es de disfagia y pérdida de peso. La supervivencia a los 5 años varía en función de la etapa en la que se diagnostique la neoplasia, pero está en torno al 17% en pacientes con adenocarcinoma siendo la del epidermoide ligeramente inferior (Rustgi et al. 2014).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Las neoplasias orofaríngeas en los últimos años están aumentando en incidencia. Los factores de riesgo más frecuentemente implicados son, además del consumo de alcohol, el tabaco (Huang et al. 2017) y cada vez con mayor importancia la infección por el virus del papiloma humano-16 (VPH-16) (Huber y Tantiwongkosi 2014) así como factores genéticos. Suelen desarrollarse a partir de lesiones preneoplásicas previas como leucoplaquia, eritroplaquia, o liquen plano oral. Los síntomas habitualmente consisten en la aparición de una masa, un nódulo o una úlcera indurada o bien están ausentes si la enfermedad está en un estadio inicial. En fases más avanzadas es frecuente la aparición de dolor, disfagia, otitis o pérdida de peso (Huber y Tantiwongkosi 2014). El tipo celular más frecuente es el carcinoma epidermoide, hasta en un 89% de casos (Warnakulasuriya 2009). La supervivencia a los 5 años se estima en torno al 36%. El hecho de continuar con el hábito tabáquico o con la ingesta de alcohol disminuye la respuesta al tratamiento, aumenta las complicaciones postoperatorias, las recurrencias y reduce la calidad de vida y la supervivencia (Gritz y Demark-Wahnefried 2009).

Los tumores de laringe son más frecuentes en hombres (5.8 casos/100000 habitantes frente a 1.8 casos/100000 habitantes en la mujer (Robin et al. 1991) y se suelen diagnosticar en estadios avanzados de la enfermedad (III o IV). Los factores etiopatogénicos implicados con mayor frecuencia son el consumo de tabaco y de alcohol. De hecho, se describe que existe una asociación lineal entre la cantidad de alcohol consumido y el riesgo de desarrollo de cáncer de laringe (Bagnardi et al. 2015). Los síntomas más frecuentes son la disfonía, la disnea y la disfagia, y el diagnóstico de certeza es anatomopatológico tras laringoscopia con biopsia (Steuer et al. 2017). La supervivencia a los 5 años depende de varios factores (estadio de la enfermedad al diagnóstico, tratamiento quirúrgico o no quirúrgico, continuar con la exposición a factores de riesgo, ...) (Steuer et al. 2017).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

## 1.6. Mortalidad.

La mortalidad es elevada en el paciente alcohólico por el propio alcoholismo, de tal manera que aumenta siguiendo una distribución de una curva en J, es decir, la mortalidad crece de forma casi exponencial a medida que el consumo es mayor (Kunzmann et al. 2018). De hecho, se ha descrito en un estudio con 2499 alcohólicos, seguidos durante un período de 30 años una mortalidad cinco veces mayor a la de la población general (Standardized mortality ratio-SMR-5.53; 95% CI: 5.03-6.07), habiendo fallecido durante ese periodo un 17% de los pacientes (Morandi et al. 2015) Otros autores describen un riesgo de muerte tres veces superior y una muerte precoz (12.2 años más jóvenes) en aquellos pacientes que han ingresado por problemas derivados del consumo de alcohol (Schwarzinger et al. 2017). En pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ser consumidor de alcohol previo al diagnóstico aumenta la mortalidad global (HR = 1.73, 95% CI 1.16-2.58) y la mortalidad en pacientes con cáncer de laringe (HR = 2.11, 95% CI 1.22-3.66) (Giraldi et al. 2017).

*Por lo tanto, el cáncer en el alcohólico sigue constituyendo una amenaza, aunque incide sobre una enfermedad -el alcoholismo- ya de por sí causante de una elevada mortalidad. La importancia de estos hechos, junto a la diversidad de factores que pueden influir en la carcinogénesis en el alcohólico justifica de sobra la realización de estudios encaminados a incrementar nuestro conocimiento sobre este tema, y en este caso, a definir epidemiológicamente qué ocurre con nuestra población de alcohólicos que son ingresados en nuestra área geográfica.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

## 2. OBJETIVOS.

Por todo lo dicho, el consumo crónico de alcohol constituye un factor de riesgo para el desarrollo de múltiples neoplasias, que pueden condicionar a su vez un incremento de la mortalidad del alcohólico crónico. Partiendo de estos hechos hemos planteado el presente trabajo con los siguientes objetivos:

1. Analizar las diferentes neoplasias que desarrollan los pacientes alcohólicos incluidos en el estudio y su relación con edad, consumo de alcohol, función hepática, composición corporal, reacción inflamatoria.
2. Analizar qué factores -edad, consumo de alcohol, función hepática, composición corporal, reacción inflamatoria- se relacionan con la aparición de cáncer en el paciente alcohólico.
3. Analizar la mortalidad global a largo plazo del paciente alcohólico, considerando en el análisis el impacto de una nueva neoplasia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

#### 3.1. Diseño del estudio.

Se ha realizado un análisis retrospectivo de datos recogidos prospectivamente a lo largo de una mediana de 30 años.

#### 3.2. Pacientes del estudio.

Se propuso la inclusión en este estudio a todos los pacientes (o a sus familiares o responsable legal si éste no estaba en condiciones de tomar la decisión) que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias por patología derivada del consumo de alcohol a dosis tóxicas. Fueron incluidos en el estudio de forma consecutiva, sin criterio de selección previo, por orden según la fecha de ingreso.

##### 3.2.1. Criterios de inclusión.

- Todo paciente mayor de 18 años que ingrese en el Servicio de Medicina Interna por patologías derivadas del consumo de alcohol.
- Consumo de etanol superior a 80 gramos al día en varones y 40 gramos al día en mujeres de forma continuada durante más de un año.
- Edad superior a 18 años.
- Consentimiento informado por escrito.

##### 3.2.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con consumo de otros tóxicos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Imposibilidad de seguimiento del paciente por no residencia permanente en la isla de Tenerife.
- Enfermedad terminal no neoplásica.
- Negativa del paciente y/o tutor legal a participar en el estudio.

A los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se les solicitó el consentimiento informado por escrito y en caso de que no estuviera en disposición de tomar la decisión de participar en el estudio se recogió el de sus familiares / representantes legales.

### 3.2.3. Criterios previstos para la retirada de los sujetos del estudio.

- Fallecimiento durante el seguimiento.
- Revocación del consentimiento informado.

### 3.3. Descripción de la muestra.

Hemos incluido 408 pacientes alcohólicos 40 mujeres y 368 varones, bebedores todos ellos de grandes cantidades de alcohol (mediana = 200 g/día; rango intercuartílico -IQ- 120 – 250 g/día) durante tiempo prolongado (mediana 30 años, rango IQ 25-40 años). No hubo diferencias significativas en lo que respecta a edad o gramos de alcohol entre hombres y mujeres. El tiempo de consumo sí fue superior en hombres ( $T=2.68$ ;  $p=0.008$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

	Sexo	N	Media	Desviación típ.	T, p
Edad	Varón	368	57,8342	11,39206	T=0.79; NS
	Mujer	40	56,3250	12,69441	
Gramos OH	Varón	368	194,991 3	105,14225	T=0.05; NS
	Mujer	40	194,200 0	88,59073	
Tiempo de Consumo	Varón	367	31,5123	11,13500	T=2.68; p=0.008
	Mujer	40	26,4500	13,04027	

Tabla 1 Descripción de la muestra

Los pacientes ingresaron fundamentalmente por síndrome de abstinencia alcohólica, descompensación ascítico-edematosa y hepatitis aguda alcohólica, de tal manera que el 65.6% de los pacientes tuvo al menos un ingreso derivado directamente de las consecuencias del consumo de alcohol.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

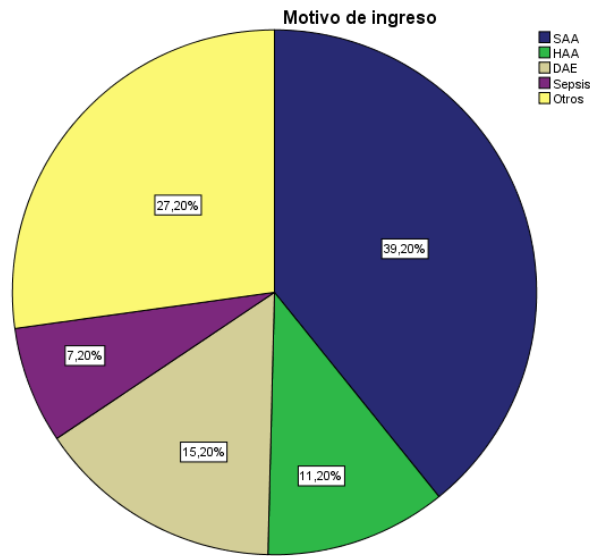


Tabla 2 Motivos de ingreso (\*SAA: síndrome de abstinencia alcohólica. HAA: hepatitis aguda alcohólica. DAE: descompensación ascítico-edematosa. Dentro de "otros" se incluyen las causas de ingreso como insuficiencia cardíaca descompensada, síndrome constitucional o ictus isquémico.

Los pacientes se siguieron de forma ambulatoria en consultas externas del servicio de Medicina Interna a intervalos de seis meses a un año durante una media de  $58.25 \pm 60.59$  meses y una mediana de 36 meses (RI 15-88).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

### 3.4. Datos generales de los pacientes.

#### 3.4.1. Datos clínicos.

Se recogían los siguientes datos:

- **Datos epidemiológicos:** edad, sexo, nivel educativo, hábitos tóxicos, situación social, evaluación nutricional y tipo de dieta.
- **Gramos de alcohol** consumidos al día: el cálculo de los mismos se realiza con la siguiente fórmula:

$$\text{Gramos de etanol/día} = \frac{\text{Graduación} * \text{densidad} * \text{cm}^3 \text{ bebida}}{100}$$

\*Graduación: se refiere a la graduación alcohólica de la bebida que ingiere el paciente, en tanto por ciento (%).

\*Densidad: hace referencia a la densidad del alcohol etílico, que corresponde al valor de 0.8 (0,789 g/cm).

\*cm<sup>3</sup> bebida: centímetros cúbicos (o mililitros) de la bebida alcohólica ingeridos diariamente por el paciente.

Si el paciente consumía varias bebidas alcohólicas diferentes, se realizaba el cálculo para cada una de ellas por separado y se sumaban dichos valores.

- **Tiempo** (años) que lleva consumiendo.
- **Tabaquismo e índice de paquetes/año** mediante la fórmula IPA= número de cigarrillos diarios por años de tabaquismo/20.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- **Comorbilidad:** enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, cerebrovascular o insuficiencia cardíaca), cáncer, enfermedad pulmonar respiratoria crónica, fracturas, diabetes o demencia.
- **Tiempo de seguimiento del paciente:** seguimiento semestral o durante reingreso.
- **Tiempo de aparición del cáncer** (en meses). Se evaluará la presencia o no de cáncer antes de la inclusión en el estudio.
- **Seguimiento:** la finalización del seguimiento será si se produce la muerte o porque el paciente revoque el consentimiento informado.

### 3.4.2. Valoración de la función hepática.

En todos los pacientes se valoró la presencia de cirrosis (sí o no), algún episodio de encefalopatía (en ese ingreso o previo) y el grado mayor, y presencia o no de algún episodio de ascitis.

A pesar de que la clasificación de Child-Pugh es en principio aplicable sólo a los pacientes cirróticos, con el fin de tener una valoración global de la severidad de la hepatopatía se calculó el índice de Child-Pugh en todos los pacientes, clasificándolos posteriormente en tres grupos.

**Clasificación de Child-Pugh.** Esta clasificación es la más utilizada para valorar el pronóstico en los pacientes con cirrosis hepática. Se valoran 5 criterios clínicos (tres analíticos y dos obtenidos de la exploración física) y cada uno de ellos recibe una puntuación del 1 al 3 (de menor a mayor gravedad).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina total (mg/dL)	< 2	2 - 3	> 3
Albúmina sérica (g/L)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
INR / tiempo protrombina (%)	< 1.7 / > 50	1.71 – 2.2 / 30 - 50	> 2.2 / < 30
Ascitis	ausente	leve	Moderada-grave (refractaria)
Encefalopatía hepática	ausente	Grado I - II	Grado III - IV

Tabla 3 Clasificación de Child-Pugh

En relación a esta puntuación el daño hepático se clasifica en 3 clases (A, B y C) y se establece un valor pronóstico:

Puntos	Clase	Supervivencia al cabo de 1 año	Supervivencia al cabo de 2 años
5 – 6	A	100%	85%
7 – 9	B	81%	57%
10 - 15	C	45%	35%

Tabla 4 Supervivencia según Child-Pugh

La cirrosis hepática se diagnosticó con la presencia de hígado de forma irregular, heterogéneo y además se observaba esplenomegalia y/o dilatación portal (todo ello a través de ultrasonido, utilizado como parte del manejo clínico y diagnóstico de estos pacientes). Todas estas características en la imagen se superponían a niveles alterados de albúmina, bilirrubina y/o actividad de protrombina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



En nuestra cohorte 182 pacientes eran cirróticos y 223 no cirróticos (3 pacientes fueron excluidos). Los pacientes cirróticos tenían una mortalidad muy elevada (109 fallecieron durante el período de seguimiento,  $\chi^2=25.87$ ;  $p<0.001$ ).

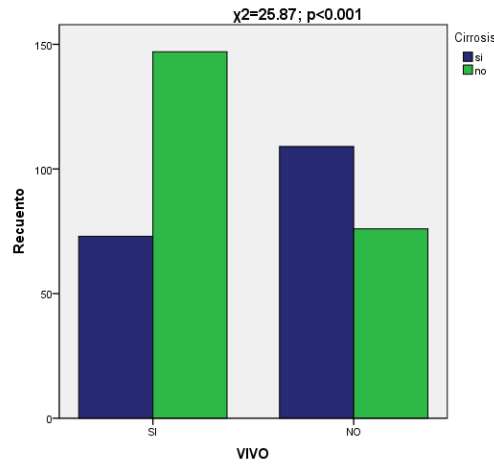


Figura 3 Cirrosis

### 3.4.3. Análisis de las neoplasias.

En el momento de inclusión en el estudio se evaluó si el paciente estaba diagnosticado previamente de neoplasia, el origen de la misma, el estadio al diagnóstico y el tratamiento recibido. Así, se objetivó que catorce pacientes tenían una neoplasia en el momento de la inclusión. Durante el período de seguimiento se constató la aparición de 73 nuevas neoplasias en los pacientes incluidos en el estudio.

### 3.4.4. Determinaciones analíticas.

A todos los pacientes se les realizó análisis al ingreso incluyendo hemograma, velocidad de sedimentación globular, glucosa, hemoglobina glicosilada, creatinina, ácido úrico, vitamina D, perfil lipídico (triglicéridos,

colesterol total, colesterol HDL y LDL), perfil hepático (transaminasas, gammaglutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, actividad de protrombina), creatin-kinasa, vitamina B12, ácido fólico, función tiroidea y marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, fibrinógeno. En algunos pacientes se realizó la determinación de homocisteína e IGF-1.

### 3.4.5. Análisis de la situación proinflamatoria.

Se determinaron citocinas proinflamatorias mediante los siguientes test en suero:

- **TNF- $\alpha$** : Immulite ®. Ensayo quimioluminiscente en fase sólida. Sensibilidad: 1,7 pg/mL. Rango de calibración: hasta 1000 pg/mL.
- **Interleucina 6**: Immulite ®. Ensayo inmunométrico secuencial con el analizador Immulite. Sensibilidad de 2 pg/mL. Valores esperados desde no detectables hasta 9,7 pg/mL. Rango de calibración: hasta 1000 pg/mL.
- **Interleucina 8**: Immulite ®. Ensayo inmunométrico quimioluminiscente de dos lugares y fase sólida. Sensibilidad de 2 pg/mL. Valores esperados desde no detectables hasta 62 pg/mL. DPC, Los Ángeles.

Los valores de Proteína C Reactiva se determinaron según la técnica habitual de nuestro laboratorio en la analítica de rutina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

### 3.4.6. Análisis de la composición corporal.

A todos los pacientes se les realizará, como parte del manejo clínico una densitometría ósea mediante un densitómetro tipo GE Lunar Prodigy (N/S 66289GR), determinando:

- Masa magra, total y a nivel de ambos brazos, ambas piernas y tronco.
- Masa grasa total y a nivel de ambos brazos, ambas piernas y tronco.
- Densidad mineral ósea en ambos brazos, ambas piernas, costillas, pelvis, columna lumbar, columna dorsal.

### 3.4.7. Productos de peroxidación lipídica.

- **Análisis de los niveles séricos de peroxidación lipídica (como malonildialdehído – MDA).**

Los niveles séricos de malonildialdehído (MDA) se determinaron como sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico (TBARS), usando el método analítico descrito por Ohkawa et al. 1979. A un volumen de 0,2 ml de suero, se le añadió 0,2 ml de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,2 M) y la reacción calorimétrica fue iniciada por la adición de 0,025 ml de una disolución 0,11 M de ácido tiobarbitúrico.

Tras este paso, las muestras se llevaron a una temperatura de 90° C durante 45 minutos. Una vez enfriadas, el complejo rosado se extrajo con 0,4 ml de n-butanol, durante 30 minutos en un rotamixer. Las fases, acuosa y de butanol, fueron separadas por centrifugación a 6000 g, durante 10 minutos. A las alícuotas de la fase butanólica, se les determinó su absorbancia a 535 nm, en un espectrofotómetro de microplaca (Benchmark Plus, Bio-Rad, Hérculas, Ca, USA). La recta de calibración fue preparada usando estándar de MDA (0-20 nmol/mL). Los coeficientes del análisis, tanto intra como inter-ensayo fueron 1,82 y 4,01%, respectivamente. El límite de detección se estableció en 0,079 nmol/mL (blancos + 3 desviaciones estándar) (Ohkawa et al 1979) utilizando el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

método analítico descrito por Ohkawa et al. (1979) con una absorbancia a una longitud de onda de 535 nm en un espectrofotómetro de microplaca (benchmark Plus, Bio-Rad, Hércules, CA, USA). Sensibilidad de 0,079 nmol/mL.

### 3.5. Análisis estadístico de los datos.

Para el estudio estadístico de los resultados se ha utilizado el paquete de programas SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 19. Se considera que un resultado es estadísticamente significativo cuando el valor de “p” es menor de 0.05. El test de Kolmogorov-Smirnov se usará para identificar si las variables eran paramétricas o no paramétricas. Para el contraste de hipótesis se utilizarán la  $\chi^2$  y test exacto de Fisher (variables cualitativas), “t” de student y ANOVA (cualitativas y cuantitativas); U de Mann-Whitney y test de Kruskall-Wallis como no paramétricos entre 2 grupos y 3 o más respectivamente. En el caso de las correlaciones: “r” de Pearson como paramétrico y “rho” de Spearman como no paramétrico.

Se realizarán análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan y Meier para evaluar qué factores influyen en la aparición de neoplasia y para evaluar la mortalidad. Finalmente se realizarán análisis multivariantes con regresión de Cox para evaluar qué factores influyen de forma independiente tanto en la aparición de cáncer como en la mortalidad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

### 3.6. Aspectos éticos.

El estudio se realizará en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964 y enmendada en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tokio (2004), Seúl (2008), Brasil (2013); y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

El paciente debe otorgar su consentimiento antes de ser admitido en el estudio clínico. El investigador habrá de explicar la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del estudio, de una manera comprensible al paciente. La información proporcionada por el médico/investigador deberá ser también registrada.

El sujeto del estudio otorgará su consentimiento, firmando el modelo correspondiente que también deberá llevar la firma del investigador.

El investigador no iniciará ninguna investigación correspondiente al estudio hasta que haya obtenido el consentimiento del paciente.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes en el estudio, sólo tendrán acceso a los mismos el investigador y su equipo de colaboradores, el representante del promotor que realizará las tareas de monitorización, el auditor en caso de que el estudio se sometiese a una auditoría, el CEIm y las Autoridades Sanitarias.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y al Reglamento general europeo de protección de datos 2016/679.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias con el código CHUC\_2019\_83.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

## 4. RESULTADOS.

La muestra estaba compuesta por 408 pacientes, 40 mujeres y 368 varones, bebedores todos ellos de grandes cantidades de alcohol (mediana = 200 g/día; rango intercuartílico -IQ- 120 – 250 g/día) durante tiempo prolongado (mediana 30 años, rango IQ 25-40 años).

### 4.1. Resultados globales.

#### 4.1.1. Sexo.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Varón	368	90,2	90,2	90,2
	Mujer	40	9,8	9,8	100,0
	Total	408	100,0	100,0	

Tabla 5 Porcentaje de mujeres y hombres en la muestra global

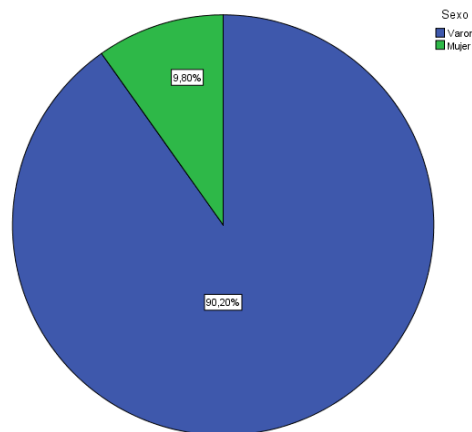


Figura 4 Sexo

		Gramos de alcohol	de	Tiempo de Consumo	de
N	Válidos	408		407	
	Perdidos	0		1	
Media		194,9137		31,0147	
Mediana		200,0000		30,0000	
Desv. típ.		103,53996		11,41858	
Mínimo		25,00		3,00	
Máximo		1200,00		67,00	
Percentiles	25	120,0000		25,0000	
	50	200,0000		30,0000	
	75	250,0000		40,0000	

Tabla 6 Descripción de la muestra por consumo de alcohol

De los 408 pacientes incluidos, 87 desarrollaron algún tipo de neoplasia. Los pacientes con neoplasia tenían una edad media superior ( $62,69 \pm 10,52$  años) frente a los pacientes sin neoplasia ( $56,33 \pm 11,42$ ;  $t=4,68$ ,  $p<0,001$ ; FIGURA 5).

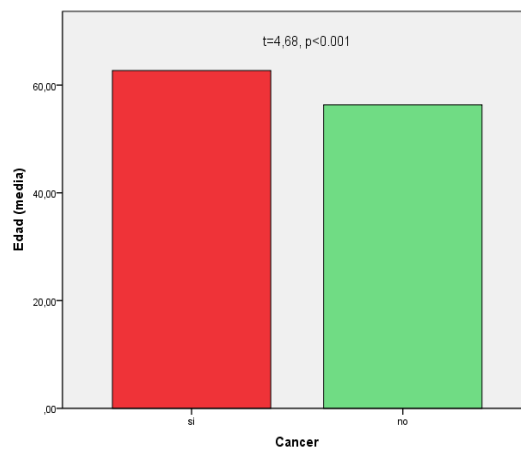


Figura 5 Media de edad de los pacientes con y sin cáncer

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

En los pacientes que desarrollaron neoplasias hubo una proporción más elevada de varones: 22.56 % padeció neoplasia frente a únicamente el 10.00% de mujeres. Esta asociación, evaluada mediante la razón de verosimilitudes es estadísticamente significativa ( $\chi^2=3.95$ ;  $p=0.047$ ).

Sexo \* Cancer

		Cancer		Total
		si	no	
Sexo	Varón	83	285	368
	Mujer	4	36	40
Total		87	321	408

Tabla 7 Distribución de cáncer por sexo

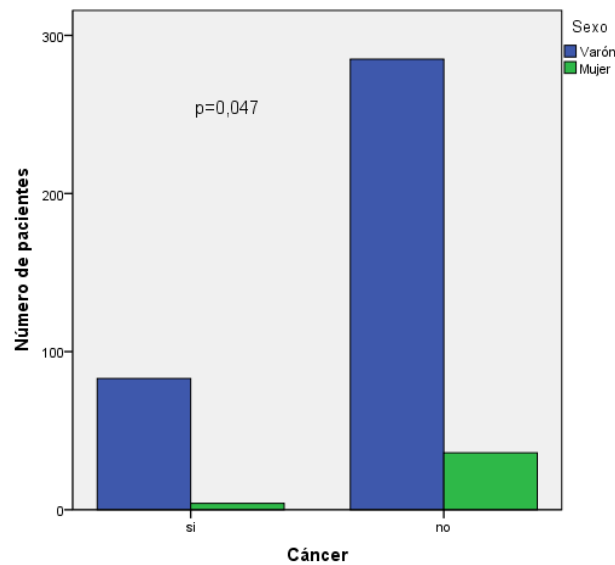


Figura 6 Distribución de cáncer por sexo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09



#### 4.1.2. Relación con la ingesta etílica.

No hubo diferencias en la ingesta alcohólica ni en el tiempo de consumo entre ambos grupos (TABLA 8). Tampoco encontramos relación entre neoplasia y VCM ni entre neoplasia y GGT, ni con el índice GOT/GPT ( $p > 0,05$  en todos los casos).

	Cáncer	N	Media	Desviación típ.	T, p
Gramos de alcohol	si	87	188,8851	93,98583	NS
	no	321	196,5477	106,05964	
Tiempo de consumo	si	87	32,3333	10,14278	NS
	no	320	30,6563	11,73054	
VCM	si	87	100,3207	9,26770	NS
	no	321	99,8757	8,53056	
GGT	si	87	234,8621	222,76268	NS
	no	319	297,2163	436,71884	
GOT / GPT	si	87	1,7124	,95626	NS
	no	321	1,8207	1,20506	

Tabla 8 Ingesta alcohólica

No obstante, al realizar un análisis de regresión logística incluyendo edad, sexo, gramos de alcohol y tiempo de consumo vemos que la variable que se relaciona de forma independiente con el desarrollo de neoplasias es la edad (TABLAS 9 y 10).

##### VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1ª Edad	-,050	,011	19,597	1	,000	,952
Constante	4,250	,695	37,352	1	,000	70,095

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.

Tabla 9

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Gramos de alcohol	,001	1	,980
		Tiempo de consumo	1,370	1	,242
		Sexo	3,208	1	,073
		Estadísticos globales	5,096	3	,165

Tabla 10

#### 4.1.3. Relación con función hepática.

184 pacientes tenían cirrosis hepática, existiendo una proporción ligeramente superior en mujeres (57.50%) que en varones (43.75%). Esta asociación no fue estadísticamente significativa ( $\chi^2=2.23$ ;  $p=0.14$ ).

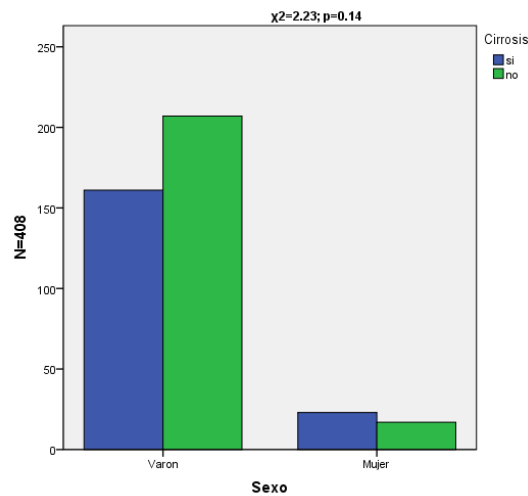


Figura 7

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

No hubo diferencias ni en edad, ni cuantía de ingesta diaria de alcohol ni en tiempo de consumo entre cirróticos y no cirróticos. En cambio, los valores de VCM ( $t=2,26$ ;  $p=0.024$ ) y el índice GOT/GPT ( $t=5.29$ ;  $p<0.001$ ) estaban más elevados en los pacientes cirróticos.

Cirrosi	N	Media	Desviación tí.	T; p	
Gramos de alcohol	si no	184 224	203,9022 187,5304	93,05302 111,08119	NS
Tiempo de Consumo	si no	184 223	31,0815 30,9596	10,99075 11,78422	NS
VCM	si no	184 224	101,0598 99,0759	9,63976 7,71807	$t=2,26$ ; $p=0.024$
GGT	si no	183 223	316,4044 257,1435	456,48741 348,12953	NS
GOT/GPT	si no	184 224	2,1337 1,5216	1,35280 ,87666	$t=5.29$ ; $p<0.001$

Tabla 11

La proporción de neoplasias entre ambos grupos fue similar: 21.20 % en cirróticos y 21.43 % en no cirróticos ( $\chi^2=0$ ).

En general la neoplasia apareció con más frecuencia en pacientes de los grupos Child A o B. Hay una tendencia que roza la significación estadística entre los pacientes con mejor función hepática ( $\chi^2=3,57$ ;  $p=0,059$ , FIGURA 8).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

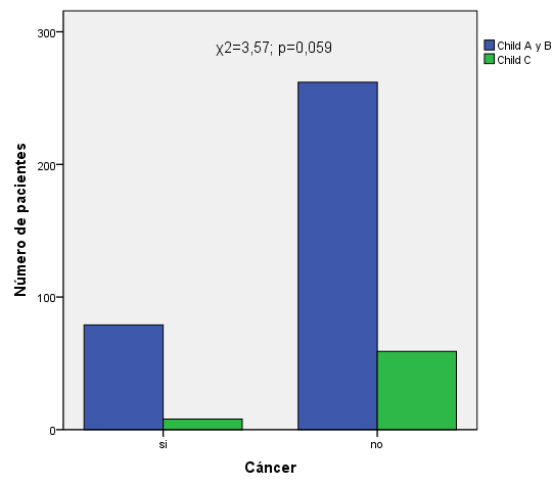


Figura 8

No hubo diferencias significativas en los niveles de albúmina ni de protrombina en los pacientes con cáncer y sin cáncer aunque los pacientes con neoplasia tenían cifras más bajas de bilirrubina total ( $Z=2,02$ ;  $p=0,044$ , FIGURA 9).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

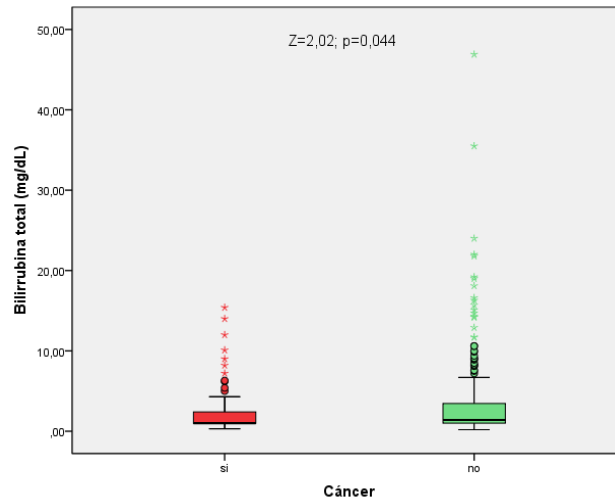


Figura 9

Considerando sólo los cirróticos encontramos que existió una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cáncer y mejor función hepática ( $\chi^2=8,95$ ;  $p=0,011$ ).

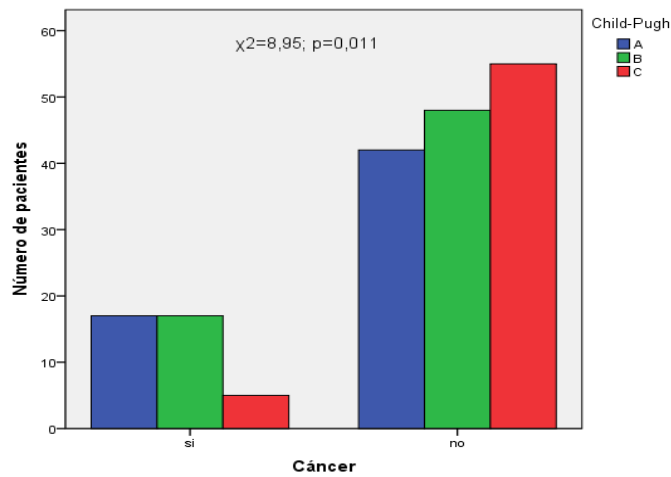


Figura 10

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Aún más evidente al agrupar los pacientes con Child A y B comparándolos con Child C ( $\chi^2= 7,71$ ;  $p=0,005$ ).

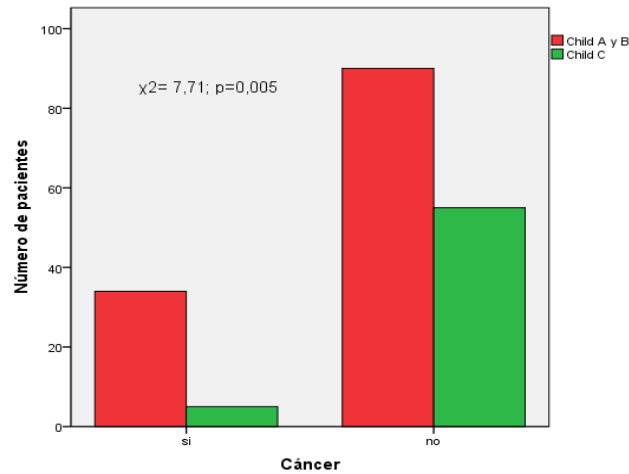


Figura 11

No hubo asociación en cambio entre el cáncer y la presencia de ascitis o el cáncer y la presencia de encefalopatía ( $p>0,05$  en ambos casos).

#### 4.1.4. Localización de la neoplasia.

La proporción de neoplasias derivadas de diferentes órganos se expresa en la siguiente tabla (FIGURA 12 – TABLA 12). En 14 pacientes hubo una neoplasia múltiple.

De las neoplasias descritas, 4 eran de origen cutánea (no melanomas). En 5 casos la neoplasia encontrada era de estirpe hematológica (linfoma, mieloma y leucemia mieloide crónica).

En 3 casos el origen de la neoplasia no se pudo identificar.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

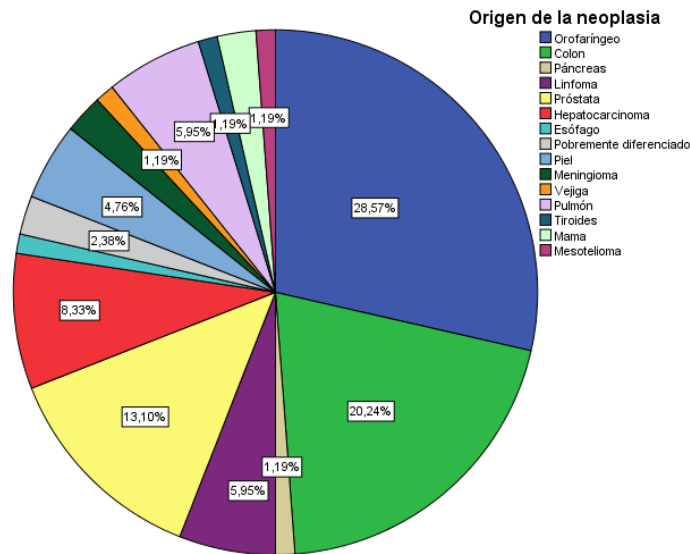


Figura 12

Destacamos la alta frecuencia de neoplasias del área orofaríngea y esófago (28.92% del total, sin incluir las neoplasias cutáneas). Todos los casos de las neoplasias orofaríngeas se trataban de carcinomas epidermoides; sólo en un caso se halló un linfosarcoma de cuerdas vocales. Destaca también que la proporción de hepatocarcinoma es relativamente baja (8.43%, excluyendo los casos de neoplasias cutáneas).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Origen de la neoplasia	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Orofaringeo	24	27,6%
Colon	17	19,5%
Páncreas	1	1,1%
Linfoma	5	5,8%
Próstata	11	12,7%
Hepatocarcinoma	7	8%
Esófago	1	1,1%
Pobremente diferenciado	2	2,3%
Piel	4	4,6%
Meningioma	2	2,3%
Vejiga	1	1,1%
Pulmón	5	5,8%
Tiroides	1	1,1%
Mama	2	2,3%
Mesotelioma	1	1,1%
Total	84	96,5%
Perdidos	3	3,5%

Tabla 12

Al agrupar los tumores por regiones anatómicas encontramos que la región que más frecuentemente se afectaba era la región orofaríngea y el esófago, aproximadamente en un tercio de los casos, seguida del colon (20%), englobando ambas regiones más del 50% de los tumores diagnosticados en nuestro grupo de pacientes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09



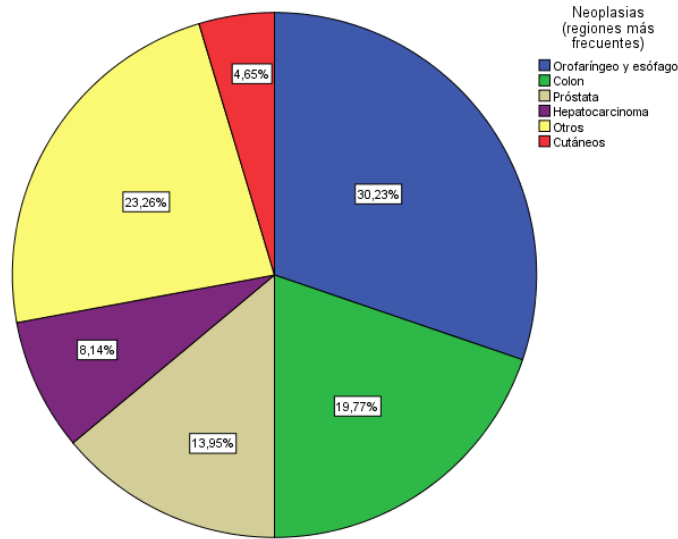


Figura 13

#### 4.1.5. Alteraciones analíticas de los pacientes con cáncer.

Al evaluar los parámetros hematológicos (ADE, Hemoglobina, VCM, VPM, Plaquetas, CHCM, neutrófilos totales, ...) no hubo diferencias entre los pacientes con neoplasia frente a aquéllos que no tenían neoplasia. Sólo al evaluar los linfocitos totales encontramos que los pacientes no neoplásicos más elevados ( $p=0,05$ , TABLA 13). En la tabla 13 se muestran los resultados de parámetros hematológicos y bioquímicos analizados.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

	Pacientes con neoplasia (n=87)	Pacientes sin neoplasia (n=321)	T, p
Hemoglobina (g/dL)	12,64±2,11	12,55±2,21	T=0,33; NS
Hematocrito (%)	36,65±6,38	37,51±6,15	T=0,64; NS
Leucocitos	8370,80±4171,74	8174,70±4041,22	T=0,40; NS
Linfocitos totales	1080±459,30	1408,96±814,41	T=1,97; p=0,05
Plaquetas	189816±128959	177848±115828	T=0,83; NS
Volumen plaquetario medio (fL)	9,22±1,86	9,25±2,00	T=0,13; NS
Fibrinógeno (mg/dL)	442,90±195,90	454,63±180,45	T=0,35; NS
Creatinina (mg/dL)	0,92±0,41	0,95±0,73	T=0,30; NS
Glucosa (mg/dL)	115,95±43,92	114,32±44,35	T=0,20; NS
Na (mEq/L)	134,65±20,12	138,88±4,38	T=1,32; NS
K (mEq/L)	4,23±0,58	4,50±3,29	T=0,50; NS
HbA1C (%)	5,95±1,74	5,92±3,17	T=0,05; NS
Proteínas totales (g/dL)	6,29±0,95	6,45±0,83	T=1,00; NS
Colesterol total (mg/dL)	146,73±53,82	158,65±55,46	T=1,78; p=0,076
Triglicéridos (mg/dL)	106,14±43,86	120,65±111,36	T=1,85; p=0,065
Colesterol LDL (mg/dL)	87,33±43,07	93,26±43,42	T=1,07; NS
Colesterol HDL (mg/dL)	42,14±25,78	41,32±21,77	T=0,28; NS
Fosfatasa alcalina (U/L)	126,70±91,50	122,04±93,92	T=0,41; NS
Ácido úrico (mg/dL)	4,86±2,16	5,31±2,30	T=1,46; NS
Sideremia (mg/dL)	76,31±101,22	72,81±44,61	T=0,46; NS
Ferritina (mg/dL)	623,51±1107,84	531,80±534,85	T=1,03; NS
PCR (mg/L)	23.20 (6.40-52.75)	11.81 (4.60-31.10)	Z=2.63; p=0.008

Tabla 13

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Se observó una tendencia a que los pacientes con cáncer tuviesen el colesterol total ( $t=1.78$ ;  $p=0.076$ ) y los triglicéridos ( $t=1.85$ ;  $p=0.065$ ) más bajos.

Asimismo, los valores de proteína C reactiva (PCR) de los pacientes con neoplasia fue significativamente superior ( $Z=2.63$ ;  $p=0.008$ , FIGURA 14)

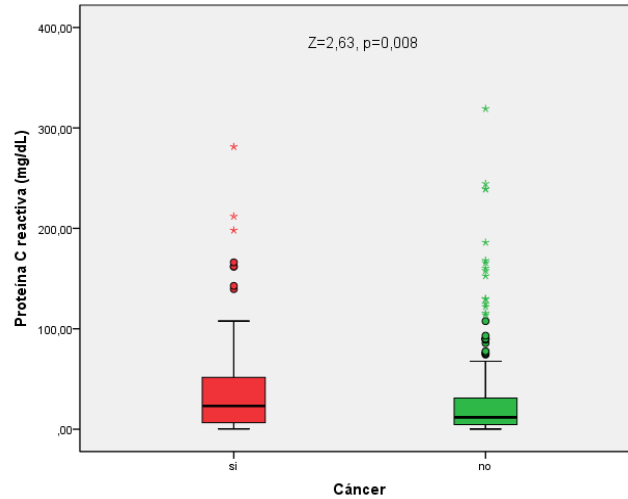


Figura 14

Al analizar parámetros hematológicos en los pacientes cirróticos con cáncer encontramos que éstos tenían valores de VPM significativamente superiores ( $Z=2,26$ ;  $p=0,024$ , FIGURA 15).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

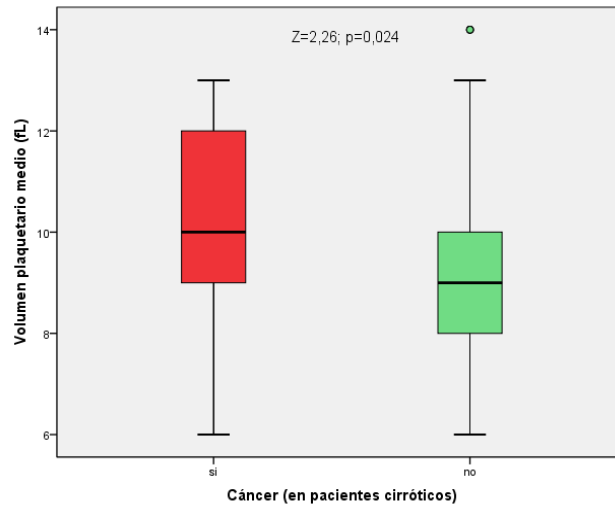


Figura 15

No se encontró otras asociaciones estadísticamente significativas al analizar diferentes parámetros bioquímicos en los pacientes cirróticos con cáncer, salvo con dos parámetros:

- 1) Presentaban unos niveles de HbA1C significativamente superiores a los pacientes sin neoplasia ( $Z=2,12$ ;  $p=0,034$ , FIGURA 16).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

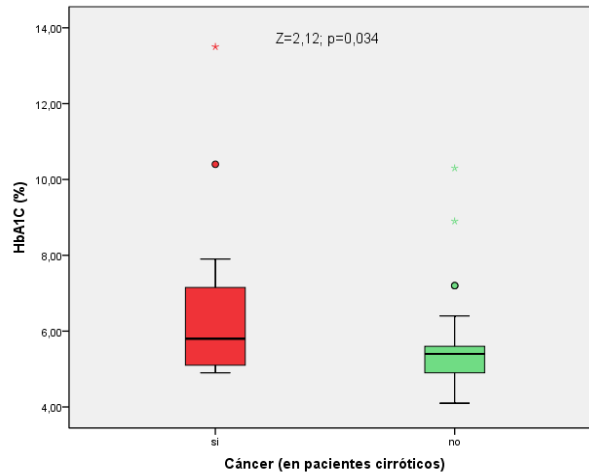


Figura 16

2) Los valores de PCR de los pacientes cirróticos con neoplasia fueron significativamente superiores ( $Z=2,35$ ;  $p=0,019$ , FIGURA 17).

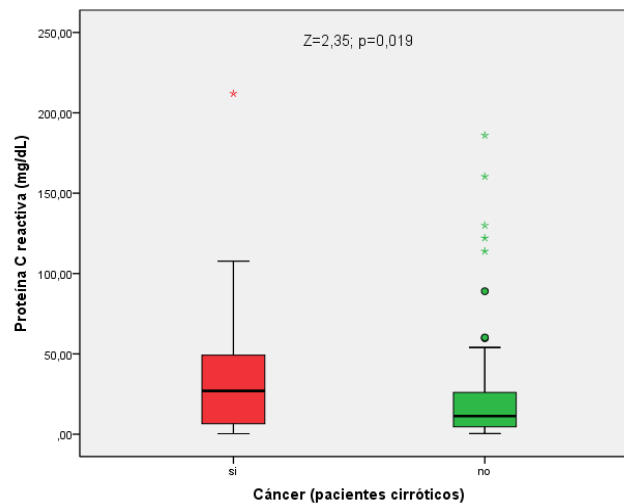


Figura 17

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

#### 4.1.6. Análisis de la composición corporal.

No encontramos diferencias significativas en la masa magra distribuida por áreas corporales entre pacientes con cáncer y sin cáncer; tampoco si seleccionábamos únicamente los varones.

Con respecto a la densidad mineral ósea (BMD) los pacientes con neoplasia presentaban globalmente valores de masa ósea significativamente superiores a la de los pacientes sin neoplasia:

	Pacientes con neoplasia (n=75)	Pacientes sin neoplasia (n=268)	T (Z), p
BMD L2	1.14 (1.02-1.30)	1.09 (0.97-1.22)	Z=2.12; p=0.034
T-score L2	-0.21±1.84	-0.86±1.69	T=2.45; p=0.015
BMD L2L4	1.16±0.25	1.08±0.20	T=2.86; p=0.004
T-score L2L4	-0.21±1.92	-0.86±1.56	T=2.99; p=0.003
BMD Cuello Femoral	0.90±0.19	0.88±0.16	T=1.31; NS
T-score Cuello Femoral	-0.85±1.37	-1.17±1.30	T=1.85; p=0.066
BMD Wards	0.69 (0.60-0.82)	0.68 (0.55-0.78)	Z=1.42; NS
T-score Wards	-1.39±1.67	-1.83±1.32	T=2.20; p=0.029
BMD Trocánter	0.85±0.17	0.79±0.17	T=2.21; p=0.028
T-score Trocánter	-0.39±1.33	-0.84±1.32	T=2.37; p=0.019
BMD Total Hip	1.01±0.17	0.96±0.17	T=2.58; p=0.010
T-score Total Hip	-0.55±1.26	-0.93±1.25	T=2.33; p=0.020
BMD brazos	1.00±0.17	0.96±0.17	T=1.31; NS
BMD piernas	1.27 (1.20-1.37)	1.27 (1.14-1.36)	Z=1.06; NS
BMD tronco	0.95±0.11	0.93±0.12	T=1.53; NS
BMD costilla	0.69±0.10	0.67±0.10	T=1.70; p=0.090
BMD pelvis	1.11±0.16	1.09±0.16	T=1.15; NS
BMD columna	1.13±0.19	1.07±0.19	T=2.33; p=0.021
BMD total	1.16 (1.07-1.24)	1.16 (1.06-1.23)	Z=1.56; NS

Tabla 14

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

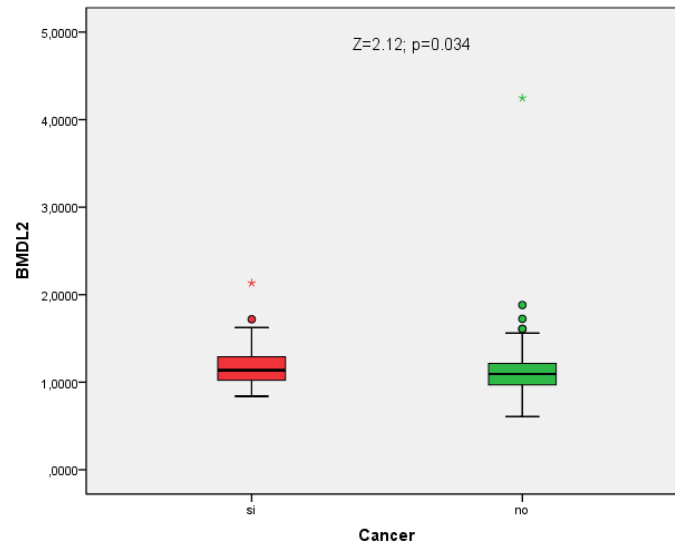


Figura 18

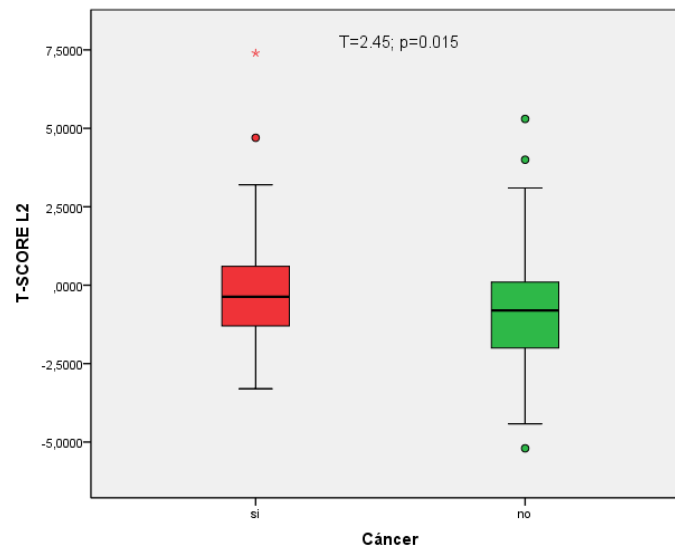


Figura 19

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

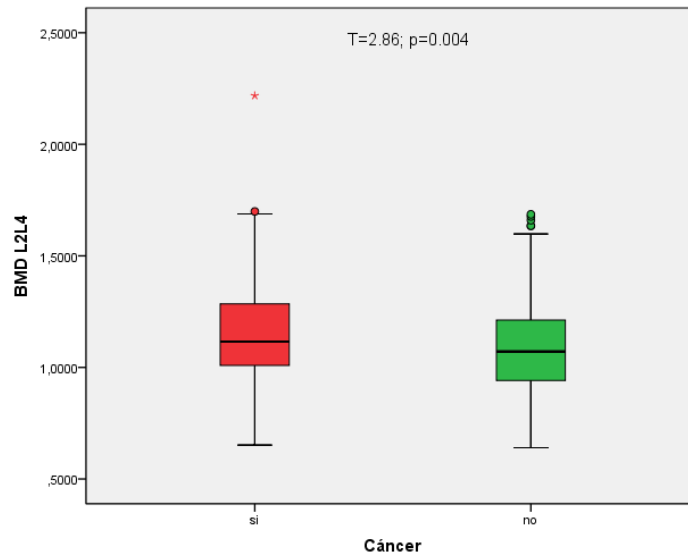


Figura 20

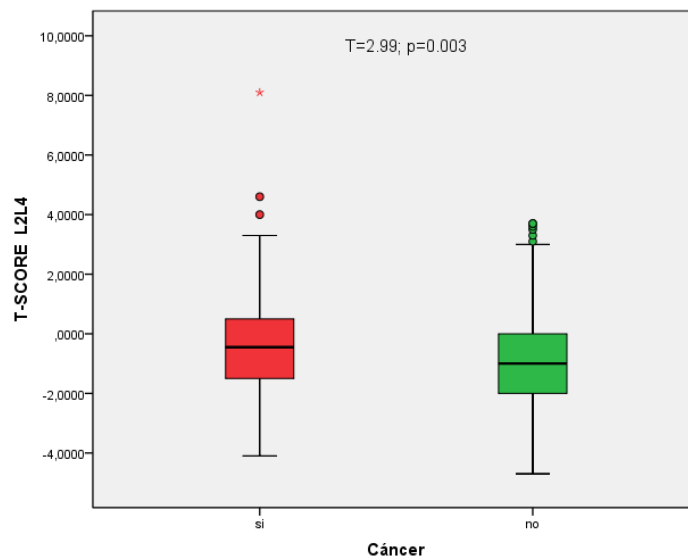


Figura 21

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



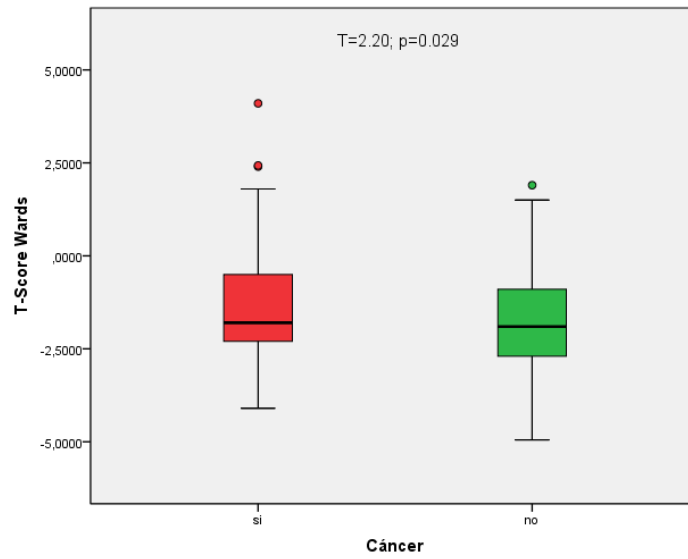


Figura 22

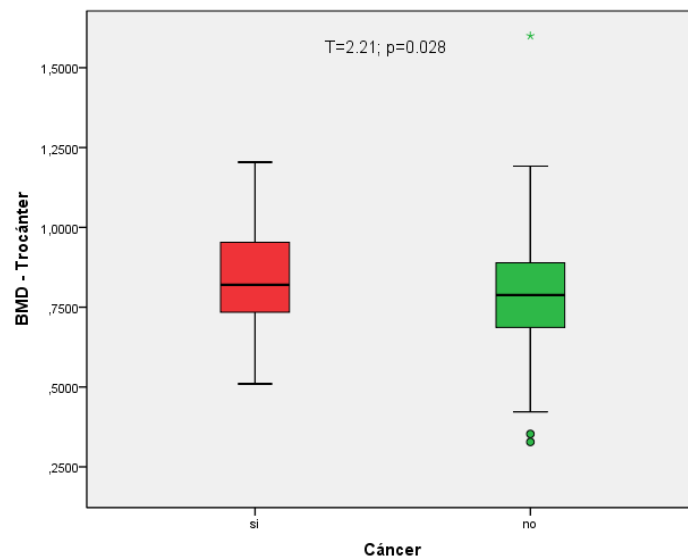


Figura 23

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

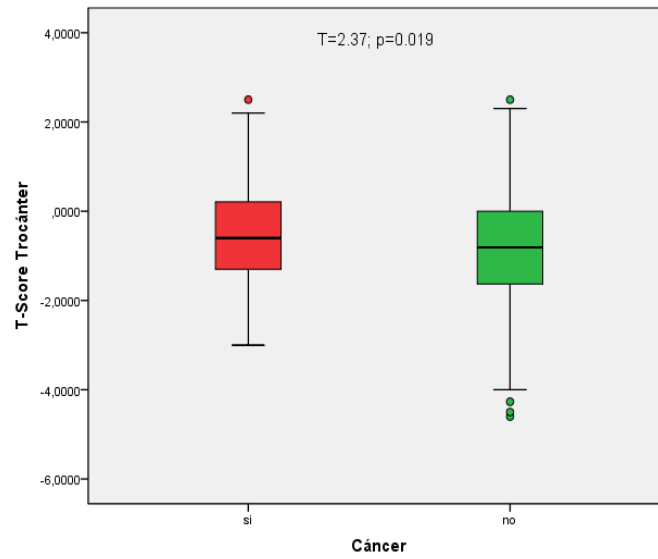


Figura 24

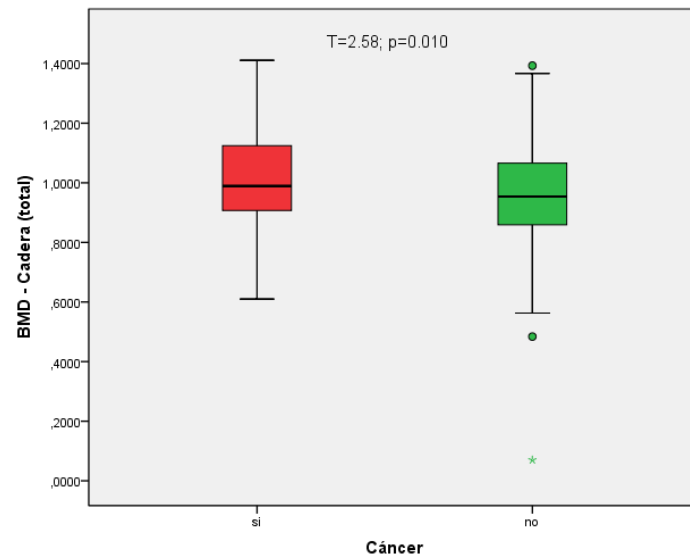


Figura 25

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

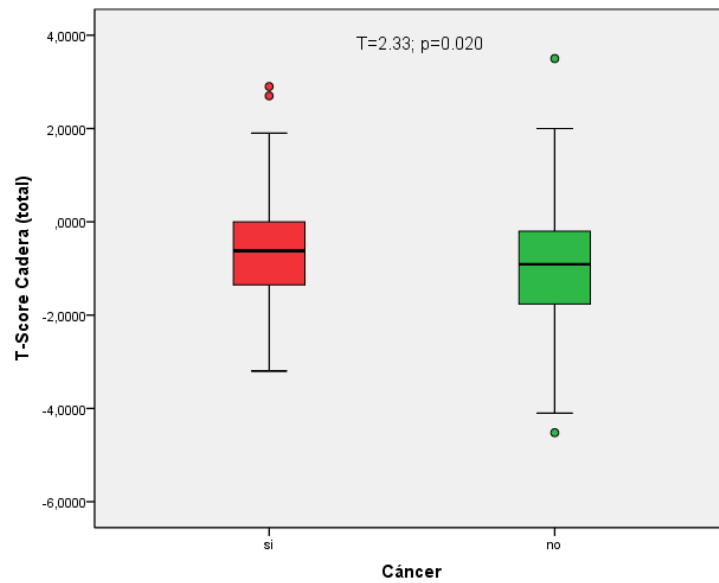


Figura 26

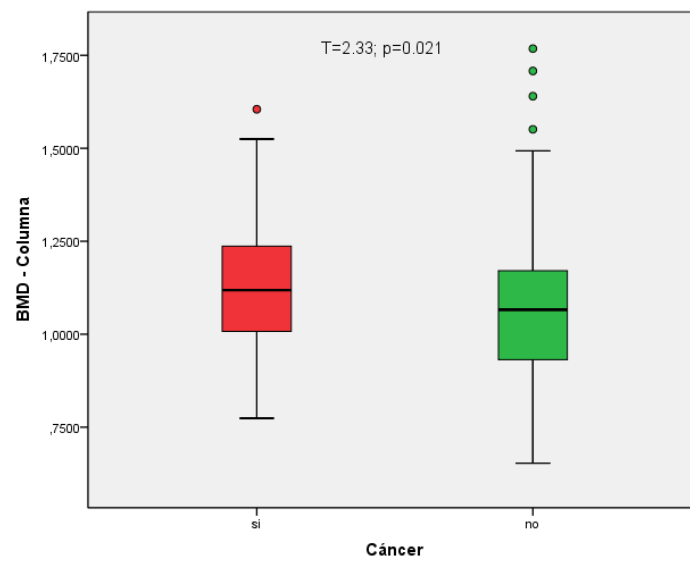


Figura 27

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Estos hallazgos son más marcados si analizamos qué ocurre en los pacientes cirróticos: los pacientes cirróticos sin neoplasia tienen peor masa ósea que los pacientes cirróticos diagnosticados de alguna neoplasia. Los resultados se muestran en la tabla 15:

