Correlación de esteatosis hepática por ultrasonido con índice de masa corporal y pruebas de función hepática en pacientes con cáncer de mama

Hepatic steatosis by ultrasound, body mass index and liver function tests correlation in breast cancer patients

Juan A. Tenorio-Torres^{1*}, Mariana Velázquez-Schweizer², Virginia Hernández-Vázquez³, Carlos E. García-Córdova², Cynthia B. Kindzier-Zárate² y Verónica Martínez-Bustos⁴

¹Departamento de Enseñanza e Investigación; ²Unidad de Primer Contacto; ³Departamento de Radiología e Imagen; ⁴Departamento de Coordinación de Investigación. Instituto de Enfermedades de la Mama, Fundación del Cáncer de Mama A.C., Ciudad de México, México

RESUMEN

La enfermedad por hígado graso no alcohólica y el cáncer de mama son entidades frecuentes en la población mexicana y comparten algunos factores de riesgo en mujeres posmenopáusicas. **Objetivo:** Determinar el grado de asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la elevación de enzimas hepáticas con la presencia de hígado graso no alcohólico en la población mexicana con cáncer de mama avanzado. **Material y métodos:** Estudio transversal, observacional, analítico. Se revisaron expedientes de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en etapa clínica avanzada (IIIA, IIIB, IIIC) de los años 2016 a 2018 en una unidad de referencia. **Resultados:** La prevalencia de pacientes con esteatosis hepática al momento del diagnóstico de cáncer de mama fue del 45%. El IMC tuvo una asociación directa con el grado de esteatosis ($p < 0.001$), y la alanina aminotransferasa, con la presencia de esteatosis ($p < 0.001$). **Conclusiones:** Identificar a las pacientes con datos de esteatosis hepática permite modificar los factores de riesgo, a la par del tratamiento, y evitar su evolución hacia formas más graves, y así disminuir la toxicidad y las comorbilidades durante el tratamiento oncológico.

Palabras clave: Enfermedad por hígado graso no alcohólica. Esteatosis hepática. Síndrome metabólico. Índice de masa corporal. Cáncer de mama.

Correspondencia:

*Juan A. Tenorio-Torres

E-mail: jalbertotenorio_27@hotmail.com

Recibido: 16-08-2019

Aceptado: 15-10-2019

DOI: 10.24875/ARM.19000178

1665-2118/© 2019 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Background: Non-alcoholic steatosis and breast cancer are a both frequent entities in the Mexican population, and both share some risk factors, especially in postmenopausal women. **Objectives:** Determine the link between Body Mass Index, and liver function tests and the presence of non-alcoholic steatosis in Mexican women with advanced-stage breast cancer. **Material and methods:** Analytic, transversal and observational study was conducted on 281 advanced-stage breast cancer patients' files (IIIA, IIIB, IIIC) of 2016 to 2018 at a reference Unit. **Results:** 45% prevalence of hepatic steatosis at the moment of breast cancer diagnosis; a direct relation between Body Mass Index and the severity of the hepatic steatosis ($p < 0.001$); and a significant relationship between alanin-aminotransferase and the presence of hepatic steatosis ($p < 0.001$). **Conclusions:** Identifying breast cancer patients with the presence of hepatic steatosis in the initial evaluation allows a sooner approach of the disease, modifying risk factors in order to avoid the progression of the steatosis, diminish chemotherapeutic's toxicity and comorbidities during the cancer treatment.

Key words: Hepatic steatosis. Metabolic syndrome. Body mass index. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática es la acumulación de triglicéridos en el hígado de más del 5% del peso total del hígado. Existen dos condiciones principales, la enfermedad por hígado graso alcohólica y no alcohólica; sin embargo, pueden existir diferentes etiologías de hígado graso como consecuencia de infecciones, alteraciones metabólicas o inducidas por fármacos, principalmente quimioterapia y esteroides¹.

La forma más común a nivel mundial de esteatosis hepática es la enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA), y México no tiene un panorama distinto, afecta al 30-40% de los hombres y al 15-20% de las mujeres en la población general².

El cáncer de mama es el cáncer más común en mujeres y es la primera causa de muerte por cáncer. Existen múltiples factores de

riesgo ya conocidos para la enfermedad, y recientemente se ha encontrado una relación con la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) por su estrecha relación con el síndrome metabólico y la obesidad, implicados en el desarrollo de la EHGNA³.

En mujeres, los principales factores de riesgo para EHNA son el colesterol total, presión diastólica > 90 mmHg, triglicéridos, ácido úrico, alanino aminotransferasa (ALT), creatinina elevadas, y la posmenopausia, ya que durante la premenopausia hay un factor protector de las hormonas sexuales al depósito de grasa visceral, que promueve el depósito de grasa periférica^{3,4}.

La esteatosis es la expresión hepática del síndrome metabólico, inicialmente la resistencia a la insulina ocasiona diferentes mecanismos: la acumulación excesiva de lípidos en la circulación hepática, el aumento de la síntesis de

novus de lípidos en el hepatocito y/o la exportación disminuida de los mismos. Estos mecanismos pueden ocurrir simultáneamente o en secuencia⁴.

En la población mexicana hay una predisposición genética para desarrollar esteatohepatitis no alcohólica por un polimorfismo en el gen de la adiponutrina (PNPLA3), involucrado en la regulación de lípidos en el hígado⁵⁻⁷.

Actualmente se pueden utilizar diferentes estudios de imagen (ultrasonido abdominal, tomografía axial computada y resonancia magnética con espectroscopia), y el más utilizado para el abordaje inicial es el ultrasonido; sin embargo, no es el más específico, la esteatosis puede aumentar la ecogenicidad del parénquima, siendo el patrón difuso el más común, y atenuar la onda ultrasónica, y así disminuir la definición y borrar márgenes vasculares. Se clasifica la intensidad de la hiperecogenicidad en leve, moderada o severa^{8,9}.