	Pacientes cirróticos con neoplasia (n=36)	Pacientes cirróticos sin neoplasia (n=130)	T (Z), p
BMD L2	1.14 (1.02-1.28)	1.09 (0.95-1.20)	Z=1.97; p=0.049
T-score L2	-0.13±2.12	-0.88±1.68	T=2.00; p=0.048
BMD L2L4	1.19±0.27	1.07±0.20	T=2.91; p=0.004
T-score L2L4	-0.06±2.12	-0.95±1.58	T=2.71; p=0.007
BMD Cuello Femoral	0.91±0.22	0.87±0.17	T=1.31; NS
T-score Cuello Femoral	-0.70±1.51	-1.22±1.32	T=2.00; p=0.047
BMD Wards	0.68 (0.62-0.91)	0.66 (0.53-0.76)	Z=1.82; p=0.069
T-score Wards	-1.25±1.89	-2.06±1.27	T=2.23; p=0.031
BMD Trocánter	0.86±0.16	0.79±0.20	T=1.75; p=0.080
T-score Trocánter	-0.29±1.38	-0.89±1.46	T=2.03; p=0.045
BMD Total Hip	1.05±0.16	0.95±0.17	T=3.09; p=0.002
T-score Total Hip	-0.30±1.32	-0.99±1.32	T=2.73; p=0.007
BMD brazos	1.01±0.15	0.94±0.19	T=1.79; p=0.076
BMD piernas	1.31 (1.23-1.39)	1.27 (1.13-1.35)	Z=1.90; p=0.057
BMD tronco	0.96±0.11	0.93±0.13	T=1.23; NS
BMD costilla	0.70±0.09	0.66±0.11	T=1.71; p=0.090
BMD pelvis	1.14±0.16	1.08±0.15	T=2.01; p=0.046
BMD columna	1.15±0.19	1.06±0.19	T=2.39; p=0.018
BMD total	1.18 (1.13-1.30)	1.13 (1.03-1.22)	Z=2.61; p=0.009

Tabla 15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

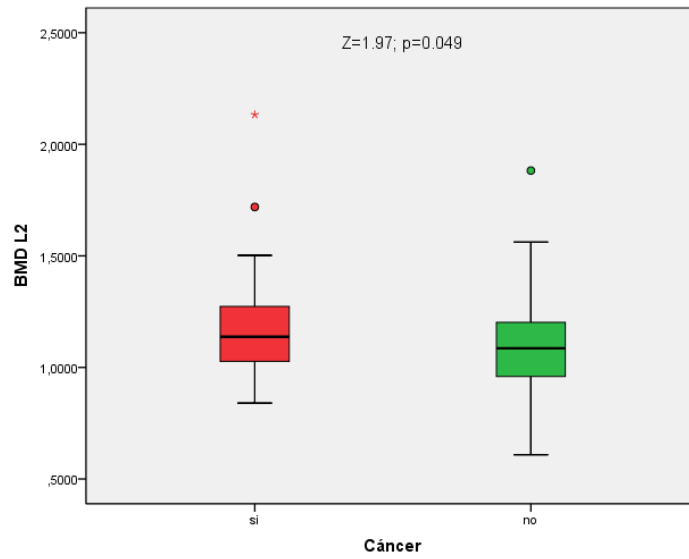


Figura 28

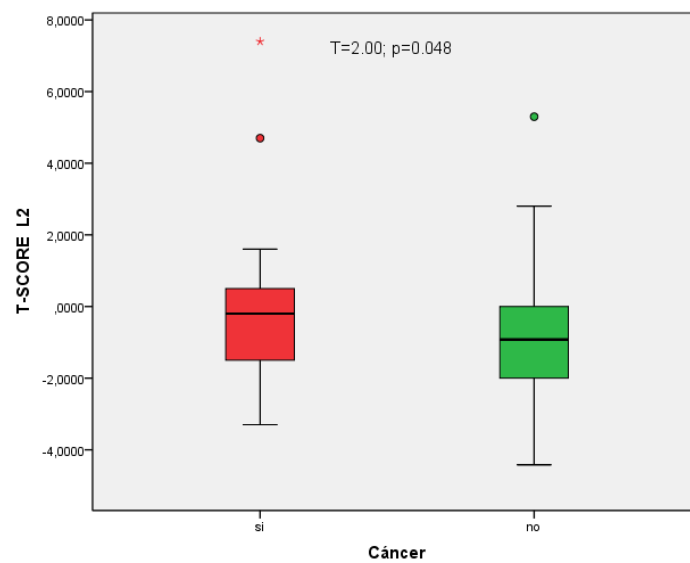


Figura 29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

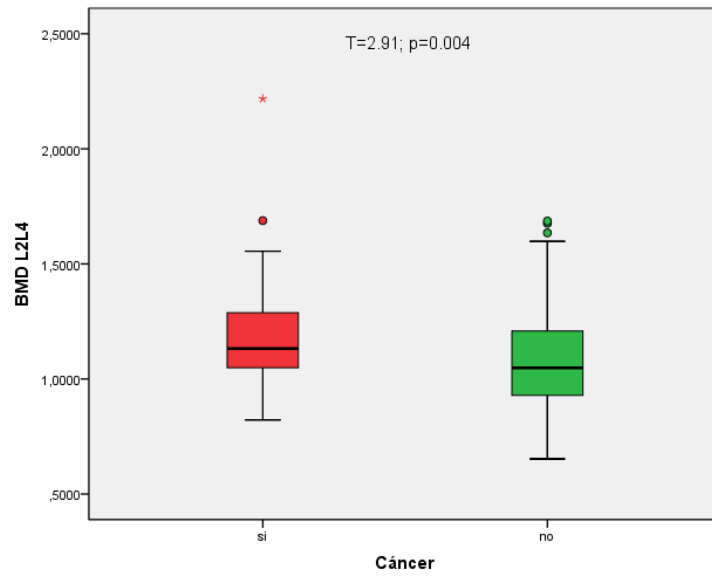


Figura 30

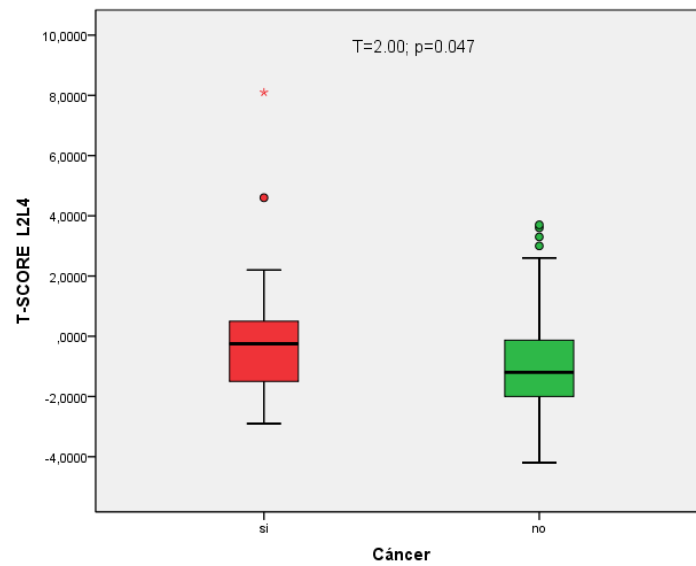


Figura 31

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

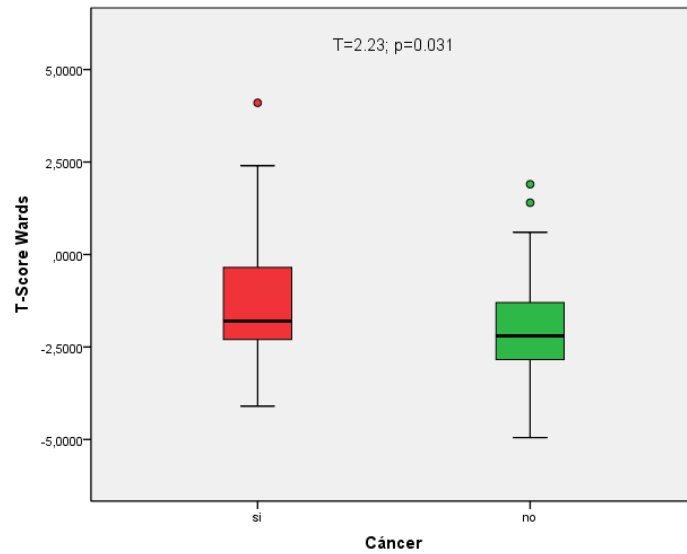


Figura 32

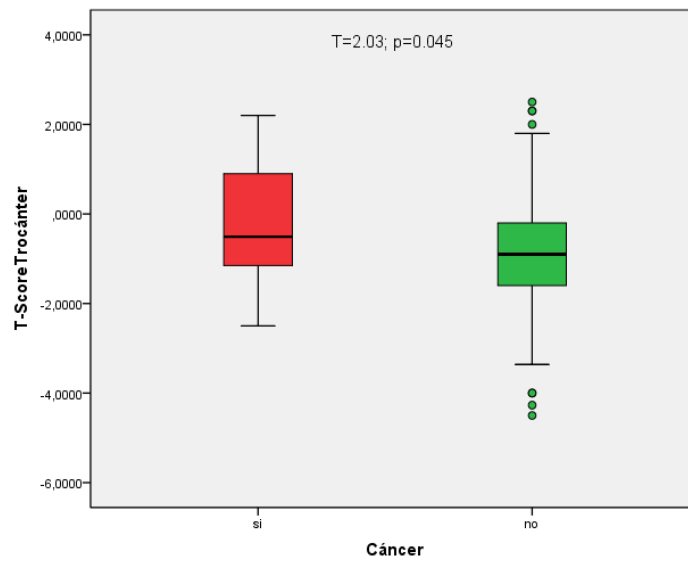


Figura 33

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

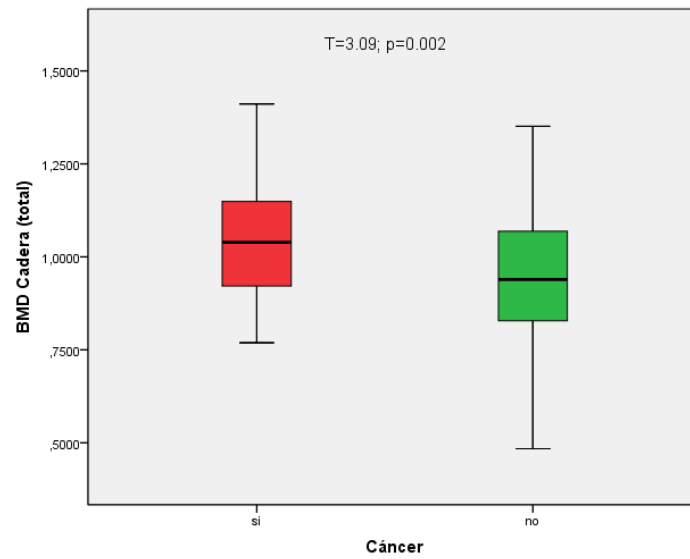


Figura 34

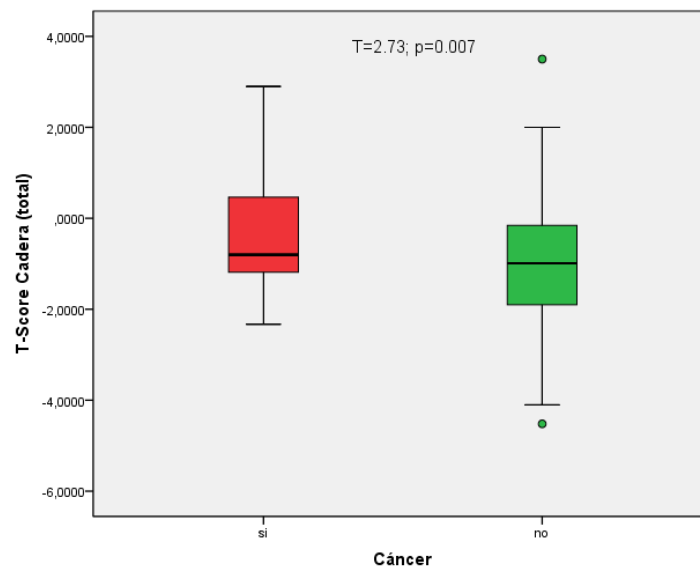


Figura 35

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



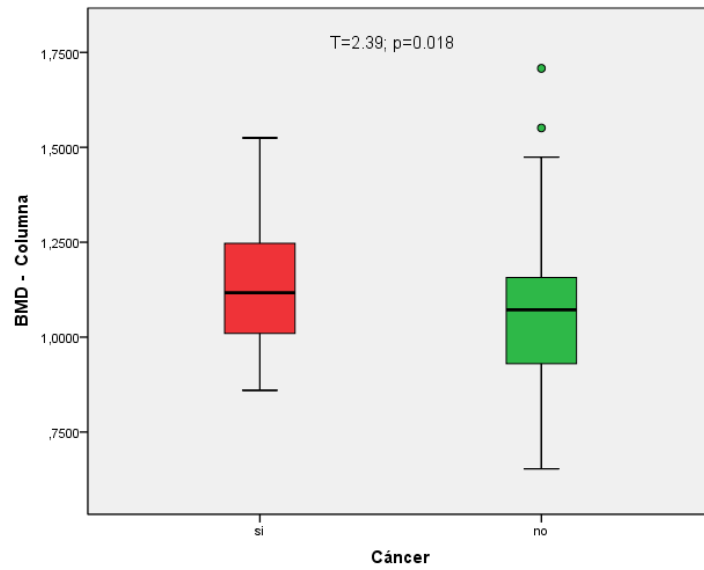


Figura 36

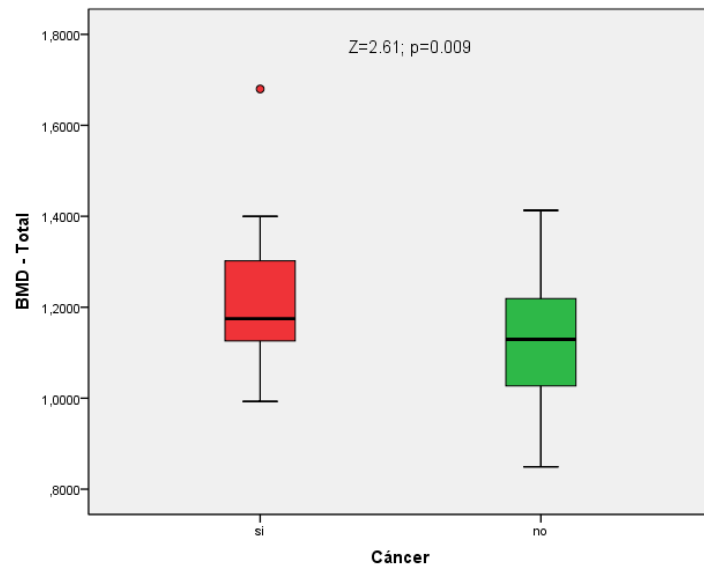


Figura 37

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

#### 4.1.7. Análisis de citoquinas proinflamatorias.

En los pacientes con neoplasia no encontramos diferencias significativas en los niveles de las citoquinas analizadas. En cambio, los pacientes cirróticos con cáncer presentan niveles más bajos de TNF-alfa ( $Z=2,10$ ;  $p=0,036$ ) y de MDA ( $Z=2,02$ ;  $p=0,04$ ). En no cirróticos no hubo diferencia alguna.

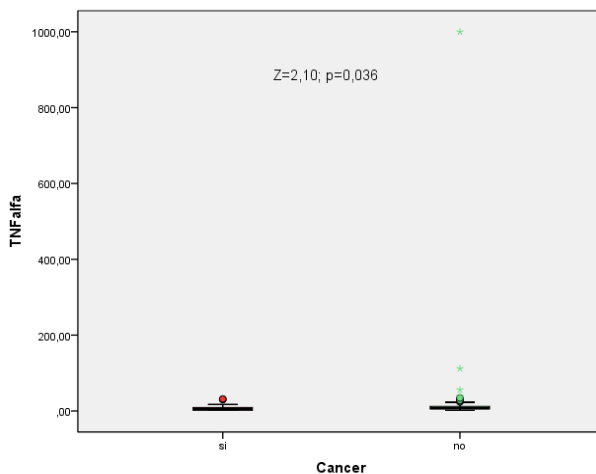


Figura 38

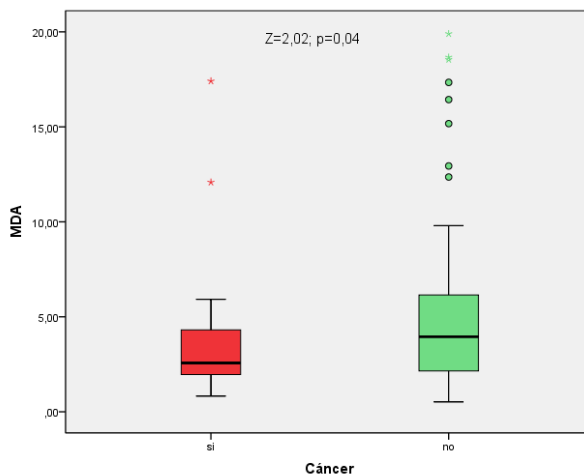


Figura 39

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

## 4.2. Neoplasias de nueva aparición.

Setenta y tres pacientes (el 17.9% del total de pacientes incluidos) desarrollaron cáncer durante el seguimiento. De ellos, 70 eran hombres (96%).

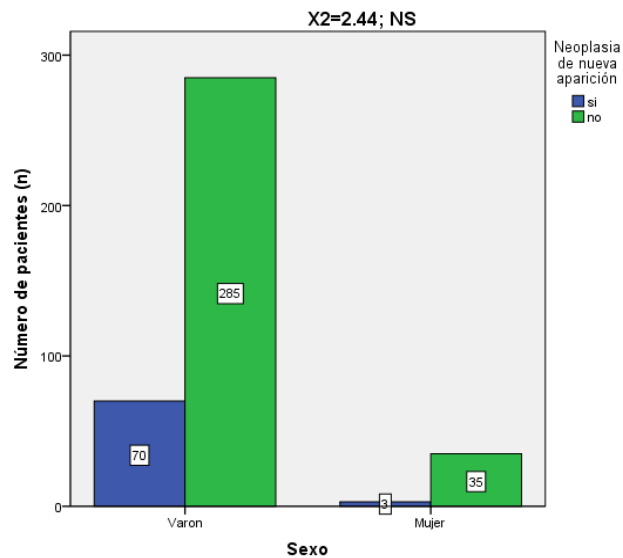


Figura 40

Los pacientes que desarrollan neoplasias durante el seguimiento tienen una edad media superior ( $t=4,11$ ;  $p<0,001$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

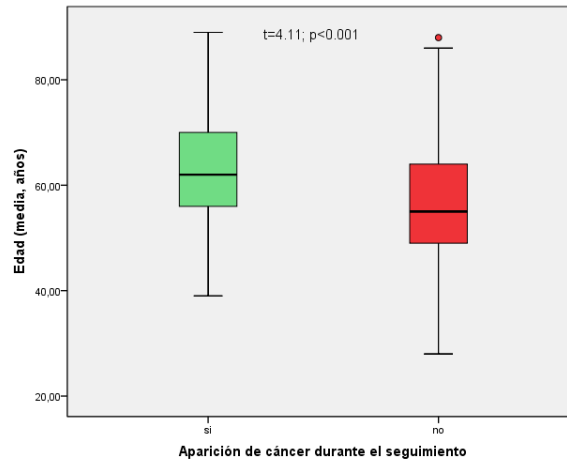


Figura 41

Sin embargo, al analizar la aparición de neoplasias con variables relacionadas con el consumo de alcohol no encontrando diferencias ni con la cuantía de alcohol consumida, ni con el tiempo de consumo ni con parámetros analíticos relacionados con la ingesta etílica.

	Cáncer (nuevo)	N	Media	Desviación típica	T; p
Edad	si	75	62,2667	10,71414	T= 4.11; p<0.001
	no	321	56,3302	11,41696	
Gramos alcohol	de si	75	192,0400	95,82888	T=0.43; NS
	no	321	196,5477	106,05964	
Tiempo Consumo	de si	75	32,7733	9,77389	T=1.32; NS
	no	320	30,6563	11,73054	
GGT	si	75	244,8133	226,07740	T=1.02; NS
	no	319	297,2163	436,71884	
GOT / GPT	si	75	1,7013	,91466	T=1.75; p=0.081
	no	321	1,8207	1,20506	

Tabla 16

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

#### 4.2.1. Relación con función hepática.

No existe asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de nueva neoplasia y el hecho de ser cirrótico, ya que ésta aparece en 32 de 177 cirróticos y en 41 de 216 no cirróticos ( $\chi^2=0$ ; NS).

		Cáncer nuevo		Total
		si	no	
Cirrosis	si	32	145	177
	no	41	175	216
Total		73	320	393

Tabla 17

La aparición de una nueva neoplasia fue más frecuente en los pacientes con Child A que en los pacientes con Child B o C ( $\chi^2=8.07$ ;  $p=0.018$ ).

		Cáncer nuevo		Total
		si	no	
Child-Pugh	A	42	193	235
	B	25	68	93
	C	6	59	65
Total		73	320	393

Tabla 18

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

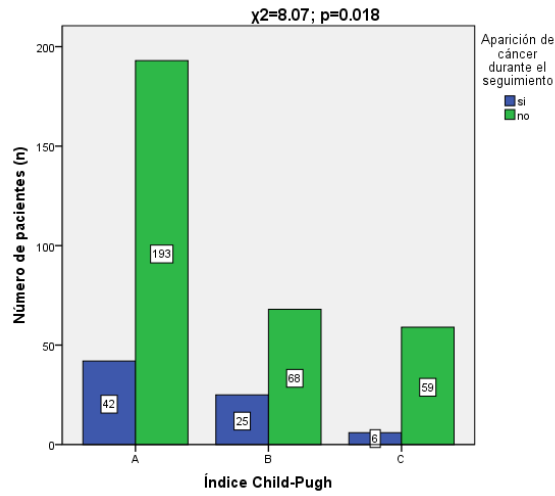


Figura 42

No hubo diferencias significativas en los niveles de albúmina ni de protrombina en los pacientes con cáncer y sin cáncer, ni tampoco con la presencia de ascitis o encefalopatía. Los pacientes con neoplasia tenían cifras más bajas de bilirrubina total ( $Z=2.16$ ;  $p=0.031$ ).

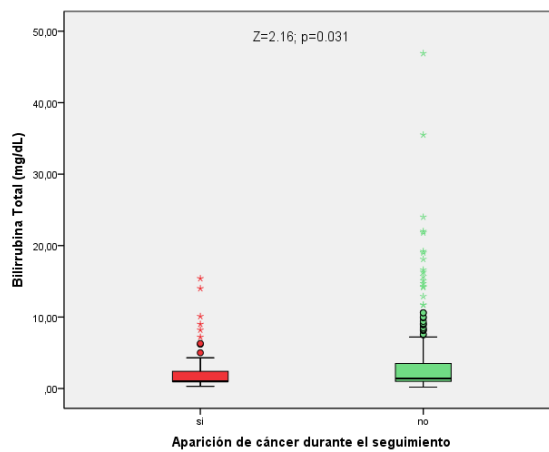


Figura 43

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Un hallazgo similar se observó al considerar sólo los pacientes cirróticos: en los pacientes cirróticos que desarrollaron neoplasia la bilirrubina era significativamente más baja que en los que no ( $Z=3,41$ ;  $p=0,001$ ).

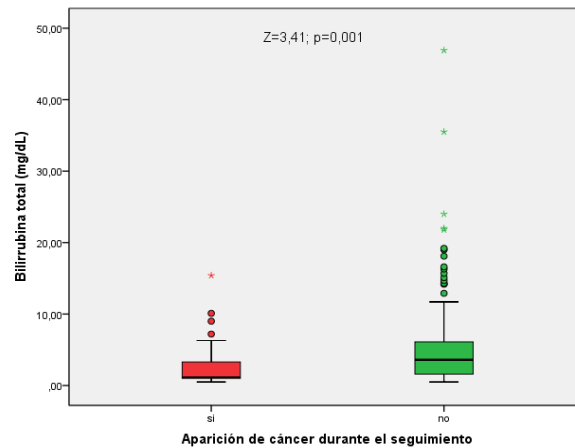


Figura 44

En los pacientes cirróticos, no se encontró diferencias significativas respecto a la aparición de ascitis, en cambio, la presencia de encefalopatía fue más frecuente en los pacientes cirróticos que no desarrollaban neoplasia ( $\chi^2=3.73$ ;  $p=0.05$ ).

	Encefalopatía		Total
	Si	No	
Aparición de cáncer			
de si	8	24	32
no	66	79	145
Total	74	103	177

Tabla 19

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

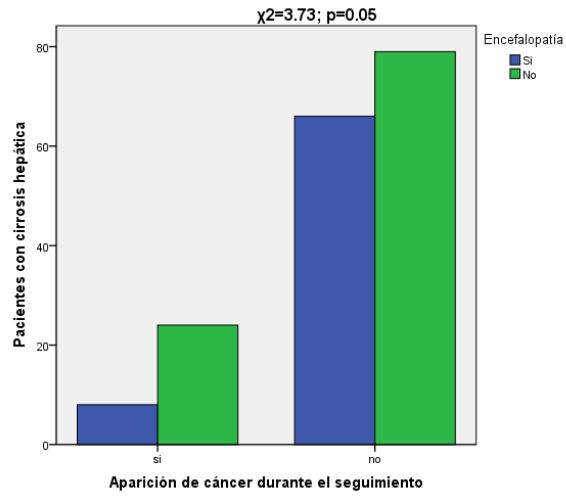


Figura 45

De forma análoga, los pacientes con peor función hepática desarrollaron menos neoplasias ( $\chi^2=9.74$ ;  $p=0.008$ ).

		Cáncer nuevo		Total
		si	no	
Child-Pugh	A	13	42	55
	B	16	48	64
	C	3	55	58
Total		32	145	177

Tabla 20

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09



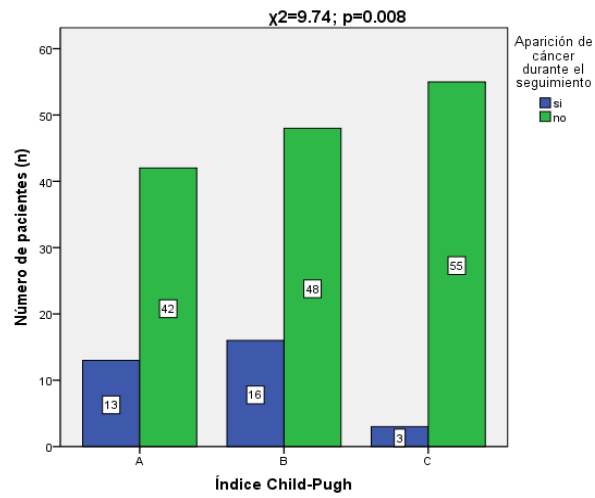


Figura 46

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989      Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

#### 4.2.2. Localización de la neoplasia.

De forma similar a como ocurría anteriormente, las neoplasias incidentes más frecuentes son las orofaríngeas (27,4%) seguidas de las de colon (19,2%) y próstata (11%).

	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado
Orofaringeo	20	27,4	27,4
Colon	14	19,2	46,6
Páncreas	1	1,4	47,9
Linfoma	5	6,8	54,8
Próstata	8	11,0	65,8
Hepatocarcinoma	7	9,6	75,3
Esófago	1	1,4	76,7
Pobremente diferenciado	2	2,7	79,5
Piel	4	5,5	84,9
Meningioma	2	2,7	87,7
Vejiga	1	1,4	89,0
Pulmón	5	6,8	95,9
Tiroides	1	1,4	97,3
Mama	1	1,4	98,6
Mesotelioma	1	1,4	100,0
Total	73	100,0	

Tabla 21

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

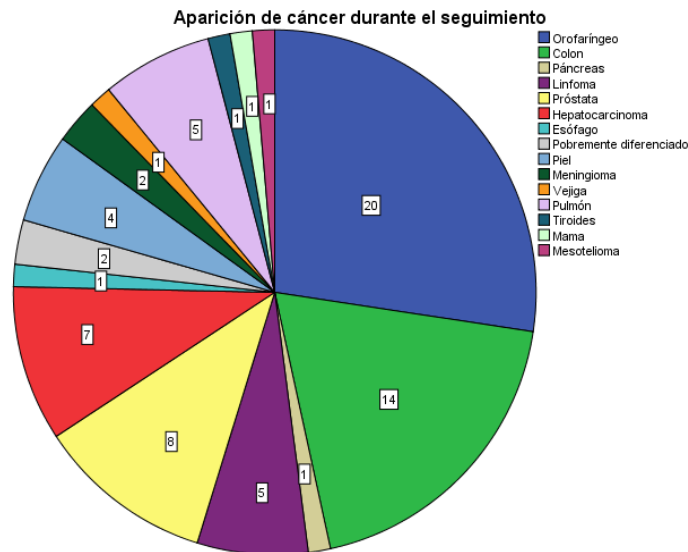


Figura 47

Al agrupar los tumores por regiones anatómicas encontramos que la región que más frecuentemente se afectaba también en las neoplasias incidentes era la región orofaríngea y el esófago, aproximadamente en un tercio de los casos (28,77%), seguida del colon (19.18%), englobando ambas regiones aproximadamente el 50% de los tumores diagnosticados durante el seguimiento en nuestro grupo de pacientes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

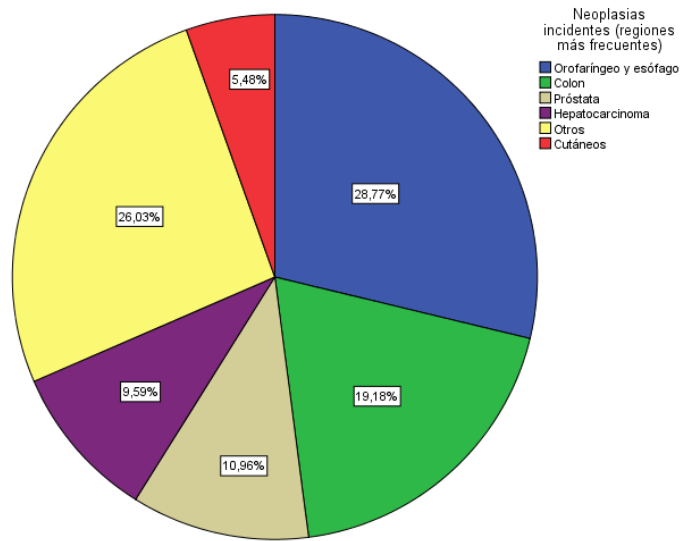


Figura 48

#### 4.2.3. Alteraciones analíticas de los pacientes con cáncer.

Al evaluar los parámetros hematológicos (ADE, Hemoglobina, VCM, VPM, plaquetas, CHCM, neutrófilos totales...) no hubo diferencias entre los pacientes con neoplasias incidentes frente a aquéllos que no tenían neoplasia. Sólo al evaluar los linfocitos totales encontramos que los pacientes no neoplásicos tenían linfocitos totales más elevados ( $t=2.05$ ;  $p=0.043$ , TABLA R4).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

	Pacientes con neoplasia de nueva aparición (n=87)	Pacientes sin neoplasia (n=321)	T, p
Hemoglobina (g/dL)	12,64±2,11	12,56±2,21	T=0,29; NS
Hematocrito (%)	36,80±6,28	37,51±6,15	T=0,48; NS
Leucocitos	8432,60±4179,54	8187,44±4041,10	T=0,47; NS
Linfocitos totales	1048±407,20	1415,58±816,13	T=2,05; p=0,043
Plaquetas	198575±135759	177563±115896	T=1,35; NS
Volumen plaquetario medio (fL)	9,17±1,86	9,24±2,00	T=0,25; NS
Fibrinógeno (mg/dL)	436,73±193,36	453,56±180,73	T=0,47; NS
Creatinina (mg/dL)	0,92±0,44	0,94±0,71	T=0,20; NS
Glucosa (mg/dL)	118,52±47,31	114,67±44,36	T=0,44; NS
Na (mEq/L)	137,09±4,60	138,88±4,39	T=2,05; p=0,042
K (mEq/L)	4,21±0,51	4,21±0,71	T=0,04; NS
HbA1C (%)	5,95±1,74	5,92±3,17	T=0,27; NS
Proteínas totales (g/dL)	6,09±1,88	6,45±0,84	T=0,20; NS
Colesterol total (mg/dL)	145,33±53,30	158,54±55,51	T=1,84; p=0,067
Triglicéridos (mg/dL)	108,28±42,51	120,78±111,51	T=1,56; NS
Colesterol LDL (mg/dL)	88,29±44,28	93,16±43,47	T=0,81; NS
Colesterol HDL (mg/dL)	37,92±19,96	41,28±21,79	T=1,14; NS
Fosfatasa alcalina (U/L)	129,44±93,05	122,32±93,93	T=0,58; NS
Ácido úrico (mg/dL)	4,73±2,27	5,31±2,30	T=1,70; p=0,091
Sideremia (mg/dL)	79,72±107,57	73,47±45,14	T=0,48; NS
Ferritina (mg/dL)	643,00±1149,76	540,64±557,51	T=1,06; NS
PCR (mg/L)	26.95 (6.53-54.13)	11.95 (4.58-31.15)	Z=3.18; p=0.001

Tabla 22

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

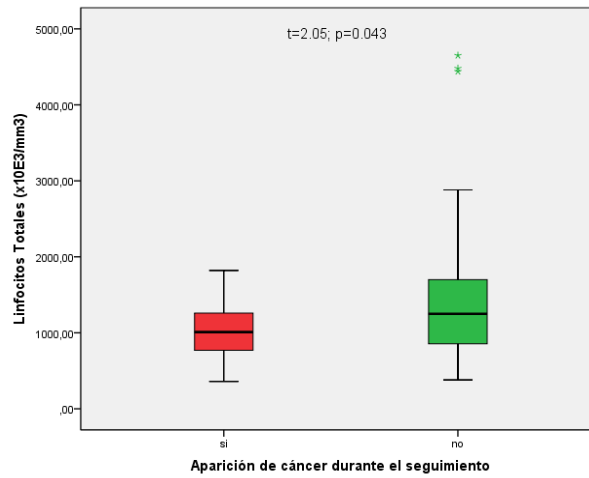


Figura 49

Los pacientes con cáncer tenían tendencia a tener niveles de colesterol significativamente más bajos que los pacientes sin neoplasia ( $t=1.84$ ;  $p=0,067$ ). No mostraron esta tendencia ni triglicéridos, colesterol HDL o colesterol LDL.

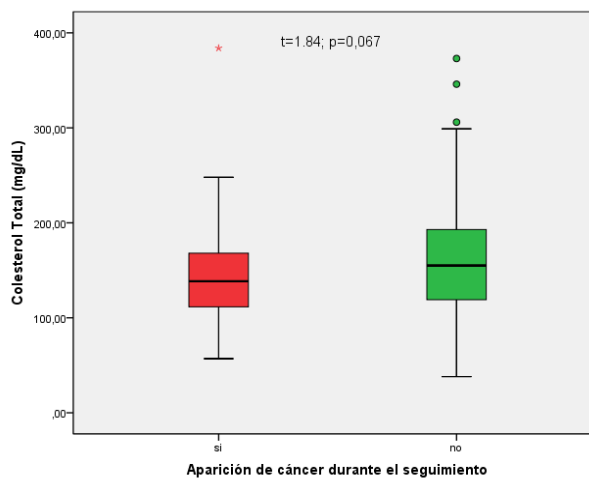


Figura 50

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Los pacientes que desarrollan neoplasia tienen niveles de sodio significativamente más bajos ( $t=2.05$ ;  $p=0,042$ ).

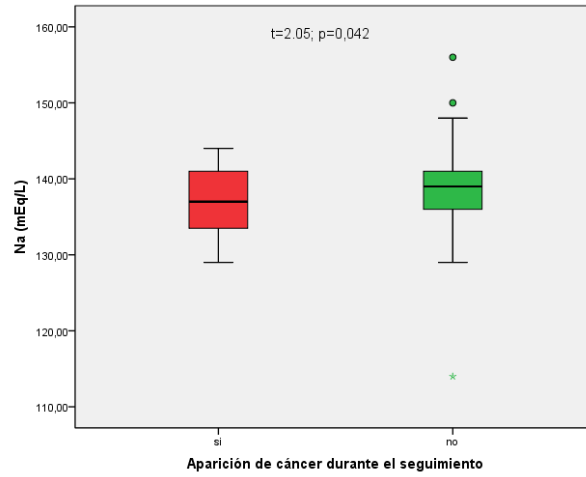


Figura 51

Los pacientes con neoplasia incidental presentaban niveles claramente superiores de PCR ( $Z=3.18$ ;  $p=0.001$ ).

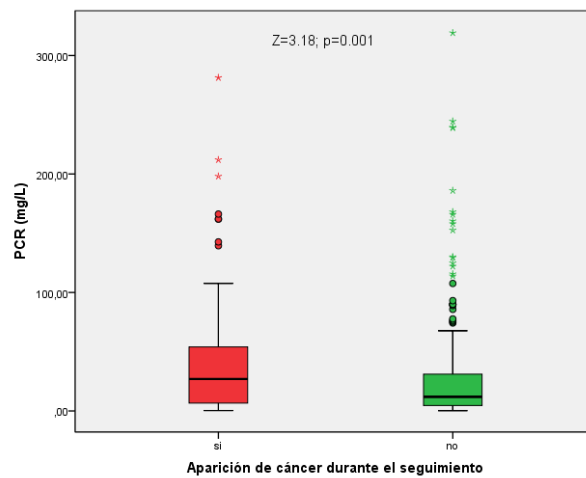


Figura 52

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Los pacientes que desarrollan neoplasia tienen niveles de TSH significativamente más altos ( $Z=2.98$ ;  $p=0.003$ ).

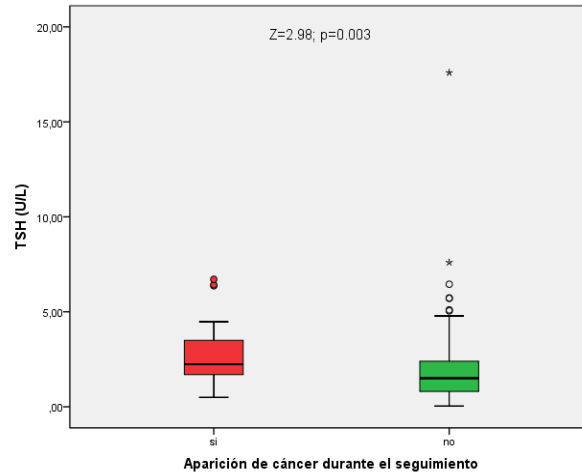


Figura 53

Al evaluar sólo qué ocurre en los pacientes cirróticos observamos que en éstos volvemos a encontrar elevación de PCR ( $Z=2.99$ ;  $p=0.003$ ). Asimismo, los pacientes cirróticos con neoplasia tenían niveles de HbA1C más altos ( $Z=2.29$ ;  $p=0.022$ ) al igual que de TSH ( $Z=2.25$ ;  $p=0.025$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



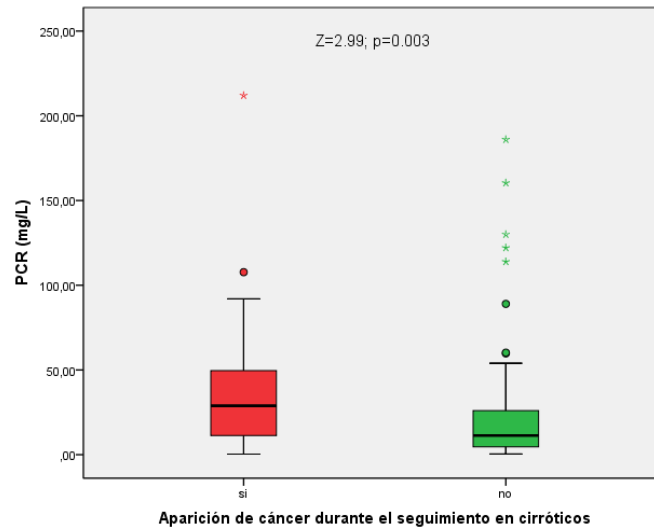


Figura 54

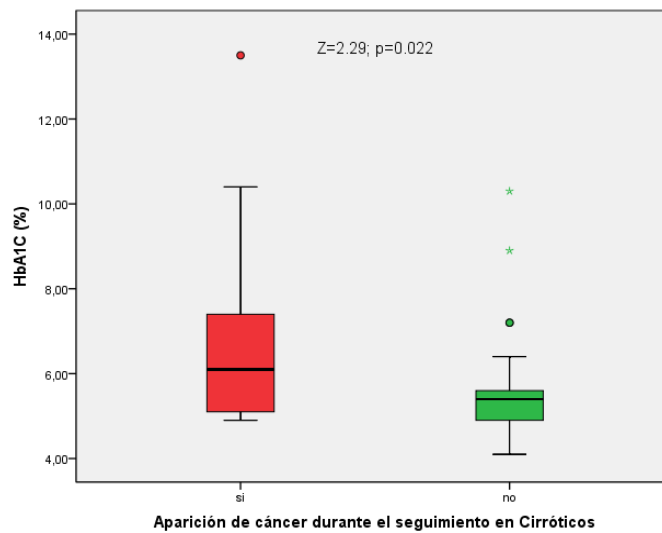


Figura 55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

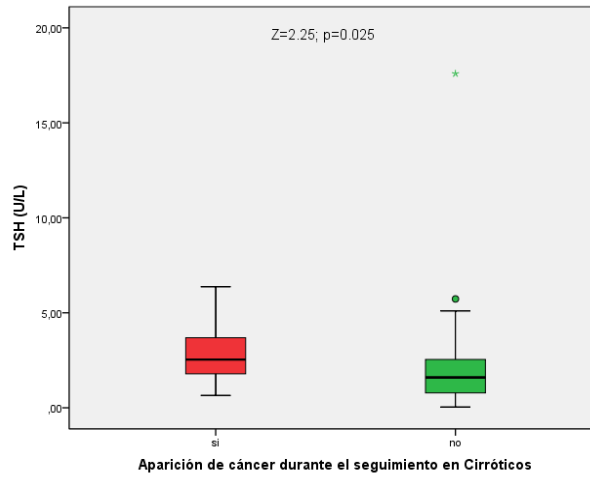


Figura 56

Además, la Vitamina B12 en cirróticos que desarrollaban nuevas neoplasias tendía a ser más baja ( $t=1.87$ ;  $p=0.06$ ).

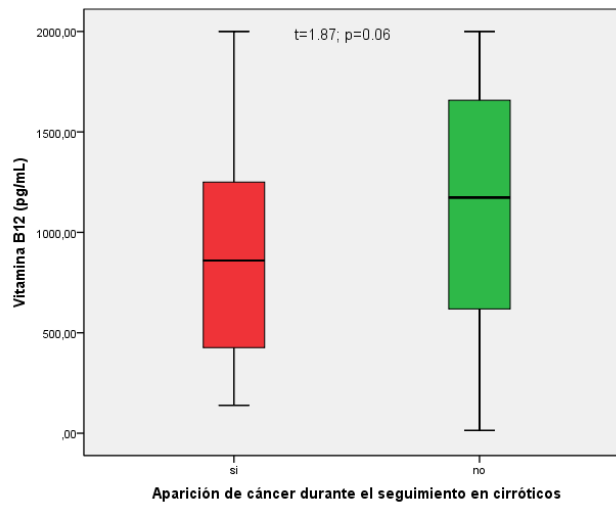


Figura 57

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989      Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Los valores de homocisteína en los pacientes cirróticos que desarrollaban neoplasias estaban más elevados que en los que no se objetiva neoplasia ( $Z=1.99$ ;  $p=0.047$ ).

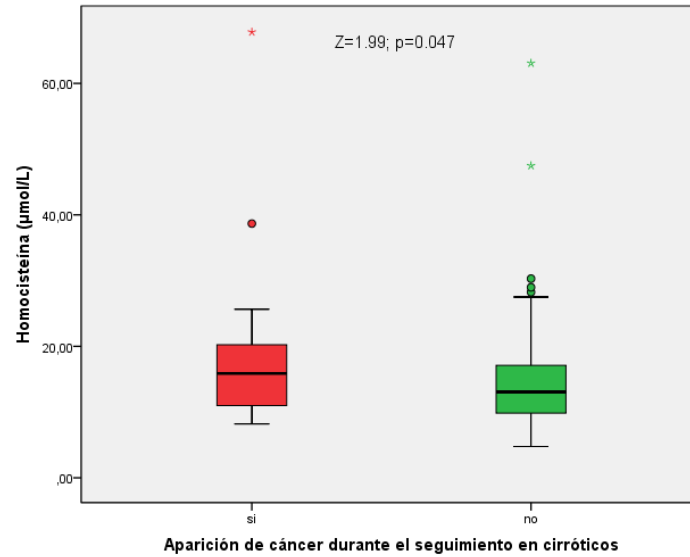


Figura 58

#### 4.2.4. Análisis de la composición corporal.

No encontramos diferencias entre la masa magra y la aparición de neoplasia, ni tampoco con la masa grasa. Tampoco en pacientes cirróticos.

Sin embargo, los pacientes con cáncer tienen mayor masa ósea en general, especialmente en columna lumbar ( $t=3.06$ ;  $p=0.002$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

	Pacientes con neoplasia (n=62)	Pacientes sin neoplasia (n=268)	T (Z), p
BMD L2	1.13 (1.03-1.30)	1.09 (0.97-1.22)	Z=2.29; p=0.022
T-score L2	-0.03±1.88	-0.86±1.69	T=2.90; p=0.004
BMD L2L4	1.17±0.25	1.08±0.20	T=2.78; p=0.006
T-score L2L4	-0.15±1.97	-0.86±1.56	T=3.06; p=0.002
BMD Cuello Femoral	0.90±0.20	0.88±0.16	T=0.91; NS
T-score Cuello Femoral	-0.85±1.42	-1.17±1.30	T=1.72; p=0.087
BMD Wards	0.69 (0.60-0.82)	0.68 (0.55-0.78)	Z=1.06; NS
T-score Wards	-1.35±1.77	-1.83±1.32	T=1.80; p=0.076
BMD Trocánter	0.84±0.17	0.79±0.17	T=1.77; p=0.079
T-score Trocánter	-0.42±1.37	-0.84±1.32	T=2.02; p=0.044
BMD Total Hip	1.01±0.17	0.96±0.17	T=2.09; p=0.038
T-score Total Hip	-0.61±1.30	-0.93±1.25	T=1.82; p=0.070
BMD brazos	0.99±0.16	0.96±0.17	T=0.95; NS
BMD piernas	1.27 (1.20-1.37)	1.27 (1.14-1.36)	Z=0.94; NS
BMD tronco	0.96±0.11	0.93±0.12	T=1.63; NS
BMD costilla	0.70±0.10	0.67±0.10	T=1.67; p=0.097
BMD pelvis	1.11±0.16	1.09±0.16	T=1.04; NS
BMD columna	1.14±0.19	1.07±0.19	T=2.36; p=0.019
BMD total	1.16 (1.07-1.24)	1.14 (1.06-1.23)	Z=1.39; NS

Tabla 23

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

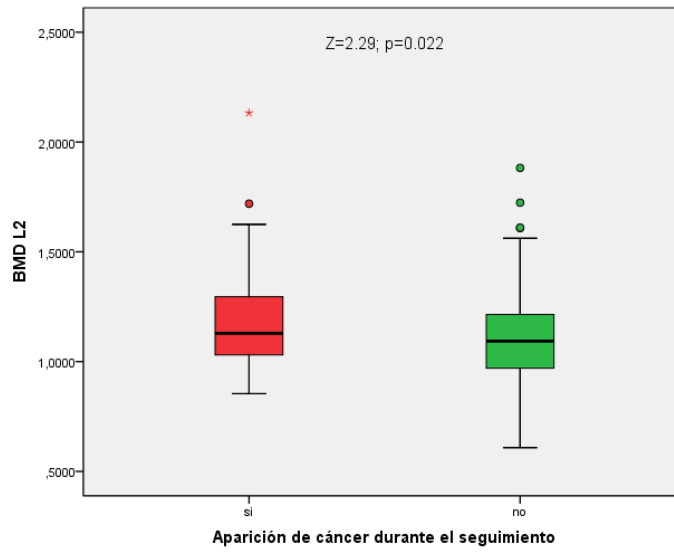


Figura 59

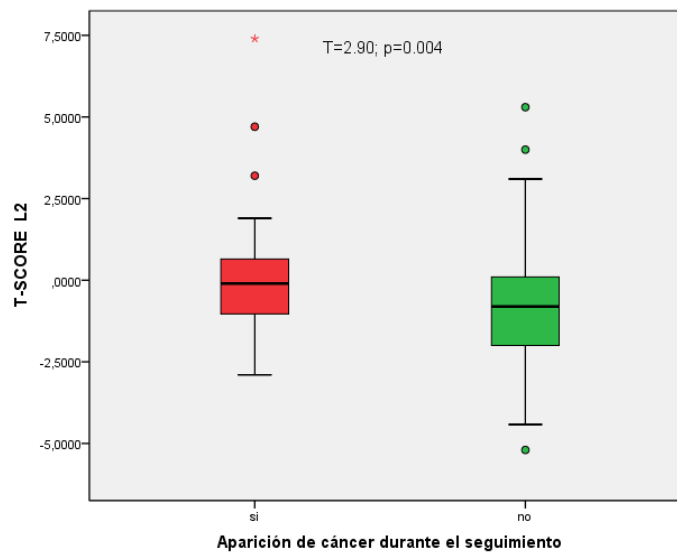


Figura 60

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

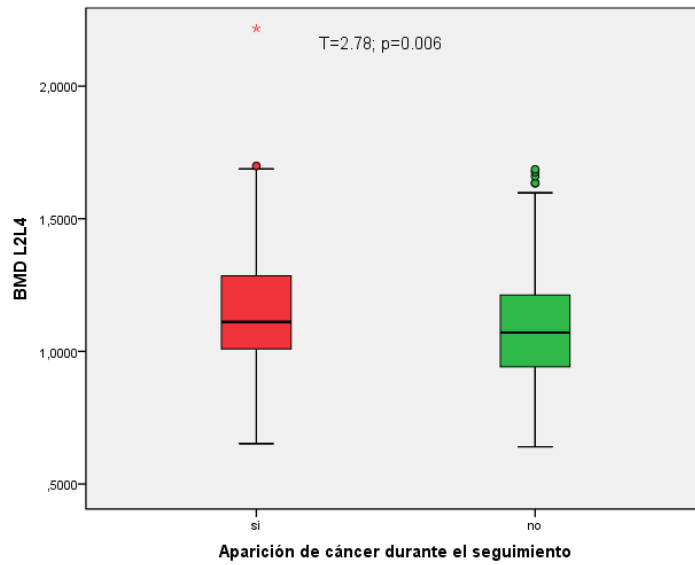


Figura 61

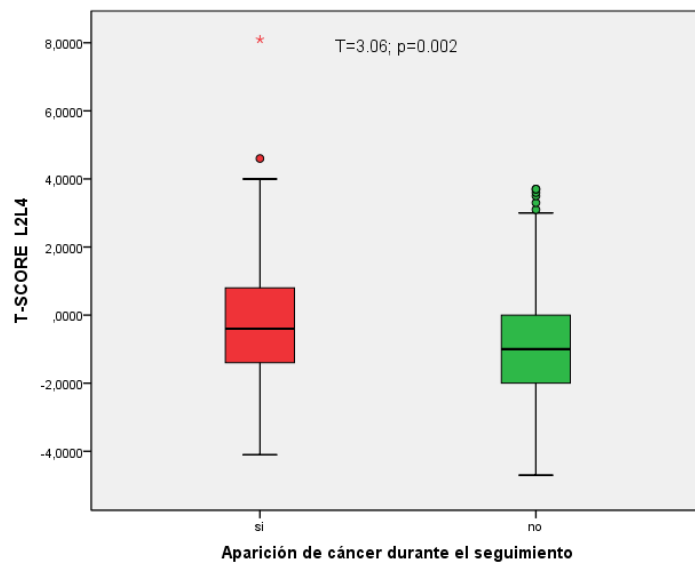


Figura 62

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

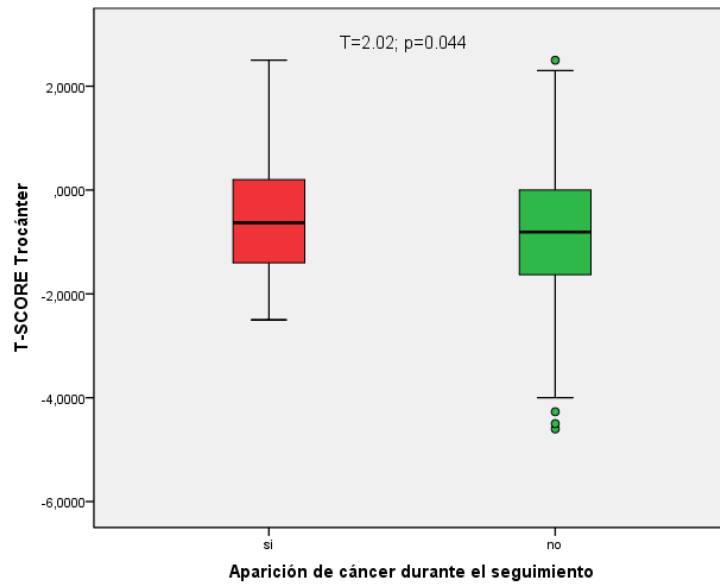


Figura 63

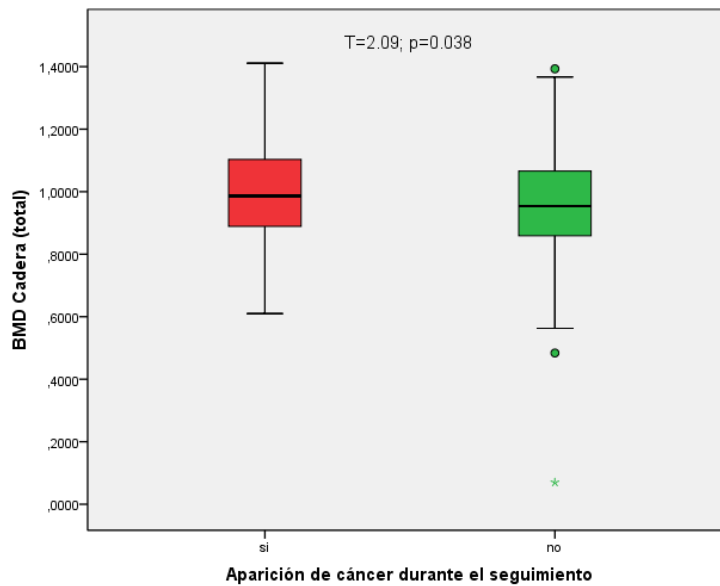


Figura 64

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

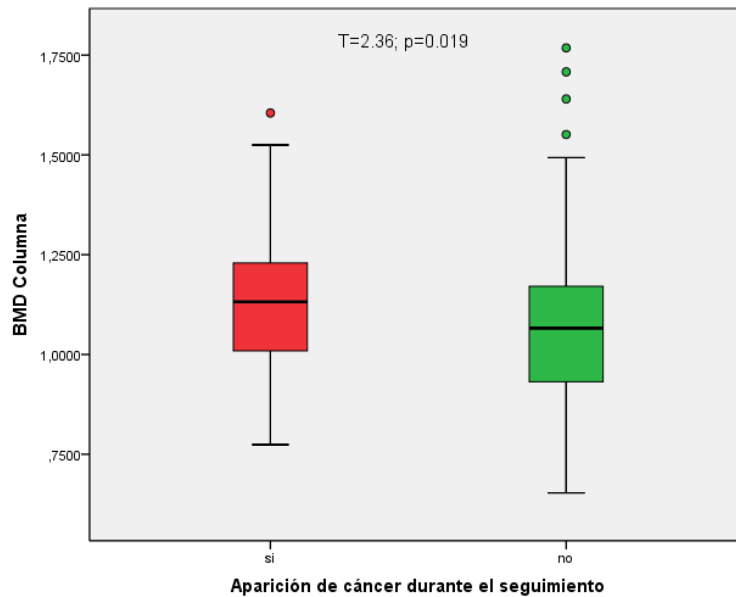


Figura 65

Al analizar únicamente pacientes cirróticos estas diferencias son mucho más acusadas puesto que los pacientes que desarrollan cáncer a lo largo del estudio presentan mayor masa ósea a nivel de:

- Columna: L2 (Z=1.95; p=0.051), T-Score L2 (t=2.23; p=0.028), L2-L4 (t=3.08; p=0.002), T-Score L2-L4 (t=2.97; p=0.003), columna total (t=2.63; p=0.010).
- Cuello femoral: T-Score cuello (t=2.12; p=0.035), T-Score Wards (t=2.06; p=0.049), cadera total (t=2.88; p=0.005), T-Score de cadera total (t=2.52; p=0.013).
- Pelvis: t=2.14; p=0.034.
- BMD total (Z=2.67; p=0.008) y tienden a tener mayor masa ósea en piernas (Z=1.91; p=0.057).

En cambio, nada de esto ocurrió en los pacientes no cirróticos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



	Pacientes cirróticos con neoplasia (n=29)	Pacientes cirróticos sin neoplasia (n=130)	T (Z), p
BMD L2	1.13 (1.03-1.30)	1.09 (0.97-1.22)	Z=1.95; p=0.051
T-score L2	0.03±2.22	-0.88±1.68	T=2.23; p=0.028
BMD L2L4	1.21±0.27	1.07±0.21	T=3.08; p=0.002
T-score L2L4	0.12±2.20	-0.95±1.57	T=2.97; p=0.003
BMD Cuello Femoral	0.91±0.24	0.87±0.17	T=1.10; NS
T-score Cuello Femoral	-0.61±1.62	-1.22±1.32	T=2.12; p=0.035
BMD Wards	0.69 (0.60-0.82)	0.68 (0.55-0.78)	Z=1.44; NS
T-score Wards	-1.17±2.07	-2.06±1.27	T=2.05; p=0.049
BMD Trocánter	0.85±0.17	0.79±0.20	T=1.40; NS
T-score Trocánter	-0.32±1.48	-0.90±1.46	T=1.74; p=0.084
BMD Total Hip	1.05±0.17	0.95±0.17	T=2.87; p=0.005
T-score Total Hip	-0.29±1.42	-0.99±1.32	T=2.52; p=0.013
BMD brazos	1.01±0.15	0.94±0.19	T=1.70; p=0.092
BMD piernas	1.27 (1.20-1.37)	1.27 (1.14-1.36)	Z=1.94; p=0.057
BMD tronco	0.97±0.11	0.93±0.13	T=1.49; NS
BMD costilla	0.71±0.09	0.66±0.11	T=1.91; p=0.058
BMD pelvis	1.15±0.16	1.08±0.15	T=2.14; p=0.034
BMD columna	1.17±0.19	1.06±0.19	T=2.63; p=0.010
BMD total	1.16 (1.07-1.24)	1.14 (1.06-1.23)	Z=2.67; p=0.008

Tabla 24

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

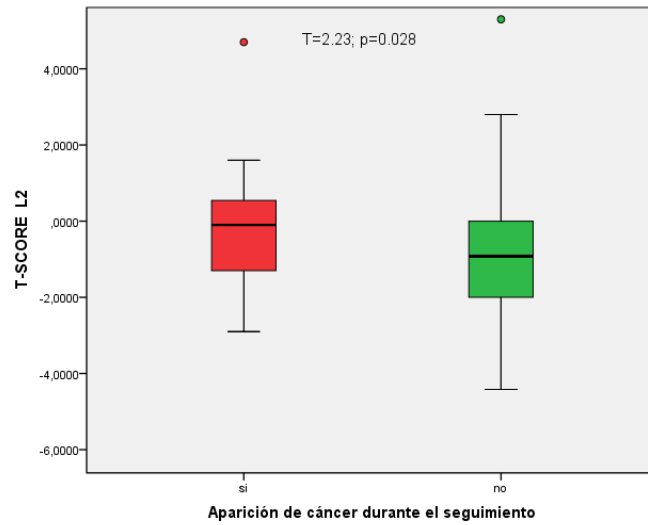


Figura 66

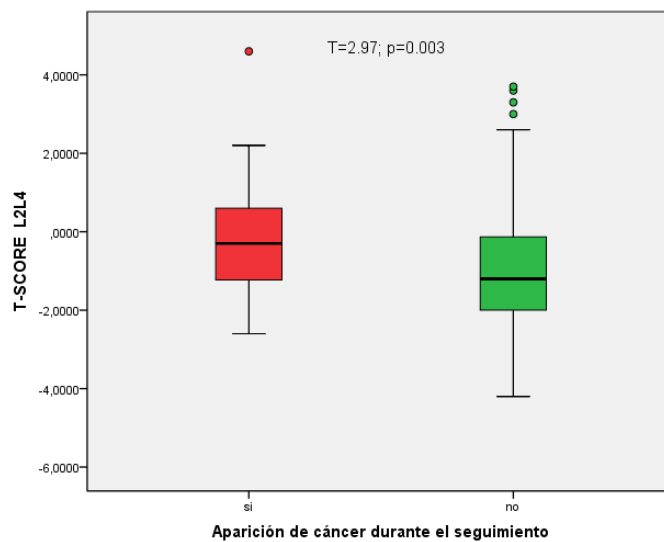


Figura 67

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989      Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

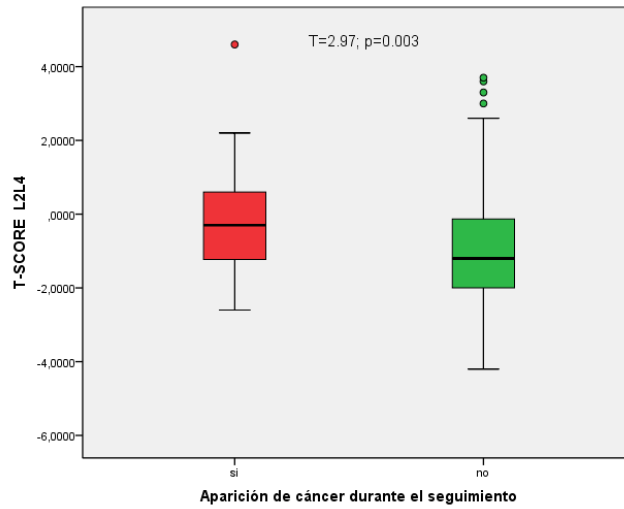


Figura 68

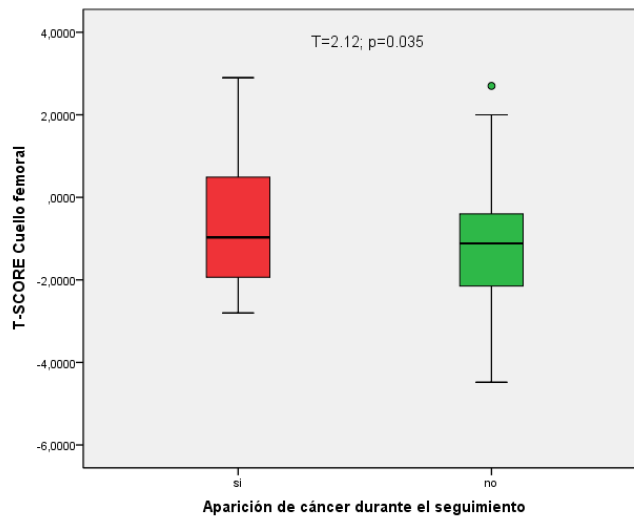


Figura 69

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

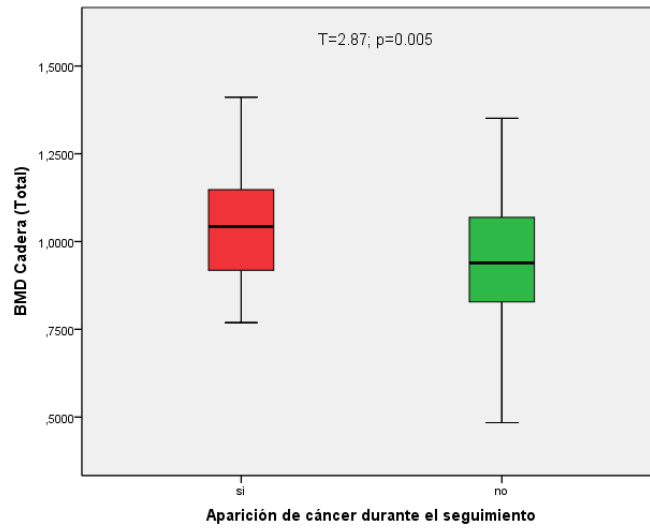


Figura 70

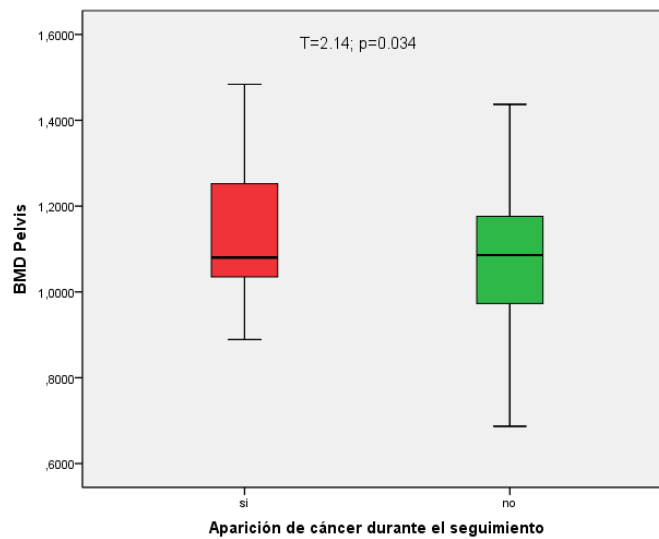


Figura 71

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

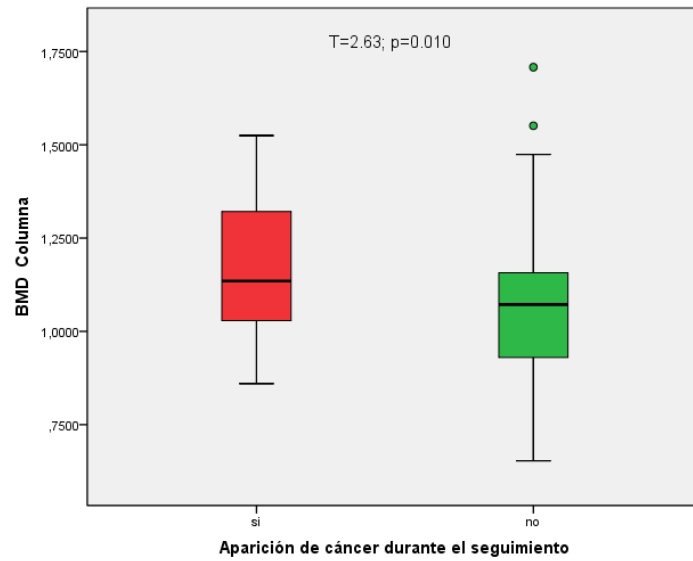


Figura 72

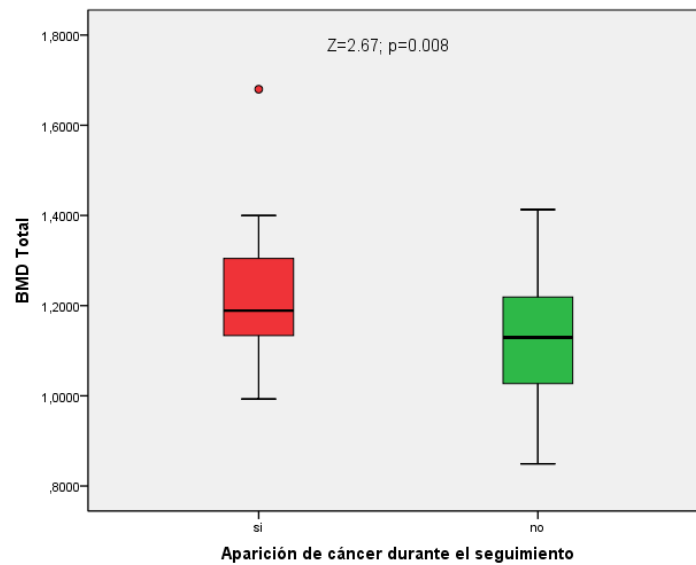


Figura 73

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

#### 4.2.5. Análisis de citoquinas proinflamatorias.

Al analizar qué ocurre en relación con las principales citoquinas inflamatorias, en los pacientes que desarrollan cáncer durante el seguimiento no encontramos asociación entre el desarrollo de una nueva neoplasia y TNF- $\alpha$  o IL-8. En cambio, los pacientes que desarrollaron neoplasias tenían niveles de IL-6 más elevados ( $Z=2.12$ ;  $p=0.034$ ).

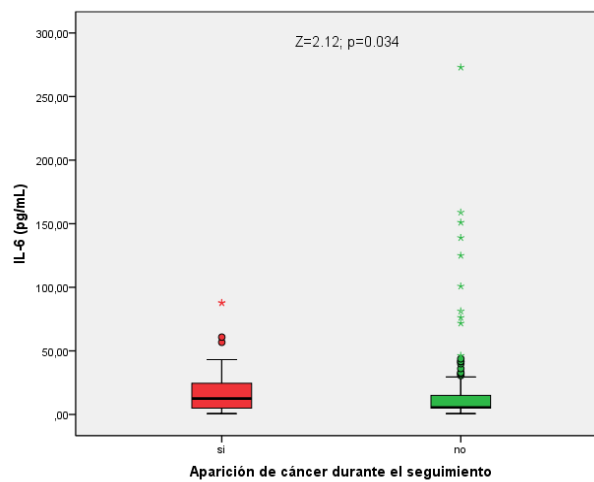


Figura 74

En los cirróticos con cáncer existió una tendencia a tener niveles más bajos de TNF- $\alpha$  ( $Z=1,83$ ;  $p=0,068$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

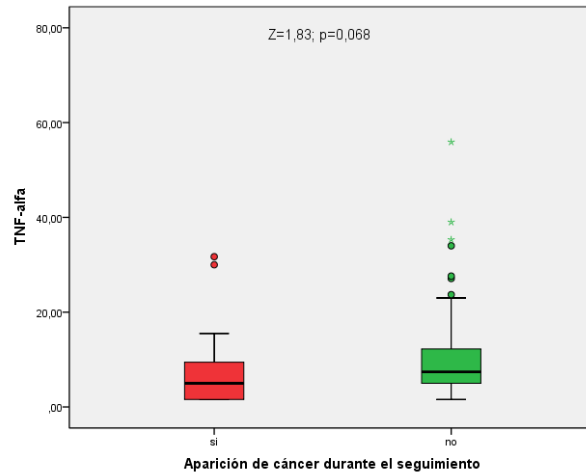


Figura 75

Al evaluar los niveles de MDA (como expresión de productos de peroxidación lipídica) encontramos que estaban más disminuidos en los pacientes que desarrollaron cáncer durante el seguimiento ( $Z=2.05$ ;  $p=0.041$ ).

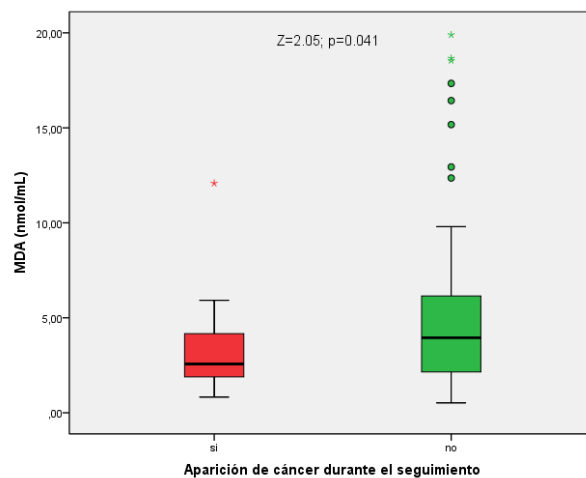


Figura 76

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

A modo de resumen, de los 408 pacientes incluidos el 21.3% (87 pacientes) presentaba neoplasia. Los pacientes con neoplasia presentaban una PCR más elevada, mayor masa ósea (especialmente a nivel de columna, cadera y L2-L4) y menores niveles de colesterol total y de linfocitos totales. No hubo relación entre la presencia de neoplasia y la presencia de cirrosis hepática ni tampoco observamos relación entre la ingesta etílica (duración y cuantía) y el diagnóstico de neoplasia.

Setenta y tres pacientes (18%) desarrollaron la neoplasia a lo largo del estudio. Los pacientes con neoplasia de nueva aparición tenían mayor edad, presentaban una mejor función hepática, tenían valores de homocisteína más elevados y mayor masa ósea.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



### 4.3. Factores que condicionan la aparición del cáncer.

#### 4.3.1. Global de la muestra.

##### 4.3.1.1. Edad y sexo.

Clasificando la edad según mediana observamos que los pacientes de mayor edad desarrollan el cáncer antes (Log Rank=20.74;  $p<0,001$ ; Breslow=23.14;  $p<0,001$ ). No hay diferencias en el sexo.

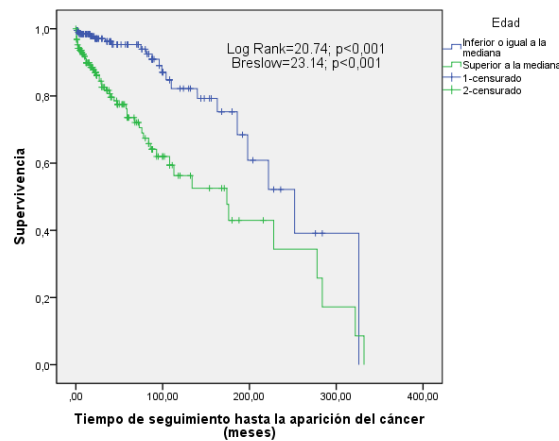


Figura 77

##### 4.3.1.2. Cuantía y duración de la ingesta etílica.

No hubo relación con la cuantía de ingesta etílica, en cambio, el tiempo de consumo sí fue mayor en los pacientes que desarrollaban cáncer durante el seguimiento (Log Rank=5.59;  $p=0,018$ ; Breslow=3.37;  $p=0,066$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

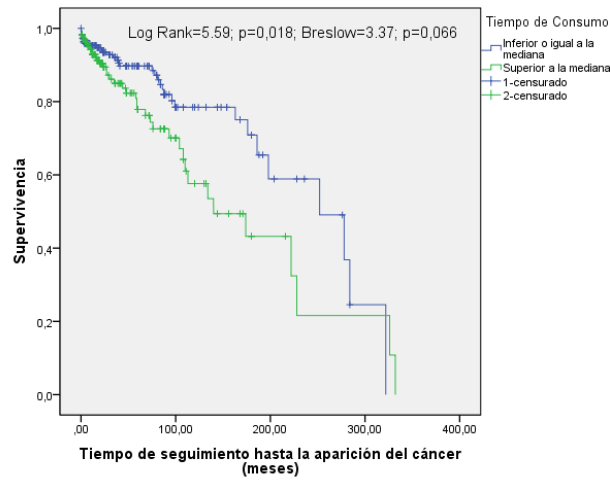


Figura 78

#### 4.3.1.3. Tabaquismo.

No encontramos relación entre el hábito tabáquico y la aparición de neoplasias.

#### 4.3.1.4. Comorbilidad.

-Diabetes: La presencia de diabetes mellitus no se relacionó con la aparición de una neoplasia.

-HTA: La hipertensión arterial no se relacionó con la aparición de una neoplasia.

-Dislipemia: La dislipemia no se relacionó con la incidencia de neoplasias.

#### 4.3.1.5. Función hepática.

La presencia de cirrosis no se asoció con el tiempo de aparición de la neoplasia. Tampoco el desarrollo de síndrome de abstinencia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Ni la presencia de ascitis ni la de encefalopatía se relacionaron con el tiempo de aparición de la neoplasia.

- Función hepática.

Al evaluar albúmina y bilirrubina no hay relación con el tiempo de aparición de la neoplasia. En cambio, se observó una tendencia a que los valores bajos de protrombina se relacionen con la aparición del cáncer (Log Rank=3.13, p=0.077; Breslow=1.85, NS).

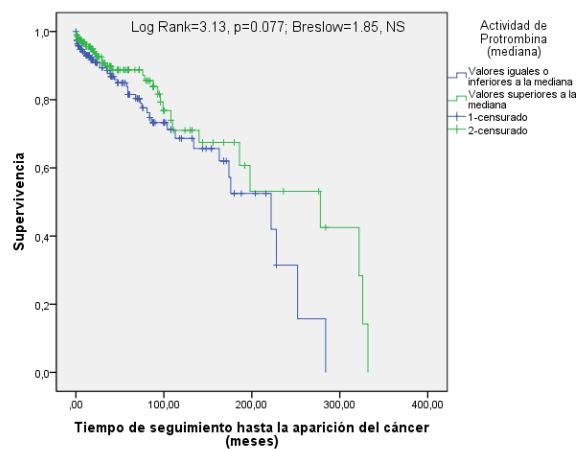


Figura 79

Los pacientes con índices de Child-Pugh más bajos (B y A) desarrollan antes la neoplasia que los pacientes con peor función hepática (Child-Pugh C), (Log Rank=7.69; p=0.019, Breslow=5.44; p=0.066).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

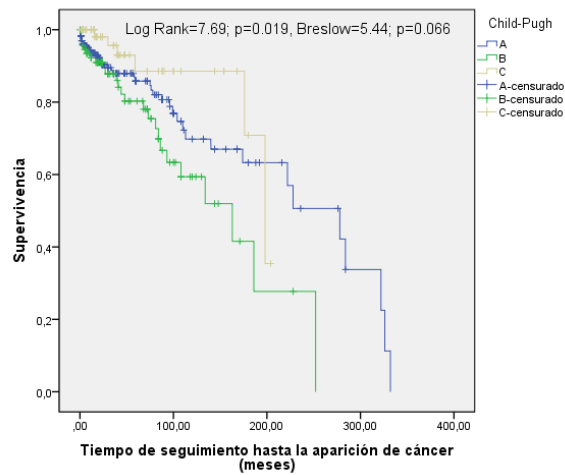


Figura 80

Este resultado aparentemente paradójico de que el estadio C de Child “protege” del desarrollo de una nueva neoplasia se demuestra que es erróneo al acotar el tiempo de seguimiento. Si restringimos el tiempo de seguimiento a 100 meses se objetiva que los pacientes con peor función hepática fallecen antes. Por lo tanto, este resultado obedece en realidad a que a los pacientes del grupo C de Child mueren antes y no les da tiempo de desarrollar un cáncer.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

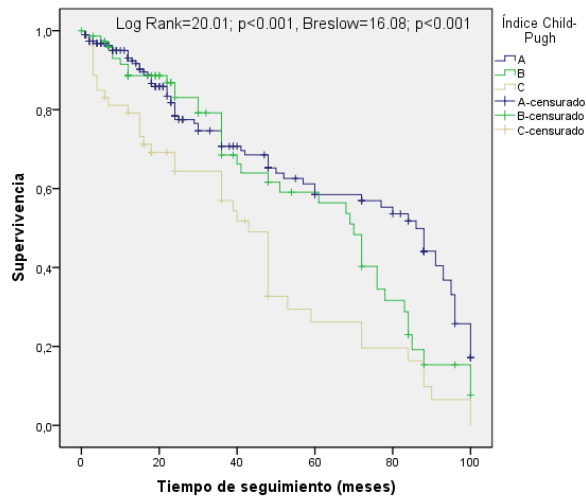


Figura 81

#### 4.3.1.6. Abstinencia.

El hecho de dejar de beber no se asoció a diferencias en el tiempo de aparición de la neoplasia.

#### 4.3.1.7. Relación con composición corporal total (masa ósea, masa magra y masa grasa).

En general, el hecho de tener mayor masa ósea se relacionó con una aparición precoz del cáncer. Este hallazgo se demuestra al analizar qué ocurre con la masa ósea en los diferentes compartimentos analizados:

-BMD – L2: Log Rank=5.74; p=0.017, Breslow=7.61; p=0.006.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

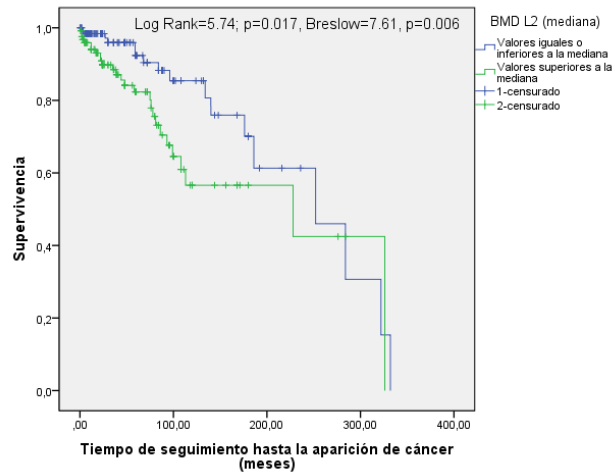


Figura 82

-T-Score – L2: Log Rank=2.84; p=0.092, Breslow=8.69; p=0.003.

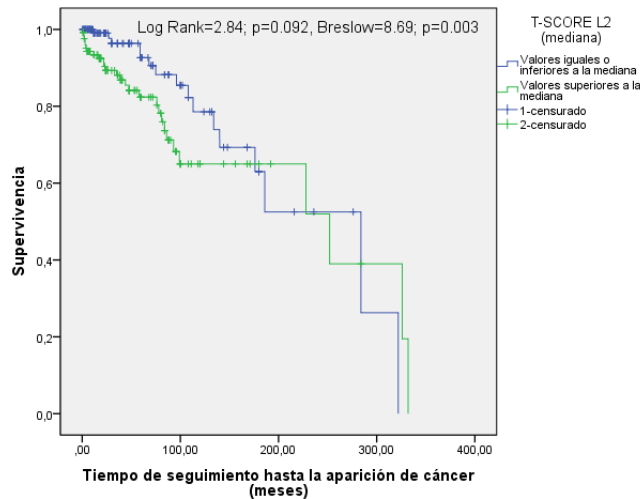


Figura 83

-BMD – L2-L4: Log Rank=3.89; p=0.049, Breslow=5.62; p=0.018.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

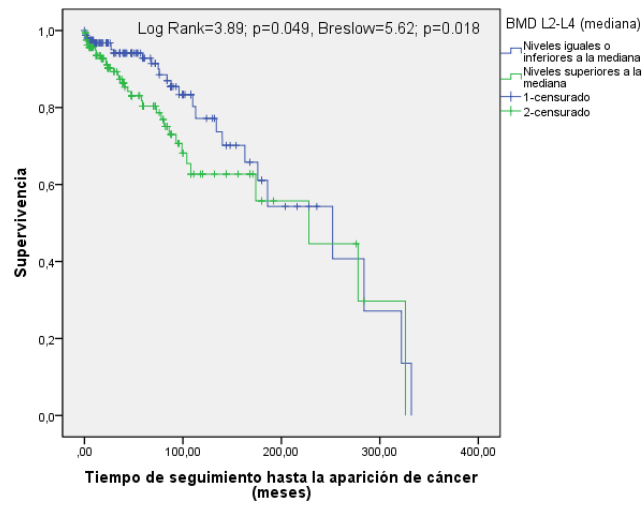


Figura 84

-T-score – L2-L4: Log Rank=5.73; p=0.017, Breslow=6.37; p=0.012.

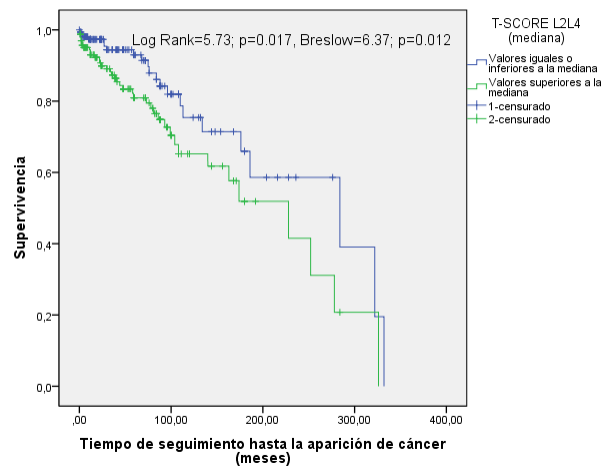


Figura 85

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

-BMD en brazos: Log Rank=6.04; p=0.014, Breslow=5.50; p=0.019.

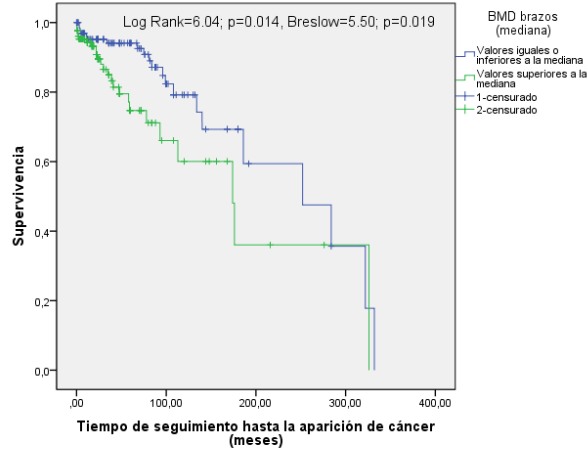


Figura 86

- BMD en piernas: Log Rank=1.91; p=0.17, Breslow=4.30; p=0.038.

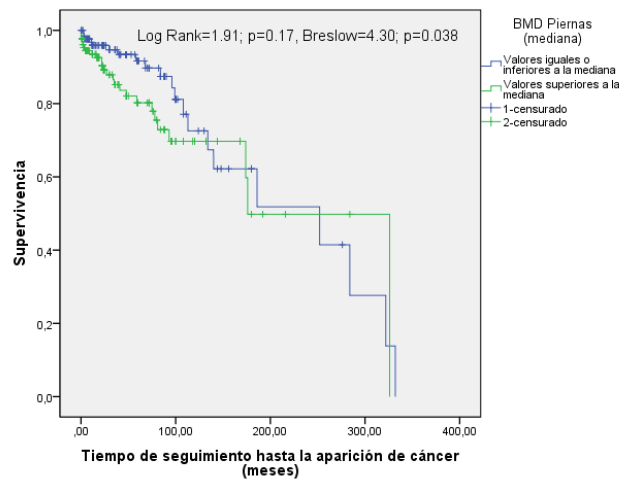


Figura 87

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



- BMD columna (total): Log Rank=2.85; p=0.092, Breslow= 6.81; p=0.009.

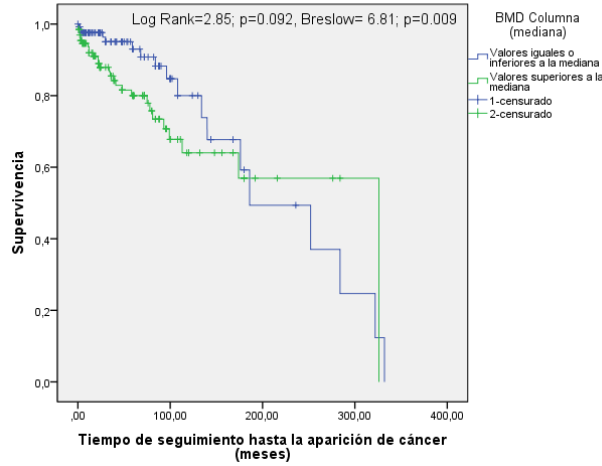


Figura 88

-BMD total: Log Rank= 4.48; p=0.034, Breslow= 4.98, p=0.026.

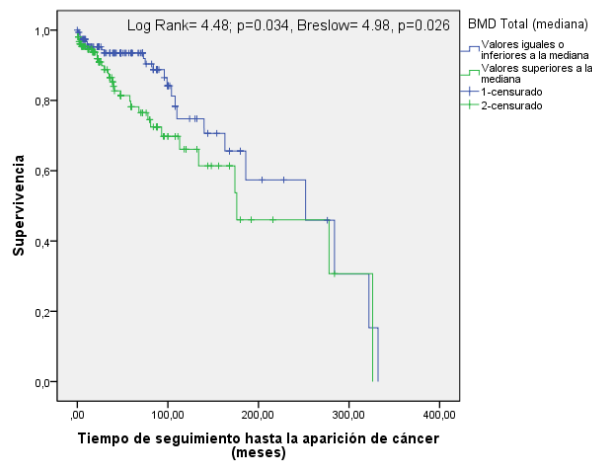


Figura 89

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

No se encontró asociación con masa magra ni con masa grasa y la incidencia de neoplasia.

#### 4.3.1.8. Parámetros analíticos.

Los niveles de colesterol por debajo de la mediana se relacionan con la aparición del cáncer (Log Rank=6.84; p=0.009; Breslow=7.25; p=0,007). No se observó relación con triglicéridos, ni colesterol LDL o colesterol HDL.

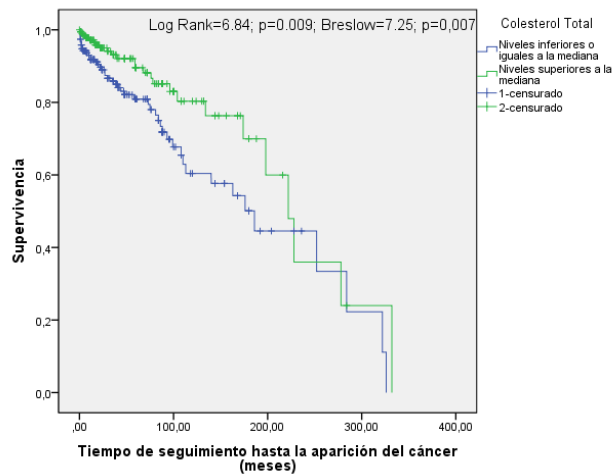


Figura 90

Se observó que los niveles de sideremia por debajo de la mediana se relacionen con un desarrollo de cáncer más precoz (Log Rank=0.91; p=0.34; Breslow=4.17; p=0,041). No se observó relación con los niveles de ferritina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

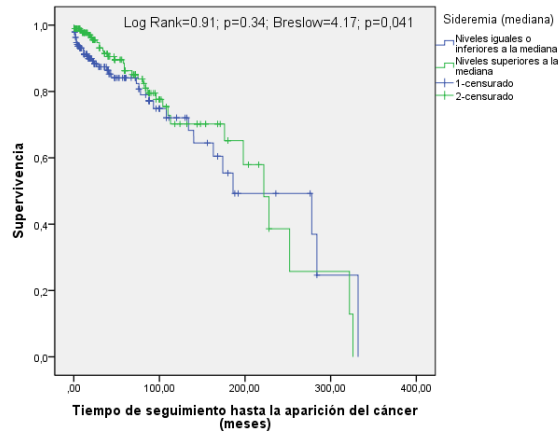


Figura 91

Los niveles de PCR se relacionan de forma significativa con un desarrollo más precoz de neoplasia (Log Rank=12.15;  $p < 0.001$ , Breslow=8.43;  $p = 0.004$ ).

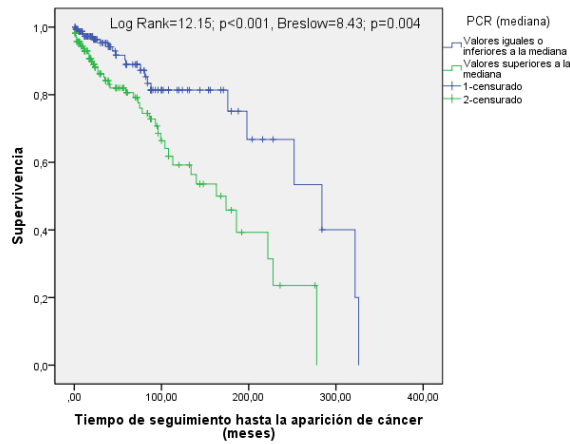


Figura 92

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Los valores de IGF-1 por debajo de la mediana se relacionan con la aparición precoz de la neoplasia (Log Rank=5.39;  $p=0.020$ , Breslow= 1.50;  $p=0.22$ ).

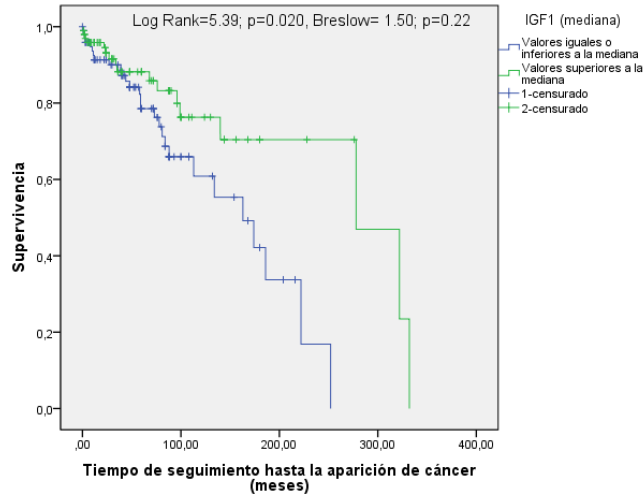


Figura 93

Un hallazgo similar ocurre al analizar qué ocurre con el índice IGF-1/IFBP3: los pacientes que tienen valores del índice iguales o inferiores a la mediana desarrollan más precozmente el cáncer (Log Rank=5.87;  $p=0.015$ , Breslow= 5.25;  $p=0.022$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

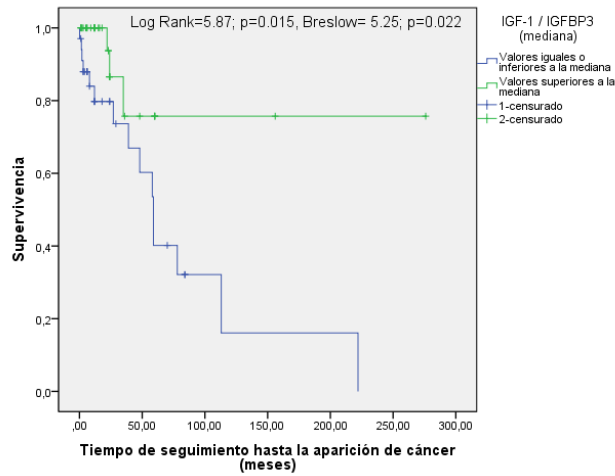


Figura 94

4.3.1.9. Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.

- **IL-6:** Los pacientes con valores de IL6 superiores a la mediana desarrollaban cáncer de forma más precoz (Log Rank=10.16; p=0.001, Breslow= 7.85; p=0.005).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

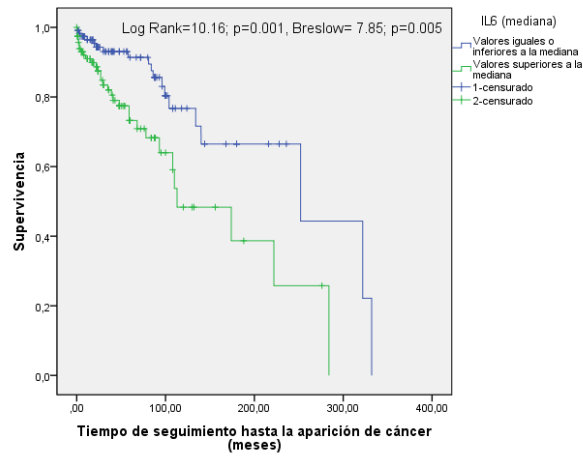


Figura 95

- **IL-8:** Los pacientes con valores de IL8 superiores a la mediana tendían a desarrollar cáncer de forma más precoz (Log Rank=3.70; p=0.054, Breslow=1.73; p=0.19).

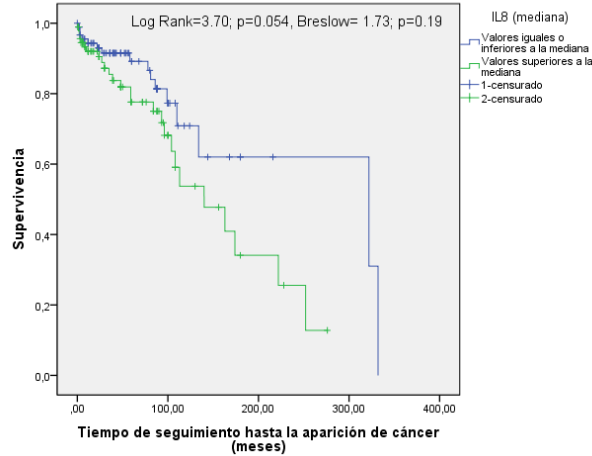


Figura 96

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- **TNF- $\alpha$ :** Los pacientes con valores de TNF- $\alpha$  inferiores a la mediana tendían a desarrollar cáncer de forma más precoz (Log Rank=2.61; p=0.11, Breslow= 3.63; p=0.057).

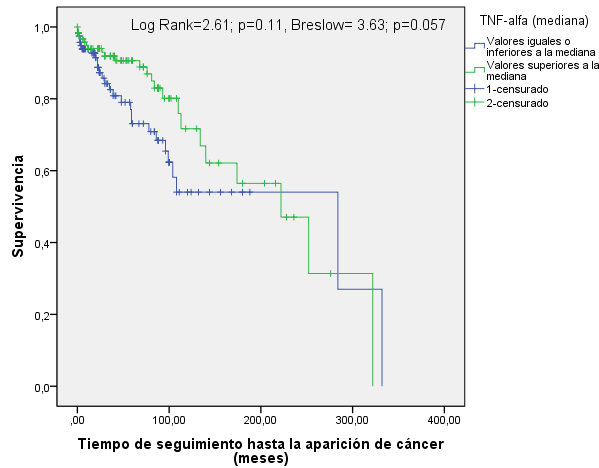


Figura 97

No se encontró relación con MDA y la aparición del cáncer.

#### 4.3.1.10. Análisis multivariante.

Al hacer un análisis multivariante incluyendo edad, tiempo de consumo y función hepática encontramos que la única variable relacionada de forma independiente con la aparición del cáncer es la edad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Edad	17.59	0.000	3.03 (1.81-5.09)

**Variables que no están en la ecuación<sup>a</sup>**

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 ChildPugh	,092	1	,761
NTiempoC	1,308	1	,253

Tabla 25

Al introducir al análisis multivariante anterior la variable colesterol total encontramos que las variables relacionadas de forma independiente con la aparición del cáncer son la edad y el colesterol.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Edad	19.64	0.000	3.32 (1.95-5.64)
*Colesterol total	8.66	0.003	0.47 (0.29-0.78)

\*Niveles por encima de la mediana de colesterol son protectores.

**Variables que no están en la ecuación<sup>a,b</sup>**

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 ChildPugh	,186	1	,666
NTiempoC	,905	1	,341
NColTota	9,063	1	,003
Paso 2 ChildPugh	1,505	1	,220
NTiempoC	1,837	1	,175

Tabla 26

Al introducir otros parámetros analíticos como la PCR, objetivamos que la PCR desplaza al colesterol aunque el colesterol sigue seleccionándose en tercer lugar.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Edad	22.51	0.000	4.16 (2.31-7.49)
PCR	11.12	0.001	2.61 (1.49-4.60)
Colesterol	4.77	0.029	0.55 (0.32-0.94)

\*Niveles por encima de la mediana de colesterol son protectores.

**Variables que no están en la ecuación<sup>a,b,c</sup>**

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 ChildPugh	,092	1	,762
NTiempoC	3,325	1	,068
NCoITota	4,456	1	,035
NPCR	11,500	1	,001
Paso 2 ChildPugh	,224	1	,636
NTiempoC	1,401	1	,236
NCoITota	4,903	1	,027
Paso 3 ChildPugh	,000	1	,990
NTiempoC	1,502	1	,220

Tabla 27

Al introducir masa ósea a todos los parámetros anteriores la edad continúa siendo la variable seleccionada en primer lugar seguida de la masa ósea a nivel de L2 y del colesterol total.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Edad	13.86	0.000	4.83 (2.11-11.05)
BMD L2	6.67	0.010	2.52 (1.25-5.07)
Colesterol	5.65	0.017	0.41 (0.20-0.85)

\*Niveles por encima de la mediana de colesterol son protectores.

**Variables que no están en la ecuación<sup>a,b,c</sup>**

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	ChildPugh	,022	1	,882
	NTiempoC	4,083	1	,043
	NCoITota	4,598	1	,032
	NPCR	3,927	1	,048
	NBMDL2	5,614	1	,018
Paso 2	ChildPugh	,201	1	,654
	NTiempoC	2,617	1	,106
	NCoITota	5,997	1	,014
	NPCR	2,575	1	,109
Paso 3	ChildPugh	,124	1	,725
	NTiempoC	2,551	1	,110
	NPCR	1,720	1	,190

Tabla 28

Al añadir IL-6 al análisis multivariante anterior encontramos que las únicas variables relacionadas de forma independiente con la aparición de cáncer son masa ósea a nivel de L2 que desplaza a la edad, seleccionada en segundo lugar.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
BMD L2	7.74	0.005	3.65 (1.47-9.10)
Edad	6.61	0.010	3.40 (1.34-8.65)

**Variables que no están en la ecuación<sup>a,b</sup>**

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	ChildPugh	,407	1	,524
	NEdad	7,379	1	,007
	NTiempoC	2,437	1	,119
	NColTota	4,370	1	,037
	NPCR	,599	1	,439
	NIL6	1,677	1	,195
	NIL8	,988	1	,320
Paso 2	ChildPugh	,701	1	,402
	NTiempoC	,971	1	,325
	NColTota	1,683	1	,195
	NPCR	,230	1	,632
	NIL6	,801	1	,371
	NIL8	1,188	1	,276

Tabla 29

Por lo tanto, los factores que se relacionan con la incidencia de cáncer (análisis univariante) son edad, mayor tiempo de consumo, mejor función hepática, niveles de colesterol por debajo de la mediana, sideremia por debajo de la mediana y masa ósea por encima de la mediana a nivel de L2, L2-L4, T-Score L2-L4 y BMD a nivel de piernas, columna y total. Además, la IL-6 por encima de la mediana y la IL-8 por encima de la mediana se asociaban a desarrollo más precoz de una neoplasia. Igualmente valores de IGF-1 por debajo de la mediana y valores del índice IGF-1/IGFBP3 por debajo de la mediana se asociaban a mayor incidencia de neoplasia.

En el análisis multivariante (regresión de COX) destaca que la masa ósea por encima de la mediana es un factor independiente asociado a la aparición de nueva neoplasia, detrás de la edad y por delante de los niveles de colesterol por debajo de la mediana. Por lo tanto, la masa ósea, una edad avanzada y el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

colesterol bajo se asocian a la aparición de nueva neoplasia y no la función hepática ni la cuantía de ingesta etílica.

#### 4.3.2. Pacientes cirróticos.

##### 4.3.2.1. Edad y sexo.

Clasificando la edad según mediana observamos que los pacientes de mayor edad desarrollan el cáncer antes (Log Rank=17.55;  $p<0,001$ ; Breslow=18.83;  $p<0,001$ ).

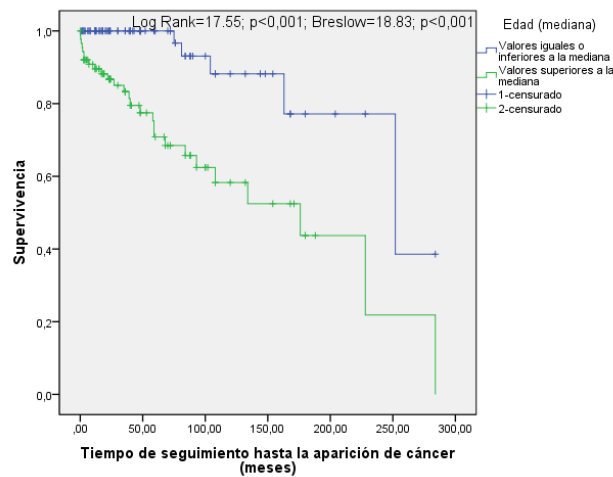


Figura 98

Los varones desarrollaban neoplasia más precozmente que las mujeres (Log Rank= 4.82;  $p=0.028$ , Breslow= 3.67;  $p=0.055$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

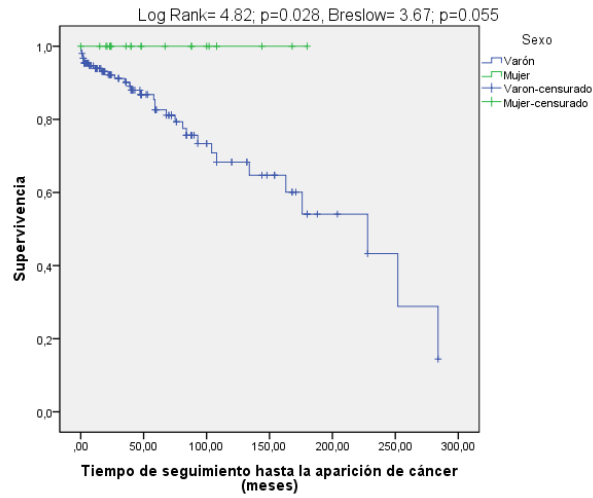


Figura 99

4.3.2.2. Cuantía y duración de la ingesta etílica.

No hubo relación con la cuantía de ingesta etílica, en cambio, el tiempo de consumo sí fue mayor en los pacientes que desarrollaban cáncer durante el seguimiento (Log Rank=5.35; p=0,021; Breslow=1.32; p=0,251).

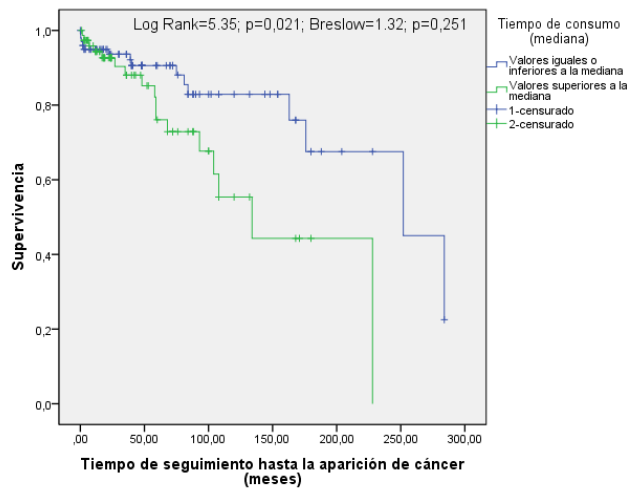


Figura 100

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

4.3.2.3. Tabaquismo.

No encontramos relación entre el hábito tabáquico y la aparición de neoplasias.

4.3.2.4. Comorbilidad.

- **Hipertensión arterial:** Los pacientes cirróticos con diagnóstico de hipertensión arterial desarrollaron neoplasias más precozmente (Log Rank=3.83; p=0.050, Breslow= 5.74; p=0.017).

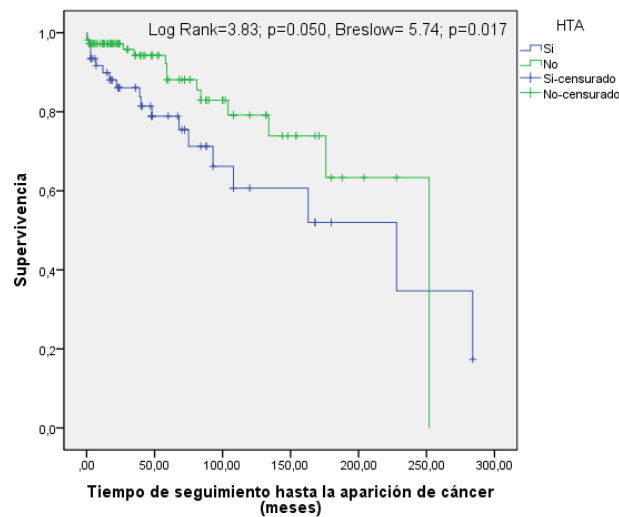


Figura 101

- **Dislipemia:** no se encontró asociación entre la presencia de dislipemia y la aparición precoz de la neoplasia.
- **Diabetes Mellitus:** no se encontró asociación entre la presencia de diabetes mellitus y la aparición precoz de la neoplasia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

#### 4.3.2.5. Función hepática.

El desarrollo de síndrome de abstinencia no se relacionó con mayor incidencia de neoplasia.

Ni la presencia de ascitis ni la de encefalopatía se relacionaron con el tiempo de aparición de la neoplasia.

Los pacientes con índices de Child-Pugh más bajos (B y A) desarrollan antes la neoplasia que los pacientes con peor función hepática (Child-Pugh C), (Log Rank=7.20; p=0.027, Breslow=7.25; p=0.027).

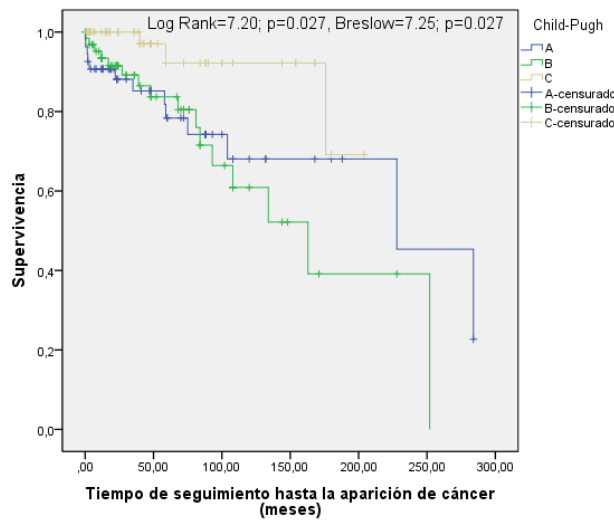


Figura 102 Los pacientes con índices de Child-Pugh más bajos (B y A) desarrollan antes la neoplasia que los pacientes con peor función hepática (Child-Pugh C)

#### 4.3.2.6. Abstinencia.

El hecho de dejar de beber no se asoció a diferencias en el tiempo de aparición de la neoplasia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.3.2.7. Relación con composición corporal total (masa ósea, masa magra y masa grasa).

En general, el hecho de tener mayor masa ósea se relacionó con una aparición precoz del cáncer. Este hallazgo se demuestra al analizar qué ocurre con la masa ósea en los diferentes compartimentos analizados:

-BMD – L2: Log Rank=2.42; p=0.120, Breslow=6.10; p=0.013.

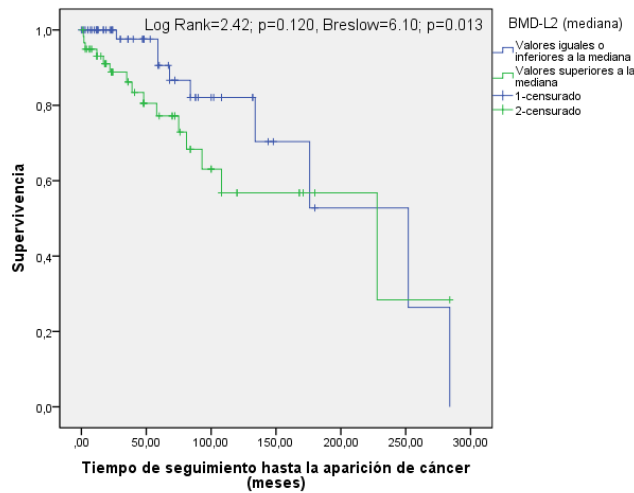


Figura 103

-T score – L2: Log Rank=2.08; p=0.149, Breslow=5.61; p=0.018.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



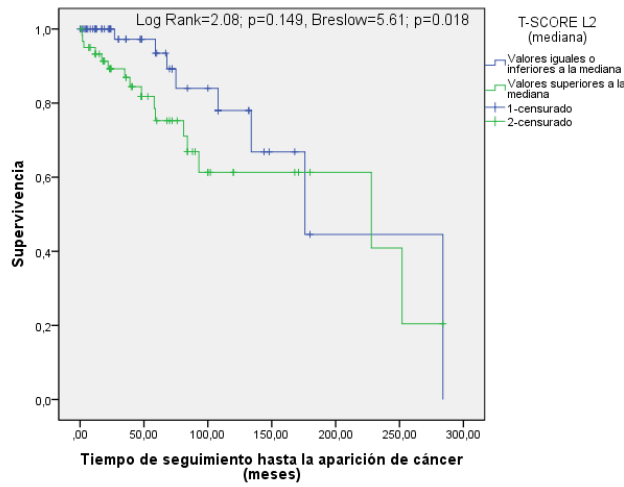


Figura 104

- BMD – L2-L4: Log Rank=3.06; p=0.080, Breslow=7.55; p=0.006.

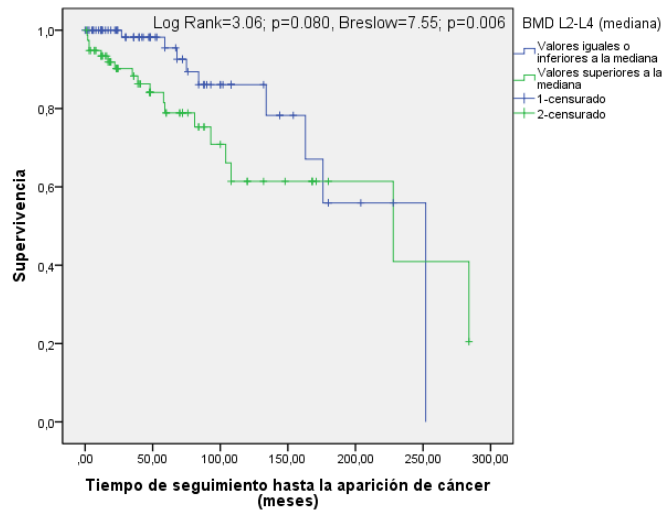


Figura 105

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

- T-score – L2-L4: Log Rank=4.65; p=0.031, Breslow=7.35; p=0.007.

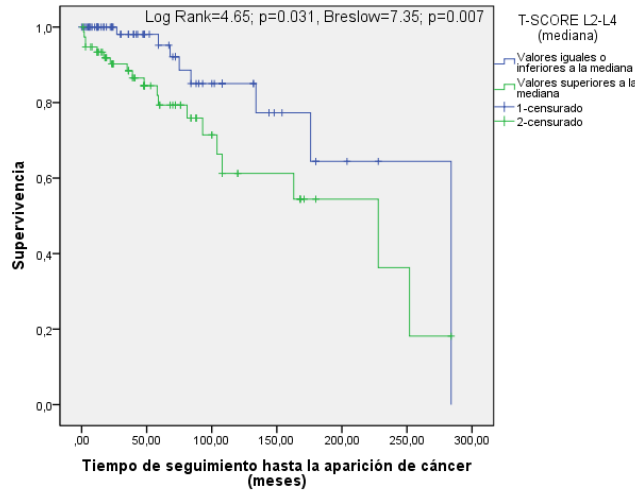


Figura 106

- Brazos: Log Rank=9.74; p=0.002, Breslow=9.63; p=0.002.

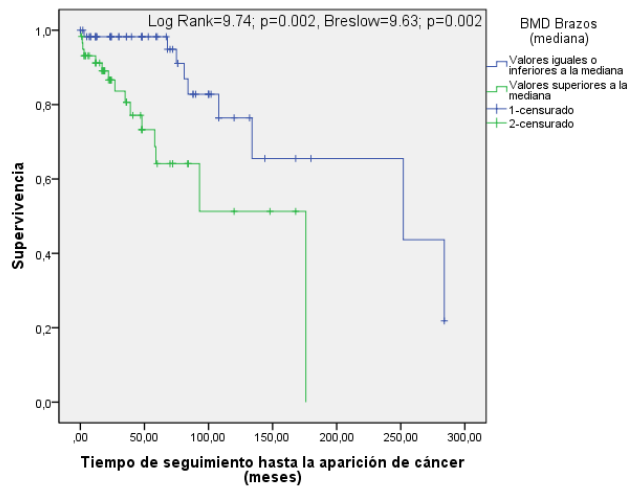


Figura 107

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Piernas: Log Rank=2.40; p=0.121, Breslow=5.29; p=0.021.

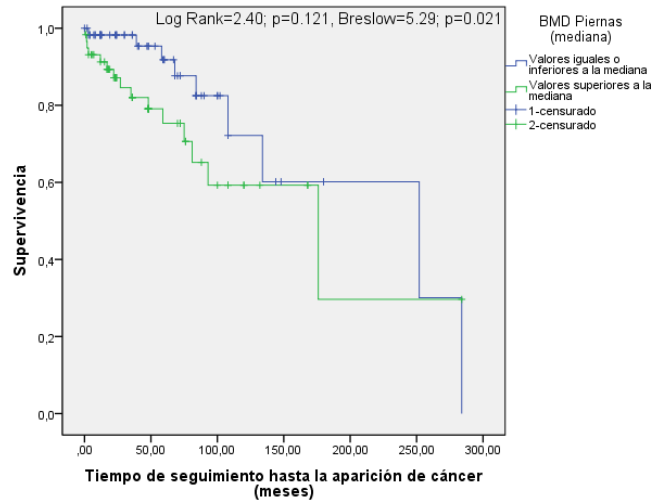


Figura 108

- BMD en Columna: Log Rank=2.42; p=0.120, Breslow=8.16; p=0.004.

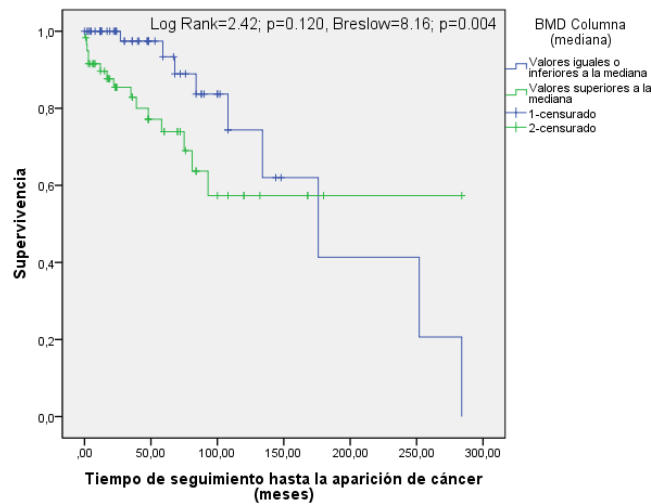


Figura 109

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- BMD Total: Log Rank=9.29; p=0.002, Breslow=11.73; p=0.001.

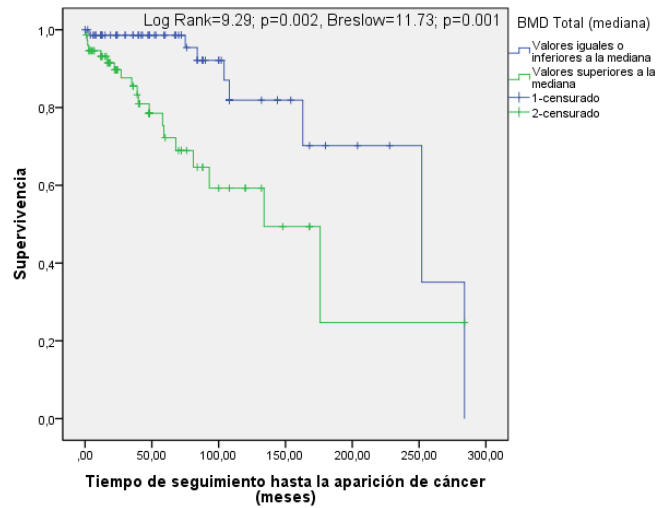


Figura 110

No se encontró asociación con masa magra ni con masa grasa.

#### 4.3.2.8. Parámetros analíticos.

No se observó relación con colesterol, triglicéridos, ni colesterol LDL o colesterol HDL.

Se observó que los niveles de sideremia por debajo de la mediana se relacionen con un desarrollo de cáncer más precoz (Log Rank=3.025; p=0.082; Breslow=6.05; p=0,014). No se observó relación con los niveles de ferritina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

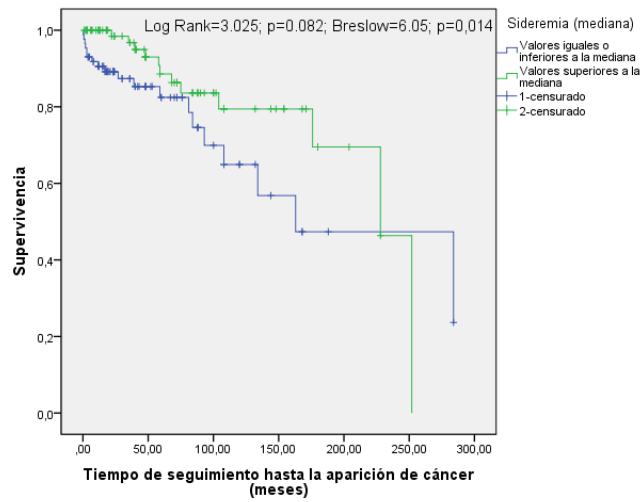


Figura 111 Sideremia

Los niveles de PCR se relacionan de forma significativa con un desarrollo más precoz de neoplasia (Log Rank=15.57;  $p < 0.001$ , Breslow=12.72;  $p < 0.001$ ).

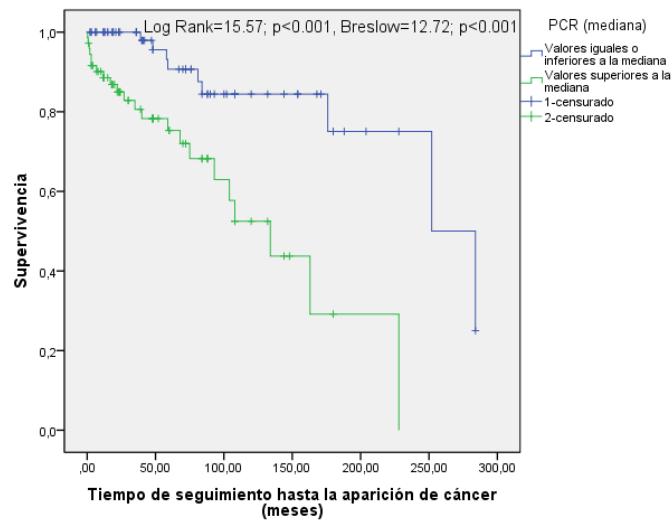


Figura 112 PCR

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Ni los valores de homocisteína, IGF-1 ni el índice IGF-1/IGFBP3 se relacionaron con la aparición precoz de la neoplasia.

4.3.2.9. Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.

- **IL-6:** Los pacientes con valores de IL6 superiores a la mediana desarrollaban cáncer de forma más precoz (Log Rank=3.89; p=0.049, Breslow= 5.63; p=0.018).

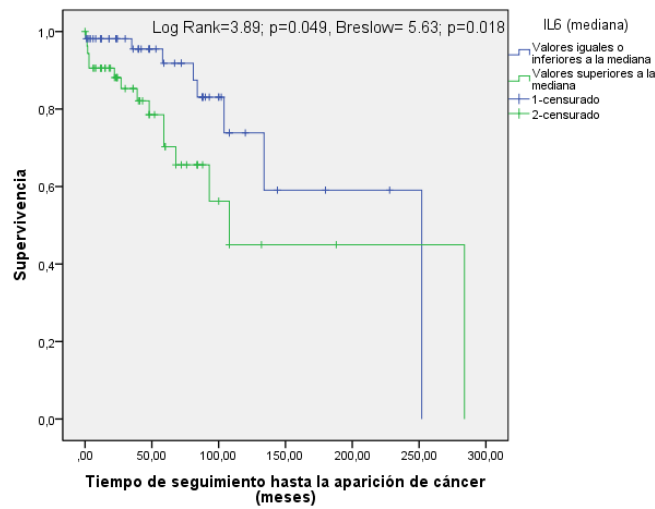


Figura 113 IL-6

No se encontró asociación con IL-8 o TNF- $\alpha$  y la aparición precoz del cáncer.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2295989	Código de verificación: JdN9kmCH
Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.3.2.10. Análisis multivariante.

Al hacer un análisis multivariante incluyendo edad, tiempo de consumo y función hepática encontramos que la única variable relacionada de forma independiente con la aparición del cáncer es la edad.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Edad	18.99	0.000	6.42 (2.47-16.70)

VARIABLES QUE NO ESTÁN EN LA ECUACIÓN<sup>a</sup>

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Child-Pugh	1,763	1	,184
Tiempo Consumo	,552	1	,457

Tabla 30

Al introducir parámetros analíticos como la PCR se objetiva que las variables relacionadas de forma independiente con la aparición del cáncer son la edad y la PCR.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Edad	13.42	0.000	6.01 (2.30-15.69)
PCR	12.64	0.000	2.61 (2.03-11.49)

VARIABLES QUE NO ESTÁN EN LA ECUACIÓN<sup>a,b</sup>

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 ChildPugh	,474	1	,491
NTiempoC	2,462	1	,117
NPCR	15,163	1	,000
Paso 2 ChildPugh	,980	1	,322
NTiempoC	,000	1	,996

Tabla 31

Al introducir masa ósea a todos los parámetros anteriores la edad continúa siendo la variable seleccionada en primer lugar seguida de la PCR.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Edad	12.62	0.000	5.89 (2.21-15.67)
PCR	10.31	0.001	5.52 (1.95-15.65)

Variables que no están en la ecuación<sup>a,b</sup>

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 ChildPugh	2,293	1	,130
NTiempoC	2,617	1	,106
NPCR	12,715	1	,000
NTotalBM	7,560	1	,006
Paso 2 ChildPugh	3,486	1	,062
NTiempoC	,150	1	,698
NTotalBM	3,781	1	,052

Tabla 32

Al introducir IL-6 a todos los parámetros anteriores la masa ósea total es la variable seleccionada en primer lugar, seguida de la edad y de la función hepática siendo el Child C “protector” para el desarrollo precoz de neoplasias.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
BMD total	8.18	0.004	5.29 (1.69-16.59)
Edad	4.63	0.032	5.29 (1.69-16.59)
Child C	4.52	0.033	0.46 (0.23-0.94)

Tabla 33 El estadio C del índice de Child-Pugh es protector



### 4.3.3. Pacientes no cirróticos.

#### 4.3.3.1. Edad y sexo.

Clasificando la edad según mediana observamos que los pacientes de mayor edad desarrollan el cáncer antes (Log Rank=6.46; p=0,011; Breslow=5.98; p=0,014).

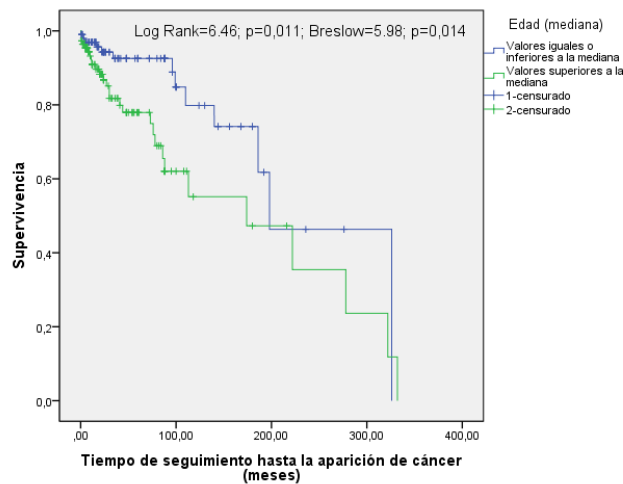


Figura 114 Los pacientes de mayor edad desarrollan el cáncer antes

No se encontró relación con el sexo.

#### 4.3.3.2. Cuantía y duración de la ingesta etílica.

No hubo relación con la cuantía de ingesta etílica ni con la duración del consumo de alcohol y el desarrollo precoz de neoplasia.

#### 4.3.3.3. Tabaquismo.

No encontramos relación entre el hábito tabáquico y la aparición de neoplasias.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.3.3.4. Comorbilidad.

- **Hipertensión arterial:** no se encontró asociación entre la presencia de hipertensión arterial y la aparición precoz de la neoplasia.
- **Dislipemia:** no se encontró asociación entre la presencia de dislipemia y el desarrollo precoz de la neoplasia.
- **Diabetes Mellitus:** no se encontró asociación entre la presencia de diabetes mellitus y la aparición precoz de la neoplasia.

4.3.3.5. Función hepática.

El desarrollo de síndrome de abstinencia no se relacionó con la aparición de neoplasia. No se encontró asociación con la actividad de protrombina ni con la bilirrubina total, en cambio, valores de albúmina por debajo de la mediana se relacionaron con un desarrollo más precoz de la neoplasia (Log Rank= 7.68;  $p=0.006$ , Breslow=2.08;  $p=0.149$ ).

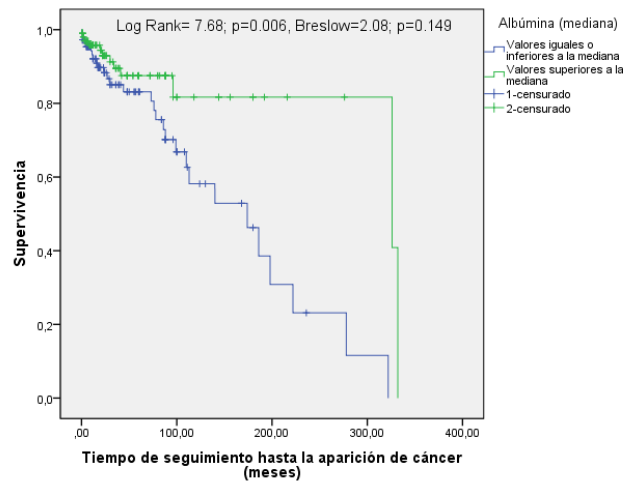


Figura 115

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.3.3.6. Abstinencia.

El hecho de dejar de beber no se asoció a diferencias en el tiempo de aparición de la neoplasia.

4.3.3.7. Relación con composición corporal total (masa ósea, masa magra y masa grasa).

En general, no se encontró asociación clara entre la masa ósea y la aparición precoz de neoplasia en pacientes no cirróticos, sólo se objetivó una tendencia a que niveles más altos de masa ósea se relacionaran con la aparición de neoplasia a nivel de BMD de L2 (Log Rank=3.31; p=0.069, Breslow=1.91; p=0.17) y a nivel de T-score de L2 (Log Rank=1.06; p=0.30, Breslow=3.64; p=0.056).

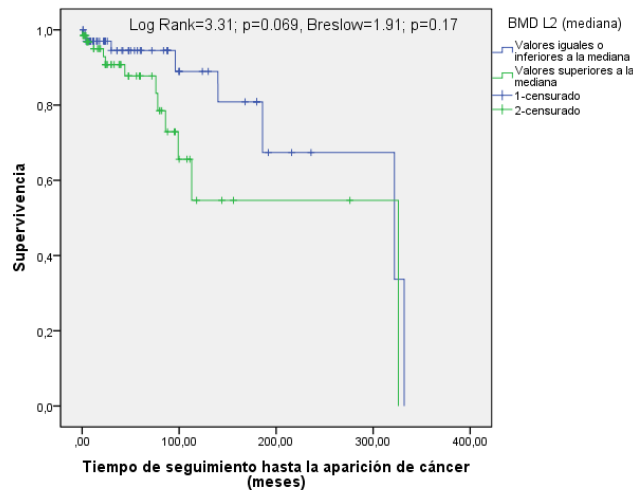


Figura 116

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

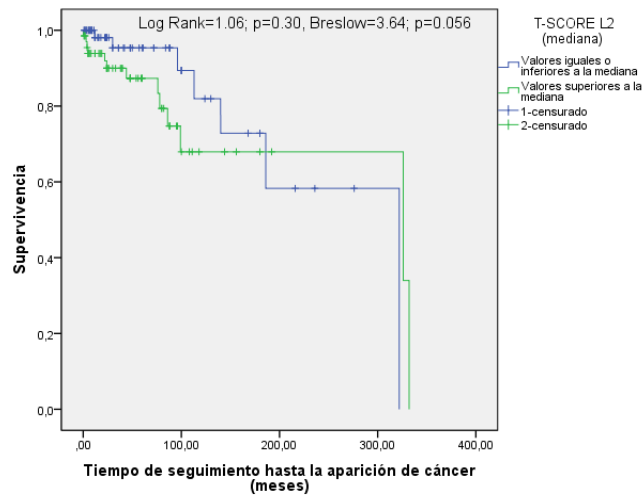


Figura 117

No se encontró asociación con masa magra o masa grasa y desarrollo de neoplasias.

#### 4.3.3.8. Parámetros analíticos.

Se observó que los valores de colesterol por debajo de la mediana tendían a relacionarse con la aparición más precoz de neoplasia (Log Rank= 3.09; p=0.079, Breslow= 1.34; p= 0.25). No se observó relación con colesterol, triglicéridos, ni colesterol LDL o colesterol HDL.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

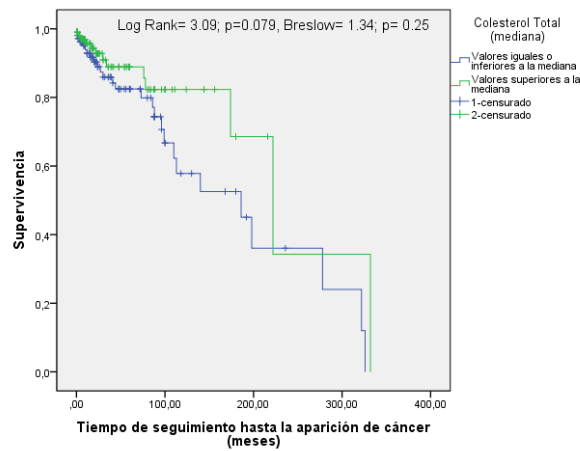


Figura 118

No se observó relación con los niveles de sideremia, de ferritina o de PCR. En cambio, valores de IGF-1 por debajo de la mediana se relacionaron con la aparición más precoz de neoplasia (Log Rank=8.65; p=0.003, Breslow=4.29; p=0.038). En cambio, no se encontró asociación al evaluar el índice IGF1/IGFBP3.

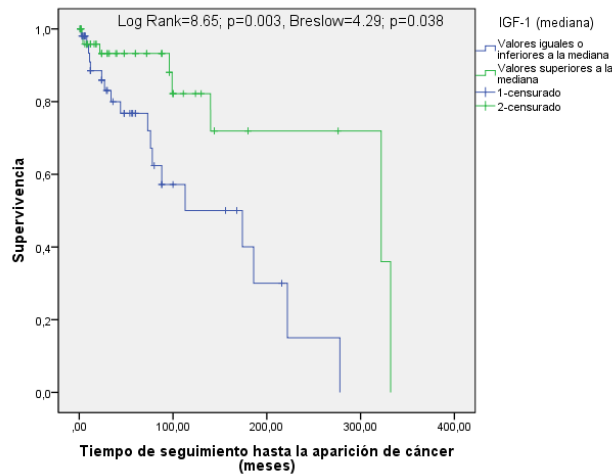


Figura 119

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.3.3.9. Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.

- **IL-6:** Los pacientes con valores de IL6 superiores a la mediana desarrollaban cáncer de forma más precoz (Log Rank=5.48; p=0.019, Breslow= 3.24; p=0.072).

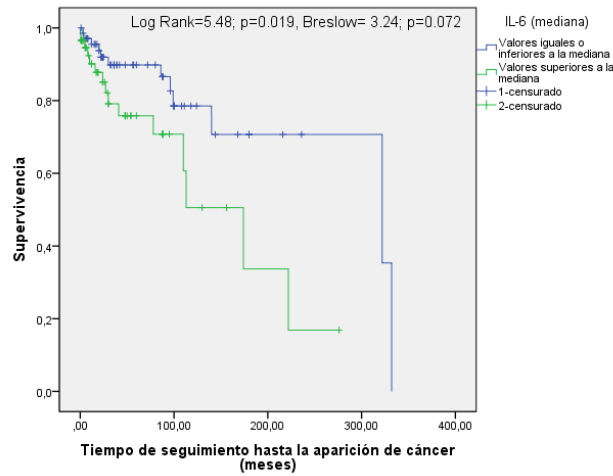


Figura 120

No se encontró asociación con la IL8 ni con el TNF- $\alpha$ .

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.3.3.10. Análisis multivariante.

Al hacer un análisis multivariante incluyendo edad y parámetros analíticos como colesterol total e IGF-1, la única variable relacionada de forma independiente con la aparición del cáncer es el IGF-1.

<u>Variable</u>	<u>Wald</u>	<u>p-value</u>	<u>Odds ratio (CI 95%)</u>
IGF-1(por encima de la mediana)	6.88	0.009	0.29 (0.11-0.73)

Tabla 34 Valores por encima de la mediana de IGF-1 son protectores

**Variables que no están en la ecuación\***

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 NEdad	,829	1	,363
NColTota	2,208	1	,137

Tabla 35

Al introducir la masa ósea a nivel de T-score L2 el resultado no se modifica.

Al introducir la IL-6 en el análisis multivariante anterior encontramos que la única variable que se relaciona de forma independiente con la aparición precoz de neoplasia es el colesterol total:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Colesterol total	3.94	0.047	0.30 (0.09-0.98)

\*Valores por encima de la mediana de colesterol total son protectores.

Variables que no están en la ecuación\*

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 NEdad	,725	1	,395
NIGF1	1,030	1	,310
NTSCOREL	1,594	1	,207
NIL6	1,824	1	,177

Tabla 36

#### 4.4. Análisis de supervivencia.

##### 4.4.1. Análisis del global de pacientes.

###### 4.4.1.1. Edad y sexo.

Al clasificar los pacientes según la mediana de edad no hubo diferencias significativas en la mortalidad.

No hubo diferencias en la mortalidad entre hombres y mujeres.

###### 4.4.1.2. Cantidad de ingesta etílica y tiempo de consumo.

La cantidad de alcohol diaria consumida no se relacionó con la mortalidad, en cambio, el tiempo de consumo de alcohol sí se relacionó de forma significativa con la mortalidad (Log Rank=2.59, NS; Breslow=4.40; p=0.036).



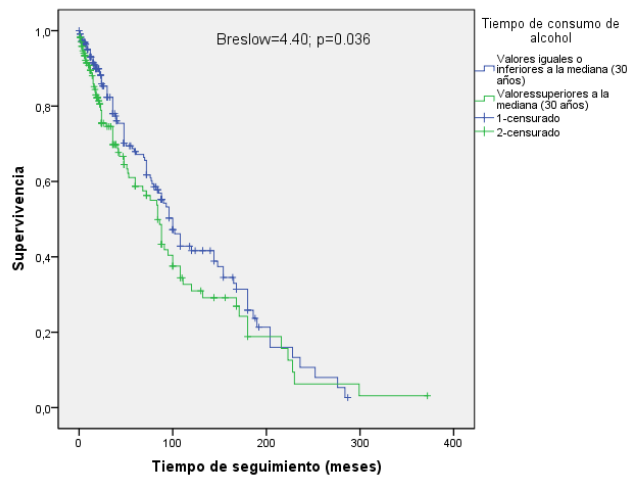


Figura 121

Sin embargo, al realizar un análisis de COX introduciendo edad y tiempo de consumo se objetiva que la variable que se relaciona con la mortalidad es la edad.

<u>Variable</u>	<u>Wald</u>	<u>p-value</u>	<u>Odds ratio (CI 95%)</u>
Edad	20.74	0.000	2.97 (1.86-4.75)

Tabla 37

#### 4.4.1.3. Tabaquismo.

El consumo de tabaco no se relacionó con mayor mortalidad.

#### 4.4.1.4. Comorbilidad.

Ni la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la dislipemia se relacionaron con mayor mortalidad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.4.1.5. Función hepática.

Los pacientes cirróticos tenían mayor mortalidad durante el período de seguimiento (Log Rank=5.55; p=0.019; Breslow=7.06; p=0.008).

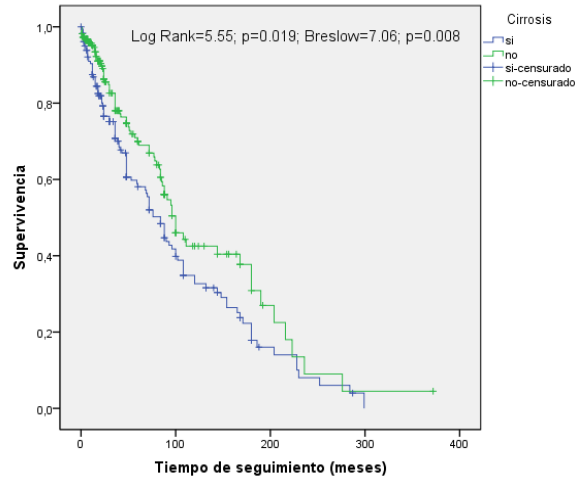


Figura 122

Los pacientes del grupo B y C del Child tenían una mayor mortalidad (Log Rank= 24.66; p<0.001; Breslow=19.38; p<0.001), y los pacientes con Child C fallecen antes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

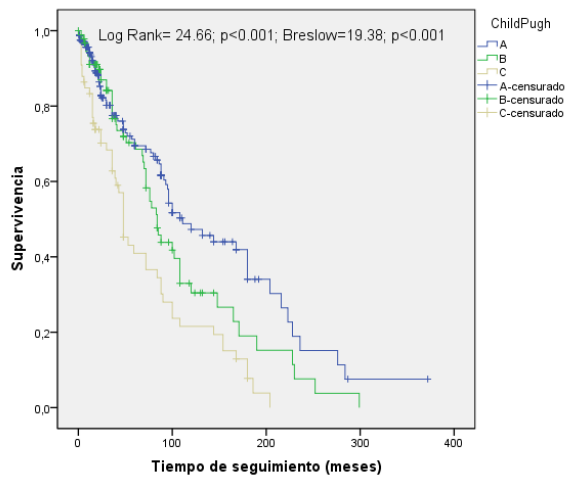


Figura 123

Child-Pugh	N° total	N° de eventos		
			N°	Porcentaje
A	241	83	158	65,6%
B	94	51	43	45,7%
C	66	51	15	22,7%
Global	401	185	216	53,9%

Tabla 38

#### 4.4.1.6. Neoplasias.

Considerando la totalidad de los pacientes con cáncer, incluyendo los diagnosticados antes de la inclusión en este estudio, encontramos que la presencia de neoplasia no se relaciona con la mortalidad.

#### 4.4.1.7. Abstinencia.

El hecho de continuar bebiendo se relaciona con mayor mortalidad (Log Rank=18.76; p<0.001; Breslow=25.21; p<0,001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

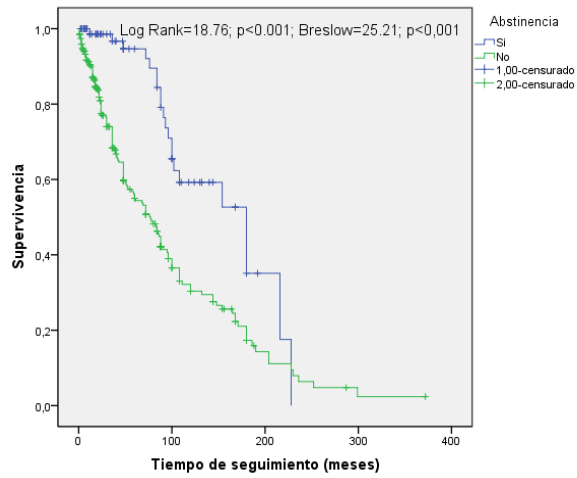


Figura 124

#### 4.4.1.8. Relación con composición corporal (masa ósea, masa magra y masa grasa).

No se encontró relación entre una menor masa ósea y mayor mortalidad. Tampoco se encontró asociación con masa grasa y mortalidad.

Los pacientes con mayor masa magra en tronco fallecían más precozmente (Log Rank= 2.78; p=0.096, Breslow=5.36; p=0.021).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

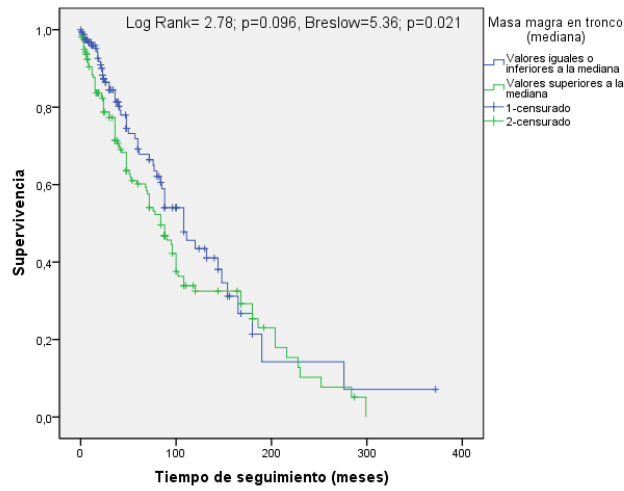


Figura 125

#### 4.4.1.9. Relación con parámetros analíticos.

Valores de colesterol total por debajo de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=4.05; p=0.044, Breslow= 4.22; p=0.040).

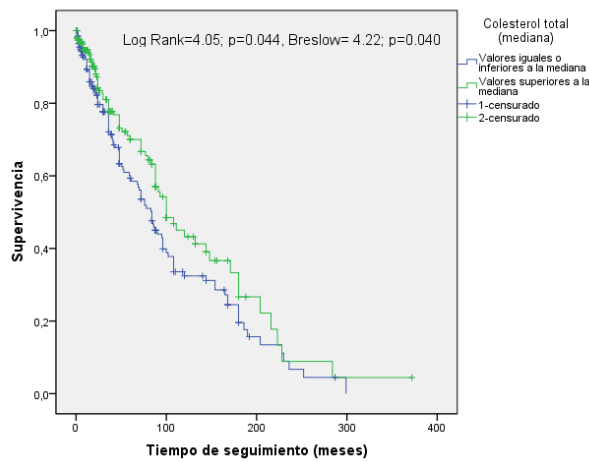


Figura 126

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Asimismo, valores de colesterol LDL por debajo de la mediana mostraron tendencia a relacionarse con mayor mortalidad (Log Rank=3.02;  $p=0.082$ , Breslow=3.50,  $p=0.061$ ).

Valores de triglicéridos por debajo de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=4.58;  $p=0.032$ , Breslow= 8.39;  $p=0.004$ ).

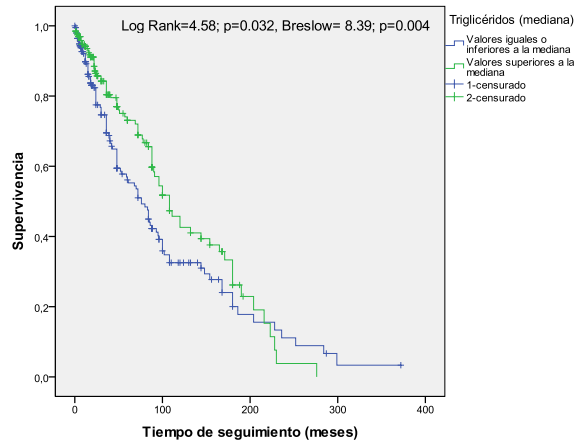


Figura 127

Valores de colesterol HDL por debajo de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=8.20;  $p=0.004$ , Breslow= 6.31;  $p=0.012$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

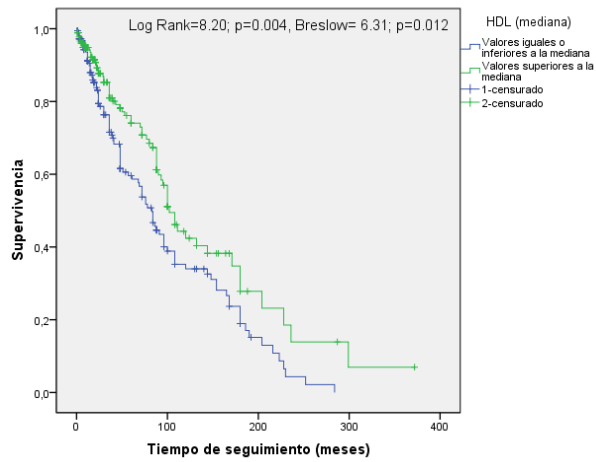


Figura 128

Valores de PCR por encima de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=3.57; p=0.059, Breslow= 3.91; p=0.048).

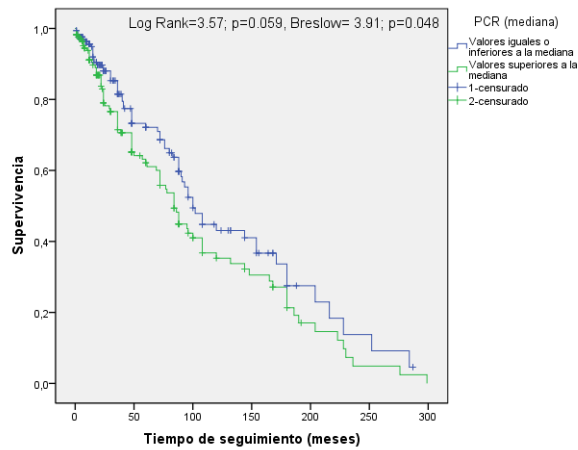


Figura 129

Valores de IGF-1 por debajo de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=4.86; p=0.027, Breslow= 2.02; p=0.156).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

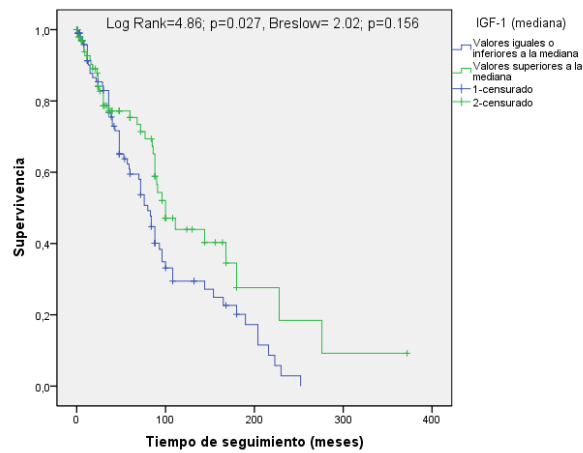


Figura 130

No se encontró relación entre los valores de sideremia, ferritina u homocisteína y mortalidad.

4.4.1.10. Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.

- **IL-6:** Los niveles más elevados de IL-6 mostraron una tendencia a relacionarse con mayor mortalidad (Log Rank=3.76; p=0.053, Breslow= 2.04; NS).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



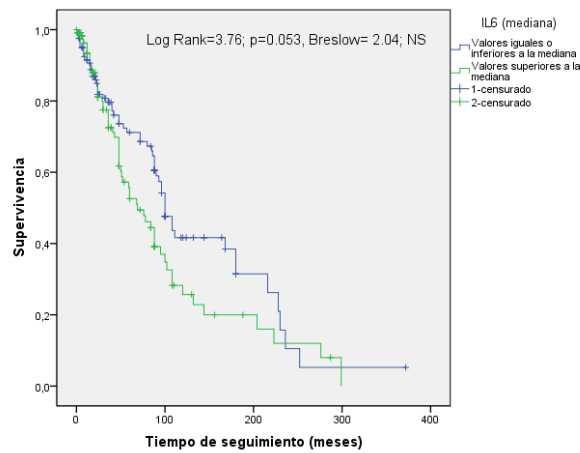


Figura 131

- **MDA:** Los niveles más elevados de MDA mostraron una tendencia a relacionarse con mayor mortalidad (Log Rank=2.97; p=0.081, Breslow= 2.53; NS).

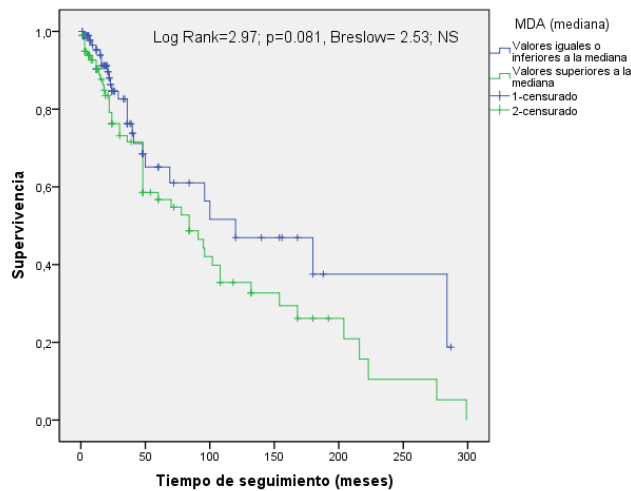


Figura 132

En la muestra total de pacientes no se encontró relación entre los niveles de IL-8 ni los niveles de TNF- $\alpha$  con la mortalidad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

4.4.1.11. Análisis multivariante.

Al hacer un análisis multivariante incluyendo tiempo de consumo y función hepática encontramos que ni la única variable relacionada con la mortalidad es el índice de Child-Pugh.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Índice Child-Pugh	21.75	0.000	1.52 (1.28-1.82)

**Variables que no están en la ecuación\***

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 NTiempoC	2,970	1	,085

Tabla 39

Al hacer un análisis multivariante con las mismas variables anteriores pero introduciendo la variable cáncer objetivamos que el resultado no se modifica: la única variable relacionada con la supervivencia es la función hepática expresada por el índice de Child-Pugh.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Índice Child-Pugh	21.75	0.000	1.52 (1.28-1.82)

**Variables que no están en la ecuación\***

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 NTiempoC	2,970	1	,085
Cancer	,001	1	,970

Tabla 40

Al introducir a lo anterior la variable “no abstinencia” (continuar bebiendo alcohol) objetivamos que se relacionan de forma independiente con la mortalidad la función hepática y el hecho de seguir bebiendo, por ese orden.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Child-Pugh	16.96	0.000	1.46 (1.22-1.74)
*Abstinencia	14.99	0.000	2.35 (1.52-3.62)
*Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia).			

**Variables que no están en la ecuación<sup>a,b,c</sup>**

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1			
NEdad	2,175	1	,140
NTiempoC	2,488	1	,115
Cancer	,070	1	,791
Abstinencia	13,634	1	,000
Paso 2			
NEdad	3,936	1	,047
NTiempoC	2,432	1	,119
Cancer	,591	1	,442
Paso 3			
NTiempoC	,705	1	,401
Cancer	1,820	1	,177

Tabla 41

Al introducir parámetros analíticos como colesterol total y triglicéridos el resultado no se modifica, es decir, se relacionan de forma independiente con la mortalidad la función hepática y el hecho de seguir bebiendo, por ese orden.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Child-Pugh	17.07	0.000	1.46 (1.22-1.78)
*Abstinencia	14.65	0.000	2.33 (1.51-3.59)
*Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia).			

**VARIABLES QUE NO ESTÁN EN LA ECUACIÓN<sup>a,b</sup>**

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 NTiempoC	2,446	1	,118
Cancer	,077	1	,781
Abstinencia	15,359	1	,000
NColTota	,124	1	,725
NTGC	,848	1	,357
Paso 2 NTiempoC	2,201	1	,138
Cancer	,387	1	,534
NColTota	,003	1	,960
NTGC	1,041	1	,308

Tabla 42

#### 4.4.2. Análisis de pacientes con cirrosis hepática.

##### 4.4.2.1. Edad y sexo.

No se encontró relación entre edad y mortalidad, ni hubo diferencias en la mortalidad entre hombres y mujeres.

##### 4.4.2.2. Consumo de alcohol y tiempo de consumo.

Ni el consumo de alcohol ni el tiempo de consumo se relacionaron con la mortalidad.

##### 4.4.2.3. Tabaquismo.

Los pacientes fumadores no presentaron mayor mortalidad que los no fumadores.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.4.2.4. Comorbilidades.

El hecho de ser hipertenso, diabético o estar diagnosticado de dislipemia no se relacionó con mayor mortalidad en los pacientes cirróticos.

4.4.2.5. Cirrosis hepática.

Los pacientes del grupo B y C del Child tenían una mayor mortalidad (Log Rank=14.81; p=0.001; Breslow=11.55; p=0.003).

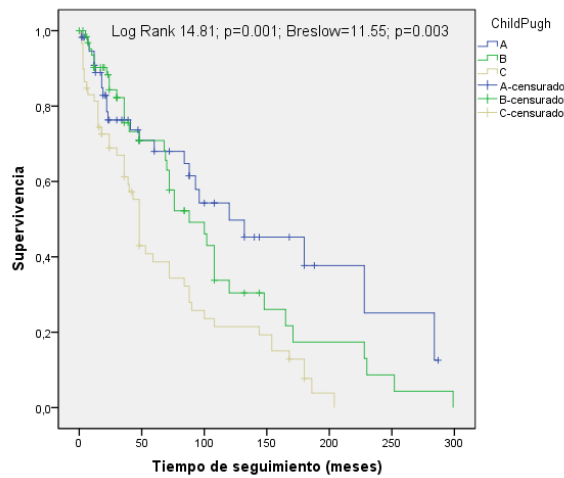


Figura 133

Child-Pugh	Nº total	Nº de eventos		
			Nº	Porcentaje
A	57	24	33	57,9%
B	65	36	29	44,6%
C	59	49	10	16,9%
Global	181	109	72	39,8%

Tabla 43

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.4.2.6. Neoplasias.

En los pacientes cirróticos con cáncer la mortalidad fue más baja durante el seguimiento a largo plazo (Log Rank=5.04; p=0.025; Breslow=1.91; p=0.17).

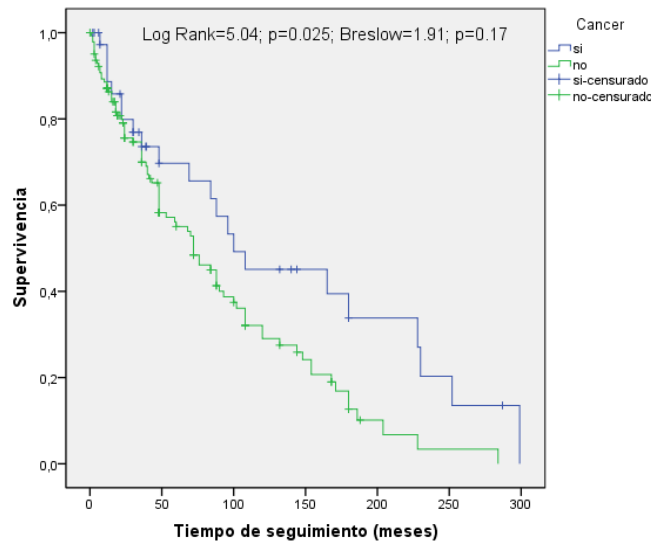


Figura 134

4.4.2.7. Abstinencia.

Los pacientes cirróticos que continúan bebiendo tienen mayor mortalidad durante el seguimiento (Log Rank=11.89; p=0.001; Breslow=16.53; p<0.001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

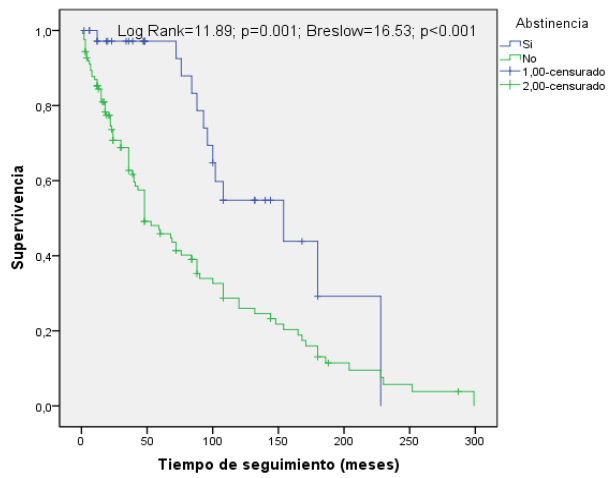


Figura 135

4.4.2.8. Relación con composición corporal (masa ósea, masa magra y masa grasa).

No se encontró relación entre una menor masa ósea y mayor mortalidad.

No se encontró relación entre masa grasa y mortalidad.

Los pacientes cirróticos con mayor masa magra en tronco tienen mayor mortalidad (Log Rank=3.63; p=0.057, Breslow=6.75; p=0.009).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

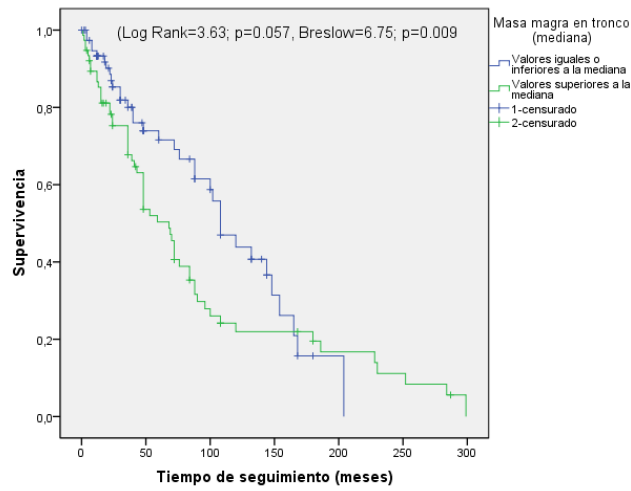


Figura 136

#### 4.4.2.9. Relación con parámetros analíticos.

Niveles de PCR por encima de la mediana se relacionaron con mortalidad más precoz en pacientes cirróticos (Log Rank= 5.29; p=0.021, Breslow= 6.48; p=0.011).

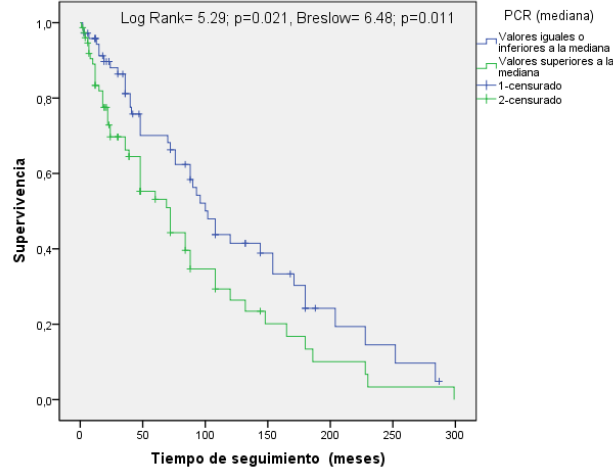


Figura 137

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



Niveles de colesterol por debajo de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=6.57;  $p=0.010$ , Breslow=5.86;  $p=0.015$ ).

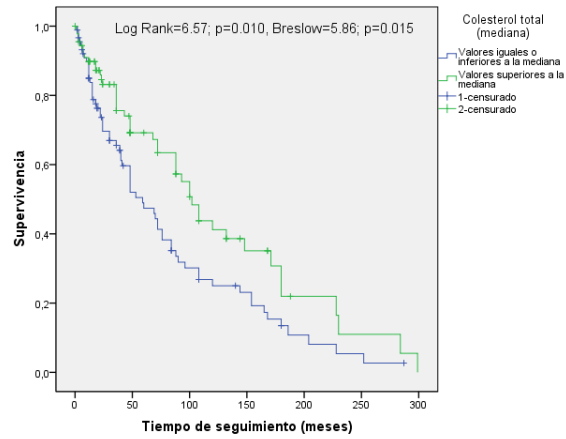


Figura 138

Niveles de triglicéridos por debajo de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=4.26;  $p=0.039$ , Breslow=4.86;  $p=0.027$ ).

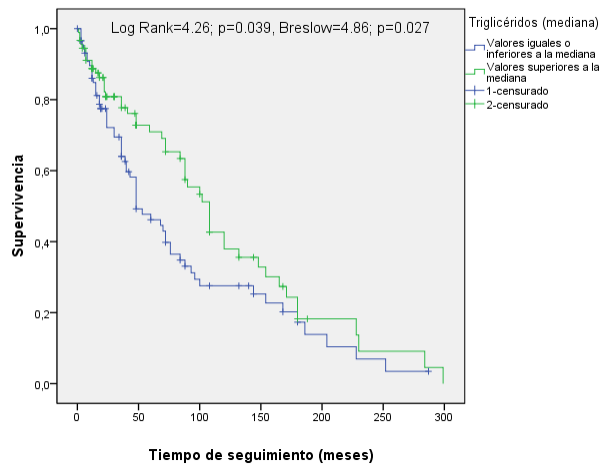


Figura 139

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Niveles de colesterol HDL por debajo de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=4.77; p=0.029, Breslow=3.29; p=0.070).

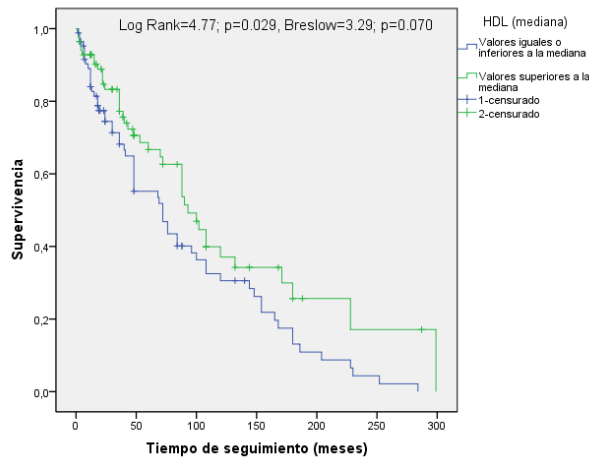


Figura 140

No se encontró relación con niveles de sideremia, ferritina, homocisteína o IGF-1 y la mortalidad.

4.4.2.10. Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.

En cambio, al analizar qué ocurría en el subgrupo de pacientes cirróticos encontramos que valores más bajos de IL-8 se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=7.15; p=0.007; Breslow=6.43; p=0.011).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

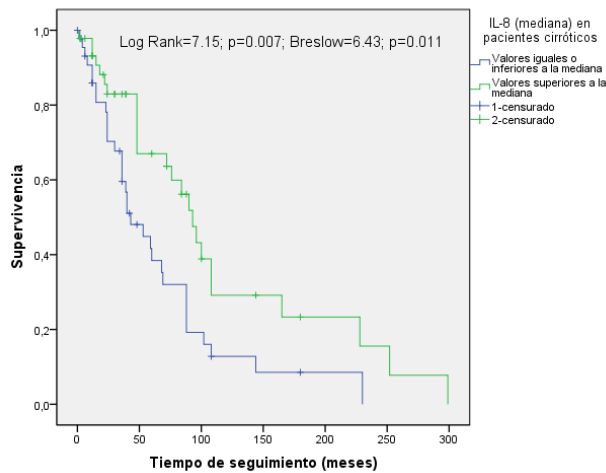


Figura 141

No se encontró asociación con IL-6, TNF- $\alpha$  ni MDA y la mortalidad en pacientes cirróticos.

#### 4.4.2.11. Análisis multivariante.

Al analizar una regresión de COX para valorar qué factores se relacionan en pacientes cirróticos de forma independiente con la mortalidad e introducir función hepática (expresada por el índice de Child-Pugh), abstinencia y presencia de neoplasia encontramos que los tres parámetros son seleccionados: índice de Child-Pugh, abstinencia y cáncer, por ese orden.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Child-Pugh	13.44	0	1.61 (1.25-2.07)
*Ingesta continuada	9.96	0.002	2.47 (1.41-4.32)
Cáncer	5.26	0.022	1.36 (1.05-1.77)

\*Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia).

Tabla 44

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Este resultado no se modifica al introducir la PCR:

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Child-Pugh	10.08	0.001	1.57 (1.19-2.07)
*Ingesta continuada	6.75	0.009	2.24 (1.22-4.10)
Cáncer	5.00	0.025	1.83 (1.08-3.10)

\*Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia).

**Variables que no están en la ecuación<sup>a,b,c</sup>**

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Abstinencia	4,692	1	,030
cancernuevo	2,590	1	,108
NPCR	2,810	1	,094
Paso 2 cancernuevo	5,034	1	,025
NPCR	1,534	1	,216
Paso 3 NPCR	2,561	1	,110

Tabla 45

Al introducir en el COX anterior colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL el resultado no se modifica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Child-Pugh	10.50	0.001	1.59 (1.20-2.11)
*Ingesta continuada	6.49	0.011	2.21 (1.20-4.05)
Cáncer	4.82	0.028	1.81 (1.07-3.08)

\*Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia).

**Variables que no están en la ecuación<sup>a,b,c</sup>**

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1			
Abstinencia	4,479	1	,034
cancernuevo	2,474	1	,116
NPCR	3,141	1	,076
NHDL	3,436	1	,064
NCoITota	2,663	1	,103
NTGC	,190	1	,663
Paso 2			
cancernuevo	4,844	1	,028
NPCR	1,801	1	,180
NHDL	3,043	1	,081
NCoITota	2,176	1	,140
NTGC	,602	1	,438
Paso 3			
NPCR	2,879	1	,090
NTI003	3,463	1	,063
NCoITota	2,079	1	,149
NTGC	,082	1	,774

Tabla 46

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

#### 4.4.3. Análisis de pacientes no cirróticos.

##### 4.4.3.1. Edad y sexo.

La edad se relacionó con la mortalidad: los que no tenían cirrosis hepática fallecían más precozmente a mayor edad (Log Rank=7.39; p=0.007; Breslow= 4.05; p=0.044).

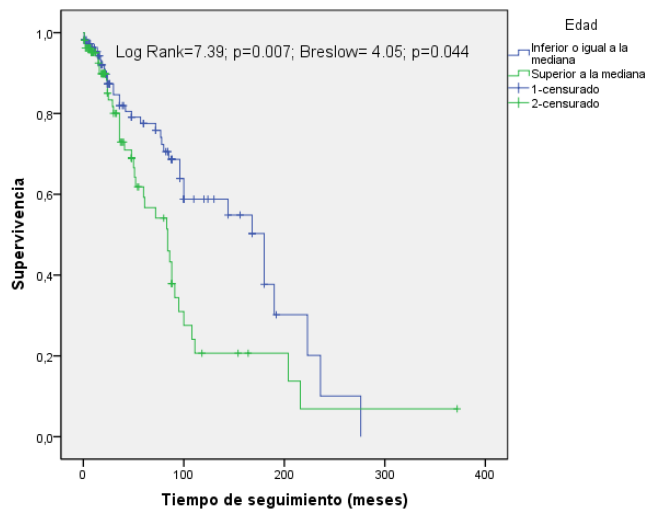


Figura 142

No se encontró diferencias en la mortalidad entre hombres y mujeres.

##### 4.4.3.2. Consumo de alcohol y tiempo de consumo.

Ni el consumo de alcohol ni el tiempo de consumo se relacionaron con la mortalidad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

#### 4.4.3.3. Tabaquismo.

Los pacientes fumadores no presentaron mayor mortalidad que los no fumadores.

#### 4.4.3.4. Comorbilidades.

El hecho de ser hipertenso o diabético no se relacionó con mayor mortalidad en los pacientes cirróticos. En cambio, la ausencia de dislipemia se asoció con mayor mortalidad (Log Rank= 2.42; p=0.12, Breslow= 3.73; p=0.05).

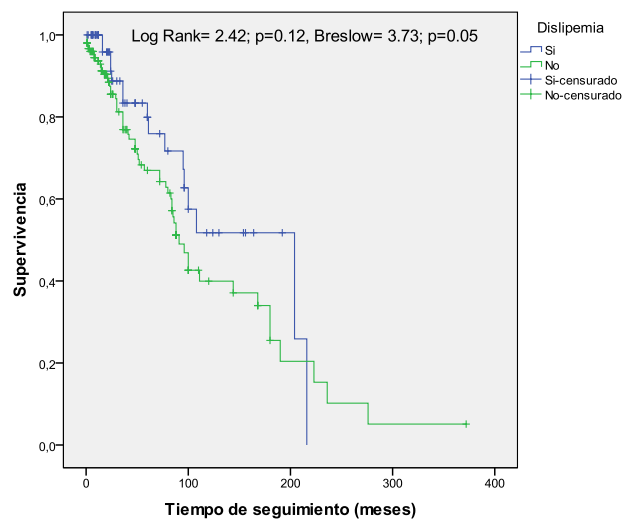


Figura 143

#### 4.4.3.5. Función hepática.

En los pacientes no cirróticos los niveles de albúmina por debajo de la mediana tendían a asociarse con mayor mortalidad (Log Rank= 3.55; p=0.06, Breslow=0.94; p=0.33). No se encontró relación con actividad de protrombina ni con bilirrubina total.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

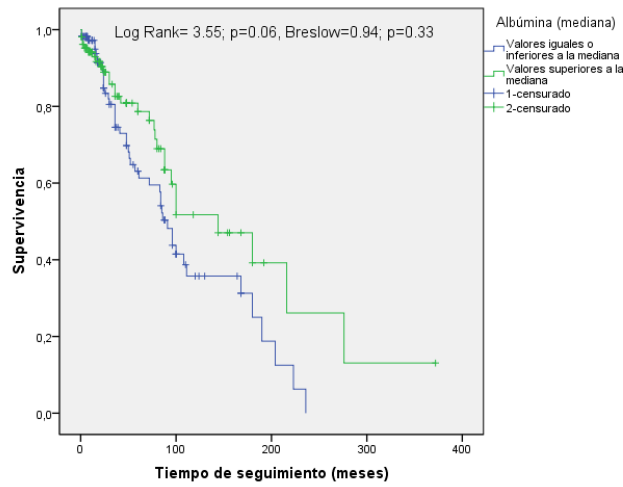


Figura 144

#### 4.4.3.6. Neoplasias.

En los pacientes no cirróticos con cáncer la mortalidad fue más elevada durante el seguimiento (Log Rank 5.09;  $p=0.024$ ; Breslow =5.78;  $p=0,016$ ).

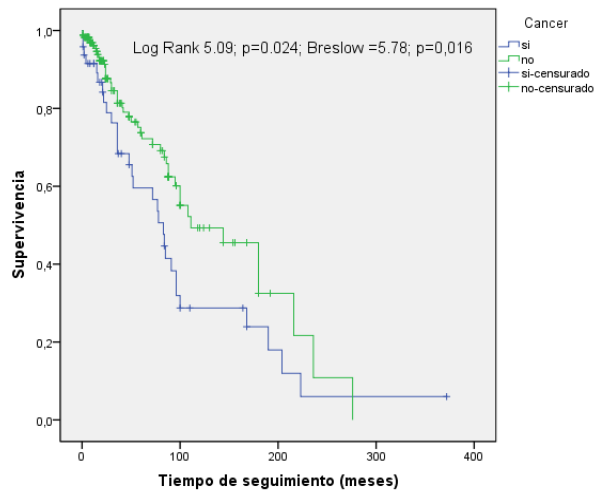


Figura 145

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09



4.4.3.7. Abstinencia.

En el grupo de pacientes no cirróticos el hecho de abandonar el hábito etílico mejora la supervivencia (Log Rank=7.64; p=0.006; Breslow=9.33; p=0.002).

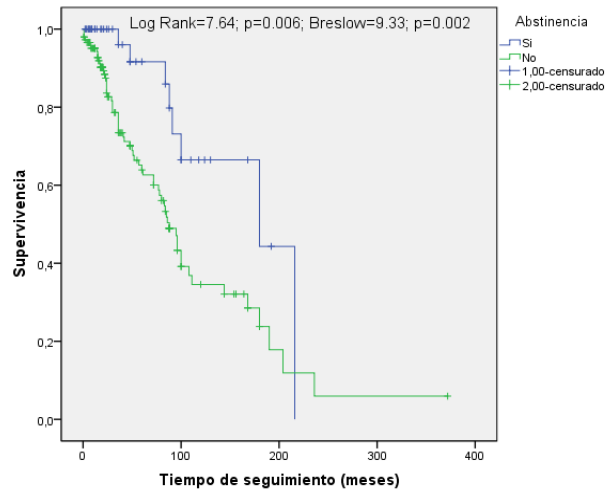


Figura 146

4.4.3.8. Relación con composición corporal total (masa ósea, masa magra y masa grasa).

No se encontró relación con masa grasa y mayor mortalidad.

Valores de masa ósea por debajo de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad a nivel de T-score de trocánter (Log Rank=4.40; p=0.035, Breslow=2.79; p=0.095).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

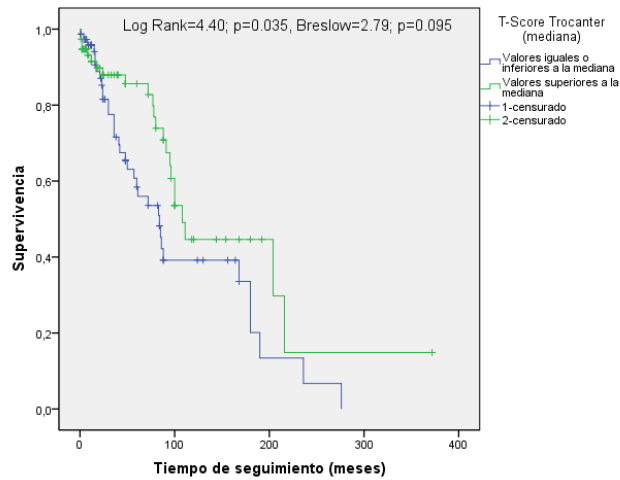


Figura 147

Valores de masa ósea por debajo de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad a nivel de tronco (Log Rank=8.76;  $p=0.003$ , Breslow=5.93;  $p=0.015$ ).

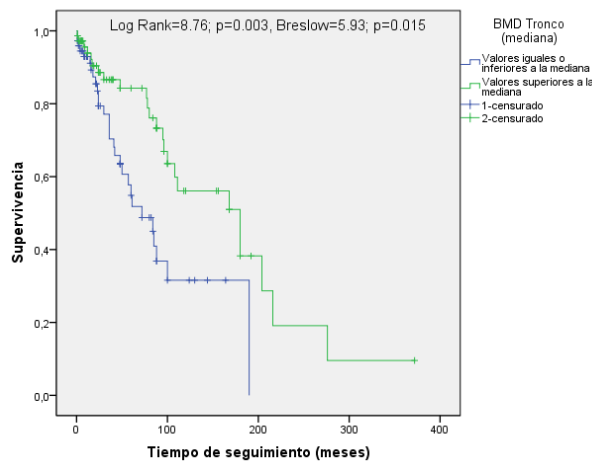


Figura 148

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Valores de masa ósea por debajo de la mediana a nivel de pelvis mostraron una tendencia a tener mayor mortalidad (Log Rank= 3.42; p=0.065, Breslow= 1.33; p=0.249).

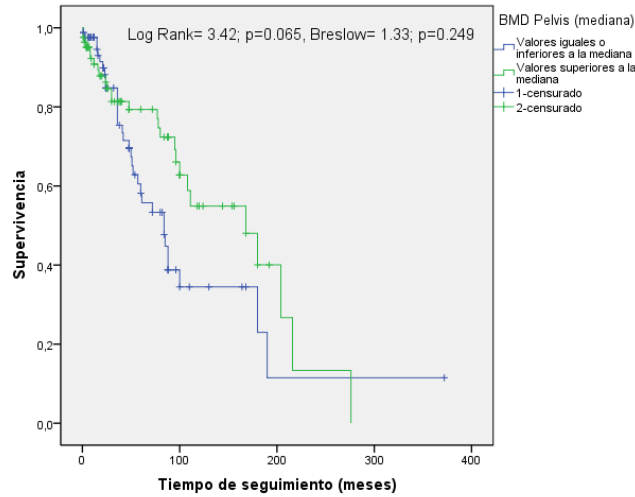


Figura 149

Valores de masa magra por debajo de la mediana a nivel del brazo derecho se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=7.66; p=0.006, Breslow=1.17; p=0.280).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

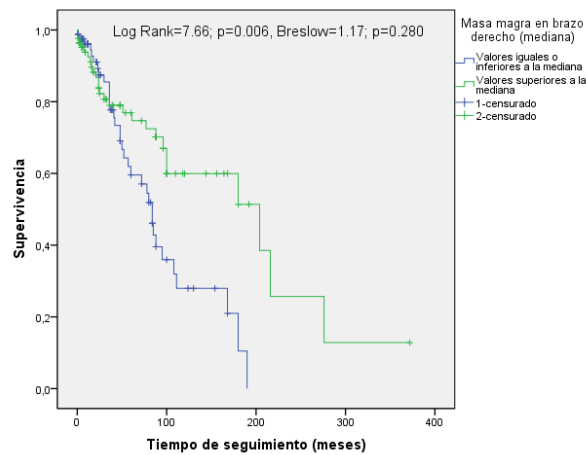


Figura 150

#### 4.4.3.9. Relación con parámetros analíticos.

Niveles de IGF-1 por debajo de la mediana se relacionaron con mortalidad más precoz en pacientes cirróticos (Log Rank= 5.51; p=0.019, Breslow= 2.49; p=0.118).

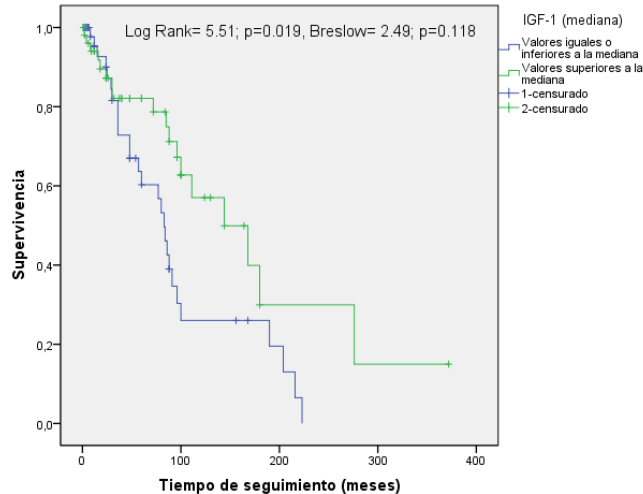


Figura 151

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

No se encontró relación con niveles de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL, PCR, sideremia, ferritina, homocisteína y la mortalidad.

4.4.3.10. Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.

No se encontró asociación con IL-6, IL-8 TNF- $\alpha$  ni MDA y la mortalidad en pacientes no cirróticos.

4.4.3.11. Análisis multivariante.

Al analizar una regresión de COX para valorar qué factores se relacionan en pacientes no cirróticos de forma independiente con la mortalidad e introducir abstinencia, edad y presencia de neoplasia encontramos que los parámetros son seleccionados: abstinencia y edad, por ese orden.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
*Ingesta continuada	7.74	0.005	2.85 (1.36-5.95)
Edad	6.93	0.008	1.87 (1.17-2.98)
*Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia).			

Variables que no están en la ecuación<sup>a,b</sup>

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Cancer	3,977	1	,046
NEdad	7,140	1	,008
Paso 2 Cancer	1,852	1	,174

Tabla 47

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Al introducir en el análisis de COX la variable dislipemia encontramos que la variable seleccionada en primer lugar pasa a ser la edad, seguida de la abstinencia y de la dislipemia relacionándose todas ellas de forma independiente con la mortalidad, por ese orden.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Edad	11.31	0.001	2.31 (1.42-3.75)
<sup>1</sup> Abstinencia	5.98	0.014	2.52 (1.20-5.28)
Colesterol total < mediana	5.45	0.020	2.02 (1.12-3.63)

<sup>1</sup>Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia).

**Variables que no están en la ecuación<sup>a,b,c</sup>**

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Abstinencia	8,011	1	,005
cancernuevo	1,475	1	,225
DLP	7,434	1	,006
Paso 2 cancernuevo	,572	1	,449
DLP	5,645	1	,018
Paso 3 cancernuevo	,195	1	,659

Tabla 48

Al introducir parámetros relacionados con la composición corporal como masa ósea en tronco y masa magra en brazo derecho los parámetros seleccionados son masa ósea en tronco y abstinencia, por ese orden.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Masa ósea en tronco	8.70	0.003	0.41 (0.23-0.74)
*Abstinencia	6.48	0.011	2.84 (1.27-6.34)

\*Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia). Mayor masa ósea en tronco es protectora.

**Variabes que no están en la ecuación<sup>a,b,c</sup>**

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Abstinencia	8,011	1	,005
cancernuevo	1,475	1	,225
DLP	7,434	1	,006
Paso 2 cancernuevo	,572	1	,449
DLP	5,645	1	,018
Paso 3 cancernuevo	,195	1	,659

Tabla 49

#### 4.4.4. Análisis de mortalidad de los pacientes que desarrollan cáncer durante el seguimiento (muestra global).

##### 4.4.4.1. Edad y sexo.

Los pacientes de mayor edad tendían a tener mayor mortalidad (Log Rank=3.32; p=0.069, Breslow= 2.88; p=0.090).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

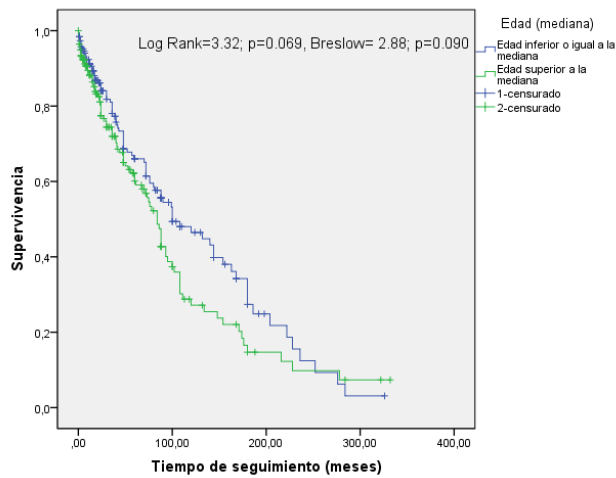


Figura 152

No hubo diferencias en la mortalidad entre hombres y mujeres.

4.4.4.2. Cuantía de ingesta etílica y tiempo de consumo.

La cantidad de alcohol diaria consumida no se relacionó con la mortalidad. Existió una tendencia a que un mayor tiempo de consumo se relacionara con mayor mortalidad (Log Rank=2.15; p=0.143, Breslow= 3.66; p=0.056).

4.4.4.3. Tabaquismo.

No se encontró relación entre el consumo de tabaco y mayor mortalidad.

4.4.4.4. Comorbilidades.

El hecho de estar diagnosticado de hipertensión arterial, dislipemia o diabetes mellitus no se relacionó con mayor mortalidad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



4.4.4.5. Función hepática.

Los pacientes cirróticos tenían mayor mortalidad durante el período de seguimiento (Log Rank=9.13; p=0.003; Breslow=5.76; p=0.016).

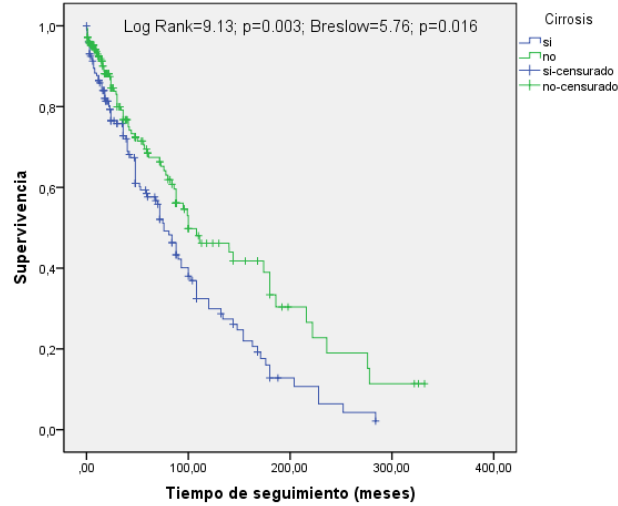


Figura 153

Los pacientes del grupo B y C del Child tenían una mayor mortalidad (Log Rank= 21.82; p<0.001; Breslow=12.38; p=0.002), y los pacientes con Child C fallecen antes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

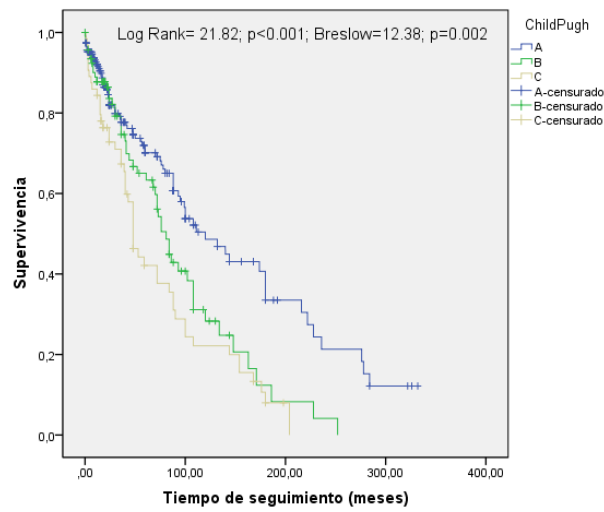


Figura 154

ChildPugh	N° total	N° de eventos		
			N°	Porcentaje
A	229	80	149	65,1%
B	93	51	42	45,2%
C	64	49	15	23,4%
Global	386	180	206	53,4%

Tabla 50

#### 4.4.4.6. Neoplasias.

Considerando los pacientes a los que se les diagnosticó una neoplasia durante el período de seguimiento, encontramos que en el seguimiento los pacientes sin diagnóstico de neoplasia fallecían más (Log Rank=0.02; p=0.89, Breslow=4.82; p=0.028).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

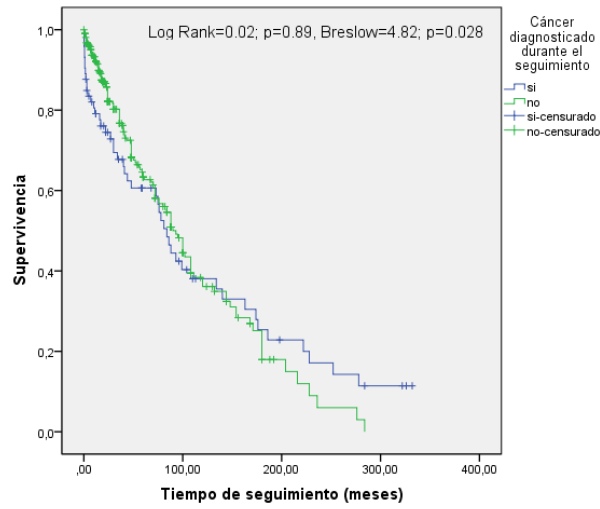


Figura 155

#### 4.4.4.7. Abstinencia.

El hecho de dejar de beber se asocia a menor mortalidad (Log Rank=20.04;  $p < 0.001$ ; Breslow=22.33;  $p < 0.001$ ).

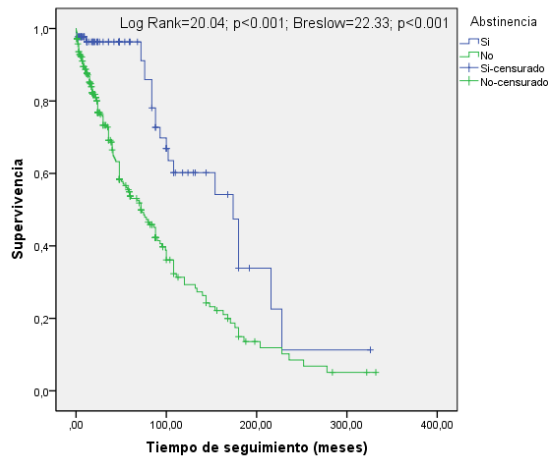


Figura 156

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

4.4.4.8. Relación con composición corporal total (masa ósea, masa magra y masa grasa).

No se encontró relación entre una menor masa ósea y mayor mortalidad. Tampoco se encontró relación con masa magra o masa grasa y mayor mortalidad.

4.4.4.9. Relación con parámetros analíticos.

Valores elevados de PCR (por encima de la mediana) se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=4.62; p=0.032, Breslow=3.08, p=0.079).

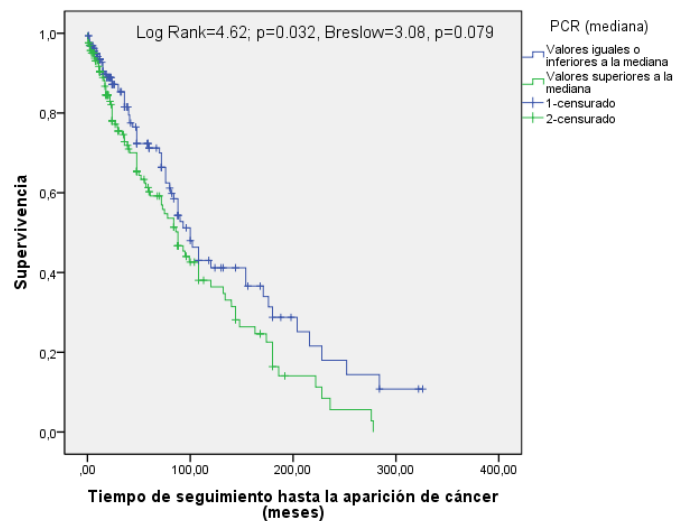


Figura 157

Los valores de colesterol total por debajo de la mediana se relacionan con mayor mortalidad (Log Rank=4.73; p=0.030, Breslow= 5.48; p=0.019).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

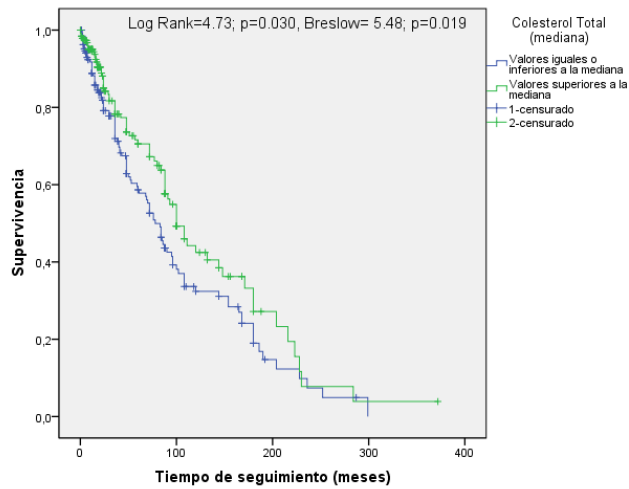


Figura 158

Los valores de triglicéridos por debajo de la mediana se relacionan con mayor mortalidad (Log Rank=3.79; p=0.051, Breslow= 6.37; p=0.012).

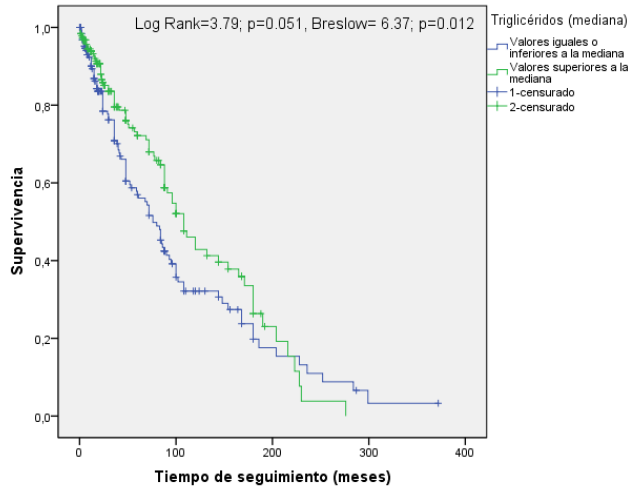


Figura 159

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Los valores de colesterol HDL por debajo de la mediana se relacionan con mayor mortalidad (Log Rank=10.03; p=0.002, Breslow= 8.04; p=0.005).

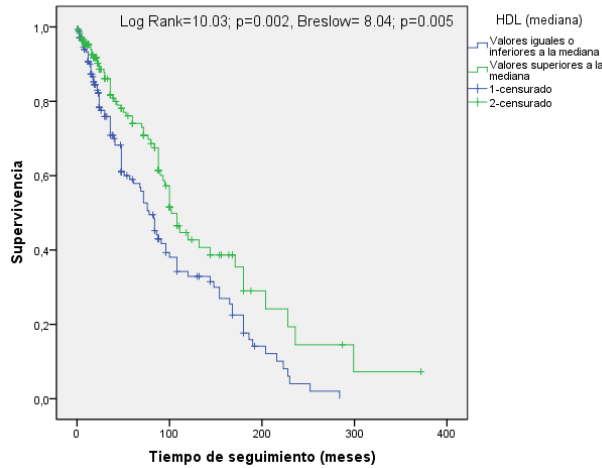


Figura 160

Valores de IGF-1 por debajo de la mediana se relacionan con mayor mortalidad (Log Rank=7.00; p=0.008, Breslow= 1.49; p=0.222).

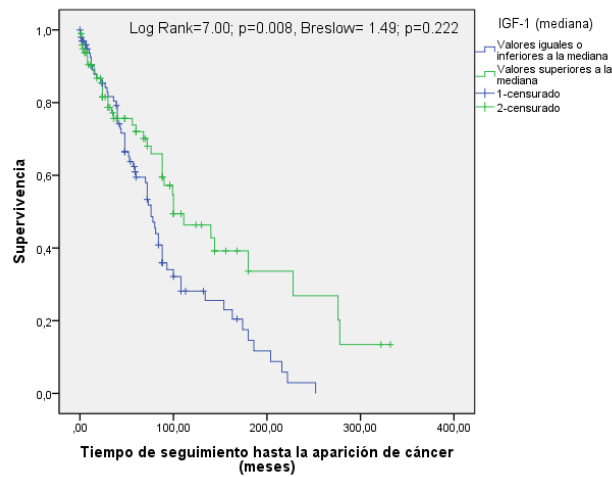


Figura 161

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

4.4.4.10. Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica.

Los pacientes con valores de IL-6 por encima de la mediana se relacionan con mayor mortalidad (Log Rank=3.93; p=0.047, Breslow=2.68; p=0.101).

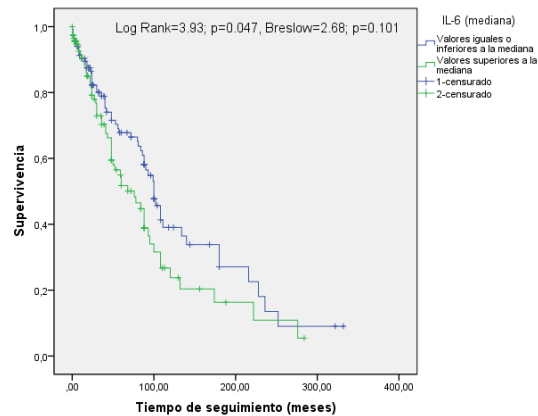


Figura 162

Los pacientes con valores más elevados de MDA tenían mayor mortalidad (Log Rank= 5.14; p=0.023; Breslow= 2.20; p=0.138)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

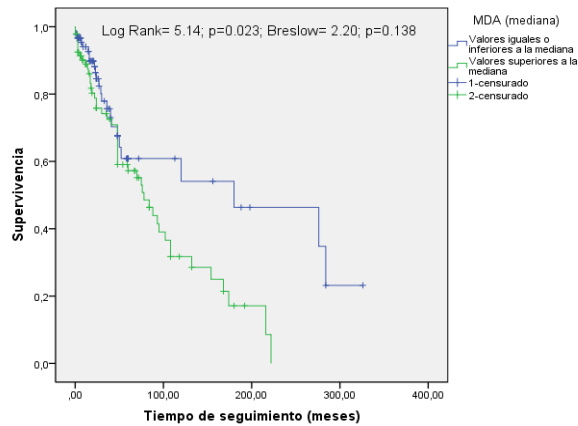


Figura 163

En la muestra de pacientes que desarrollaron neoplasias durante el período de seguimiento no se encontró relación entre los niveles de IL-8 ni los niveles de TNF- $\alpha$  con la mortalidad.

#### 4.4.4.11. Análisis multivariante.

Al hacer un análisis multivariante incluyendo función hepática, abstinencia y neoplasias encontramos que las variables relacionadas con la mortalidad son el índice de Child-Pugh y la abstinencia, por ese orden.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Child-Pugh	20.26	0.000	1.52 (1.26-1.82)
*Abstinencia	13.01	0.000	2.25 (1.45-3.50)

\*Continuar con la ingesta etílica.

Variables que no están en la ecuación<sup>a,b</sup>

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Abstinencia	13,589	1	,000
cancernuevo	,067	1	,796
Paso 2 cancernuevo	,579	1	,447

Tabla 51

Al introducir parámetros analíticos como PCR y colesterol total observamos que el resultado no se modifica: las únicas variables relacionadas de forma independiente con la mortalidad son la función hepática y continuar con la ingesta etílica.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Child-Pugh	15.99	0.000	1.51 (1.24-1.85)
*Abstinencia	7.63	0.006	1.93 (1.20-3.08)

\*Continuar con la ingesta etílica.

Variables que no están en la ecuación<sup>a,b</sup>

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Abstinencia	7,900	1	,005
cancernuevo	,400	1	,527
NColTota	,046	1	,831
NPCR	3,239	1	,072
Paso 2 cancernuevo	1,144	1	,285
NColTota	,005	1	,944
NPCR	1,453	1	,228

Tabla 52

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

#### 4.4.5. Análisis de la mortalidad en pacientes cirróticos con cáncer incidente.

##### 4.4.5.1. Edad y sexo.

No hubo diferencias en la edad ni en el sexo en relación con la mortalidad en pacientes cirróticos.

##### 4.4.5.2. Cuantía y duración de la ingesta etílica.

No hubo diferencias en la cuantía de ingesta ni en la duración de la misma en relación con la mortalidad en pacientes cirróticos.

##### 4.4.5.3. Tabaquismo.

No existieron diferencias en la mortalidad en pacientes cirróticos fumadores o no fumadores.

##### 4.4.5.4. Comorbilidades.

El hecho de estar diagnosticado de hipertensión arterial, dislipemia o diabetes mellitus no se relacionó con mayor mortalidad.

##### 4.4.5.5. Función hepática.

Los pacientes cirróticos con escala de Child-Pugh B o C tienen mayor mortalidad (Log Rank= 10.18; p=0.006, Breslow= 5.99; p=0.050).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

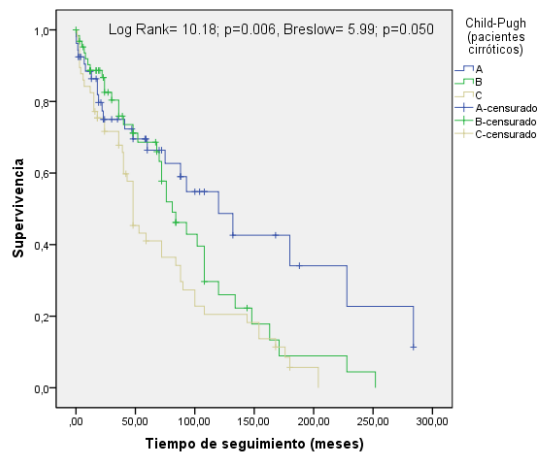


Figura 164

ChildPugh	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
A	53	23	30	56,6%
B	64	36	28	43,8%
C	57	47	10	17,5%
Global	174	106	68	39,1%

Tabla 53

En los pacientes cirróticos con ascitis existió una tendencia a tener mayor mortalidad (Log Rank=3.09; p=0.079, Breslow= 1.14; p=0.286). Los cirróticos con encefalopatía fallecían antes (Log Rank=9.52; p=0.002, Breslow= 7.68; p=0.006).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

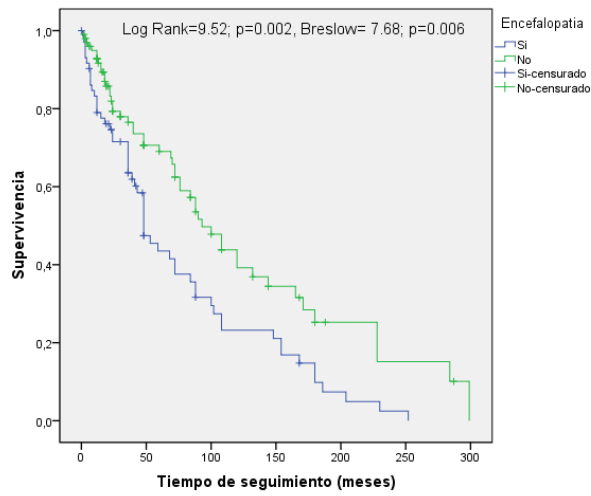


Figura 165

#### 4.4.5.6. Neoplasias.

En los pacientes cirróticos que no desarrollaban neoplasias la mortalidad a largo plazo fue más elevada (Log Rank= 4.66; p=0.031, Breslow= 1.59; p=0.208).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

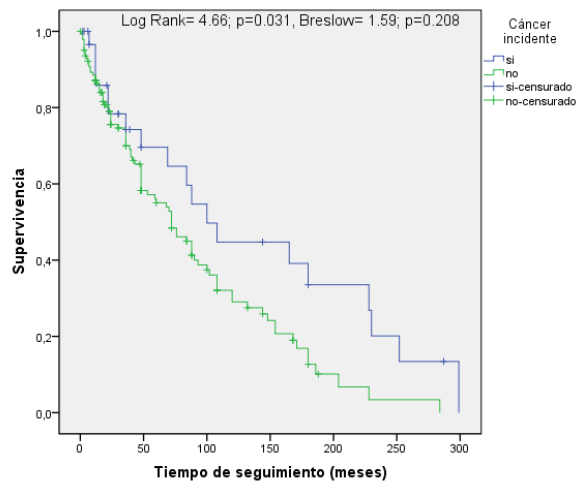


Figura 166

Al realizar un análisis de COX con cáncer incidente y función hepática (índice de Child-Pugh) para ver si realmente la ausencia de cáncer influye en la mortalidad o esto se debe a que los pacientes que no tienen cáncer tienen peor función hepática encontramos que es el índice de Child-Pugh es la única variable que influye de forma independiente en la mortalidad.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Child-Pugh	10.70	0.001	1.53 (1.19-1.97)

Variables que no están en la ecuación\*

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 cancernuevo	2,480	1	,115

Tabla 54

4.4.5.7. Abstinencia.

Los pacientes cirróticos que continúan con la ingesta etílica fallecen antes (Log Rank=11.52; p=0.001; Breslow=12.56; p<0,001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

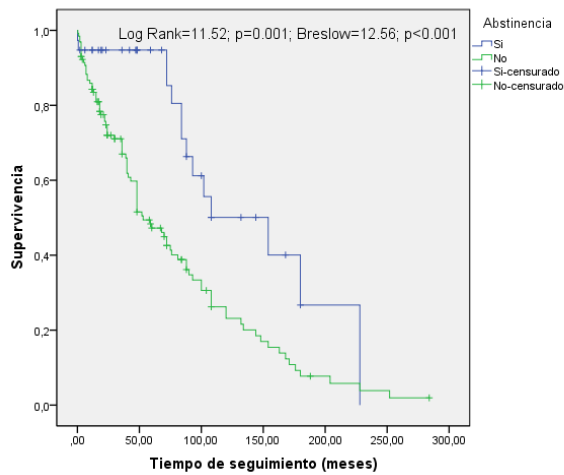


Figura 167

#### 4.4.5.8. Relación con composición corporal (masa ósea, magra y grasa).

No se encontró diferencias con respecto a la masa ósea ni con la masa grasa en pacientes cirróticos.

Los pacientes cirróticos que tenían mayor masa magra en tronco fallecían más (Log Rank=2.28; p=0.131, Breslow= 5.73; p=0.017).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

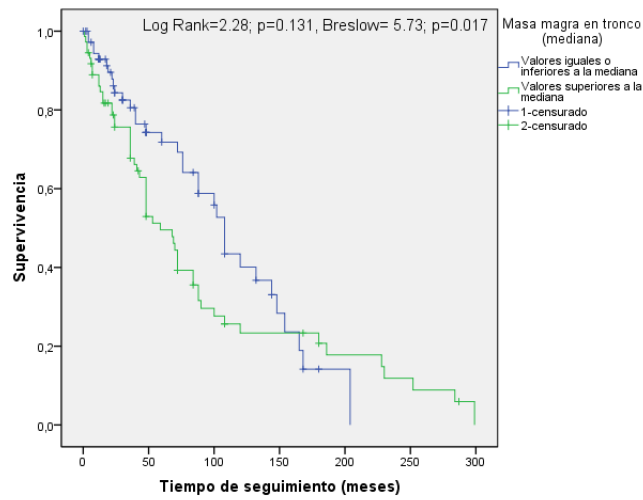


Figura 168

#### 4.4.5.9. Relación con parámetros analíticos.

Los pacientes cirróticos con valores de PCR más altos tienen mayor mortalidad (Log Rank= 5.29; p=0.021, Breslow= 6.48; p=0.011).

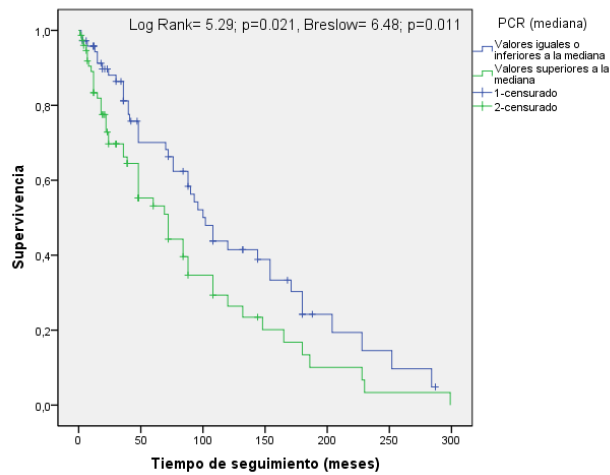


Figura 169

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Los valores de colesterol total por debajo de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=6.59; p=0.010, Breslow=5.73; p=0.017).

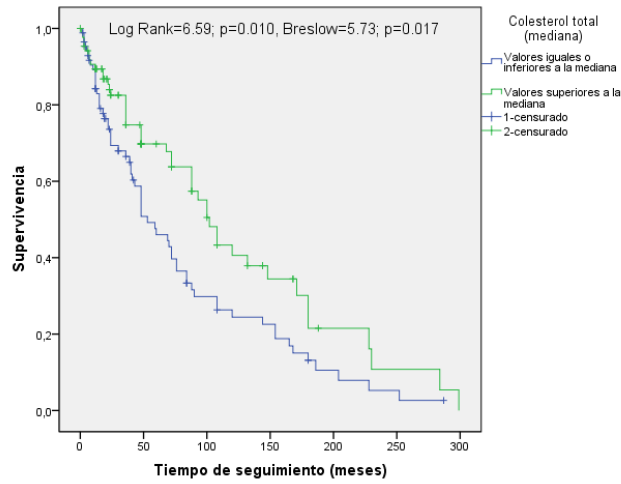


Figura 170

Se encontró un resultado similar con los niveles de triglicéridos: valores por debajo de la mediana se relacionan con mayor mortalidad en pacientes cirróticos (Log Rank=5.63; p=0.018, Breslow= 5.16; p=0.023).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



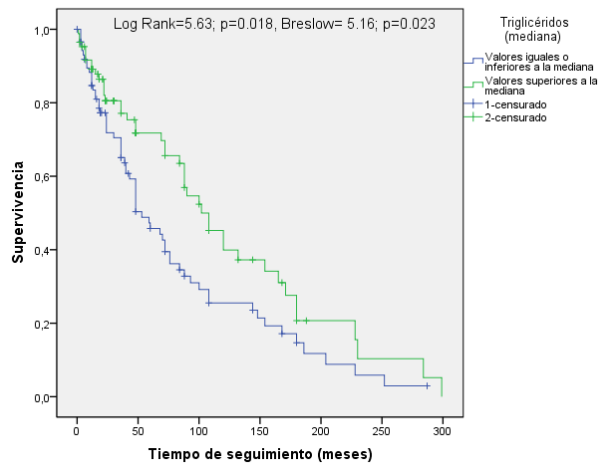


Figura 171

Valores de colesterol HDL por debajo de la mediana se relacionan con mayor mortalidad en pacientes cirróticos (Log Rank=4.21;  $p=0.040$ , Breslow= 2.94;  $p=0.086$ ).

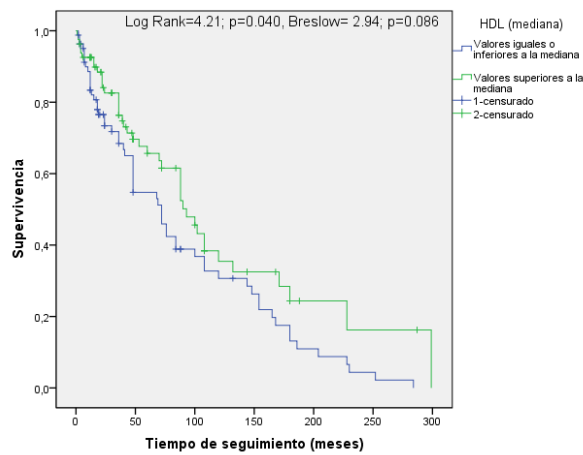


Figura 172

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

No se encontró relación con niveles de sideremia, ferritina, homocisteína o IGF-1 y la mortalidad.

4.4.5.10. Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica (MDA).

Valores más bajos de IL-8 se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=8.82; p=0.003; Breslow=6.08; p=0.014).

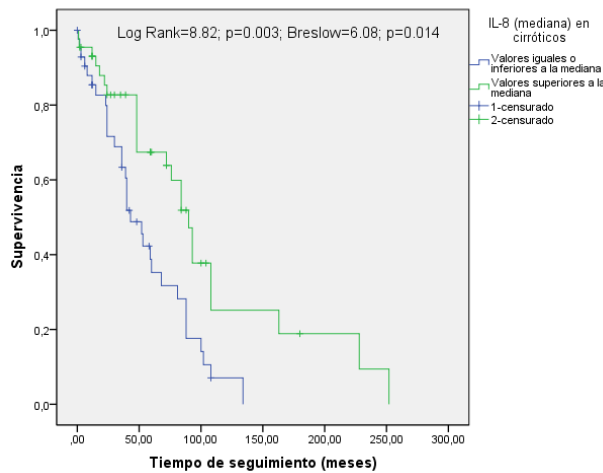


Figura 173

No se encontró relación con valores de IL-6, TNF- $\alpha$  o MDA con la mortalidad en pacientes cirróticos.

4.4.5.11. Análisis multivariante.

Al realizar un análisis de regresión de COX con función hepática, cáncer y no-abstinencia encontramos que las tres variables se relacionan de forma independiente con la mortalidad:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

<b>Variable</b>	<b>Wald</b>	<b>p-value</b>	<b>Odds ratio (CI 95%)</b>
Child-Pugh	4.15	0.042	1.32 (1.01-1.72)
*Ingesta continuada	7.54	0.006	2.19 (1.25-3.82)
Cáncer incidente	5.08	0.024	1.97 (1.09-3.56)

\*Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia).

Tabla 55

Al introducir la variable “PCR” al análisis de regresión de COX con función hepática, cáncer y no-abstinencia encontramos que el resultado no se modifica:

<b>Variable</b>	<b>Wald</b>	<b>p-value</b>	<b>Odds ratio (CI 95%)</b>
Child-Pugh	4.18	0.041	1.35 (1.01-1.80)
*Ingesta continuada	5.28	0.022	2.04 (1.11-3.73)
Cáncer incidente	4.93	0.026	2.01 (1.09-3.72)

\*Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia).

**Variables que no están en la ecuación<sup>a,b,c</sup>**

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Abstinencia	4,041	1	,044
	cancernuevo	3,601	1	,058
	NPCR	2,514	1	,113
Paso 2	cancernuevo	5,078	1	,024
	NPCR	1,544	1	,214
Paso 3	NPCR	2,573	1	,109

Tabla 56

Al introducir las variables colesterol total y triglicéridos, el resultado no se modifica, siendo nuevamente las variables relacionadas de forma independiente con la mortalidad la función hepática, la abstinencia y la neoplasia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Child-Pugh	9.18	0.002	1.55 (1.17-2.05)
*Ingesta continuada	5.36	0.021	2.05 (1.12-3.75)
Cáncer incidente	5.01	0.025	2.02 (1.01-1.79)

\*Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia).

Variables que no están en la ecuación<sup>ab,c</sup>

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1			
Abstinencia	4,090	1	,043
cancernuevo	3,652	1	,056
Colest Total	2,575	1	,109
Triglicéridos	,411	1	,521
PCR	2,342	1	,126
Paso 2			
cancernuevo	5,162	1	,023
Colest Total	1,595	1	,207
Triglicéridos	,594	1	,441
PCR	1,878	1	,171
Paso 3			
Colest Total	2,675	1	,102
Triglicéridos	,041	1	,839
PCR	1,895	1	,169

Tabla 57

Al introducir la variable “masa magra en tronco” al análisis de regresión de COX anterior encontramos que las variables se relacionan de forma independiente con la mortalidad son nuevamente la función hepática, la abstinencia (ingesta continuada de alcohol) y la neoplasia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Child-Pugh	7.29	0.007	1.57 (1.13-2.17)
*Ingesta continuada	7.10	0.008	2.65 (1.29-5.43)
Cáncer incidente	6.21	0.013	2.41 (1.21-4.82)

\*Ingesta continuada de alcohol (= no abstinencia).

**Variables que no están en la ecuación<sup>a,b,c</sup>**

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1			
Abstinencia	5,131	1	,024
cancernuevo	3,936	1	,047
Colest Total	2,100	1	,147
Triglicéridos	,018	1	,895
PCR	1,887	1	,170
NTroncoM	1,014	1	,314
Paso 2			
cancernuevo	6,586	1	,010
Colest Total	,800	1	,371
Triglicéridos	,104	1	,747
PCR	1,756	1	,185
NTroncoM	,702	1	,402
Paso 3			
Colest Total	1,322	1	,250
Triglicéridos	,281	1	,596
PCR	1,809	1	,179
NTroncoM	1,381	1	,240

Tabla 58

Al introducir la variable “IL-8” al análisis de regresión de COX anterior encontramos que la única variable que se relaciona de forma independiente con la mortalidad es la función hepática.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Child-Pugh	11.96	0.001	2.60 (1.51-4.47)

**VARIABLES QUE NO ESTÁN EN LA ECUACIÓN\***

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Abstinencia	1,468	1	,226
cancernuevo	3,055	1	,080
Colest Total	1,250	1	,263
Triglicéridos	,760	1	,383
PCR	,057	1	,811
NTroncoM	,064	1	,800
IL8	1,791	1	,181

Tabla 59

#### 4.4.6. Análisis de la mortalidad en pacientes no cirróticos con cáncer incidente.

##### 4.4.6.1. Edad y sexo.

Los pacientes no cirróticos de mayor edad tienen mayor mortalidad (Log Rank=6.02; p=0.014; Breslow=5.14; p=0.023).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

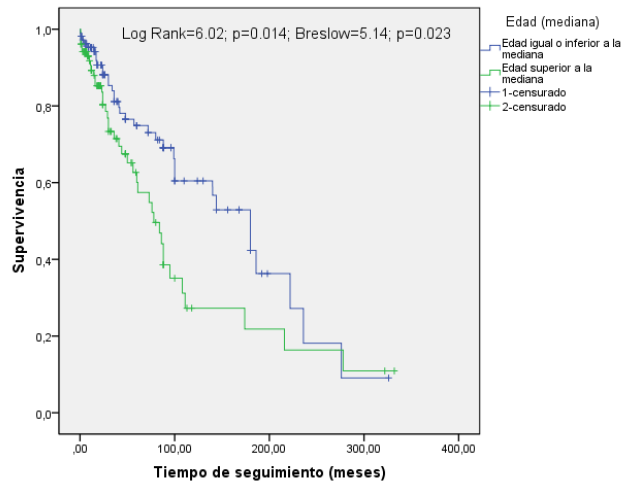


Figura 174

No se encontró asociación con el sexo y la mortalidad.

#### 4.4.6.2. Cuantía y duración de la ingesta etílica.

No se encontró asociación con la cuantía de la ingesta o la duración del consumo y la mortalidad.

#### 4.4.6.3. Tabaquismo.

Los pacientes no cirróticos no fumadores fallecían antes (Log Rank=2.52; p=0.113, Breslow= 4.08; p=0.043).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

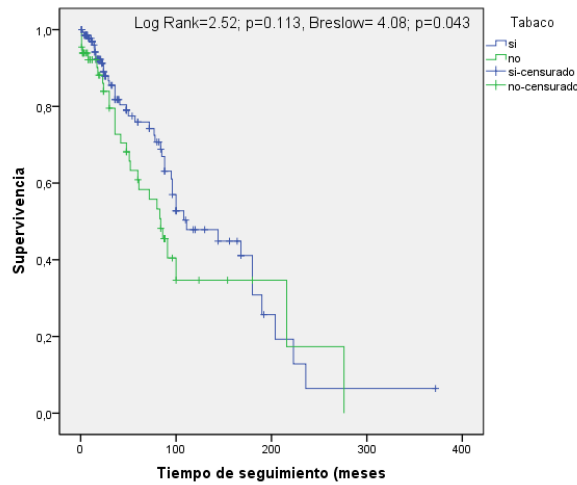


Figura 175

No obstante, al realizar un análisis de regresión de COX con edad y tabaco encontramos que la variable que se relaciona de forma independiente con la mortalidad es la edad.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Edad	6.15	0.013	1.81 (1.13-2.90)

**Variables que no están en la ecuación\***

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Tabaco	3,074	1	,080

Tabla 60

#### 4.4.6.4. Comorbilidades.

La presencia de hipertensión arterial o diabetes mellitus no se asoció a mayor mortalidad. En los pacientes no diagnosticados de dislipemia existió una tendencia a mayor mortalidad (Log Rank=1.93; p=0.164, Breslow= 2.98; p=0.084).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



#### 4.4.6.5. Función hepática.

Los niveles de protrombina o de bilirrubina no se asociaron a mayor mortalidad. Los pacientes con niveles de albúmina más bajos tendían a fallecer más precozmente (Log Rank=3.46; p=0.063, Breslow= 0.76, p=0.384).

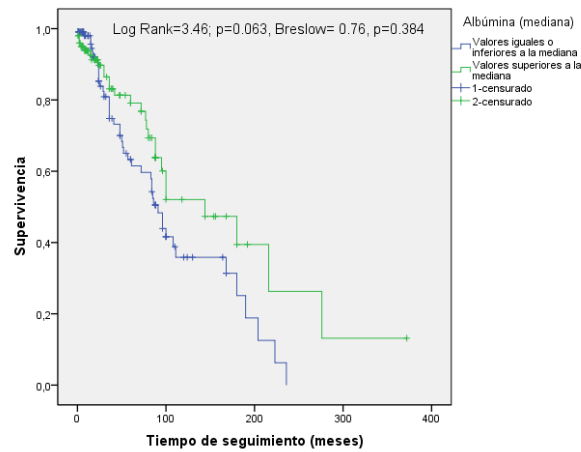


Figura 176

#### 4.4.6.6. Neoplasias.

Los pacientes no cirróticos a los que se les diagnostica una neoplasia durante el seguimiento, fallecen más (Log Rank=3.31; p=0.069; Breslow=13.63; p<0.001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

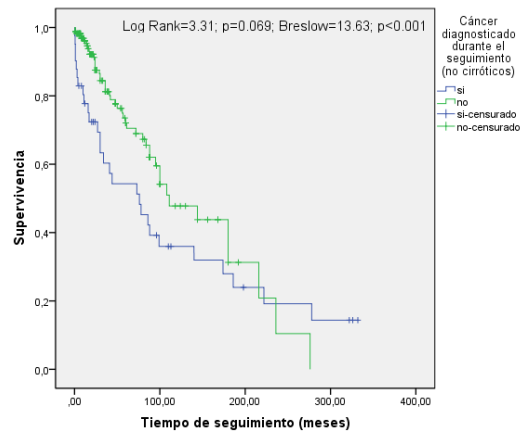


Figura 177

#### 4.4.6.7. Abstinencia.

Los pacientes no cirróticos que dejan de beber tienen una menor mortalidad (Log Rank=8.75; p=0,003, Breslow=10.33; p=0.001).

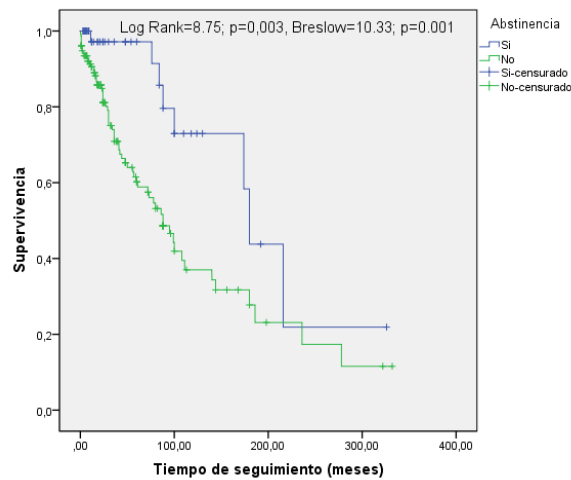


Figura 178

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

4.4.6.8. Relación con composición corporal (masa ósea, masa magra y masa grasa).

Los pacientes no cirróticos que tenían menor masa ósea en tronco fallecían más precozmente (Log Rank=8.02; p=0.005, Breslow=5.37; p=0.020).

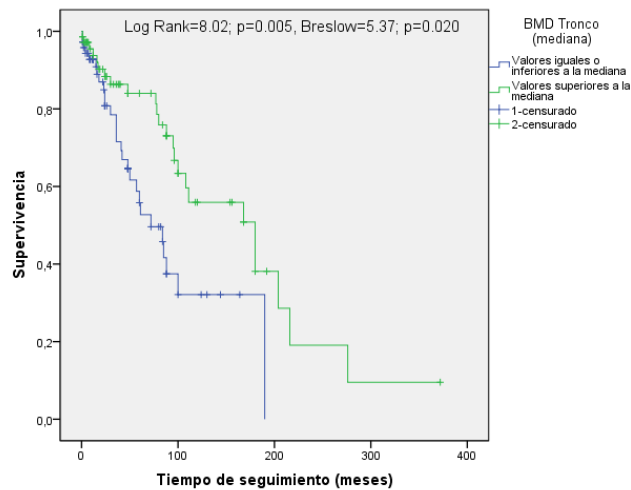


Figura 179

Los pacientes no cirróticos con menor masa magra en el brazo derecho fallecen más precozmente (Log Rank=8.15; p=0.004, Breslow= 1.47; p=0.226).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

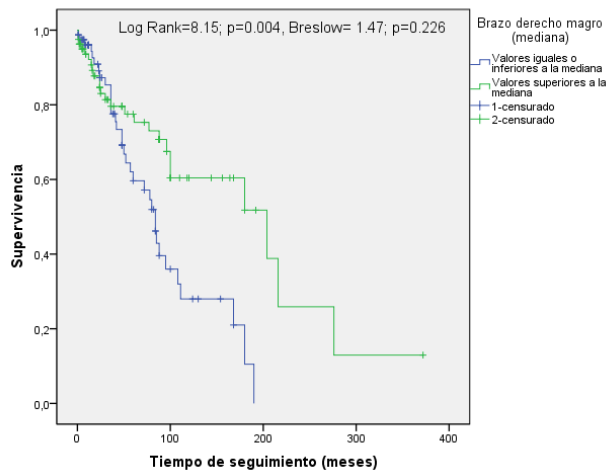


Figura 180

No se encontró asociación con otros compartimentos corporales analizados en masa ósea ni en masa magra. No se encontró asociación alguna con la masa grasa.

#### 4.4.6.9. Relación con parámetros analíticos.

Los valores de IGF-1 por debajo de la mediana se relacionaron con mayor mortalidad (Log Rank=4.71; p=0.030, Breslow= 2.26; p=0.133).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

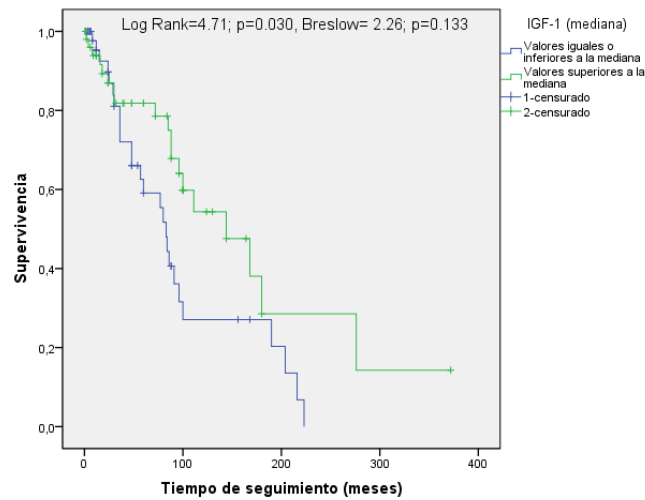


Figura 181

No se encontró asociación con colesterol total, ferritina, sideremia, PCR ni homocisteína.

#### 4.4.6.10. Relación con citoquinas proinflamatorias y productos de peroxidación lipídica (MDA).

No se encontró asociación con IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  o MDA y la mortalidad.

#### 4.4.6.11. Análisis multivariante.

Al introducir en un análisis de regresión de COX las variables edad, tabaco y cáncer incidente encontramos que la única variable relacionada de forma independiente con la mortalidad es la edad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Edad	6.15	0.013	1.81 (1.13-2.90)

Variables que no están en la ecuación\*

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Tabaco	3,074	1	,080
cancernuevo	2,255	1	,133

Tabla 61

Al introducir además la albúmina ocurre lo mismo: la única variable relacionada de forma independiente con la mortalidad es la edad.

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
Edad	5.68	0.017	1.77 (1.11-2.84)

Variables que no están en la ecuación\*

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Tabaco	3,349	1	,067
cancernuevo	2,538	1	,111
NAlbúmin	2,401	1	,121

Tabla 62

Al introducir a lo anterior la variable abstinencia (ingesta continuada de alcohol) los parámetros relacionados con la mortalidad son continuar bebiendo, la edad y el tabaco (por ese orden).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
*Abstinencia	8.09	0.004	2.96 (1.40-6.25)
Edad	7.18	0.007	1.94 (1.20-3.15)
Tabaco (2.94)	5.39	0.020	1.10 (1.01-

\*Ingesta continuada de alcohol

Variables que no están en la ecuación<sup>a,b,c</sup>

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Tabaco	5,063	1	,024
NEdad	6,987	1	,008
cancernuevo	3,913	1	,048
NAlbúmin	2,517	1	,113
Paso 2 Tabaco	5,537	1	,019
cancernuevo	1,661	1	,197
NAlbúmin	2,123	1	,145
Paso 3 cancernuevo	2,863	1	,091
NAlbúmin	2,782	1	,095

Tabla 63

Al introducir variables relacionadas con la composición corporal (masa ósea en tronco y masa magra en brazo derecho) encontramos que las variables relacionadas de forma independiente con la mortalidad son: masa ósea en tronco (más baja), continuar bebiendo y el tabaco.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/11/2019 23:15:12

Antonio María Martínez Riera  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 15:30:14

Carlos Emilio González Reimers  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/11/2019 21:14:09

Variable	Wald	p-value	Odds ratio (CI 95%)
<sup>1</sup> Masa ósea (tronco)	10.66	0.001	0.36 (0.19-0.66)
<sup>2</sup> Abstinencia	6.75	0.009	2.95 (1.30-6.68)
Tabaco	5.39	0.019	2.00 (1.12-3.59)

<sup>1</sup>Masa ósea en tronco por encima de la mediana es protectora. <sup>2</sup>Ingesta continuada de alcohol.

**Variabes que no están en la ecuación<sup>a,b,c</sup>**

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1			
NEdad	,257	1	,612
Nbrazodc	1,033	1	,309
cancernuevo	,283	1	,595
Tabaco	4,528	1	,033
NAlbúmin	,168	1	,682
Abstinencia	6,497	1	,011
Paso 2			
NEdad	,305	1	,581
Nbrazodc	1,118	1	,290
cancernuevo	,050	1	,823
Tabaco	5,672	1	,017
NAlbúmin	,285	1	,594
Paso 3			
NEdad	,285	1	,593
Nbrazodc	1,318	1	,251
cancernuevo	,306	1	,580
NAlbúmin	,603	1	,437

Tabla 64

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

## 5. DISCUSIÓN.

El objetivo principal del presente trabajo es analizar la incidencia de neoplasias en un colectivo de alcohólicos severos ingresados en nuestro centro, su impacto en la mortalidad y determinar los factores que pueden jugar un papel en el desarrollo de cáncer en estos pacientes.

249

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
*Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>*

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Con respecto al primer punto, las neoplasias de la región orofaríngea ocupan el primer lugar con un 28.6% de los casos, seguidas del cáncer de colon (20.24%) y las de próstata en tercer lugar (13.1%). Lo más llamativo en nuestra serie es la baja incidencia de hepatocarcinoma (8.33%). Las causas subyacentes a esta baja incidencia no son fáciles de discernir. Podría argumentarse que este tipo de patología es tratada por servicios diferentes al nuestro, argumento que si bien es cierto, no es aplicable o es muy escasamente aplicable a esta serie, puesto que todos los pacientes fueron citados ambulatoriamente y seguidos en el servicio. Es posible que una vez diagnosticados fueran derivados hacia servicios como Cirugía o Digestivo pero en cualquier caso el diagnóstico fue realizado por nosotros y, por lo tanto, está incluido en esta serie. Otra posibilidad teórica es que el hepatocarcinoma se haya desarrollado y haya provocado la muerte del paciente en el intervalo entre dos consultas pero aún así habríamos tenido constancia de ello. En cualquier caso, la evolución clínica del hepatocarcinoma en nuestro colectivo fue muy negativa ya que murieron el 85% de los pacientes durante el período de seguimiento.

Contrasta esta baja incidencia con la elevada prevalencia de tumores del área orofaríngea. Este hallazgo concuerda con lo descrito en la literatura, ya que se sabe que el alcohol provoca por efecto directo cáncer orofaríngeo (Franceschi et al. 1994). El reflujo (Bujanda 2000) y los efectos del alcohol que condicionan alteraciones genéticas a nivel local también favorecen la aparición de este tipo de tumores (Russo et al. 2018). Esta neoplasia se comportó de forma agresiva (murieron el 65% de los pacientes con neoplasia orofaríngea durante el seguimiento). Otras neoplasias que también tuvieron un curso peor en este grupo de pacientes fue el cáncer de colon con una mortalidad del 64.3% y el de próstata, con una mortalidad del 50%. Estas cifras son superiores a las observadas en la población general (Inoue y Tsugane 2005) y refuerzan la apreciación general de que el consumo de alcohol influye de forma adversa en la evolución de cualquier neoplasia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

En este estudio hemos analizado la mortalidad a largo plazo de los pacientes alcohólicos ingresados en un servicio hospitalario. El criterio “ingresado en un servicio hospitalario” es el que puede justificar que la mortalidad en este grupo sea tan elevada aunque hemos de tener presente que los alcohólicos eran bebedores muy severos con consumo superior a 200 gramos de alcohol al día durante muchos años (habitualmente más de 30 años) y el tiempo de seguimiento es prolongado (superior a 10 años en algunos casos).

Destaca en este colectivo la alta incidencia de neoplasias. De la misma forma que hemos comentado que podría existir un sesgo en lo que respecta a las cifras absolutas de mortalidad este sesgo no existe en el caso de la incidencia de cáncer o de existir podría ser hacia la baja aunque esta probabilidad es muy remota, ya que no sólo hemos seguido a los pacientes cada seis meses sino que hemos utilizado la historia informatizada de aquellos pacientes que por alguna razón no volvieron a la consulta. Por lo tanto, salvo alguna neoplasia tratada en el ámbito privado o fuera de nuestra Comunidad, todas las neoplasias fueron recogidas.

### **Mortalidad**

La mortalidad global fue elevada: fallecieron 185 pacientes a lo largo del tiempo de seguimiento (mediana de 30 años, rango intercuartílico entre 25 y 40 años). Esta proporción (46%) es más alta que la referida por Morandi et al. En 2015, en un estudio con un diseño comparable al nuestro. En dicho estudio la mortalidad fue del 17%, aunque el seguimiento de la serie de estos autores fue más corto, la población, más joven, el reclutamiento más amplio (pacientes no necesariamente hospitalizados) y la intensidad del alcoholismo en nuestro medio, mayor (incluyendo sólo alcohólicos ingresados por complicaciones orgánicas relacionadas con el consumo excesivo de alcohol). Las causas de muerte de aquellos que fallecieron en nuestro centro fueron insuficiencia hepática (33%), sepsis (31%), complicaciones cardiovasculares y neoplasia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

terminal. Debemos resaltar que la neoplasia, que supuso casi un 22% de los éxitos, fue la tercera causa tras la insuficiencia hepática y la sepsis. Faltaron causas de mortalidad relacionadas con traumatismos, frecuentes en el alcohólico (Rehm et al. 2017), pero tal vez menos en nuestra serie, al recogerse únicamente pacientes ingresados por causas “médicas”, no traumatológicas (aunque sí que se registraban las causas de muerte a lo largo del estudio).

Un 10% falleció por causas cardiovasculares, lo cual no deja de ser un porcentaje a considerar teniendo en cuenta que la gran mayoría de nuestros pacientes no eran seniles. Un tema que ha sido discutido largamente en la literatura es la relación del consumo de alcohol con el riesgo vascular (Millwood et al. 2019). Algunos estudios sugieren que la relación del alcohol con el riesgo vascular se adapta a una curva en forma de J o incluso en forma de U (Rouillier et al. 2005). En el presente estudio la prevalencia de hipertensión arterial fue cercana al 40%, ligeramente inferior a la descrita en Canarias para ese grupo de edad. Un parámetro no evaluado, pero que comentamos por su trascendencia, es que la presencia de placas arterioscleróticas calcificadas en la aorta era elevada, y guardaba relación con la hipertensión arterial pero sobre todo con el consumo concomitante de tabaco. La ateromatosis en el cayado aórtico es un marcador de la aparición futura de enfermedad coronaria (Masson et al. 2016). Es probable que si nuestros pacientes hubieran vivido lo suficiente hubieran desarrollado mayor frecuencia de cardiopatía isquémica que la población control ya que un análisis preliminar de nuestros datos revela que la prevalencia de calcificación aórtica es aproximadamente del 10% en la población control pero alcanza un 35% en la población alcohólica.

Otra complicación observada frecuentemente en los pacientes alcohólicos es la dislipemia, que alcanzó en nuestra serie un 23.77% -similar a la de la población no alcohólica (Capurso y Petrakis 2016)-. También se describe en los alcohólicos un incremento en la incidencia de diabetes mellitus, hecho que hemos descrito también aquí. Sin embargo, ni diabetes ni hipertensión arterial ni dislipemia influyeron en el pronóstico que como hemos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

dicho dependía fundamentalmente del deterioro de la función hepática y de la persistencia en el consumo.

También fue elevada la proporción de cirróticos y la mortalidad por insuficiencia hepática fue la primera causa de muerte. Considerando únicamente el subgrupo de cirróticos y analizando la mortalidad a intervalos de tiempo fijos comprobamos que la mortalidad depende más de la función hepática que de la presencia de un cáncer. En concreto, *si un paciente es alcohólico la incidencia de una nueva neoplasia no modifica su esperanza de vida especialmente si sigue bebiendo*. Es evidente que este resultado tiene una enorme importancia médica y socio-económica. La edad media a la que fallecieron nuestros pacientes es relativamente precoz, por lo que el alcohol provocó una pérdida de años de vida considerable, hecho señalado por otros autores (Shield et al. 2012). La relación del alcohol con la mortalidad se ha debatido durante largo tiempo sugiriéndose que guardaba una relación en J o en U de tal manera que pequeñas cantidades de alcohol podían ejercer un efecto beneficioso (Kunzmann et al. 2018b). Esta pregunta no puede ser contestada con la casuística que hemos presentado ya que todos los pacientes son bebedores intensos. Lo que sí se puede afirmar de forma taxativa es que el hecho de continuar bebiendo alcohol condiciona mayor mortalidad con independencia de cualquier otra patología subyacente, y ese resultado se observa en la totalidad de los pacientes, en los no cirróticos y en los cirróticos.

La segunda causa de muerte en nuestra serie fue la sepsis, lo que corrobora el carácter de factor adverso que tiene el consumo crónico de alcohol. El alcohólico crónico está expuesto a un incremento del riesgo de sepsis por gérmenes Gram negativos. El aumento de permeabilidad intestinal es un fenómeno usual en el alcohólico, en el que tanto el alcohol por sí mismo como el acetaldehído juegan un papel –que en parte comparten con algunos aspectos de la carcinogénesis, como antes comentamos: ambos productos alteran las uniones estrechas a nivel intestinal e incrementan de esta manera la invasión del tracto portal por gérmenes. Esta mayor cantidad de gérmenes Gram negativos llega al hígado y activa a los Toll-like receptors (“receptores de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

aduana”) por medio de su unión al lipopolisacárido bacteriano desencadenando una liberación de citoquinas proinflamatorias que pueden ejercer efectos a distancia, y que pueden pervivir largo tiempo como se ha demostrado por algunos autores (Malaguarnera et al. 2014; Lucas y Maes 2013). Como era de esperar, cuando existe hipertensión portal la intensidad de la translocación bacteriana es mayor en las fases crónicas de la hepatopatía alcohólica ya que por un lado la hipertensión portal va a favorecer que entren más gérmenes en el árbol portal, y por otra parte el *shunt* intrahepático que se establece impide un correcto funcionamiento de las células de Kuppfer. Todo esto favorece lógicamente el que la sepsis sea más frecuente y más grave (el organismo tarda más en eliminar los Gram negativos presentes en el torrente sanguíneo) y explica también que la liberación de citoquinas pueda ser masiva.

Dejando aparte el relevante hallazgo de que un cáncer incidente no modifica la mortalidad a medio largo plazo del paciente alcohólico que sigue bebiendo, la relación de la mortalidad con la sepsis y con la neoplasia (en cirróticos) justifica muchos de los hallazgos relativos a la relación de distintos parámetros con la mortalidad. Nos referimos al descenso de la IGF-1 –una variable relacionada con la mortalidad-, a la proteína C reactiva, un reactante de fase aguda, y también al descenso del colesterol y triglicéridos como factores asociados a mayor mortalidad. Estos hallazgos son catalogables dentro de los que se denominó “epidemiología inversa” (Ravnskov et al. 2016). A nuestro juicio no reflejan otra cosa que defectuosa síntesis hepática y/o tal vez, desnutrición acompañante (al igual que la IGF-1 descendida). Pese a todo nos llama la atención que ni masa grasa ni masa magra total se relacionen con la mortalidad en el análisis multivariante. Los resultados relativos a la relación de una mayor mortalidad con la masa magra en tronco aumentada obedece a que esta variable mide también la ascitis, factor evidentemente asociado a un pronóstico adverso.

### ***Masa ósea y riesgo de neoplasia***

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Otra de las cuestiones importantes que planteamos en el presente estudio es analizar qué factores pueden haber influido en el desarrollo de cáncer en el paciente alcohólico. Hemos encontrado algunos resultados que entran dentro de lo esperable (edad y tiempo de consumo, por ejemplo), y otros en cierta manera sorprendentes, (dejando al margen el aparentemente paradójico resultado de que el estadio C de Child “protege” del desarrollo de una nueva neoplasia, resultado que ya hemos comentado que es falaz, ya que obedece en realidad a que a los pacientes del grupo *C de Child mueren antes y no les da tiempo de desarrollar un cáncer*). Así, en el análisis univariante, la edad o el tiempo de consumo guardan relación con la aparición de un cáncer, al igual que los niveles de IL-8 e IL-6 elevados (que pueden interpretarse como expresión de una respuesta inflamatoria más intensa), e incluso el descenso de IGF-1, que podría sugerir malnutrición subyacente. Todas estas variables tienen una explicación lógica y son en cierta manera esperables. Sin embargo, en el análisis multivariante se incluyen dos variables que requieren comentario.

Destaca por ejemplo que sea una masa ósea por encima de la mediana la que se asocie a la aparición de neoplasia. La relación se aprecia a diversos niveles: densidad ósea (BMD) total, a nivel de columna o a nivel de piernas. Ello incrementa la robustez de la conclusión global, aunque la variable que es seleccionada en el análisis de regresión de Cox sea el BMD a nivel de L2. Es conocido que la presencia de artrosis puede producir artefactos la interpretación del BMD en columna, pero esto no modifica de forma sustancial la relación observada con el BMD en otros lugares como miembros inferiores o BMD total. Otro aspecto a resaltar es que el número total de pacientes incluidos parece suficiente, ya que el número de pacientes con cáncer de nueva aparición cuyas densitometrías se contrastan con las de pacientes sin cáncer, es comparable al de varios estudios en los que se analiza la relación del BMD con la incidencia de cáncer de mama, por ejemplo. *Por lo tanto parece claro que el cáncer, en alcohólicos, se desarrolla antes en aquéllos cuyo BMD es más elevado.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



Considerado de forma global (cualquier neoplasia), el resultado no es nuevo en la literatura oncológica, ya que ha sido referido por diversos autores en relación al cáncer de mama, aún cuando dista mucho de ser un hallazgo universal (Zain et al. 2016). Por ejemplo, Trémollières et al. (2008) estudian prospectivamente un colectivo de 2137 mujeres perimenopáusicas; de ellas, a lo largo de un total de 13 años de seguimiento, 98 desarrollan cáncer de mama, pero no existe una clara asociación entre masa ósea y riesgo de cáncer (más bien al contrario, aunque en el análisis multivariante cualquier relación desaparece). En cambio, Fraenkel et al. (2013), partiendo de 15638 mujeres a las que se les determinó la masa ósea, encontró que 89 de ellas desarrollaron cáncer de mama. Las que desarrollaron esta enfermedad tenían mayor masa ósea en columna lumbar, cadera y cuello femoral y también mayor índice de masa corporal. Varios estudios más realizados en pacientes con cáncer de mama, incluyendo un número muy amplio de casos (Grenier et al. 2011; Van Der Klift et al. 2003), han demostrado la relación entre BMD elevado y riesgo de cáncer, ya desde 1996 (Cauley et al. 1996; Zhang et al. 1997). En algunos de estos estudios, aunque se especula que pudieran ser los estrógenos elevados los causantes de esta relación, la relación entre BMD y cáncer era independiente de la exposición a estrógenos a lo largo de la vida (Nguyen et al. 2000) o a otros factores de riesgo (Chen et al. 2008), lo que sugiere fuertemente la existencia de otra variable no identificada que conecte masa ósea con riesgo de neoplasia (tal vez alguna molécula relacionada con el recientemente descubierto papel del hueso como regulador del metabolismo intermediario, Guntur y Rosen 2012).

También se ha descrito el resultado opuesto. En el cáncer de colon es el descenso de la masa ósea el que constituye un factor de riesgo (Ganry et al. 2008), y también en una serie relativamente corta, Marques Conde et al. (2012) encuentran que la presencia de osteopenia/osteoporosis es más frecuente en mujeres con cáncer de mama. La interpretación de esos resultados puede ser más sencilla, ya que un descenso de la masa ósea puede reflejar la existencia de una malnutrición pre-existente, y de sobra se conoce que la malnutrición se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

asocia a déficit inmunitario, y que una defectuosa inmunidad celular predispone al cáncer. En este sentido sí que encontramos en nuestra serie que los pacientes alcohólicos con neoplasia tenían un recuento linfocitario menor que aquéllos sin neoplasia, y que la IGF-1 –hormona cuyos niveles bajan marcadamente en situaciones de malnutrición- también esté descendida en pacientes que desarrollan una nueva neoplasia a lo largo del estudio. De hecho la importancia de la IGF-1 descendida se pone de manifiesto en el subgrupo de pacientes no cirróticos, en los que, en la regresión de Cox, los valores de IGF-1 por debajo de la mediana se relacionan de forma independiente con la incidencia de nuevas neoplasias.

Aunque, como hemos dicho, la relación entre masa ósea e incidencia de cáncer ha sido objeto de diversos análisis, sobre todo en pacientes con cáncer de mama, que sepamos ninguno se ha llevado a cabo en alcohólicos. No disponemos en esta muestra de muchos pacientes que hayan llegado a desarrollar un cáncer de mama, por lo que no podemos atribuir el resultado a una elevada prevalencia de esa enfermedad; carecemos, por otra parte, de niveles de estrógenos que permitan elucubrar acerca del posible papel de esa hormona como promotora del cáncer, por lo que no podemos establecer hipótesis alguna acerca de la relación obtenida, que de momento debe ser interpretada con cautela hasta que no sea confirmada por otros estudios.

### ***Colesterol y riesgo de neoplasia***

Otro resultado destacable de nuestro estudio es la relación inversa entre niveles de colesterol y desarrollo de neoplasia: niveles más bajos de colesterol se asocian a mayor incidencia de neoplasia, y esto se comprueba también si consideramos únicamente las (pocas) neoplasias que aparecen precozmente, en un periodo de 18 meses tras la determinación analítica (Log rank=4.07; p=0.044). Este resultado concuerda con lo referido en la literatura, ya que diversos autores han encontrado una relación inversa entre colesterol sérico y riesgo de cáncer, especialmente colon y pulmón en varones, cérvix y mama en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

mujeres (solamente en aquéllas con menos de 50), y leucemia en ambos sexos (Kritchevsky y Kritchevsky 1992). Sin embargo, niveles altos de colesterol se asocian a mayor riesgo de neoplasias cerebrales o de cáncer de próstata (Pelton et al. 2012), aunque es necesario matizar que también algunos autores han encontrado resultados opuestos (Freeman y Solomon 2011). De hecho, lo que se piensa es que es la presencia de cáncer la que causa el descenso de colesterol (por ejemplo, por malnutrición asociada, o por la demanda excesiva por parte de las células tumorales para sintetizar membranas celulares) y no lo contrario. Así, se han referido acusados descensos del colesterol justamente poco antes de que se desarrollara el tumor, destacando el estudio en ese sentido de Pekkanen et al. (1992), quienes determinaron el colesterol cada 5 años desde 1959 a 1974 y encontraron que un descenso acusado de sus niveles se asociaba a una mayor incidencia de mortalidad por cáncer.

No obstante, cabe la hipótesis contraria. Un descenso del colesterol altera la estructura de las anteriormente citadas *lipid rafts* o (balsas lipídicas) de la membrana, en la que, como señalamos, existen proteínas que influyen en el transporte transmembrana, o en la adhesión intercelular, y que pueden liberarse por acción de las denominadas en inglés *shedases* (por ejemplo, ADAMS 10) cuando una hipocolesterolemia altera el equilibrio molecular colesterol-fosfolípidos en estas estructuras. De esta manera, el descenso de colesterol podría provocar una degeneración neoplásica y/o promover invasividad, y no ser **consecuencia del cáncer** sino **causa** del mismo. Esto no está claro, ya que el tratamiento con estatinas se asoció a un descenso de la incidencia de cáncer (Boudreau et al. 2010), aunque no en todos los estudios (Lytras et al. 2014). Se argumenta también que el posible efecto antineoplásico de las estatinas pueda obedecer no al descenso de colesterol, sino a otros efectos (por ejemplo, sobre las metaloproteinasas). En cualquier caso la relación entre colesterolemia e incidencia/gravedad de la neoplasia no es clara, pero desde luego sí que lo es en nuestro estudio, donde la significación estadística de la asociación, tanto evaluada por *log Rank* como por *Breslow* es muy estrecha. Además, el colesterol bajo guarda una relación independiente

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

con la aparición de cáncer en el análisis de regresión de Cox, desplazando a factores como tiempo de consumo de alcohol o niveles de interleucinas proinflamatorias.

Por lo tanto, la hipocolesterolemia ejerce un efecto independiente sobre la incidencia de cáncer, como también lo hace el incremento de la masa ósea. En un estudio previo encontramos una relación directa entre colesterol total y BMD en pacientes alcohólicos (Martín-González et al. 2018). Esta relación se sigue observando en el presente estudio, pero solamente en pacientes no neoplásicos; no existe, e incluso tiende a invertirse en pacientes neoplásicos. Otros autores han descrito relación inversa entre colesterol y BMD, encontrando más osteoporosis en aquellos con colesterol elevado (Poli 2003). Se podría elucubrar que la relación entre ambos fenómenos (BMD alto y colesterol bajo) encontrada por Poli et al podría jugar un papel en nuestros resultados, dado que en la población neoplásica, curiosamente, el comportamiento de la relación BMD-colesterol se asemeja más a la descrita por Poli et al que en la población no neoplásica de nuestra serie. En cualquier caso, ambos resultados son poderosamente llamativos.

Otros resultados son menos polémicos a la hora de su interpretación. Por ejemplo, los pacientes con PCR más elevada presentaban una aparición más precoz de neoplasia incidente. Esto es totalmente lógico, ya que, como sabemos la PCR es un reactante de fase aguda, y los tumores son procesos inflamatorios por excelencia. Es posible además que esta PCR elevada no denote otra cosa que el estado proinflamatorio sostenido propio del alcohólico (González-Reimers et al. 2014), que como comentamos en la introducción puede por sí mismo propiciar el desarrollo de neoplasia. Un argumento similar es válido para explicar la relación entre IGF-1 baja e incidencia de cáncer: ya lo hemos comentado, probablemente obedezca a malnutrición. Sin embargo, es destacable que en nuestro estudio ni masa magra, ni masa grasa ni IMC guardaron relación con la aparición de cáncer.

Llama la atención la escasa proporción de pacientes con hepatocarcinoma, hallazgo de difícil interpretación. Dado que todos los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

pacientes fueron seguidos de forma regular en la consulta cada 6-12 meses no cabe en principio que haya existido un sesgo de selección (es posible que, una vez diagnosticado, algún paciente haya sido desviado a otro servicio, pero eso siempre ocurre después del diagnóstico, nunca antes). En el caso de los hepatocarcinomas, la ferritina parece ser un factor de riesgo de primera línea. La ferritina se eleva en el alcohólico en respuesta al incremento en la absorción de hierro mediado por la inhibición de la hepcidina. Esta proteína actúa sobre la ferroportina intestinal, bloqueando su función absorbiva, e inhibiendo también la liberación de hierro por parte de macrófagos (Bloomer y Brown 2019). La expresión de esta proteína está disminuida en el paciente alcohólico, contribuyendo de esa manera a la sobrecarga hepática de hierro de estos pacientes (Costa-Matos et al. 2012). Lo cierto es que un aumento de hierro en el hígado induce la síntesis de ferritina (Wang et al. 2010), al igual que lo hacen las citocinas proinflamatorias (Tran et al. 1997). Se ha discutido si el exceso de hierro, como tal, puede jugar un papel en la carcinogénesis hepática. Si bien parece claro que un exceso de hierro genera un exceso de ROS, y, como se ha comentado, este exceso de ROS puede promover la carcinogénesis, también es cierto que la denominada ferroptosis, un proceso de muerte celular no apoptótica, parece ser importante en la defensa frente a ciertas neoplasias como carcinoma pancreático, hepatocelular, prostático y de mama (Tang et al. 2018).

En nuestro estudio, ni sideremia, ni ferritina ni otras variables relacionadas con el metabolismo del hierro se asociaron al desarrollo de neoplasia, aunque debemos matizar que la sideremia por debajo de la mediana se asoció débilmente a un aumento de la incidencia de cáncer. Si excluimos las neoplasias de colon, tal valor pronóstico desaparece (es decir, la sideremia por encima o por debajo de la mediana no se asocian a una aparición más precoz de cáncer); en cambio en el subgrupo de cáncer de colon sí que observamos – como es lógico- que la sideremia baja se asocia a una aparición más precoz del cáncer de colon.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Con respecto a la ferritina no observamos que guardara relación alguna con la neoplasia, aunque si consideramos solamente los pacientes seguidos durante un periodo corto de tiempo (<18 meses) se observó una tendencia ( $p=0.09$ ) a una mayor incidencia de cáncer en los pacientes con ferritina superior a la mediana. De nuevo esto tiene una base lógica, ya que la ferritina tiene también un carácter de reactante de fase aguda, lo que puede explicar su relación con la aparición de un evento inflamatorio *cercano en el tiempo*. (Por eso, en el presente trabajo, con algunos parámetros bioquímicos que mostraron algún tipo de relación con la incidencia de cáncer, hemos realizado subanálisis limitando el periodo de seguimiento a los pocos meses de su determinación en sangre, aunque ello, claro está, reduzca el número de pacientes que desarrolla cáncer).

Pese a que observamos que la homocisteína estaba elevada de forma significativa en los pacientes que desarrollaban nueva neoplasia, en el estudio de los factores que condicionan la incidencia de cáncer tampoco se seleccionó la homocisteína, ni guardó tampoco esta variable relación temporal con la incidencia de cáncer en el análisis de Kaplan y Meier, aunque el número total de pacientes a los que se les determinó homocisteína es elevado (269, con 53 neoplasias de nueva aparición).

Como señalamos la homocisteína se eleva en la mayor parte de las neoplasias avanzadas, aunque no en las iniciales, y también se eleva más en pacientes neoplásicos de edad avanzada que en jóvenes (Refsun et al. 2006), sin que haya una explicación satisfactoria para esta observación. Al seleccionar en nuestro estudio aquellos pacientes con seguimiento inferior a 18 o 24 meses tampoco observamos que la homocisteína predijera el desarrollo de neoplasias. Los resultados obtenidos por otros grupos con planteamientos similares a los del presente trabajo son dispares. Así, Ma et al, (2018) encuentran que relaciona con el cáncer gástrico, y neoplasias digestivas en general (Ma et al. 2018) aunque Agnoli et al. (2016) no encuentra que predisponga al cáncer de mama, ni tampoco con el de pulmón (Stanisławska-Sachadyn et al. 2019).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

En resumen, los resultados de este trabajo vienen a subrayar la importancia que tiene en el alcohólico el hecho de seguir bebiendo. En esa circunstancia, da igual, de cara a la mortalidad, que aparezca un cáncer o no. Dos resultados más, en cierta forma inesperados, son, por una parte, la importancia que tiene la hipocolesterolemia en el desarrollo de una neoplasia, encuadrable en la denominada epidemiología inversa (¿malnutrición? ¿insuficiencia hepática?), y por otro lado el hecho de que una densidad mineral ósea elevada se asocie a una mayor incidencia de cáncer, resultado que exige confirmación por otros grupos y un estudio patogénico en profundidad en busca de posibles mecanismos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

## 6. CONCLUSIONES.

263

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



1. Setenta y tres pacientes (17.9% del total) desarrollaron neoplasias durante el período de seguimiento. Las neoplasias más frecuentes se localizaron en el área orofaríngea (28.9%). Se encontró una baja incidencia de hepatocarcinoma (8.33%).
2. La mortalidad de los pacientes alcohólicos ingresados en el servicio de Medicina Interna de nuestro centro es elevada, afectando a 45% (185 pacientes) tras una mediana de seguimiento de 58.7 meses. Las causas principales de muerte derivan de insuficiencia hepática (33%), sepsis (31%) y neoplasia terminal (22%).
3. En el colectivo estudiado la mortalidad depende de la función hepática y del hecho de continuar bebiendo. La aparición de una neoplasia no guarda relación con la mortalidad.
4. Valores de masa ósea por encima de la mediana, una edad avanzada y cifras de colesterol inferior a la mediana se asocian de forma independiente a la aparición de nueva neoplasia. Ni el deterioro de la función hepática ni la cuantía de la ingesta etílica guardaron relación con la aparición de neoplasias.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

## BIBLIOGRAFÍA.

265

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Adams, D H, and S Shaw. 1994. "Leucocyte-Endothelial Interactions and Regulation of Leucocyte Migration." *Lancet (London, England)* 343 (8901): 831–36. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92029-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92029-x).
- Adkins, Amy E., Laura M. Hack, Tim B. Bigdeli, Vernell S. Williamson, G. Omari McMichael, Mohammed Mamdani, Alexis C. Edwards, et al. 2017. "Genomewide Association Study of Alcohol Dependence Identifies Risk Loci Altering Ethanol-Response Behaviors in Model Organisms." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 41 (5): 911–28. <https://doi.org/10.1111/acer.13362>.
- Agnoli, Claudia, Sara Grioni, Vittorio Krogh, Valeria Pala, Alessandra Allione, Giuseppe Matullo, Cornelia Di Gaetano, et al. 2016. "Plasma Riboflavin and Vitamin B-6, but Not Homocysteine, Folate, or Vitamin B-12, Are Inversely Associated with Breast Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Varese Cohort." *The Journal of Nutrition* 146 (6): 1227–34. <https://doi.org/10.3945/jn.115.225433>.
- Ajani, Jaffer A, Shumei Song, Howard S Hochster, and Ira B Steinberg. 2015. "Cancer Stem Cells: The Promise and the Potential." *Seminars in Oncology* 42 Suppl 1 (April): S3-17. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.01.001>.
- Albano, E. 2006. "Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage." *The Proceedings of the Nutrition Society* 65 (3): 278–90. <https://doi.org/10.1079/pns2006496>.
- Allen, Naomi E., Valerie Beral, Delphine Casabonne, Sau Wan Kan, Gillian K. Reeves, Anna Brown, and Jane Green. 2009. "Moderate Alcohol Intake and Cancer Incidence in Women." *Journal of the National Cancer Institute* 101 (5): 296–305. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn514>.
- Argast, Gretchen M, Jean S Campbell, John T Brooling, and Nelson Fausto. 2004. "Epidermal Growth Factor Receptor Transactivation Mediates Tumor Necrosis Factor-Induced Hepatocyte Replication." *The Journal of Biological Chemistry* 279 (33): 34530–36. <https://doi.org/10.1074/jbc.M405703200>.
- Arroyo-Martínez, Quetzalihuittl, Manuel Rodríguez-Téllez, Antonio García-Escudero, Javier Brugal-Medina, Ricardo González-Cámpora, and Ángel Caunedo Álvarez. 2016. "Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma in Spain. A Unicentric Study." *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 108 (10): 609–17. <https://doi.org/10.17235/reed.2016.4229/2016>.
- Asakage, Takahiro, Akira Yokoyama, Tatsumasa Haneda, Mitsuo Yamazaki, Manabu Muto, Tetsuji Yokoyama, Hoichi Kato, et al. 2007. "Genetic Polymorphisms of Alcohol and Aldehyde Dehydrogenases, and Drinking, Smoking and Diet in Japanese Men with Oral

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- and Pharyngeal Squamous Cell Carcinoma." *Carcinogenesis* 28 (4): 865–74.  
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgl206>.
- Askgaard, Gro, Morten Grønbaek, Mette S. Kjær, Anne Tjønneland, and Janne S. Tolstrup. 2015. "Alcohol Drinking Pattern and Risk of Alcoholic Liver Cirrhosis: A Prospective Cohort Study." *Journal of Hepatology* 62 (5): 1061–67. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.005>.
- Asociación Española contra el Cáncer. 2018. "Observatorio AECC." 2018.  
<http://observatorio.aecc.es/es/node/21#datos-informes>.
- Asombang, Akwi W, Nathaniel Chishinga, Alick Nkhoma, Jackson Chipaila, Bright Nsokolo, Martha Manda-Mapalo, Joao Filipe G Montiero, Lewis Banda, and Kulwinder S Dua. 2019. "Systematic Review of Esophageal Cancer in Africa: Epidemiology, Risk Factors, Management and Outcomes." *World Journal of Gastroenterology* 25 (31): 4512–33.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i31.4512>.
- Aye, Moe Moe, Cuiling Ma, Hong Lin, Kimberly A. Bower, Richard C. Wiggins, and Jia Luo. 2004. "Ethanol-Induced in Vitro Invasion of Breast Cancer Cells: The Contribution of MMP-2 by Fibroblasts." *International Journal of Cancer* 112 (5): 738–46.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.20497>.
- Bagnardi, V, M Rota, E Botteri, I Tramacere, F Islami, V Fedirko, L Scotti, et al. 2015. "Alcohol Consumption and Site-Specific Cancer Risk: A Comprehensive Dose-Response Meta-Analysis." *British Journal of Cancer* 112 (3): 580–93. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.579>.
- Bagnardi, Vincenzo, Marta Blangiardo, Carlo La Vecchia, and Giovanni Corrao. 2001. "Alcohol Consumption and the Risk of Cancer A Meta-Analysis." *Alcohol Research & Health* 25 (4).
- Banan, A, S Choudhary, Y Zhang, J Z Fields, and A Keshavarzian. 1999. "Ethanol-Induced Barrier Dysfunction and Its Prevention by Growth Factors in Human Intestinal Monolayers: Evidence for Oxidative and Cytoskeletal Mechanisms." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 291 (3): 1075–85.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565827>.
- Baraona, E., R. T. Gentry, and C. S. Lieber. 1994. "Bioavailability of Alcohol: Role of Gastric Metabolism and Its Interaction with Other Drugs." *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)* 12 (6): 351–67. <https://doi.org/10.1159/000171470>.
- Barbara, Luigi, Giovanna Benzi, Stefano Gaiani, Fabio Fusconi, Gianni Zironi, Sebastiano Siringo, Alessandra Rigamonti, et al. 1992. "Natural History of Small Untreated Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: A Multivariate Analysis of Prognostic Factors of Tumor Growth Rate and Patient Survival." *Hepatology* 16 (1): 132–37.  
<https://doi.org/10.1002/hep.1840160122>.
- Battle, E, E Sancho, C Francí, D Domínguez, M Monfar, J Baulida, and A García De Herreros.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

2000. "The Transcription Factor Snail Is a Repressor of E-Cadherin Gene Expression in Epithelial Tumour Cells." *Nature Cell Biology* 2 (2): 84–89. <https://doi.org/10.1038/35000034>.

Battaglioli, T, G Gorini, A Seniori Costantini, P Crosignani, L Miligi, O Nanni, E Stagnaro, R Tumino, and P Vineis. 2006. "Cigarette Smoking and Alcohol Consumption as Determinants of Survival in Non-Hodgkin's Lymphoma: A Population-Based Study." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 17 (8): 1283–89. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl096>.

Béjar, Luis, Miguel Gili, Verónica Díaz, Gloria Ramírez, Julio López, Juan L Cabanillas, and Aurelio Cayuela. 2009. "Incidence and Mortality by Colorectal Cancer in Spain during 1951-2006 and Its Relationship with Behavioural Factors." *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 18 (6): 436–44. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328330eb2f>.

Béjar, Luis, Miguel Gili, Julio López, Gloria Ramírez, Juan Cabanillas, and Concepción Cruz. 2010. "[Trends in Colorectal Cancer in Spain from 1951-2007 and Alcohol and Cigarette Consumption]." *Gastroenterología y Hepatología* 33 (2): 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.09.005>.

Ben-Eliyahu, Shamgar, Gayle G. Page, Raz Yirmiya, and Anna N. Taylor. 1996. "Acute Alcohol Intoxication Suppresses Natural Killer Cell Activity and Promotes Tumor Metastasis." *Nature Medicine* 2 (4): 457–60. <https://doi.org/10.1038/nm0496-457>.

Bird, G L, N Sheron, A K Goka, G J Alexander, and R S Williams. 1990. "Increased Plasma Tumor Necrosis Factor in Severe Alcoholic Hepatitis." *Annals of Internal Medicine* 112 (12): 917–20. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-112-12-917>.

Birley, Andrew J, Michael R James, Peter A Dickson, Grant W Montgomery, Andrew C Heath, John B Whitfield, and Nicholas G Martin. 2008. "Association of the Gastric Alcohol Dehydrogenase Gene ADH7 with Variation in Alcohol Metabolism." *Human Molecular Genetics* 17 (2): 179–89. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm295>.

Bjørneboe, G A, J Johnsen, A Bjørneboe, J Mørland, and C A Drevon. 1987. "Effect of Heavy Alcohol Consumption on Serum Concentrations of Fat-Soluble Vitamins and Selenium." *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire). Supplement* 1: 533–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3426729>.

Blanco, Ana M, Soraya L Vallés, Maria Pascual, and Consuelo Guerri. 2005. "Involvement of TLR4/Type I IL-1 Receptor Signaling in the Induction of Inflammatory Mediators and Cell Death Induced by Ethanol in Cultured Astrocytes." *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 175 (10): 6893–99. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.10.6893>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Bloomer, Steven A., and Kyle E. Brown. 2019. "Iron-Induced Liver Injury: A Critical Reappraisal." *International Journal of Molecular Sciences* 20 (9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092132>.
- Blount, Benjamin C., Matthew M. Mack, Carol M. Wehr, James T. Macgregor, Robert A. Hiatt, Gene Wang, Sunitha N. Wickramasinghe, Richard B. Everson, and Bruce N. Ames. 1997. "Medical Sciences Folate Deficiency Causes Uracil Misincorporation into Human DNA and Chromosome Breakage: Implications for Cancer and Neuronal Damage." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (7): 3290–95. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.7.3290>.
- Bode, C., R. Kolepke, K. Schafer, and J. Bode. 1993. "Breath Hydrogen Excretion in Patients with Alcoholic Liver Disease - Evidence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth." *Zeitschrift Fur Gastroenterologie* 31 (1): 3–7.
- Bongers, I M, H A van Oers, I A van de Goor, and H F Garretsen. 1997. "Alcohol Use and Problem Drinking: Prevalences in the General Rotterdam Population." *Substance Use & Misuse* 32 (11): 1491–1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336861>.
- Botteri, E, P Ferrari, N Roswall, A Tjønneland, A Hjartáker, J M Huerta, R T Fortner, et al. 2017. "Alcohol Consumption and Risk of Urothelial Cell Bladder Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort." *International Journal of Cancer* 141 (10): 1963–70. <https://doi.org/10.1002/ijc.30894>.
- Boudreau, Denise M., Onchee Yu, and Jeanene Johnson. 2010. "Statin Use and Cancer Risk: A Comprehensive Review." *Expert Opinion on Drug Safety*. <https://doi.org/10.1517/14740331003662620>.
- Bradham, Cynthia A., Jörg Plümpe, Michael P. Manns, David A. Brenner, and Christian Trautwein. 1998. "Mechanisms of Hepatic Toxicity: I. TNF-Induced Liver Injury." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 275 (3 38-3). <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.275.3.G387>.
- Breslow, Rosalind A, Chiung M Chen, Barry I Graubard, and Kenneth J Mukamal. 2011. "Prospective Study of Alcohol Consumption Quantity and Frequency and Cancer-Specific Mortality in the US Population." *American Journal of Epidemiology* 174 (9): 1044–53. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr210>.
- Brown, A S, J R Fiatarone, P Wood, M K Bennett, P J Kelly, M D Rawlins, C P Day, and O F James. 1995. "The Effect of Gastritis on Human Gastric Alcohol Dehydrogenase Activity and Ethanol Metabolism." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 9 (1): 57–61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1995.tb00352.x>.
- Brown, Linda Morris. 2006. "Epidemiology of Alcohol-Associated Cancers." In *Alcohol, Tobacco and Cancer*, 13–28. S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000095011>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Bujanda, L. 2000. "The Effects of Alcohol Consumption upon the Gastrointestinal Tract." *The American Journal of Gastroenterology* 95 (12): 3374–82. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03347.x>.
- Calderón-Montaño, José Manuel, Julio José Jiménez-Alonso, Emilio Guillén-Mancina, Estefanía Burgos-Morón, and Miguel López-Lázaro. 2018. "A 30-s Exposure to Ethanol 20% Is Cytotoxic to Human Keratinocytes: Possible Mechanistic Link between Alcohol-Containing Mouthwashes and Oral Cancer." *Clinical Oral Investigations* 22 (8): 2943–46. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2602-z>.
- Cao, Yin, Walter C. Willett, Eric B. Rimm, Meir J. Stampfer, and Edward L. Giovannucci. 2015. "Light to Moderate Intake of Alcohol, Drinking Patterns, and Risk of Cancer: Results from Two Prospective US Cohort Studies." *BMJ (Online)* 351 (August). <https://doi.org/10.1136/bmj.h4238>.
- Capurso, Noah A, and Ismene Petrakis. 2016. "Dyslipidemia Associated with Heavy Alcohol Use." *The American Journal on Addictions* 25 (3): 188–90. <https://doi.org/10.1111/ajad.12347>.
- Casafont, Fernando, Eloy Sánchez, Luis Martín, Jesus Agüero, and Fernando Pons Romero. 1997. "Influence of Malnutrition on the Prevalence of Bacterial Translocation and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Experimental Cirrhosis in Rats." *Hepatology* 25 (6): 1334–37. <https://doi.org/10.1002/hep.510250605>.
- Castellsagué, X, N Muñoz, E De Stefani, C G Victora, R Castelletto, P A Rolón, and M J Quintana. 1999. "Independent and Joint Effects of Tobacco Smoking and Alcohol Drinking on the Risk of Esophageal Cancer in Men and Women." *International Journal of Cancer* 82 (5): 657–64. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19990827\)82:5<657::aid-ijc7>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990827)82:5<657::aid-ijc7>3.0.co;2-c).
- Castro, Gerardo Daniel, and José A Castro. 2014. "Alcohol Drinking and Mammary Cancer: Pathogenesis and Potential Dietary Preventive Alternatives." *World Journal of Clinical Oncology* 5 (4): 713–29. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.713>.
- Cauley, J A, F L Lucas, L H Kuller, M T Vogt, W S Browner, and S R Cummings. 1996. "Bone Mineral Density and Risk of Breast Cancer in Older Women: The Study of Osteoporotic Fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *JAMA* 276 (17): 1404–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892715>.
- Cederbaum, Arthur I. 2012. "Alcohol Metabolism." *Clinics in Liver Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.002>.
- Cederbaum, I Arthur. 2013. "Metabolism Alcohol." *Clin Liver Dis* 16 (4): 667–85. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.002.ALCOHOL>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Chedid, Antonio, Kurmanadha R. Chadawala, Timothy R. Morgan, Thomas E. Moritz, Charles L. Mendenhall, James B. Hammond, Peter W. Emblad, et al. 1994. "Phospholipid Antibodies in Alcoholic Liver Disease." *Hepatology* 20 (6): 1465–71. <https://doi.org/10.1002/hep.1840200614>.
- Chen, Danqi, Lei Fang, Hongjie Li, and Chunyuan Jin. 2018. "The Effects of Acetaldehyde Exposure on Histone Modifications and Chromatin Structure in Human Lung Bronchial Epithelial Cells." *Environmental and Molecular Mutagenesis* 59 (5): 375–85. <https://doi.org/10.1002/em.22187>.
- Chen, Grace Y. 2018. "The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer." *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 31 (3): 192–98. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602239>.
- Chen, Guoqing, and David V. Goeddel. 2002. "TNF-R1 Signaling: A Beautiful Pathway." *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1071924>.
- Chen, Zhao, Leslie Arendell, Mikel Aickin, Jane Cauley, Cora E Lewis, Rowan Chlebowski, and Women's Health Initiative Program, National Heart, Lung and Blood Institute, US Department of Health and Human Services. 2008. "Hip Bone Density Predicts Breast Cancer Risk Independently of Gail Score: Results from the Women's Health Initiative." *Cancer* 113 (5): 907–15. <https://doi.org/10.1002/cncr.23674>.
- Choi, S Y, and H Kahyo. 1991. "Effect of Cigarette Smoking and Alcohol Consumption in the Aetiology of Cancer of the Oral Cavity, Pharynx and Larynx." *International Journal of Epidemiology* 20 (4): 878–85. <https://doi.org/10.1093/ije/20.4.878>.
- Chung, J, C Liu, D E Smith, H K Seitz, R M Russell, and X D Wang. 2001. "Restoration of Retinoic Acid Concentration Suppresses Ethanol-Enhanced c-Jun Expression and Hepatocyte Proliferation in Rat Liver." *Carcinogenesis* 22 (8): 1213–19. <https://doi.org/10.1093/carcin/22.8.1213>.
- Cichoz-Lach, H, J Partycka, I Nesina, J Wojciorowski, M Słomka, and K Celiński. 2007. "Genetic Polymorphism of Alcohol Dehydrogenase 3 in Digestive Tract Alcohol Damage." *Hepato-Gastroenterology* 54 (76): 1222–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629074>.
- Cichoz-Lach, Halina, Jadwiga Partycka, Irina Nesina, Krzysztof Celinski, Maria Słomka, and Jacek Wojciorowski. 2007. "Alcohol Dehydrogenase and Aldehyde Dehydrogenase Gene Polymorphism in Alcohol Liver Cirrhosis and Alcohol Chronic Pancreatitis among Polish Individuals." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 42 (4): 493–98. <https://doi.org/10.1080/00365520600965723>.
- Cohick, Wendie S, Catina Crismale-Gann, Hillary Stires, and Tiffany A Katz. 2015. "Fetal Alcohol Exposure and Mammary Tumorigenesis in Offspring: Role of the Estrogen and Insulin-like Growth Factor Systems." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 815: 403–24.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



[https://doi.org/10.1007/978-3-319-09614-8\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-319-09614-8_24).

- Collard, J. 1996. "Signaling Pathways Regulated by Rho-like Proteins." *International Journal of Oncology* 8 (1): 131–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21544341>.
- Conde de la Rosa, L., H. Moshage, and N. Nieto. 2008. "Estrés Oxidativo Hepatocitario y Hepatopatía Alcohólica." *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 100 (3). <https://doi.org/10.4321/s1130-01082008000300006>.
- Connor, Jennie. 2017. "Alcohol Consumption as a Cause of Cancer." *Addiction* 112 (2): 222–28. <https://doi.org/10.1111/add.13477>.
- Cordoba, Juan, Meritxell Ventura-Cots, Macarena Simon-Talero, Alex Amoros, Marco Pavesi, Hendrik Vilstrup, Paolo Angeli, et al. 2014. "Safety and Efficacy of Protease Inhibitors to Treat Hepatitis C after Liver Transplantation: A Multicenter Experience." *Journal of Hepatology* 60 (2): 275–81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.004>.
- Costa-Matos, Luís, Paulo Batista, Nuno Monteiro, Maria Simões, Conceição Egas, Jorge Pereira, Helena Pinho, et al. 2012. "Liver Hepcidin mRNA Expression Is Inappropriately Low in Alcoholic Patients Compared with Healthy Controls." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 24 (10): 1158–65. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328355cfd0>.
- Couzigou, P, C Coutelle, B Fleury, and A Iron. 1994. "Alcohol and Aldehyde Dehydrogenase Genotypes, Alcoholism and Alcohol Related Disease." *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire). Supplement 2*: 21–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8974312>.
- Crabb, David W., Michinaga Matsumoto, David Chang, and Min You. 2004. "Overview of the Role of Alcohol Dehydrogenase and Aldehyde Dehydrogenase and Their Variants in the Genesis of Alcohol-Related Pathology." *Proceedings of the Nutrition Society* 63 (1): 49–63. <https://doi.org/10.1079/pns2003327>.
- Crawford, James M. 2012. "Histologic Findings in Alcoholic Liver Disease." *Clinics in Liver Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.004>.
- Dahiru, D, and O Obidoa. 2007. "Evaluation of the Antioxidant Effects of Ziziphus Mauritiana Lam. Leaf Extracts against Chronic Ethanol-Induced Hepatotoxicity in Rat Liver." *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines : AJTCAM* 5 (1): 39–45. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v5i1.31254>.
- Davis, Booker T., Robin M. Voigt, Maliha Shaikh, Christopher B. Forsyth, and Ali Keshavarzian. 2017. "CREB Protein Mediates Alcohol-Induced Circadian Disruption and Intestinal Permeability." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 41 (12): 2007–14. <https://doi.org/10.1111/acer.13513>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Dolganiuc, Angela. 2015. "Alcohol and Viral Hepatitis: Role of Lipid Rafts." *Alcohol Research: Current Reviews* 37 (2).
- Dolganiuc, Angela, Karen Kodys, Andrea Kopasz, Christopher Marshall, Pranoti Mandrekar, and Gyongyi Szabo. 2003. "Additive Inhibition of Dendritic Cell Allostimulatory Capacity by Alcohol and Hepatitis C Is Not Restored by DC Maturation and Involves Abnormal IL-10 and IL-2 Induction." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 27 (6): 1023–31. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000071745.63433.32>.
- Dunagan, Mitzi, Kamaljit Chaudhry, Geetha Samak, and R K Rao. 2012. "Acetaldehyde Disrupts Tight Junctions in Caco-2 Cell Monolayers by a Protein Phosphatase 2A-Dependent Mechanism." *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 303 (12): G1356–64. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00526.2011>.
- Dunn, Winston, and Vijay H Shah. 2016. "Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease." *Clinics in Liver Disease* 20 (3): 445–56. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.004>.
- Durán Castellón, M. C., E. González-Reimers, A. López-Lirola, R. Martín Olivera, F. Santolaria-Fernández, L. Galindo-Martín, P. Abreu-González, and T. González-Hernández. 2005. "Alcoholic Myopathy: Lack of Effect of Zinc Supplementation." *Food and Chemical Toxicology* 43 (9): 1333–43. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.03.006>.
- Edenberg, Howard J., and Jeanette N. McClintick. 2018. "Alcohol Dehydrogenases, Aldehyde Dehydrogenases, and Alcohol Use Disorders: A Critical Review." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/acer.13904>.
- Ehrlich, Melanie. 2002. "DNA Methylation in Cancer: Too Much, but Also Too Little." *Oncogene* 21 (35): 5400–5413. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205651>.
- El-Assal, Osama, Feng Hong, Won-Ho Kim, Svetlana Radaeva, and Bin Gao. 2004. "IL-6-Deficient Mice Are Susceptible to Ethanol-Induced Hepatic Steatosis: IL-6 Protects against Ethanol-Induced Oxidative Stress and Mitochondrial Permeability Transition in the Liver." *Cellular & Molecular Immunology* 1 (3): 205–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219169>.
- Elamin, Elhaseen, Daisy Jonkers, Kati Juuti-Uusitalo, Sven van IJzendoorn, Sven van IJzendoorn, Freddy Troost, Hans Duimel, et al. 2012. "Effects of Ethanol and Acetaldehyde on Tight Junction Integrity: In Vitro Study in a Three Dimensional Intestinal Epithelial Cell Culture Model." *PLoS ONE* 7 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035008>.
- Eriksson, Mikael, Linda Kaerlev, Preben Johansen, Noemia Afonso, Wolfgang Ahrens, Altamiro Costa-Pereira, Pascal Guénel, et al. 2019. "Tobacco Smoking and Alcohol Consumption as Risk Factors for Thymoma - A European Case-Control Study." *Cancer Epidemiology* 61 (August): 133–38. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.06.008>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Espinàs, J, R M Salla, L Alonso, A J Pomar, J L Llor, J Custodi, G García, J Vilaseca, M Farrús, and L Zaera. 1989. "A Study of the Prevalence of Alcohol Consumption in the Baix Ebre Region (Tarragona)." *Atencion Primaria* 6 (7): 488–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2518951>.
- Etienne-Grimaldi, Marie-Christine, Gérard Milano, Frédérique Maindault-Goebel, Benoist Chibaudel, Jean-Louis Formento, Mireille Francoual, Gérard Lledo, et al. 2010. "Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene Polymorphisms and FOLFOX Response in Colorectal Cancer Patients." *British Journal of Clinical Pharmacology* 69 (1): 58–66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03556.x>.
- Etique, Nicolas, Dominique Chardard, Amand Chesnel, Jean Louis Merlin, Stephane Flament, and Isabelle Grillier-Vuissoz. 2004. "Ethanol Stimulates Proliferation, ERalpha and Aromatase Expression in MCF-7 Human Breast Cancer Cells." *International Journal of Molecular Medicine* 13 (1): 149–55. <https://doi.org/10.3892/ijmm.13.1.149>.
- Everatt, Ruta, Abdonas Tamosiunas, Dalia Virviciute, Irena Kuzmickiene, and Regina Reklaitiene. 2013. "Consumption of Alcohol and Risk of Cancer among Men: A 30 Year Cohort Study in Lithuania." *European Journal of Epidemiology* 28 (5): 383–92. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9814-y>.
- Fedirko, V., I. Tramacere, V. Bagnardi, M. Rota, L. Scotti, F. Islami, E. Negri, et al. 2011. "Alcohol Drinking and Colorectal Cancer Risk: An Overall and Dose-Response Meta-Analysis of Published Studies." *Annals of Oncology* 22 (9): 1958–72. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq653>.
- Feng, Bing, Ying Zhu, Chaoyue Sun, Zuqing Su, Lipeng Tang, Caiyun Li, and Guangjuan Zheng. 2019. "Basil Polysaccharide Inhibits Hypoxia-Induced Hepatocellular Carcinoma Metastasis and Progression through Suppression of HIF-1 $\alpha$ -Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition." *International Journal of Biological Macromolecules* 137 (September): 32–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.189>.
- Fernandez-Checa, Jose C., and Neil Kaplowitz. 2005. "Hepatic Mitochondrial Glutathione: Transport and Role in Disease and Toxicity." *Toxicology and Applied Pharmacology*. Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.10.001>.
- Ferrari, Pietro, Ildir Licaj, David C Muller, Per Kragh Andersen, Mattias Johansson, Heiner Boeing, Elisabete Weiderpass, et al. 2014. "Lifetime Alcohol Use and Overall and Cause-Specific Mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study." *BMJ Open* 4 (7): e005245. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005245>.
- Fliines, Jenny De. 2019. "Complications Metaboliques et Carences Nutritionnelles Liees a Une Consommation Excessive d'alcool." *Revue Medicale de Liege* 74 (5–6): 304–9.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

<https://orbi.uliege.be/handle/2268/238160>.

- Forsyth, Christopher B., Yueming Tang, Maliha Shaikh, Lijuan Zhang, and Ali Keshavarzian. 2010. "Alcohol Stimulates Activation of Snail, Epidermal Growth Factor Receptor Signaling, and Biomarkers of Epithelial-Mesenchymal Transition in Colon and Breast Cancer Cells." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 34 (1): 19–31. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01061.x>.
- Forsyth, Christopher B., Robin M. Voigt, and Ali Keshavarzian. 2014. "Intestinal CYP2E1: A Mediator of Alcohol-Induced Gut Leakiness." *Redox Biology*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.10.002>.
- Fraenkel, Merav, Victor Novack, Yair Liel, Michael Koretz, Ethel Siris, Larry Norton, Tali Shafat, Shraga Shany, and David B. Geffen. 2013. "Association between Bone Mineral Density and Incidence of Breast Cancer." *PLoS ONE* 8 (8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070980>.
- Franceschi, S, E Bidoli, E Negri, F Barbone, and C La Vecchia. 1994. "Alcohol and Cancers of the Upper Aerodigestive Tract in Men and Women." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 3 (4): 299–304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8061577>.
- Freeman, Michael R., and Keith R. Solomon. 2011. "Cholesterol and Benign Prostate Disease." *Differentiation*. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.04.005>.
- Frezza, Mario, Carlo di Padova, Gabriele Pozzato, Maddalena Terpin, Enrique Baraona, and Charles S. Lieber. 1992. "High Blood Alcohol Levels in Women: The Role of Decreased Gastric Alcohol Dehydrogenase Activity and First-Pass Metabolism." *Annual Review of Addictions Research and Treatment* 2 (C): 81–88. <https://doi.org/10.1056/NEJM199001113220205>.
- Frosst, P., H. J. Blom, R. Milos, P. Goyette, C. A. Sheppard, R. G. Matthews, G. J.H. Boers, et al. 1995. "A Candidate Genetic Risk Factor for Vascular Disease: A Common Mutation in Methylene tetrahydrofolate Reductase." *Nature Genetics* 10 (1): 111–13. <https://doi.org/10.1038/ng0595-111>.
- Fuentes Alvarez, M D, L Llorente Suárez, L Bousquets Toral, M L Artimez, and L Rodrigo Sáez. 1995. "An Epidemiologic Study on the Prevalence of Alcohol Consumption in a Rural Area of Asturias (Council of Somiedo)." *Anales de Medicina Interna (Madrid, Spain: 1984)* 12 (11): 524–29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804165>.
- Fujimoto, Masao, Masahito Uemura, Yoshihiro Nakatani, Shigenobu Tsujita, Kazushige Hoppo, Taikoo Tamagawa, Hiroyuki Kitano, et al. 2000. "Plasma Endotoxin and Serum Cytokine

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Levels in Patients With Alcoholic Hepatitis: Relation to Severity of Liver Disturbance.”  
*Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 24 (April): 48S-54S.  
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2000.tb00012.x>.

Galán, Iñaki, Ma José Gonzalez, and Jose L. Valencia-Martín. 2014. “Patrones de Consumo de Alcohol En España: Un País En Transición.” *Revista Espanola de Salud Publica* 88 (4): 529–40. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272014000400007>.

Gandini, Sara, Giovanna Masala, Domenico Palli, Benedetta Cavicchi, Calogero Saieva, Ilaria Ermimi, Federica Baldini, Patrizia Gnagnarella, and Saverio Caini. 2018. “Alcohol, Alcoholic Beverages, and Melanoma Risk: A Systematic Literature Review and Dose–Response Meta-Analysis.” *European Journal of Nutrition* 57 (7): 2323–32. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1613-5>.

Garry, Olivier, B. Lapôtre-Ledoux, P. Fardellone, and A. Dubreuil. 2008. “Bone Mass Density, Subsequent Risk of Colon Cancer and Survival in Postmenopausal Women.” *European Journal of Epidemiology* 23 (7): 467–73. <https://doi.org/10.1007/s10654-008-9256-0>.

García Lavandeira, José A, Alberto Ruano-Ravina, Karl T Kelsey, María Torres-Durán, Isaura Parente-Lamelas, Virginia Leiro-Fernández, Maruxa Zapata, et al. 2018. “Alcohol Consumption and Lung Cancer Risk in Never Smokers: A Pooled Analysis of Case-Control Studies.” *European Journal of Public Health* 28 (3): 521–27. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx196>.

Ghantous, Yasmine, Juliana L Schussel, and Mariana Brait. 2018. “Tobacco and Alcohol-Induced Epigenetic Changes in Oral Carcinoma.” *Current Opinion in Oncology* 30 (3): 152–58. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000444>.

Gheorghiu, Mihaela, C. Bâra, Daniela Pasarica, Lorelei Braşoveanu, Coralia Bleotu, Florica Topârceanu, T. Trandafir, and Carmen C. Diaconu. 2004. “Ethanol-Induced Dysfunction of Hepatocytes and Leukocytes in Patients without Liver Failure.” *Roumanian Archives of Microbiology and Immunology* 63 (1–2): 5–33.

Giovannucci, E, E B Rimm, A Ascherio, M J Stampfer, G A Colditz, and W C Willett. 1995. “Alcohol, Low-Methionine–Low-Folate Diets, and Risk of Colon Cancer in Men.” *Journal of the National Cancer Institute* 87 (4): 265–73. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.4.265>.

Giovannucci, Edward, Michael Pollak, Yan Liu, Elizabeth A Platz, Noreen Majeed, Eric B Rimm, and Walter C Willett. 2003. “Nutritional Predictors of Insulin-like Growth Factor I and Their Relationships to Cancer in Men.” *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 12 (2): 84–89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12582016>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Giraldi, L, E Leoncini, R Pastorino, V Wünsch-Filho, M de Carvalho, R Lopez, G Cadoni, et al. 2017. "Alcohol and Cigarette Consumption Predict Mortality in Patients with Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (11): 2843–51. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx486>.
- Gobierno de Canarias. 2019. "Registro Poblacional de Cáncer de Canarias." 2019. <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocumento=3a70d9f1-5da7-11df-8125-5700e6e02e85&idCarpeta=7f2e8019-d4e1-11e2-8241-7543da9dbb8a>.
- Goedde, H W, D P Agarwal, S Harada, D Meier-Tackmann, D Ruofu, U Bienzle, A Kroeger, and L Hussein. 1983. "Population Genetic Studies on Aldehyde Dehydrogenase Isozyme Deficiency and Alcohol Sensitivity." *American Journal of Human Genetics* 35 (4): 769–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6881146>.
- Gonzalez-Reimers, E., J. Alvisa-Negrin, F. Santolaria-Fernandez, M. Candelaria Martin-Gonzalez, I. Hernandez-Betancor, C. M. Fernandez-Rodriguez, J. Vina-Rodriguez, and A. Gonzalez-Diaz. 2011. "Vitamin D and Nutritional Status Are Related to Bone Fractures in Alcoholics." *Alcohol and Alcoholism* 46 (2): 148–55. <https://doi.org/10.1093/alcal/agq098>.
- González-Reimers, E., M. J. Sánchez-Pérez, F. Santolaria-Fernández, P. Abreu-González, M. J. De la Vega-Prieto, J. Viña-Rodríguez, M. R. Alemán-Valls, and M. Rodríguez-Gaspar. 2012. "Changes in Cytokine Levels during Admission and Mortality in Acute Alcoholic Hepatitis." *Alcohol* 46 (5): 433–40. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.10.001>.
- González-Reimers, Emilio, Luis Galindo-Martín, Francisco Santolaria-Fernández, María José Sánchez-Pérez, Julio Alvisa-Negrín, Elena García-Valdecasas-Campelo, Jose María González-Pérez, and M. Candelaria Martín-González. 2008. "Prognostic Value of Serum Selenium Levels in Alcoholics." *Biological Trace Element Research* 125 (1): 22–29. <https://doi.org/10.1007/s12011-008-8152-5>.
- González-Reimers, Emilio, Elena García-Valdecasas-Campelo, Francisco Santolaria-Fernández, María José de la Vega-Prieto, Rosa Ros-Vilamajó, Antonio Martínez-Riera, Ana Castellano-Higuera, and Melchor Rodríguez-Gaspar. 2007. "Pro-Inflammatory Cytokines in Stable Chronic Alcoholics: Relationship with Fat and Lean Mass." *Food and Chemical Toxicology* 45 (6): 904–9. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.11.012>.
- González-Reimers, Emilio, Francisco Santolaria-Fernández, María Candelaria Martín-González, Camino María Fernández-Rodríguez, and Geraldine Quintero-Platt. 2014. "Alcoholism: A Systemic Proinflammatory Condition." *World Journal of Gastroenterology* 20 (40): 14660–71. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14660>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Grenier, Debjani, Andrew L. Cooke, Lisa Lix, Colleen Metge, Huimin Lu, and William D. Leslie. 2011. "Bone Mineral Density and Risk of Postmenopausal Breast Cancer." *Breast Cancer Research and Treatment* 126 (3): 679–86. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1138-y>.
- Griswold, Max G., and Nancy Fullman. 2018. "Alcohol Use and Burden for 195 Countries and Territories, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *The Lancet* 9 (392). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-91>.
- Griswold, Max G., Nancy Fullman, Caitlin Hawley, Nicholas Arian, Stephanie R.M. Zimsen, Hayley D. Tymeson, Vidhya Venkateswaran, et al. 2018. "Alcohol Use and Burden for 195 Countries and Territories, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *The Lancet* 392 (10152): 1015–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2).
- Gritz, Ellen R, and Wendy Demark-Wahnefried. 2009. "Health Behaviors Influence Cancer Survival." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (12): 1930–32. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3769>.
- Guarner, Carlos, and Germán Soriano. 1997. "Spontaneous Bacterial Peritonitis." *Seminars in Liver Disease* 17 (03): 203–17. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007198>.
- Guntur, Anyonya, and Clifford Rosen. 2012. "Bone as an Endocrine Organ." *Endocrine Practice* 18 (5): 758–62. <https://doi.org/10.4158/EP12141.RA>.
- Guo, Haipeng, Guohong Zhang, and Ruiqin Mai. 2012. "Alcohol Dehydrogenase-1B Arg47His Polymorphism and Upper Aerodigestive Tract Cancer Risk: A Meta-Analysis Including 24,252 Subjects." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36 (2): 272–78. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01621.x>.
- Hajj, Elia C. El, Milad C. El Hajj, Tetyana G. Voloshenyuk, Alan J. Mouton, Elena Khoutorova, Patricia E. Molina, Nicholas W. Gilpin, and Jason D. Gardner. 2014. "Alcohol Modulation of Cardiac Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Tissue Inhibitors of MMPs Favors Collagen Accumulation." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 38 (2): 448–56. <https://doi.org/10.1111/acer.12239>.
- Hansell, Narelle K., Dona Pang, Andrew C. Heath, Nicholas G. Martin, and John B. Whitfield. 2005. "Erythrocyte Aldehyde Dehydrogenase Activity: Lack of Association with Alcohol Use and Dependence or Alcohol Reactions in Australian Twins." *Alcohol and Alcoholism* 40 (5): 343–48. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agh168>.
- Harrison-Findik, Duygu Dee, Elizabeth Klein, John Evans, and John Gollan. 2009. "Regulation of Liver Hepcidin Expression by Alcohol in Vivo Does Not Involve Kupffer Cell Activation or TNF-Alpha Signaling." *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 296 (1): G112-8. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90550.2008>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Hasan, Tauheed, Reetika Arora, Aniket Kumar Bansal, Reshmee Bhattacharya, Gurumayum Suraj Sharma, and Laishram Rajendrakumar Singh. 2019. "Disturbed Homocysteine Metabolism Is Associated with Cancer." *Experimental & Molecular Medicine* 51 (2): 21. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0216-4>.
- Hatano, E, and D A Brenner. 2001. "Akt Protects Mouse Hepatocytes from TNF-Alpha- and Fas-Mediated Apoptosis through NK-Kappa B Activation." *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 281 (6): G1357-68. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.281.6.G1357>.
- Heather, Nick, Sarah Partington, Elizabeth Partington, Fran Longstaff, Susan Allsop, Mark Jankowski, Helen Wareham, and Alan St Clair Gibson. 2011. "Alcohol Use Disorders and Hazardous Drinking among Undergraduates at English Universities." *Alcohol and Alcoholism* 46 (3): 270-77. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agr024>.
- Heidemann, Jan, Hitoshi Ogawa, Michael B. Dwinell, Parvaneh Rafiee, Christian Maaser, Henning R. Gockel, Mary F. Otterson, et al. 2003. "Angiogenic Effects of Interleukin 8 (CXCL8) in Human Intestinal Microvascular Endothelial Cells Are Mediated by CXCR2." *Journal of Biological Chemistry* 278 (10): 8508-15. <https://doi.org/10.1074/jbc.M208231200>.
- Helms, J Bernd, and Chiara Zurzolo. 2004. "Lipids as Targeting Signals: Lipid Rafts and Intracellular Trafficking." *Traffic (Copenhagen, Denmark)* 5 (4): 247-54. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2004.0181.x>.
- Hernández-Muñoz, Rolando, Joan Caballeria, Enrique Baraona, Rajiv Uppal, Robert Greenstein, and Charles S. Lieber. 1990. "Human Gastric Alcohol Dehydrogenase: Its Inhibition by H2-Receptor Antagonists, and Its Effect on the Bioavailability of Ethanol." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 14 (6): 946-50. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1990.tb01843.x>.
- Herttua, Kimmo, Pia Mäkelä, and Pekka Martikainen. 2011. "The Effects of a Large Reduction in Alcohol Prices on Hospitalizations Related to Alcohol: A Population-Based Natural Experiment." *Addiction* 106 (4): 759-67. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03296.x>.
- Hézode, C, I Lonjon, F Roudot-Thoraval, J-M Pawlotsky, E-S Zafrani, and D Dhumeaux. 2003. "Impact of Moderate Alcohol Consumption on Histological Activity and Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C, and Specific Influence of Steatosis: A Prospective Study." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 17 (8): 1031-37. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01546.x>.
- Hill, D B, L Marsano, D Cohen, J Allen, S Shedlofsky, and C J McClain. 1992. "Increased Plasma Interleukin-6 Concentrations in Alcoholic Hepatitis." *The Journal of Laboratory and Clinical*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



*Medicine* 119 (5): 547–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583411>.

Hirata, R D, M H Hirata, B Strufaldi, R A Possik, and M Asai. 1989. "Creatine Kinase and Lactate Dehydrogenase Isoenzymes in Serum and Tissues of Patients with Stomach Adenocarcinoma." *Clinical Chemistry* 35 (7): 1385–89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2758582>.

Hoek, Jan B., Alan Cahill, and John G. Pastorino. 2002. "Alcohol and Mitochondria: A Dysfunctional Relationship." *Gastroenterology* 122 (7): 2049–63. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33613>.

Hoerner, Martin, Ursula J. Behrens, Theresa M. Worner, Ileen Blacksberg, Lawrence F. Braly, Fenton Schaffner, and Charles S. Lieber. 1988. "The Role of Alcoholism and Liver Disease in the Appearance of Serum Antibodies against Acetaldehyde Adducts." *Hepatology* 8 (3): 569–74. <https://doi.org/10.1002/hep.1840080322>.

Holm, Marianne, Anja Olsen, Jane Christensen, Niels T Kroman, Pernille E Bidstrup, Christoffer Johansen, Kim Overvad, and Anne Tjønneland. 2013. "Pre-Diagnostic Alcohol Consumption and Breast Cancer Recurrence and Mortality: Results from a Prospective Cohort with a Wide Range of Variation in Alcohol Intake." *International Journal of Cancer* 132 (3): 686–94. <https://doi.org/10.1002/ijc.27652>.

Hong, Feng, Won-Ho Kim, Zhigang Tian, Barbara Jaruga, Edward Ishac, Xuening Shen, and Bin Gao. 2002. "Elevated Interleukin-6 during Ethanol Consumption Acts as a Potential Endogenous Protective Cytokine against Ethanol-Induced Apoptosis in the Liver: Involvement of Induction of Bcl-2 and Bcl-x(L) Proteins." *Oncogene* 21 (1): 32–43. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205016>.

Hu, Chaojie, Xiaoming Meng, Cheng Huang, Chenlin Shen, and Jun Li. 2017. "Frontline Science: ATF3 Is Responsible for the Inhibition of TNF- $\alpha$  Release and the Impaired Migration of Acute Ethanol-Exposed Monocytes and Macrophages." *Journal of Leukocyte Biology* 101 (3): 633–42. <https://doi.org/10.1189/jlb.2hi1115-491r>.

Huang, Cheng-Chih, Jenn-Ren Hsiao, Wei-Ting Lee, Yao-Chou Lee, Chun-Yen Ou, Chan-Chi Chang, Yu-Cheng Lu, et al. 2017. "Investigating the Association between Alcohol and Risk of Head and Neck Cancer in Taiwan." *Scientific Reports* 7 (1): 9701. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08802-4>.

Huang, Xin, Xuqi Li, Qingyong Ma, Qinhong Xu, Wanxing Duan, Jianjun Lei, Lun Zhang, and Zheng Wu. 2015. "Chronic Alcohol Exposure Exacerbates Inflammation and Triggers Pancreatic Acinar-to-Ductal Metaplasia through PI3K/Akt/IKK." *International Journal of Molecular Medicine* 35 (3): 653–63. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.2055>.

Huang, Y S, J C Wu, F Y Chang, and S D Lee. 1999. "Interleukin-8 and Alcoholic Liver Disease."

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

*Zhonghua Yi Xue Za Zhi = Chinese Medical Journal; Free China Ed* 62 (7): 395–401.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10418175>.

Huber, Michael A., and Bundhit Tantiwongkosi. 2014. "Oral and Oropharyngeal Cancer." *Medical Clinics of North America* 98 (6): 1299–1321.  
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.005>.

Huber, Yvonne, Franziska Bierling, Christian Labenz, Sandra Koch, Irene Schmidtman, Roman Kloeckner, Sebastian Schotten, et al. 2018. "Validation of Insulin-like Growth Factor-1 as a Prognostic Parameter in Patients with Hepatocellular Carcinoma in a European Cohort." *BMC Cancer* 18 (1): 774. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4677-y>.

Inoue, Manami, and S. Tsugane. 2005. "Impact of Alcohol Drinking on Total Cancer Risk: Data from a Large-Scale Population-Based Cohort Study in Japan." *British Journal of Cancer* 92 (1): 182–87. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602277>.

Ishikawa, Masatoshi, Masahito Uemura, Tomomi Matsuyama, Masanori Matsumoto, Hiromichi Ishizashi, Seiji Kato, Chie Morioka, et al. 2010. "Potential Role of Enhanced Cytokemia and Plasma Inhibitor on the Decreased Activity of Plasma ADAMTS13 in Patients with Alcoholic Hepatitis: Relationship to Endotoxemia." *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 34 Suppl 1 (February): S25-33. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00850.x>.

Ishioka, Kuka, Hiroyuki Masaoka, Hidemi Ito, Isao Oze, Seiji Ito, Masahiro Tajika, Yasuhiro Shimizu, Yasumasa Niwa, Shigeo Nakamura, and Keitaro Matsuo. 2018. "Association between ALDH2 and ADH1B Polymorphisms, Alcohol Drinking and Gastric Cancer: A Replication and Mediation Analysis." *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* 21 (6): 936–45. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0823-0>.

Jameson, Nathan M, Jianhui Ma, Jorge Benitez, Alejandro Izurieta, Jee Yun Han, Robert Mendez, Alison Parisian, and Frank Furnari. 2019. "Intron 1-Mediated Regulation of EGFR Expression in EGFR-Dependent Malignancies Is Mediated by AP-1 and BET Proteins." *Molecular Cancer Research: MCR* 17 (11): 2208–20. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0747>.

Jellinek, E M. 1960. "Alcoholism, a Genus and Some of Its Species." *Canadian Medical Association Journal* 83: 1341–45.

Ji, Jianguang, Jan Sundquist, and Kristina Sundquist. 2014. "Alcohol Consumption Has a Protective Effect against Hematological Malignancies: A Population-Based Study in Sweden Including 420,489 Individuals with Alcohol Use Disorders." *Neoplasia (United States)* 16 (3): 229-234.e1. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.03.003>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Ji, Tong, Gaofeng Li, Jiang Chen, Jie Zhao, Xi Li, Hui Lin, Xiujun Cai, and Yong Cang. 2016. "Distinct Role of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor Receptor-1 in Oval Cell-Mediated Liver Regeneration and Inflammation-associated Hepatocarcinogenesis." *Oncotarget* 7 (41): 66635–46. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11365>.
- Jiao, Li, Debra T Silverman, Catherine Schairer, Anne C M Thiébaud, Albert R Hollenbeck, Michael F Leitzmann, Arthur Schatzkin, and Rachael Z Stolzenberg-Solomon. 2009. "Alcohol Use and Risk of Pancreatic Cancer: The NIH-AARP Diet and Health Study." *American Journal of Epidemiology* 169 (9): 1043–51. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp034>.
- Johnston, Douglas A., Bamboo Dong, and Christopher C.W. Hughes. 2009. "TNF Induction of Jagged-1 in Endothelial Cells Is NFκB-Dependent." *Gene* 435 (1–2): 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2009.01.003>.
- Jokelainen, K, E Heikkinen, R Roine, H Lehtonen, and M Salaspuro. 1996. "Increased Acetaldehyde Production by Mouthwashings from Patients with Oral Cavity, Laryngeal, or Pharyngeal Cancer." *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 20 (7): 1206–10. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb01113.x>.
- Kabat, Geoffrey C., Mimi Kim, Amanda I. Phipps, Christopher I. Li, Catherine R. Messina, Jean Wactawski-Wende, Lewis Kuller, et al. 2011. "Smoking and Alcohol Consumption in Relation to Risk of Triple-Negative Breast Cancer in a Cohort of Postmenopausal Women." *Cancer Causes and Control* 22 (5): 775–83. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9750-7>.
- Kalluri, Raghu, and Robert A. Weinberg. 2009. "The Basics of Epithelial-Mesenchymal Transition." *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI39104>.
- Katoh, Yuriko, and Masaru Katoh. 2008. "Hedgehog Signaling, Epithelial-to-Mesenchymal Transition and MiRNA (Review)." *International Journal of Molecular Medicine* 22 (3): 271–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698484>.
- Ke, Zunji, Hong Lin, Zhiqin Fan, Tian Quan Cai, Rebecca A. Kaplan, Ma Cuiling, Kimberly A. Bower, Xianglin Shi, and Jia Luo. 2006. "MMP-2 Mediates Ethanol-Induced Invasion of Mammary Epithelial Cells over-Expressing ErbB2." *International Journal of Cancer* 119 (1): 8–16. <https://doi.org/10.1002/ijc.21769>.
- Keshavarzian, A, S Choudhary, E W Holmes, S Yong, A Banan, S Jakate, and J Z Fields. 2001. "Preventing Gut Leakiness by Oats Supplementation Ameliorates Alcohol-Induced Liver Damage in Rats." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 299 (2): 442–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602653>.
- Key, Timothy J. 2011. "Diet, Insulin-like Growth Factor-1 and Cancer Risk." *The Proceedings of the Nutrition Society*, May, 1–4. <https://doi.org/10.1017/S0029665111000127>.
- Kim, Won, Dongjae Jeong, Jungwha Chung, Donghyeon Lee, Saekyoung Joo, Eun Sun Jang,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Yoon Jin Choi, et al. 2019. "Development of Colorectal Cancer Predicts Increased Risk of Subsequent Hepatocellular Carcinoma in Patients with Alcoholic Liver Disease: Case-Control and Cohort Study." *Scientific Reports* 9 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39573-9>.

Kim, Young Mee, Kyung Eun Kim, Gou Young Koh, Ye-Shih Ho, and Kong-Joo Lee. 2006. "Hydrogen Peroxide Produced by Angiopoietin-1 Mediates Angiogenesis." *Cancer Research* 66 (12): 6167–74. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3640>.

King, Jean A, Benjamin C Nephew, Asmita Choudhury, Guillaume L Poirier, Arlene Lim, and Pranoti Mandrekar. 2019. "Chronic Alcohol Induced Liver Injury Correlates with Memory Deficits: Role for Neuroinflammation." *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, August. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.07.005>.

Klift, Marjolein Van Der, Chris E.D.H. De Laet, Jan Willem W. Coebergh, Albert Hofman, and Huibert A.P. Pols. 2003. "Bone Mineral Density and the Risk of Breast Cancer: The Rotterdam Study." *Bone* 32 (3): 211–16. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00972-9](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00972-9).

Kondili, Loreta A, Gloria Taliani, Gojart Cerga, Maria E Tosti, Adriana Babameto, and Bashkim Resuli. 2005. "Correlation of Alcohol Consumption with Liver Histological Features in Non-Cirrhotic Patients." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 17 (2): 155–59. <https://doi.org/10.1097/00042737-200502000-00005>.

Kong, Ling Zu, Nisansala Chandimali, Ying Hao Han, Dong Ho Lee, Ji Su Kim, Sun Uk Kim, Tae Don Kim, et al. 2019. "Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease." *International Journal of Molecular Sciences* 20 (11). <https://doi.org/10.3390/ijms20112712>.

Kritchevsky, S B, and D Kritchevsky. 1992. "Serum Cholesterol and Cancer Risk: An Epidemiologic Perspective." *Annual Review of Nutrition* 12 (1): 391–416. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.12.070192.002135>.

Kroep, S, I Lansdorp-Vogelaar, J H Rubenstein, V E P P Lemmens, E B van Heijningen, N Aragonés, M van Ballegooijen, and J M Inadomi. 2014. "Comparing Trends in Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Lifestyle Factors between the United States, Spain, and the Netherlands." *The American Journal of Gastroenterology* 109 (3): 336–43; quiz 335, 344. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.420>.

Kumar, Kaushalendra, Santosh Kumar, and Anil Kumar Singh. 2018. "Prevalence and Socio-Demographic Correlates of Alcohol Consumption: Survey Findings from Five States in India." *Drug and Alcohol Dependence* 185 (November 2017): 381–90. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.12.024>.

Kumar, Tarun, Gurumayum Suraj Sharma, and Laishram Rajendrakumar Singh. 2016.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

"Homocystinuria: Therapeutic Approach." *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 458 (July): 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.002>.

Kunzmann, Andrew T., Helen G. Coleman, Wen Yi Huang, and Sonja I. Berndt. 2018a. "The Association of Lifetime Alcohol Use with Mortality and Cancer Risk in Older Adults: A Cohort Study." *PLoS Medicine* 15 (6): 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002585>.

Kunzmann, Andrew T., Helen G. Coleman, Wen-Yi Huang, and Sonja I. Berndt. 2018b. "The Association of Lifetime Alcohol Use with Mortality and Cancer Risk in Older Adults: A Cohort Study." *PLoS Medicine* 15 (6): e1002585. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002585>.

Lagergren, Jesper, Reinhold Bergström, Anders Lindgren, and Olof Nyrén. 2000. "The Role of Tobacco, Snuff and Alcohol Use in the Aetiology of Cancer of the Oesophagus and Gastric Cardia." *International Journal of Cancer* 85 (3): 340–46. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000201\)85:3<340::AID-IJC8>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000201)85:3<340::AID-IJC8>3.0.CO;2-N).

Lamberti, Monica, Francesco Napolitano, Paola Napolitano, Antonio Arnese, Vincenzo Crispino, Gianclaudio Panariello, and Gabriella Di Giuseppe. 2017. "Prevalence of Alcohol Use Disorders among Under- and Post-Graduate Healthcare Students in Italy." *PLoS ONE* 12 (4): 2–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175719>.

Laposata, M. 1998. "Fatty Acid Ethyl Esters: Ethanol Metabolites Which Mediate Ethanol-Induced Organ Damage and Serve as Markers of Ethanol Intake." *Progress in Lipid Research* 37 (5): 307–16. [https://doi.org/10.1016/s0163-7827\(98\)00013-7](https://doi.org/10.1016/s0163-7827(98)00013-7).

Laramée, Philippe, Saoirse Leonard, Amy Buchanan-Hughes, Samantha Warnakula, Jean Bernard Daepfen, and Jürgen Rehm. 2015. "Risk of All-Cause Mortality in Alcohol-Dependent Individuals: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis." *EBioMedicine* 2 (10): 1394–1404. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.040>.

Laso, Francisco Javier, José Miguel Vaquero, Julia Almeida, Miguel Marcos, and Alberto Orfao. 2007. "Production of Inflammatory Cytokines by Peripheral Blood Monocytes in Chronic Alcoholism: Relationship with Ethanol Intake and Liver Disease." *Cytometry Part B - Clinical Cytometry* 72 (5): 408–15. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.20169>.

Li, Sha, Hor Yue Tan, Ning Wang, Zhang Jin Zhang, Lixing Lao, Chi Woon Wong, and Yibin Feng. 2015. "The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases." *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms161125942>.

Li, Ying, Huan Yang, and Jia Cao. 2011. "Association between Alcohol Consumption and Cancers in the Chinese Population—a Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS ONE* 6 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018776>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Liao, Tsai-Tsen, and Muh-Hwa Yang. 2017. "Revisiting Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer Metastasis: The Connection between Epithelial Plasticity and Stemness." *Molecular Oncology* 11 (7): 792–804. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12096>.
- Lieber, C. S. 1993. "Biochemical Factors in Alcoholic Liver Disease." *Seminars in Liver Disease*. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007345>.
- Lieber, C S, and L M DeCarli. 1968. "Ethanol Oxidation by Hepatic Microsomes: Adaptive Increase after Ethanol Feeding." *Science (New York, N.Y.)* 162 (3856): 917–18. <https://doi.org/10.1126/science.162.3856.917>.
- Lieber, Charles S. 2005. "Metabolism of Alcohol." *Clinics in Liver Disease*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2004.10.005>.
- Lin, Karen, Snehal G. Patel, Pen Yuan Chu, Jeannette M.S. Matsuo, Bhuvanesh Singh, Richard J. Wong, Dennis H. Kraus, Ashok R. Shaha, Jatin P. Shah, and Jay O. Boyle. 2005. "Second Primary Malignancy of the Aerodigestive Tract in Patients Treated for Cancer of the Oral Cavity and Larynx." *Head and Neck* 27 (12): 1042–48. <https://doi.org/10.1002/hed.20272>.
- Lin, Yang-Hsiang. 2019. "MicroRNA Networks Modulate Oxidative Stress in Cancer." *International Journal of Molecular Sciences* 20 (18): 4497. <https://doi.org/10.3390/ijms20184497>.
- Liu, Tao, Liusheng Peng, Peiwu Yu, Yongliang Zhao, Yun Shi, Xuhu Mao, Weisan Chen, et al. 2012. "Increased Circulating Th22 and Th17 Cells Are Associated with Tumor Progression and Patient Survival in Human Gastric Cancer." *Journal of Clinical Immunology* 32 (6): 1332–39. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9718-8>.
- Liu, Ying, Nhi Nguyen, and Graham A. Colditz. 2015. "Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence." *Women's Health*. Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/whe.14.62>.
- Llerena, Susana, María Teresa Arias-Loste, Angela Puente, Joaquín Cabezas, Javier Crespo, and Emilio Fábrega. 2015. "Binge Drinking: Burden of Liver Disease and Beyond." *World Journal of Hepatology* 7 (27): 2703–15. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i27.2703>.
- Locksley, Richard M., Nigel Killeen, and Michael J. Lenardo. 2001. "The TNF and TNF Receptor Superfamilies: Integrating Mammalian Biology." *Cell*. Cell Press. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00237-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00237-9).
- Lopez-Larazo, M. 2016. "Mekanisme Lokal Dimana Konsumsi Alkohol Menyebabkan Kanker." *Onkologi Lisan*, no. 62: 149–52. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.10.001>.
- Lu, Feng Bin, En De Hu, Lan Man Xu, Lu Chen, Jin Lu Wu, Hui Li, Da Zhi Chen, and Yong Ping

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Chen. 2018. "The Relationship between Obesity and the Severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis." *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1460202>.
- Lu, Yongke, and Arthur I Cederbaum. 2018. "Cytochrome P450s and Alcoholic Liver Disease." *Current Pharmaceutical Design* 24 (14): 1502–17. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180410091511>.
- Lucas, Kurt, and Michael Maes. 2013. "Role of the Toll Like Receptor (TLR) Radical Cycle in Chronic Inflammation: Possible Treatments Targeting the TLR4 Pathway." *Molecular Neurobiology* 48 (1): 190–204. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8425-7>.
- Lytras, Theodore, Georgios Nikolopoulos, and Stefanos Bonovas. 2014. "Statins and the Risk of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 40 Studies." *World Journal of Gastroenterology* 20 (7): 1858–70. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1858>.
- Ma, Yue, Wenwen Liu, Junjian Li, Yingchun Xu, and Hongxia Wang. 2018. "Gastric Cancer with Breast Metastasis: Clinical Features and Prognostic Factors." *Oncology Letters* 16 (5): 5565–74. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9383>.
- Machida, Keigo, Hidekazu Tsukamoto, Hasmik Mkrtychyan, Lewei Duan, Alla Dynnyk, Helene Minyi Liu, Kinji Asahina, et al. 2009. "Toll-like Receptor 4 Mediates Synergism between Alcohol and HCV in Hepatic Oncogenesis Involving Stem Cell Marker Nanog." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (5): 1548–53. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807390106>.
- Maier, H, A Dietz, U Gewelke, H K Seitz, and W D Heller. 1990. "[Tobacco- and Alcohol-Associated Cancer Risk of the Upper Respiratory and Digestive Tract]." *Laryngo- Rhino-Otologie* 69 (10): 505–11. <https://doi.org/10.1055/s-2007-998241>.
- Malaguarnera, Giulia, Maria Giordano, Giuseppe Nunnari, Gaetano Bertino, and Michele Malaguarnera. 2014. "Gut Microbiota in Alcoholic Liver Disease: Pathogenetic Role and Therapeutic Perspectives." *World Journal of Gastroenterology* 20 (44): 16639–48. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16639>.
- Mallikarjuna, K., K. R. Shanmugam, K. Nishanth, Ming Chieh Wu, Chien Wen Hou, Chia Hua Kuo, and K. Sathyavelu Reddy. 2010. "Alcohol-Induced Deterioration in Primary Antioxidant and Glutathione Family Enzymes Reversed by Exercise Training in the Liver of Old Rats." *Alcohol* 44 (6): 523–29. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2010.07.004>.
- Maltby, Julia, Sarah Wright, George Bird, and Nick Sheron. 1996. "Chemokine Levels in Human Liver Homogenates: Associations between GRO Alpha and Histopathological Evidence of Alcoholic Hepatitis." *Hepatology* 24 (5): 1156–60.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

<https://doi.org/10.1053/jhep.1996.v24.pm0008903391>.

- Mancebo, Alejo, M. Luisa González-Diéguez, Valle Cadahía, María Varela, Ramón Pérez, Carmen A. Navascués, Nieves G. Sotorríos, Maribel Martínez, Luis Rodrigo, and Manuel Rodríguez. 2013. "Annual Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Alcoholic Cirrhosis and Identification of Risk Groups." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 11 (1): 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.007>.
- Marques Conde, Délio, Lúcia Costa-Paiva, Edson Zangiacomí Martínez, and Aarão Mendes Pinto-Neto. 2012. "Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with and without Breast Cancer." *Revista Da Associação Médica Brasileira* 58 (6): 673–78. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302012000600011>.
- Martín-González, Candelaria, Emilio González-Reimers, Geraldine Quintero-Platt, Patricia Cabrera-García, Lucía Romero-Acevedo, M. Ángeles Gómez-Rodríguez, Melchor Rodríguez Gaspar, Daniel Martínez-Martínez, and Francisco Santolaria-Fernández. 2018. "Lipid Profile and Bone Mineral Density in Heavy Alcoholics." *Clinical Nutrition* 37 (6): 2137–43. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.10.008>.
- Martin-Moreno, J M, P Boyle, L Gorgojo, W C Willett, J Gonzalez, F Villar, and P Maisonneuve. 1993. "Alcoholic Beverage Consumption and Risk of Breast Cancer in Spain." *Cancer Causes & Control: CCC* 4 (4): 345–53. <https://doi.org/10.1007/bf00051337>.
- Masalkar, Pintu D, and Subodhini A Abhang. 2005. "Oxidative Stress and Antioxidant Status in Patients with Alcoholic Liver Disease." *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 355 (1–2): 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.12.012>.
- Masson, Walter, Salvador De Francesca, Micaela Molinero, Daniel Siniawski, Andrés Mulassi, Frank Espinoza Morales, Melina Huerin, Martín Lobo, and Graciela Molinero. 2016. "Estimation of Cardiovascular Risk and Detection of Subclinical Carotid Atheromatosis in Patients with Diabetes without a History of Cardiovascular Disease." *Archives of Endocrinology and Metabolism* 61 (2): 122–29. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000234>.
- Matejic, Marco, Marc J. Gunter, and Pietro Ferrari. 2017. *Alcohol Metabolism and Oesophageal Cancer: A Systematic Review of the Evidence. Carcinogenesis*. Vol. 38. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx067>.
- Matsumoto, Akiko. 2019. "The Bidirectional Effect of Defective ALDH2 Polymorphism and Disease Prevention." In , 69–87. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-6260-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-981-13-6260-6_4).
- Matsuo, Keitaro, Isao Oze, Satoyo Hosono, Hidemi Ito, Miki Watanabe, Kuka Ishioka, Seiji Ito, et al. 2013. "The Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) Glu504Lys Polymorphism Interacts with Alcohol Drinking in the Risk of Stomach Cancer." *Carcinogenesis* 34 (7): 1510–15.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



<https://doi.org/10.1093/carcin/bgt080>.

- Matsushita, Hiroshi, and Akinobu Takaki. 2019. "Alcohol and Hepatocellular Carcinoma." *BMJ Open Gastroenterology* 6 (1): e000260. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2018-000260>.
- Mayans, M V, X Calvet, J Bruix, M Bruguera, J Costa, J Estève, F X Bosch, C Bru, and J Rodés. 1990. "Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Catalonia, Spain." *International Journal of Cancer* 46 (3): 378–81. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910460307>.
- Meadows, Gary G., and Hui Zhang. 2015. "Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival." *Alcohol Research: Current Reviews* 37 (2).
- Mehta, Kosha J., Sebastien Je Farnaud, and Paul A. Sharp. 2019. "Iron and Liver Fibrosis: Mechanistic and Clinical Aspects." *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.521>.
- Mendenhall, Charles L., Gary A. Roselle, Robert E. Weesner, Thomas E. Moritz, Bernard A. Nemchausky, William G. Henderson, Antonio Chedid, et al. 1995. "Protein Energy Malnutrition in Severe Alcoholic Hepatitis: Diagnosis and Response to Treatment." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 19 (4): 258–65. <https://doi.org/10.1177/0148607195019004258>.
- Menezes, Raquel Ferreira de, Anke Bergmann, and Luiz Claudio Santos Thuler. 2013. "Alcohol Consumption and Risk of Cancer: A Systematic Literature Review." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 14 (9): 4965–72. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.9.4965>.
- Meng, Q, B Gao, I D Goldberg, E M Rosen, and S Fan. 2000. "Stimulation of Cell Invasion and Migration by Alcohol in Breast Cancer Cells." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 273 (2): 448–53. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2942>.
- Milić, Sandra, Davorka Lulić, and Davor Štimac. 2014. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Obesity: Biochemical, Metabolic and Clinical Presentations." *World Journal of Gastroenterology* 20 (28): 9330–37. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9330>.
- Millwood, Iona Y., Liming Li, Margaret Smith, Yu Guo, Ling Yang, Zheng Bian, Sarah Lewington, et al. 2013. "Alcohol Consumption in 0.5 Million People from 10 Diverse Regions of China: Prevalence, Patterns and Socio-Demographic and Health-Related Correlates." *International Journal of Epidemiology* 42 (3): 816–27. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt078>.
- Millwood, Iona Y, Robin G Walters, Xue W Mei, Yu Guo, Ling Yang, Zheng Bian, Derrick A Bennett, et al. 2019. "Conventional and Genetic Evidence on Alcohol and Vascular Disease Aetiology: A Prospective Study of 500 000 Men and Women in China." *Lancet (London, England)* 393 (10183): 1831–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31772-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31772-0).
- Mizumoto, Ayaka, Shinya Ohashi, Kenshiro Hirohashi, Yusuke Amanuma, Tomonari Matsuda,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- and Manabu Muto. 2017. "Molecular Mechanisms of Acetaldehyde-Mediated Carcinogenesis in Squamous Epithelium." *International Journal of Molecular Sciences* 18 (9): 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijms18091943>.
- Monaghan-Benson, Elizabeth, and Keith Burrige. 2009. "The Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Microvascular Permeability Requires Rac and Reactive Oxygen Species." *Journal of Biological Chemistry* 284 (38): 25602–11. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.009894>.
- Morais, Everton Freitas de, Hellen Bandeira de Pontes Santos, Israel Leal Cavalcante, Silvia Helena Baram Rabenhorst, Jean Nunes dos Santos, Hébel Cavalcanti Galvão, and Roseana de Almeida Freitas. 2019. "Twist and E-Cadherin Deregulation Might Predict Poor Prognosis in Lower Lip Squamous Cell Carcinoma." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 127 (4): 318–29. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.11.003>.
- Morandi, Gianni, Eva Periche Tomas, and Monica Pirani. 2015. "Mortality Risk in Alcoholic Patients in Northern Italy: Comorbidity and Treatment Retention Effects in a 30-Year Follow-up Study." *Alcohol and Alcoholism* 51 (1): 63–70. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agv058>.
- Moreau, Richard, Rajiv Jalan, Pere Gines, Marco Pavesi, Paolo Angeli, Juan Cordoba, Francois Durand, et al. 2013. "Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients with Acute Decompensation of Cirrhosis." *Gastroenterology* 144 (7). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>.
- Morgan, C. J. 2001. "Alcohol-Induced Euphoria: Exclusion of Serotonin." *Alcohol and Alcoholism* 36 (1): 22–25. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.1.22>.
- Morris, Niya L, and Samantha M Yeligar. 2018. "Role of HIF-1 $\alpha$  in Alcohol-Mediated Multiple Organ Dysfunction." *Biomolecules* 8 (4). <https://doi.org/10.3390/biom8040170>.
- Mortensen, Christian, Ove Andersen, Aleksander Krag, Flemming Bendtsen, and Søren Møller. 2012. "High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels Predict Survival and Are Related to Haemodynamics in Alcoholic Cirrhosis." *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24 (6): 619–26. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328351db6e>.
- Mueller, Sebastian, and Vanessa Rausch. 2015. "The Role of Iron in Alcohol-Mediated Hepatocarcinogenesis." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 815: 89–112. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-09614-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-09614-8_6).
- Murai, Toshiyuki. 2012. "The Role of Lipid Rafts in Cancer Cell Adhesion and Migration." *International Journal of Cell Biology*. <https://doi.org/10.1155/2012/763283>.
- Na, Shufang, Jie Li, Huibo Zhang, Yueran Li, Zheqiong Yang, Yanjun Zhong, Guicheng Dong, Jing Yang, and Jiang Yue. 2017. "The Induction of Cytochrome P450 2E1 by Ethanol

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Leads to the Loss of Synaptic Proteins via PPAR $\alpha$  Down-Regulation." *Toxicology* 385: 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.04.001>.

Nakamura, Shozo, Yoshiaki Takezawa, Takashi Sato, Kiyoshi Kera, and Toshiyuki Maeda. 1979. "Alcoholic Liver Disease in Women." *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 129 (4): 351–55. <https://doi.org/10.1620/tjem.129.351>.

Naudin, Sabine, Kuanrong Li, Tristan Jaouen, Nada Assi, Cecilie Kyrø, Anne Tjønneland, Kim Overvad, et al. 2018. "Lifetime and Baseline Alcohol Intakes and Risk of Pancreatic Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study." *International Journal of Cancer* 143 (4): 801–12. <https://doi.org/10.1002/ijc.31367>.

Newcomb, Polly A, Ellen Kampman, Amy Trentham-Dietz, Kathleen M Egan, Linda J Titus, John A Baron, John M Hampton, Michael N Passarelli, and Walter C Willett. 2013. "Alcohol Consumption before and after Breast Cancer Diagnosis: Associations with Survival from Breast Cancer, Cardiovascular Disease, and Other Causes." *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (16): 1939–46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5765>.

Nguyen, T. V., J. R. Center, and J. A. Eisman. 2000. "Association between Breast Cancer and Bone Mineral Density: The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study." *Maturitas* 36 (1): 27–34. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(00\)00133-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(00)00133-X).

Nolen-Hoeksema, Susan. 2004. "Gender Differences in Risk Factors and Consequences for Alcohol Use and Problems." *Clinical Psychology Review* 24 (8): 981–1010. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.08.003>.

Nomura, Fumio, and Charles S. Lieber. 1981. "Binding of Acetaldehyde to Rat Liver Microsomes: Enhancement after Chronic Alcohol Consumption." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 100 (1): 131–37. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(81\)80073-3](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(81)80073-3).

Nordmann, R. 1994. "Alcohol and Antioxidant Systems." *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 29 (5): 513–22. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.alcalc.a045580>.

O'shea, RS, S Dasarathy, and AJ McCullough. 2010. "Alcoholic Liver Disease." *Hepatology* 1 (51): 307–28. <https://doi.org/10.1002/9781119950509.ch26>.

Odena, Gemma, Jiegen Chen, Juan Jose Lozano, Jose Altamirano, Daniel Rodrigo-Torres, Silvia Affo, Oriol Morales-Ibanez, et al. 2016. "LPS-TLR4 Pathway Mediates Ductular Cell Expansion in Alcoholic Hepatitis." *Scientific Reports* 6 (October). <https://doi.org/10.1038/srep35610>.

Ohashi, Koichiro, Michael Pimienta, and Ekihiro Seki. 2018. "Alcoholic Liver Disease: A Current Molecular and Clinical Perspective." *Liver Research* 2 (4): 161–72.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

<https://doi.org/10.1016/j.livres.2018.11.002>.

- Ohhira, M, Y Fujimoto, A Matsumoto, T Ohtake, M Ono, and Y Kohgo. 1996. "Hepatocellular Carcinoma Associated with Alcoholic Liver Disease: A Clinicopathological Study and Genetic Polymorphism of Aldehyde Dehydrogenase 2." *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 20 (9 Suppl): 378A-382A. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8986242>.
- Ohkawa, Hiroshi, Nobuko Ohishi, and Kunio Yagi. 1979. "Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction." *Analytical Biochemistry* 95 (2): 351-58. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3).
- Oliveira, Luiz Carlos Marques De, Abadia Gilda Buso, Alessandra Terezinha Rodrigues De Oliveira, Cidamaiá Aparecida Arantes, Luciana Vasconcelos Borges, and Selma Regina Guerra Valente. 1999. "Prevalence of Hepatitis b and Hepatitis c Markers in Alcoholics with and without Clinically Evident Hepatic Cirrhosis." *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 41 (2): 69-73. <https://doi.org/10.1590/s0036-46651999000200002>.
- Oneta, Carl M, Charles S Lieber, JunJie Li, Sigmund Rüttimann, Beat Schmid, Jürg Lattmann, Alan S Rosman, and Helmut K Seitz. 2002. "Dynamics of Cytochrome P450E1 Activity in Man: Induction by Ethanol and Disappearance during Withdrawal Phase." *Journal of Hepatology* 36 (1): 47-52. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00223-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00223-9).
- Osawa, Yosuke, Masahito Nagaki, Yoshiko Banno, David A Brenner, Takahiko Asano, Yoshinori Nozawa, Hisataka Moriwaki, and Shigeru Nakashima. 2002. "Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Interleukin-8 Production via NF-KappaB and Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Pathways Inhibits Cell Apoptosis in Human Hepatocytes." *Infection and Immunity* 70 (11): 6294-6301. <https://doi.org/10.1128/iai.70.11.6294-6301.2002>.
- Pandeya, Nirmala, Gail Williams, Adèle C Green, Penelope M Webb, David C Whiteman, and Australian Cancer Study. 2009. "Alcohol Consumption and the Risks of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus." *Gastroenterology* 136 (4): 1215-24, e1-2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.052>.
- Pardo, Albert, Ramon Bartolí, Vicente Lorenzo-Zúniga, Ramon Planas, Belén Viñado, Joan Riba, Eduard Cabré, et al. 2000. "Effect of Cisapride on Intestinal Bacterial Overgrowth and Bacterial Translocation in Cirrhosis." *Hepatology* 31 (4): 858-63. <https://doi.org/10.1053/he.2000.5746>.
- Park, Sang Min, Min Kyung Lim, Soon Ae Shin, and Young Ho Yun. 2006. "Impact of Prediagnosis Smoking, Alcohol, Obesity, and Insulin Resistance on Survival in Male Cancer Patients: National Health Insurance Corporation Study." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (31): 5017-24.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.0243>.

- Pekkanen, Juha, Aulikki Nissinen, Sven Punsar, and Martti J. Karvonen. 1992. "Short- and Long-Term Association of Serum Cholesterol with Mortality: The 25-Year Follow-up of the Finnish Cohorts of the Seven Countries Study." *American Journal of Epidemiology* 135 (11): 1251–58. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116231>.
- Pelton, Kristine, Michael R. Freeman, and Keith R. Solomon. 2012. "Cholesterol and Prostate Cancer." *Current Opinion in Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.07.006>.
- Philips, Cyriac Abby, Philip Augustine, Praveen Kumar Yerol, Sasidharan Rajesh, and Pushpa Mahadevan. 2019. "Severe Alcoholic Hepatitis: Current Perspectives." *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 11: 97–108. <https://doi.org/10.2147/HMER.S197933>.
- POLI, A. 2003. "Plasma Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Bone Mass Densitometry in Postmenopausal Women." *Obstetrics & Gynecology* 102 (5): 922–26. <https://doi.org/10.1016/j.obstetgynecol.2003.07.004>.
- Poynard, T, P Bedossa, and P Opolon. 1997. "Natural History of Liver Fibrosis Progression in Patients with Chronic Hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC Groups." *Lancet (London, England)* 349 (9055): 825–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9121257>.
- Prakash, O, and S Nelson. 2002. "Alcohol and Liver Disease." *The Ochsner Journal*, May 2002. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1214369>.
- Prescott, Carol A., Steven H. Aggen, and Kenneth S. Kendler. 1999. "Sex Differences in the Sources of Genetic Liability to Alcohol Abuse and Dependence in a Population-Based Sample of U.S. Twins." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 23 (7): 1136–44. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1999.tb04270.x>.
- Prior, P. 1988. "Long-Term Cancer Risk in Alcoholism." *Alcohol and Alcoholism* 23 (2): 163–71. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.alcalc.a044779>.
- Purohit, V. 1998. "Moderate Alcohol Consumption and Estrogen Levels in Postmenopausal Women: A Review." *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 22 (5): 994–97. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1998.tb03694.x>.
- Qian, Jing, Kaja Tikk, Korbinian Weigl, Yesilda Balavarca, and Hermann Brenner. 2018. "Fibroblast Growth Factor 21 as a Circulating Biomarker at Various Stages of Colorectal Carcinogenesis." *British Journal of Cancer* 119 (11): 1374–82. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0280-x>.
- Qian, Yong, Jia Luo, Stephen S Leonard, Gabriel K Harris, Lyndell Millecchia, Daniel C Flynn, and Xianglin Shi. 2003. "Hydrogen Peroxide Formation and Actin Filament Reorganization

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- by Cdc42 Are Essential for Ethanol-Induced in Vitro Angiogenesis." *The Journal of Biological Chemistry* 278 (18): 16189–97. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207517200>.
- Qin, Liya, Yuxin Liu, Tongguang Wang, Sung-Jen Wei, Michelle L Block, Belinda Wilson, Bin Liu, and Jau-Shyong Hong. 2004. "NADPH Oxidase Mediates Lipopolysaccharide-Induced Neurotoxicity and Proinflammatory Gene Expression in Activated Microglia." *The Journal of Biological Chemistry* 279 (2): 1415–21. <https://doi.org/10.1074/jbc.M307657200>.
- Ramadas, Kunnambath, Catherine Sauvaget, Gigi Thomas, Jean Marie Fayette, Somanathan Thara, and Rengaswamy Sankaranarayanan. 2010. "Effect of Tobacco Chewing, Tobacco Smoking and Alcohol on All-Cause and Cancer Mortality: A Cohort Study from Trivandrum, India." *Cancer Epidemiology* 34 (4): 405–12. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.04.006>.
- Rao, R. K., A. Seth, and P. Sheth. 2004. "Recent Advances in Alcoholic Liver Disease. I. Role of Intestinal Permeability and Endotoxemia in Alcoholic Liver Disease." *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00006.2004>.
- Rao, Radhakrishna. 2009. "Endotoxemia and Gut Barrier Dysfunction in Alcoholic Liver Disease." *Hepatology (Baltimore, Md.)* 50 (2): 638–44. <https://doi.org/10.1002/hep.23009>.
- Ratna, Anuradha, Pranoti Mandrekar, Natalia Osna, and Kusum Kharbanda. 2017. "Biomolecules Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies." *Biomolecules* 7 (3). <https://doi.org/10.3390/biom7030061>.
- Ravnskov, Uffe, David M. Diamond, Rokura Hama, Tomohito Hamazaki, Björn Hammar skjöld, Niamh Hynes, Malcolm Kendrick, et al. 2016. "Lack of an Association or an Inverse Association between Low-Density-Lipoprotein Cholesterol and Mortality in the Elderly: A Systematic Review." *BMJ Open* 6 (6). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010401>.
- Refsum, Helga, Eha Nurk, A. David Smith, Per M. Ueland, Clara G. Gjesdal, Ingvar Bjelland, Aage Tverdal, Grethe S. Tell, Ottar Nygård, and Stein E. Vollset. 2006. "The Hordaland Homocysteine Study: A Community-Based Study of Homocysteine, Its Determinants, and Associations with Disease." *The Journal of Nutrition* 136 (6): 1731S-1740S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.6.1731s>.
- Rehm, Jürgen, Gerhard E. Gmel, Gerrit Gmel, Omer S.M. Hasan, Sameer Imtiaz, Svetlana Popova, Charlotte Probst, et al. 2017. "The Relationship between Different Dimensions of Alcohol Use and the Burden of Disease—an Update." *Addiction*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/add.13757>.
- Rehm, Jürgen, Colin Mathers, Svetlana Popova, Montarat Thavorncharoensap, Yot Teerawattananon, and Jayadeep Patra. 2009. "Global Burden of Disease and Injury and Economic Cost Attributable to Alcohol Use and Alcohol-Use Disorders." *The Lancet* 373

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

(9682): 2223–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60746-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60746-7).

- Ribot-Hernández, Ivan, Candelaria Martín-González, Víctor Vera-Delgado, Lourdes González-Navarrete, José Fernando de Armas-González, José Viña-Rodríguez, María José Sánchez-Pérez, Melchor Rodríguez-Gaspar, and Emilio González-Reimers. 2019. "Prognostic Value of Serum Iron, Ferritin, and Transferrin in Chronic Alcoholic Liver Disease." *Biological Trace Element Research*, September. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01887-0>.
- Ribot-Hernández, Ivan, María Candelaria Martín-González, María José Sánchez-Pérez, Camino María Fernández-Rodríguez, and Emilio González-Reimers. 2018. "Consumo de Alcohol y Cáncer Orofaringeo En El Norte de Tenerife." *Instituto de Estudios Canarios*.
- Rio, Daniele Del, Amanda J. Stewart, and Nicoletta Pellegrini. 2005. "A Review of Recent Studies on Malondialdehyde as Toxic Molecule and Biological Marker of Oxidative Stress." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.05.003>.
- ROBIN, P. E., A. REID, D. J. POWELL, and C. C. McCONKEY. 1991. "The Incidence of Cancer of the Larynx." *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 16 (2): 198–201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1991.tb01976.x>.
- Roerecke, Michael, and Jürgen Rehm. 2013. "Alcohol Use Disorders and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Addiction* 108 (9): 1562–78. <https://doi.org/10.1111/add.12231>.
- Roine, R, R T Gentry, R Hernández-Munõz, E Baraona, and C S Lieber. 1990. "Aspirin Increases Blood Alcohol Concentrations in Humans after Ingestion of Ethanol." *JAMA* 264 (18): 2406–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231997>.
- Rolla, Roberta, Daria Vay, Elisa Mottaran, Monica Parodi, Nicola Traverso, Sarino Aricó, Massimo Sartori, et al. 2000. "Detection of Circulating Antibodies against Malondialdehyde-Acetaldehyde Adducts in Patients with Alcohol-Induced Liver Disease." *Hepatology* 31 (4): 878–84. <https://doi.org/10.1053/he.2000.5373>.
- Romo-Avilés, Nuria, Jorge Marcos-Marcos, Alfonso Marquina-Márquez, and Eugenia Gil-García. 2016. "Intensive Alcohol Consumption by Adolescents in Southern Spain: The Importance of Friendship." *International Journal of Drug Policy* 31: 138–46. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.01.014>.
- Rossi, Marco, Muhammad Jahanzaib Anwar, Ahmad Usman, Ali Keshavarzian, and Faraz Bishehsari. 2018. "Colorectal Cancer and Alcohol Consumption—Populations to Molecules." *Cancers* 10 (2). <https://doi.org/10.3390/cancers10020038>.
- Roswall, Nina, and Elisabete Weiderpass. 2015. "Alcohol as a Risk Factor for Cancer: Existing Evidence in a Global Perspective." *Journal of Preventive Medicine and Public Health*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Korean Society for Preventive Medicine. <https://doi.org/10.3961/jpmph.14.052>.

Rotondo, Rossella, Roberta Moschini, Giovanni Renzone, Tiziano Tuccinardi, Francesco Balestri, Mario Cappiello, Andrea Scaloni, Umberto Mura, and Antonella Del-Corso. 2016. "Human Carbonyl Reductase 1 as Efficient Catalyst for the Reduction of Glutathionylated Aldehydes Derived from Lipid Peroxidation." *Free Radical Biology & Medicine* 99: 323–32. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.08.015>.

Rouillier, Philippe, Marie-Christine Boutron-Ruault, Sandrine Bertrais, Nathalie Arnault, Jean-Jacques Daudin, Jean-Noël Bacro, and Serge Hercberg. 2005. "Alcohol and Atherosclerotic Vascular Disease Risk Factors in French Men: Relationships Are Linear, J-Shaped, and U-Shaped." *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 29 (1): 84–88. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000150005.52605.fa>.

Russo, Daniela, Francesco Merolla, Silvia Varricchio, Giovanni Salzano, Giovanni Zarrilli, Massimo Mascolo, Viviana Strazzullo, Rosa Maria Di Crescenzo, Angela Celetti, and Gennaro Ilardi. 2018. "Epigenetics of Oral and Oropharyngeal Cancers." *Biomedical Reports* 9 (4): 275–83. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1136>.

Rustgi, Anil K., and Hashem B. El-Serag. 2014. "Esophageal Carcinoma." *New England Journal of Medicine* 371 (26): 2499–2509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1314530>.

Salaspuro, Ville J., Jaana M. Hietala, Martti L. Marvola, and Mikko P. Salaspuro. 2006. "Eliminating Carcinogenic Acetaldehyde by Cysteine from Saliva during Smoking." *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 15 (1): 146–49. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0248>.

Samak, Geetha, Ruchika Gangwar, Avtar S Meena, Roshan G Rao, Pradeep K Shukla, Bhargavi Manda, Damodaran Narayanan, Jonathan H Jaggar, and RadhaKrishna Rao. 2016. "Calcium Channels and Oxidative Stress Mediate a Synergistic Disruption of Tight Junctions by Ethanol and Acetaldehyde in Caco-2 Cell Monolayers." *Scientific Reports* 6: 38899. <https://doi.org/10.1038/srep38899>.

Sánchez Pérez, M. J., Emilio González-Reimers, Francisco Santolaria-Fernández, María José De La Vega-Prieto, Antonio Martínez-Riera, Pedro Abreu González, Eva Rodríguez Rodríguez, and M. Carmen Durán-Castellón. 2006. "Lipid Peroxidation and Serum Cytokines in Acute Alcoholic Hepatitis." *Alcohol and Alcoholism* 41 (6): 593–97. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agl077>.

Santolaria, F., A. Castilla, E. González-Reimers, J. C. Pérez-Rodríguez, C. Rodríguez-González, A. López-Peñalver, and J. E. De Miguel. 1997. "Alcohol Intake in a Rural Village: Physical Signs and Biological Markers Predicting Excessive Consumption in Apparently Healthy People." *Alcohol* 14 (1): 9–19. [https://doi.org/10.1016/S0741-8329\(96\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S0741-8329(96)00078-X).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



- Santos, Mark F., Venkat K.R. Mannam, Barbara S. Craft, Louis V. Punekey, Natale T. Sheehan, Robert E. Lewis, and Julius M. Cruse. 2014. "Comparative Analysis of Innate Immune System Function in Metastatic Breast, Colorectal, and Prostate Cancer Patients with Circulating Tumor Cells." *Experimental and Molecular Pathology* 96 (3): 367–74. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.04.001>.
- Scheller, Jürgen, Athena Chalaris, Dirk Schmidt-Arras, and Stefan Rose-John. 2011. "The Pro- and Anti-Inflammatory Properties of the Cytokine Interleukin-6." *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>.
- Schmidt-Arras, Dirk, and Stefan Rose-John. 2016. "IL-6 Pathway in the Liver: From Physiopathology to Therapy." *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>.
- Schmidt, Christiane Sybille, Daniela Schön, Bernd Schulte, Stefan Lüth, Susanne Polywka, and Jens Reimer. 2013. "Viral Hepatitis in Alcohol-Dependent Inpatients Prevalence, Risk Factors, and Treatment Uptake." *Journal of Addiction Medicine* 7 (6): 417–21. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e3182a50817>.
- Schmidt, Wolfgang, and Robert E. Popham. 1975. "Heavy Alcohol Consumption and Physical Health Problems: A Review of the Epidemiological Evidence." *Drug and Alcohol Dependence*. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(75\)90005-8](https://doi.org/10.1016/0376-8716(75)90005-8).
- Schwarzinger, Michaël, Sophie Pascale Thiébaud, Sylvain Baillot, Vincent Mallet, and Jürgen Rehm. 2017. "Alcohol Use Disorders and Associated Chronic Disease - a National Retrospective Cohort Study from France." *BMC Public Health* 18 (1): 43. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4587-y>.
- Scoccianti, Chiara, Béatrice Lauby-Secretan, Pierre Yves Bello, Véronique Chajes, and Isabelle Romieu. 2014. "Female Breast Cancer and Alcohol Consumption: A Review of the Literature." *American Journal of Preventive Medicine* 46 (3 SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.031>.
- Seitz, H. K., G. Egerer, U. A. Simanowski, R. Waldherr, R. Eckey, D. P. Agarwal, H. W. Goedde, and J. P. Von Wartburg. 1993. "Human Gastric Alcohol Dehydrogenase Activity: Effect of Age, Sex, and Alcoholism." *Gut* 34 (10): 1433–37. <https://doi.org/10.1136/gut.34.10.1433>.
- Seitz, Helmut K., and Peter Becker. 2007. "Alcohol Metabolism and Cancer Risk." *Alcohol Research and Health*.
- Seitz, Helmut K., and Felix Stickel. 2007. "Molecular Mechanisms of Alcohol-Mediated Carcinogenesis." *Nature Reviews Cancer*. <https://doi.org/10.1038/nrc2191>.
- Seitz, Helmut K., and Peter Becker. 2017. "Alcohol Metabolism and Cancer Risk." *Alcohol Research & Health* 30 (1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Seitz, Helmut K, and Felix Stickel. 2007. "Molecular Mechanisms of Alcohol-Mediated Carcinogenesis." *Nature Reviews. Cancer* 7 (8): 599–612. <https://doi.org/10.1038/nrc2191>.
- Seitz, Helmut K, Felix Stickel, and Nils Homann. 2004. "Pathogenetic Mechanisms of Upper Aerodigestive Tract Cancer in Alcoholics." *International Journal of Cancer* 108 (4): 483–87. <https://doi.org/10.1002/ijc.11600>.
- Selvais, Charlotte, Ludovic D'Auria, Donatienne Tyteca, Gwenn Perrot, Pascale Lemoine, Linda Troeberg, Stéphane Dedieu, et al. 2011. "Cell Cholesterol Modulates Metalloproteinase-Dependent Shedding of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-1 (LRP-1) and Clearance Function." *FASEB Journal* 25 (8): 2770–81. <https://doi.org/10.1096/fj.10-169508>.
- Setshedi, Mashiko, Jack R. Wands, and Suzanne M. De La Monte. 2010. "Acetaldehyde Adducts in Alcoholic Liver Disease." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.4161/oxim.3.3.12288>.
- Sheron, N, G Bird, J Koskinas, B Portmann, M Ceska, I Lindley, and R Williams. 1993. "Circulating and Tissue Levels of the Neutrophil Chemotaxin Interleukin-8 Are Elevated in Severe Acute Alcoholic Hepatitis, and Tissue Levels Correlate with Neutrophil Infiltration." *Hepatology (Baltimore, Md.)* 18 (1): 41–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8325620>.
- Shield, Kevin D., Benjamin Taylor, Tara Kehoe, Jayadeep Patra, and Jürgen Rehm. 2012. "Mortality and Potential Years of Life Lost Attributable to Alcohol Consumption in Canada in 2005." *BMC Public Health* 12 (1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-91>.
- Shiratori, Yasushi, Yohko Hikiba, Emmanuel Mawet, Yasuro Niwa, Masayuki Matsumura, Naoya Kato, Shuichiro Shiina, et al. 1994. "Modulation of Kc/Gro Protein (Interleukin-8 Related Protein in Rodents) Release from Hepatocytes by Biologically-Active Mediators." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 203 (3): 1398–1403. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2340>.
- Siiskonen, Satu, Jiali Han, Tricia Li, Eunyoung Cho, Tamar Nijsten, and Abrar Qureshi. 2016. "Alcohol Intake Is Associated with Increased Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Skin: Three US Prospective Cohort Studies." *Nutrition and Cancer* 68 (4): 545–53. <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1158296>.
- Simons, K, and D Toomre. 2000. "Lipid Rafts and Signal Transduction." *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 1 (1): 31–39. <https://doi.org/10.1038/35036052>.
- Siu, Larry, Julie Foont, and Jack R. Wands. 2009. "Hepatitis C Virus and Alcohol." *Seminars in Liver Disease*. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1214374>.
- Snezhkina, Anastasiya V., Anna V. Kudryavtseva, Olga L. Kardymon, Maria V. Savvateeva, Nataliya V. Melnikova, George S. Krasnov, and Alexey A. Dmitriev. 2019. "ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells." *Oxidative Medicine and*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Cellular Longevity* 2019 (August): 1–17. <https://doi.org/10.1155/2019/6175804>.
- Solis Herruzo, JA, and MT Muñoz Yagüe. 2005. "Hepatopatía Alcohólica." In *Tratado de Medicina Interna I*, 643–57. Editorial Ariel.
- Song, Chunying, Deyin Xing, Wen Tan, Qingyi Wei, and Dongxin Lin. 2001. "Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms Increase Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Chinese Population." *Cancer Research* 61 (8): 3272–75.
- Song, D Y, S Song, Y Song, and J E Lee. 2012. "Alcohol Intake and Renal Cell Cancer Risk: A Meta-Analysis." *British Journal of Cancer* 106 (11): 1881–90. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.136>.
- Stanisławska-Sachadyn, Anna, Joanna Borzyszkowska, Michał Krzemiński, Alicja Janowicz, Rafał Dziadziuszko, Jacek Jassem, Witold Rzyman, and Janusz Limon. 2019. "Folate/Homocysteine Metabolism and Lung Cancer Risk among Smokers." *PloS One* 14 (4): e0214462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214462>.
- Stepanova, Maria, Nila Rafiq, and Zobair M Younossi. 2010. "Components of Metabolic Syndrome Are Independent Predictors of Mortality in Patients with Chronic Liver Disease: A Population-Based Study." *Gut* 59 (10): 1410–15. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.213553>.
- Steuer, Conor E., Mark El-Deiry, Jason R. Parks, Kristin A. Higgins, and Nabil F. Saba. 2017. "An Update on Larynx Cancer." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 67 (1): 31–50. <https://doi.org/10.3322/caac.21386>.
- Sumida, Yoshio, Yuya Seko, Tasuku Hara, Akihiko Ohashi, Yukiomi Nakade, Kiyooki Ito, Haruhisa Nakao, et al. 2019. "Obesity and Hepatocarcinogenesis." In *Alcoholic/Non-Alcoholic Digestive Diseases*, 87–102. Springer Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-1465-0\\_8](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1465-0_8).
- Szabo, Gyongyi, Donna Catalano, Bernadette White, and Pranoti Mandrekar. 2004. "Acute Alcohol Consumption Inhibits Accessory Cell Function of Monocytes and Dendritic Cells." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 28 (5): 824–28. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000127104.80398.9B>.
- Szabo, Gyongyi, Jan Petrasek, and Pranoti Mandrekar. 2010. "Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease." *Gastroenterology Research and Practice*. <https://doi.org/10.1155/2010/710381>.
- Tang, Mingzhu, Zhe Chen, Di Wu, and Linxi Chen. 2018. "Ferritinophagy/Ferroptosis: Iron-Related Newcomers in Human Diseases." *Journal of Cellular Physiology* 233 (12): 9179–90. <https://doi.org/10.1002/jcp.26954>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Tejera, J., F. Santolaria, E. González-reimers, N. Batista, J. A. Jorge, and L. Hernández-nieto. 1991. "Alcoholic Intake in a Small Rural Village." *Alcohol and Alcoholism* 26 (3): 361–66. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.alcalc.a045123>.
- Teli, M. R., C. P. Day, O. F W James, A. D. Burt, and M. K. Bennett. 1995. "Determinants of Progression to Cirrhosis or Fibrosis in Pure Alcoholic Fatty Liver." *The Lancet* 346 (8981): 987–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91685-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91685-7).
- Testino, Gianni, Silvia Leone, Valentino Patussi, and Emanuele Scafato. 2014. "[Alcohol, Cardiovascular Prevention and Cancer]." *Recenti Progressi in Medicina* 105 (4): 144–46. <https://doi.org/10.1701/1459.16121>.
- Theruvathu, Jacob A, Pawel Jaruga, Raghu G Nath, Miral Dizdaroglu, and P J Brooks. 2005. "Polyamines Stimulate the Formation of Mutagenic 1,N2-Propanodeoxyguanosine Adducts from Acetaldehyde." *Nucleic Acids Research* 33 (11): 3513–20. <https://doi.org/10.1093/nar/gki661>.
- Thompson, Martie P, and J B Kingree. 2004. "The Role of Alcohol Use in Intimate Partner Violence and Nonintimate Partner Violence." *Violence and Victims* 19 (1).
- Thygesen, Lau Caspar, Pernille Mikkelsen, Tina Veje Andersen, Hanne Tønnesen, Knud Juel, Ulrik Becker, and Morten Grønzbæk. 2009. "Cancer Incidence among Patients with Alcohol Use Disorders - Long-Term Follow-Up." *Alcohol and Alcoholism* 44 (4): 387–91. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg034>.
- Toriola, Adetunji T., Sudhir Kurl, Jari A. Laukanen, Charles Mazengo, and Jussi Kauhanen. 2008. "Alcohol Consumption and Risk of Colorectal Cancer: The Findrink Study." *European Journal of Epidemiology* 23 (6): 395–401. <https://doi.org/10.1007/s10654-008-9244-4>.
- Toshikuni, Nobuyuki, Akiyoshi Izumi, Ken Nishino, Nobu Inada, Ritsuko Sakanoue, Ryumei Yamato, Mitsuhiro Suehiro, Miwa Kawanaka, and Gotaro Yamada. 2009. "Comparison of Outcomes between Patients with Alcoholic Cirrhosis and Those with Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis." *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24 (7): 1276–83. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05851.x>.
- Tran, T N, S K Eubanks, K J Schaffer, C Y Zhou, and M C Linder. 1997. "Secretion of Ferritin by Rat Hepatoma Cells and Its Regulation by Inflammatory Cytokines and Iron." *Blood* 90 (12): 4979–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389717>.
- Trémollières, F. A., J. M. Pouillès, J. Laparra, and C. Ribot. 2008. "Bone Mineral Density at Menopause Does Not Predict Breast Cancer Incidence." *Osteoporosis International* 19 (10): 1497–1504. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0596-0>.
- Trierweiler, Claudia, Hubert E. Blum, and Peter Hasselblatt. 2012. "The Transcription Factor C-Jun Protects against Liver Damage Following Activated  $\beta$ -Catenin Signaling." *PLoS ONE* 7

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040638>.

- Troche, Jose Ramon, Susan T Mayne, Neal D Freedman, Fatma M Shebl, and Christian C Abnet. 2016. "The Association Between Alcohol Consumption and Lung Carcinoma by Histological Subtype." *American Journal of Epidemiology* 183 (2): 110–21. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv170>.
- Tsuruya, Atsuki, Akika Kuwahara, Yuta Saito, Haruhiko Yamaguchi, Natsuki Tenma, Makoto Inai, Seiji Takahashi, et al. 2016. "Major Anaerobic Bacteria Responsible for the Production of Carcinogenic Acetaldehyde from Ethanol in the Colon and Rectum." *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 51 (4): 395–401. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg135>.
- Turati, F., W. Garavello, I. Tramacere, C. Pelucchi, C. Galeone, V. Bagnardi, G. Corrao, et al. 2013. "A Meta-Analysis of Alcohol Drinking and Oral and Pharyngeal Cancers: Results from Subgroup Analyses." *Alcohol and Alcoholism* 48 (1): 107–18. <https://doi.org/10.1093/alcalc/ags100>.
- Turati, F, C Galeone, M Rota, C Pelucchi, E Negri, V Bagnardi, G Corrao, P Boffetta, and C La Vecchia. 2014. "Alcohol and Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 25 (8): 1526–35. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu020>.
- Tuyns, A J. 1987. "Cancer Risks Derived from Alcohol." *Medical Oncology and Tumor Pharmacotherapy* 4 (3–4): 241–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3326986>.
- Varela-Rey, Marta, Ashwin Woodhoo, Maria Luz Martinez-Chantar, José M. Mato, and Shelly C. Lu. 2012. "Alcohol, DNA Methylation, and Cancer." *Alcohol Research: Current Reviews*.
- Vartolomei, Mihai Dorin, Takehiro Iwata, Beat Roth, Shoji Kimura, Romain Mathieu, Matteo Ferro, Shahrokh F Shariat, and Christian Seitz. 2019. "Impact of Alcohol Consumption on the Risk of Developing Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *World Journal of Urology*, June. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02825-4>.
- Viitala, K, K Makkonen, Y Israel, T Lehtimäki, O Jaakkola, T Koivula, J E Blake, and O Niemelä. 2000. "Autoimmune Responses against Oxidant Stress and Acetaldehyde-Derived Epitopes in Human Alcohol Consumers." *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 24 (7): 1103–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924016>.
- Vioque, Jesus, Xavier Barber, Francisco Bolumar, Miquel Porta, Miguel Santibáñez, Manuela de la Hera, and Eduardo Moreno-Osset. 2008. "Esophageal Cancer Risk by Type of Alcohol Drinking and Smoking: A Case-Control Study in Spain." *BMC Cancer* 8: 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-221>.
- Voican, Cosmin S., Micheline Njiké-Nakseu, Hédia Boujedidi, Nadège Barri-Ova, Laurence Bouchet-Delbos, Hélène Agostini, Sophie Maitre, et al. 2015. "Alcohol Withdrawal

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Alleviates Adipose Tissue Inflammation in Patients with Alcoholic Liver Disease.” *Liver International* 35 (3): 967–78. <https://doi.org/10.1111/liv.12575>.
- Wahlang, Banrida, Juliane I. Beier, Heather B. Clair, Heather J. Bellis-Jones, K. Cameron Falkner, Craig J. McClain, and Matt C. Cave. 2013. “Toxicant-Associated Steatohepatitis.” *Toxicologic Pathology* 41 (2): 343–60. <https://doi.org/10.1177/0192623312468517>.
- Wang, Christine, Xinming Tong, Xinyi Jiang, and Fan Yang. 2017. “Effect of Matrix Metalloproteinase-Mediated Matrix Degradation on Glioblastoma Cell Behavior in 3D PEG-Based Hydrogels.” *Journal of Biomedical Materials Research. Part A* 105 (3): 770–78. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35947>.
- Wang, H Joe, Bin Gao, Samir Zakhari, and Laura E Nagy. 2012. “Inflammation in Alcoholic Liver Disease.” *Annual Review of Nutrition* 32 (August): 343–68. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-072610-145138>.
- Wang, Wei, Mary Ann Knovich, Lan G. Coffman, Frank M. Torti, and Suzy V. Torti. 2010. “Serum Ferritin: Past, Present and Future.” *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>.
- Wang, Xiang-Dong. 2005. “Alcohol, Vitamin A, and Cancer.” *Alcohol* 35 (3): 251–58. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2005.04.006>.
- Wang, Xin, Zunji Ke, Gang Chen, Mei Xu, Kimberly A Bower, Jacqueline A Frank, Zhuo Zhang, Xianglin Shi, and Jia Luo. 2012. “Cdc42-Dependent Activation of NADPH Oxidase Is Involved in Ethanol-Induced Neuronal Oxidative Stress.” *PloS One* 7 (5): e38075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038075>.
- Wang, Yongchao, Mei Xu, Zun-Ji Ke, and Jia Luo. 2017. “Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Alcohol-Induced Aggressiveness of Breast Cancer.” *Pharmacological Research* 115: 299–308. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.12.005>.
- Wang, Zheng Yuan, Jun Song, Jia Jie Zang, Cui Hua Huang, Shu Rong Zou, and Guan Sheng Ma. 2015. “Drinking Behavior and Associated Factors among Middle School Students in Shanghai, China.” *Biomedical and Environmental Sciences: BES* 28 (10): 765–68. <https://doi.org/10.3967/bes2015.106>.
- Warnakulasuriya, Saman. 2009. “Global Epidemiology of Oral and Oropharyngeal Cancer.” *Oral Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.06.002>.
- Waugh, David J.J., and Catherine Wilson. 2008. “The Interleukin-8 Pathway in Cancer.” *Clinical Cancer Research*. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4843>.
- Welch, George N., and Joseph Loscalzo. 1998. “Homocysteine and Atherothrombosis.” *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804093381507>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

- Wienecke, Antje, Benjamin Barnes, Hannelore Neuhauser, and Klaus Kraywinkel. 2015. "Incident Cancers Attributable to Alcohol Consumption in Germany, 2010." *Cancer Causes and Control* 26 (6): 903–11. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0566-8>.
- Wilson, Nicholas S., Vishva Dixit, and Avi Ashkenazi. 2009. "Death Receptor Signal Transducers: Nodes of Coordination in Immune Signaling Networks." *Nature Immunology*. <https://doi.org/10.1038/ni.1714>.
- Wolf, Janina, Stefan Rose-John, and Christoph Garbers. 2014. "Interleukin-6 and Its Receptors: A Highly Regulated and Dynamic System." *Cytokine*. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.05.024>.
- World Health Organisation. 2018. *Global Status Report on Alcohol and Health 2018. Global Status Report on Alcohol*. Vol. 65. <https://doi.org/10.1037/cou0000248>.
- Wu, Defeng, and Arthur I Cederbaum. 2003. "Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage." *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 27 (4): 277–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540798>.
- Wu, W J, and S B Pruet. 1999. "Ethanol Decreases Host Resistance to Pulmonary Metastases in a Mouse Model: Role of Natural Killer Cells and the Ethanol-Induced Stress Response." *International Journal of Cancer* 82 (6): 886–92. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19990909\)82:6<886::aid-ijc19>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990909)82:6<886::aid-ijc19>3.0.co;2-j).
- Xie, Shao Hua, and Jesper Lagergren. 2018. "Risk Factors for Oesophageal Cancer." *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* 36–37: 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.11.008>.
- Xu, Mei, Kimberly A. Bower, Siying Wang, Jacqueline A. Frank, Gang Chen, Min Ding, Shiw Wang, Xianglin Shi, Zunji Ke, and Jia Luo. 2010. "Cyanidin-3-Glucoside Inhibits Ethanol-Induced Invasion of Breast Cancer Cells Overexpressing ErbB2." *Molecular Cancer* 9 (October). <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-285>.
- Xu, Mei, Gang Chen, Wei Fu, Mingjun Liao, Jacqueline A Frank, Kimberly A Bower, Shengyun Fang, Zhuo Zhang, Xianglin Shi, and Jia Luo. 2012. "Ethanol Disrupts Vascular Endothelial Barrier: Implication in Cancer Metastasis." *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 127 (1): 42–53. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs087>.
- Xu, Mei, Siying Wang, Zhenhua Ren, Jacqueline A Frank, Xiuwei H Yang, Zhuo Zhang, Zun-Ji Ke, Xianglin Shi, and Jia Luo. 2016. "Chronic Ethanol Exposure Enhances the Aggressiveness of Breast Cancer: The Role of P38γ." *Oncotarget* 7 (3): 3489–3505. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6508>.
- Yamashita, Yukashi, Taro Ikegami, Mikio Suzuki, Hitoshi Hirakawa, Hiroyuki Maeda, Satoshi Yamada, Zeyi Deng, et al. 2019. "Hypopharyngeal Cancer Risk in Japanese: Genetic

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

Polymorphisms Related to the Metabolism of Alcohol- and Tobacco-Associated Carcinogens.” *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 15 (3): 556–63. [https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT\\_980\\_17](https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_980_17).

Yang, Yeon Ju, Hwi Jung Na, Michelle J. Suh, Myung Jin Ban, Hyung Kwon Byeon, Won Shik Kim, Jae Wook Kim, et al. 2015. “Hypoxia Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Follicular Thyroid Cancer: Involvement of Regulation of Twist by Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$ .” *Yonsei Medical Journal* 56 (6): 1503–14. <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.6.1503>.

Yi, Sang Wook, Jae Seok Hong, Jee Jeon Yi, and Heechoul Ohrr. 2016. “Impact of Alcohol Consumption and Body Mass Index on Mortality from Nonneoplastic Liver Diseases, Upper Aerodigestive Tract Cancers, and Alcohol Use Disorders in Korean Older Middle-Aged Men Prospective Cohort Study.” *Medicine (United States)* 95 (39). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004876>.

Yin, Ming, Kenichi Ikejima, Michael D. Wheeler, Blair U. Bradford, Vitor Seabra, Donald T. Forman, Nobuhiro Sato, and Ronald G. Thurman. 2000. “Estrogen Is Involved in Early Alcohol-Induced Liver Injury in a Rat Enteral Feeding Model.” *Hepatology* 31 (1): 117–23. <https://doi.org/10.1002/hep.510310119>.

Yokoyama, A, T Muramatsu, T Ohmori, T Yokoyama, K Okuyama, H Takahashi, Y Hasegawa, et al. 1998. “Alcohol-Related Cancers and Aldehyde Dehydrogenase-2 in Japanese Alcoholics.” *Carcinogenesis* 19 (8): 1383–87. <https://doi.org/10.1093/carcin/19.8.1383>.

Zain, Norhayati Mohd, Vengkatha Priya Seriramulu, and Kanaga Kumari Chelliah. 2016. “Bone Mineral Density and Breast Cancer Risk Factors among Premenopausal and Postmenopausal Women A Systematic Review.” *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 17 (7): 3229–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27509955>.

Zhang, Cheng, and Min Zhong. 2015. “Consumption of Beer and Colorectal Cancer Incidence: A Meta-Analysis of Observational Studies.” *Cancer Causes & Control: CCC* 26 (4): 549–60. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0532-5>.

Zhang, Hui, and Gary G Meadows. 2010. “Chronic Alcohol Consumption Enhances Myeloid-Derived Suppressor Cells in B16BL6 Melanoma-Bearing Mice.” *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII* 59 (8): 1151–59. <https://doi.org/10.1007/s00262-010-0837-x>.

Zhang, Hui, Zhaohui Zhu, and Gary G Meadows. 2012. “Chronic Alcohol Consumption Impairs Distribution and Compromises Circulation of B Cells in B16BL6 Melanoma-Bearing Mice.” *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 189 (3): 1340–48. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200442>.

Zhang, Xiuying, Shingo Tachibana, Hua Wang, Masayuki Hisada, George Melville Williams, Bin Gao, and Zhaoli Sun. 2010. “Interleukin-6 Is an Important Mediator for Mitochondrial DNA

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09



Repair after Alcoholic Liver Injury in Mice." *Hepatology* 52 (6): 2137–47.  
<https://doi.org/10.1002/hep.23909>.

Zhang, Yuqing, Douglas P. Kiel, Bernard E. Kreger, L. Adrienne Cupples, R. Curtis Ellison, Joanne F. Dorgan, Arthur Schatzkin, Daniel Levy, and David T. Felson. 1997. "Bone Mass and the Risk of Breast Cancer among Postmenopausal Women." *New England Journal of Medicine* 336 (9): 611–17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702273360903>.

Zhao, Heping, Ping Zhu, Tao Han, Qing Ye, Cuiping Xu, Lina Wu, Fang Liu, Weili Yin, Zhiyong Li, and Ying Guo. 2019. "Clinical Characteristics Analysis of 1180 Patients with Hepatocellular Carcinoma Secondary to Hepatitis B, Hepatitis C and Alcoholic Liver Disease." *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, October, e23075. <https://doi.org/10.1002/jcla.23075>.

Zhou, Liang, Kenneth R. Conner, Michael R. Phillips, Eric D. Caine, Shuiyuan Xiao, Ruiling Zhang, and Yu Gong. 2009. "Epidemiology of Alcohol Abuse and Dependence in Rural Chinese Men." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 33 (10): 1770–76. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01014.x>.

Zhuang, Yuan, Liu-Sheng Peng, Yong-Liang Zhao, Yun Shi, Xu-Hu Mao, Weisan Chen, Ken C Pang, et al. 2012. "CD8(+) T Cells That Produce Interleukin-17 Regulate Myeloid-Derived Suppressor Cells and Are Associated with Survival Time of Patients with Gastric Cancer." *Gastroenterology* 143 (4): 951-62.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.010>.

Zima, Tomáš. 2018. "Alcohol Abuse." *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 29 (4): 285–89.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09

305

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2295989 Código de verificación: JdN9kmCH

Firmado por: IVAN RIBOT HERNANDEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/11/2019 23:15:12
Antonio María Martínez Riera UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 15:30:14
Carlos Emilio González Reimers UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/11/2019 21:14:09