Para poder valorar esteatosis en el hígado, debe haber acumulación de grasa de más del 15-20%, es dependiente del operador y tiene una sensibilidad del 60-94% y una especificidad del 88-95%, y en pacientes con obesidad mórbida, la sensibilidad llega a disminuir hasta el 30%. Debido a que esta clasificación es cualitativa, la evaluación intra e interobservador puede variar el grado de acuerdo. Para evitar esto, se implementa el índice hepatorrenal sonográfico, que tiene como fin estandarizar y disminuir los errores inter-intraobservador. Consiste en obtener una imagen del hígado y el riñón, normalmente utilizando el segmento VI del hígado y el polo superior del riñón derecho, y comparar la ecogenicidad del hígado con la del parénquima del riñón, lo que eleva

la sensibilidad al 93-100% y la especificidad es del 54-93%, comparándolo con el resultado de la biopsia¹⁰⁻¹⁵.

La EHGNA actualmente se está considerando como un problema de salud pública, ya que es una condición silenciosa que puede progresar a patología hepática terminal. En México hay una prevalencia a la obesidad en la población femenina.

La prevalencia exacta de EHGNA es desconocida, sin embargo, se ha estipulado que se manifiesta desde la segunda década de la vida, y actualmente se extiende a la población infantil. Las consecuencias de EHGNA radican en su potencial progresión a enfermedad hepática avanzada, esteatohepatitis y cirrosis.

Por ello, nuestro objetivo es determinar el grado de asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la elevación de enzimas hepáticas con la presencia de hígado graso no alcohólico en mujeres mexicanas con cáncer de mama en etapa clínica avanzada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, cuyo análisis se llevó a cabo con el programa SPSS 20.0. Se analizaron 281 expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama en etapa clínica IIIA, IIIB y IIIC con datos completos en el expediente clínico. El IMC fue clasificado de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como normal (18-24.9 kg/m²), sobrepeso (25-29.9 kg/m²), y obesidad grado I (30-34.9 kg/m²), grado II (35-39.9 kg/m²) y grado III (> 40 kg/m²). Para las pruebas de

FIGURA 1. Prevalencia de esteatosis hepática reportada por ultrasonido (sin esteatosis = 54.8%, leve = 34.2%, moderada = 10.7%, severa = 0.4%).

función hepática Aspartato aminotransferasa (AST y ALT), de acuerdo al Colegio Americano de Gastroenterología, se estableció como rango normal los valores de 5-31U/l y 5-36 U/l, respectivamente, y por encima de estos se consideraron alterados. El reporte de ultrasonido abdominal arrojó los resultados como normal, esteatosis hepática leve, moderada o severa.

Se realizó un análisis no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov, y acorde a su distribución se resumieron las variables cuantitativas. Mediante la prueba de Spearman se determinó el grado de asociación de las diferentes variables cuantitativas, y mediante el coeficiente phi, la asociación de las variables nominales o compuestas.

RESULTADOS

La mediana de edad fue de 53.23 años (25-89 años), con una media de peso de 68.27 kg $\pm$

13.1, y la media del IMC fue 28.6 kg/m² $\pm$ 5. La prevalencia de pacientes con esteatosis hepática al momento del diagnóstico de cáncer de mama fue del 45% (Fig. 1). El IMC tuvo una asociación directa con el grado de esteatosis ($p < 0.001$), con un coeficiente de correlación de 0.288. La relación de esteatosis hepática con el IMC fue del 49% en las pacientes con un IMC normal, del 39% en las pacientes con sobrepeso y del 58% en las pacientes con obesidad (Fig. 2).

La relación con las pruebas de función hepática (AST y ALT), de acuerdo al Colegio Americano de Gastroenterología, se estableció como rango normal los valores de 5-31U/l y 5-36 U/l, respectivamente, y por encima de estos se consideraron alterados. Con la prueba de Spearman, se encontró una relación significativa de la ALT con la presencia de esteatosis ($p < 0.001$), con un índice de correlación de 0.200 (Fig. 3).

La comorbilidad más frecuente en las pacientes fue el tabaquismo y la hipertensión arterial sistémica (16.7% y 13.2%, respectivamente). No hubo diferencia significativa entre la comorbilidad previa y el grado de esteatosis ($p = 0.14$), sin importar que algunas comorbilidades están relacionadas con el síndrome metabólico, como la diabetes *mellitus* tipo 2, la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia y el tabaquismo.

Se encontró un mayor porcentaje de pacientes (90.7%) con estirpe histológica ductal infiltrante y fenotipo triple negativo (26.3%). La etapa clínica IIIB fue la más frecuente (38.4%) con un TNM, y los más frecuentes fueron T4b (34.2%) y N2a (38.8%). Todas las pacientes para formar parte de este estudio fueron M0.

FIGURA 2. Diagrama de cajas que muestra la relación del índice de masa corporal (IMC) con la presencia de esteatosis hepática.

FIGURA 3. Gráfico de dispersión que muestra la relación del IMC con los niveles de alanino aminotransferasa. IMC: índice de masa corporal.

En las figuras 4, 5, 6 y 7 se muestran los hallazgos radiológicos de diversos estudios realizados en Fundación Cáncer de Mama (FUCAM) (Figs. 4-7).

DISCUSIÓN

La edad de presentación del cáncer de mama y el tipo histológico más frecuentes no tuvieron cambios en la estadística ya conocida en México: el promedio de edad fue de 53 años y la estirpe histológica más frecuente el carcinoma ductal infiltrante.

El síndrome metabólico es un factor de riesgo para diferentes tipos de cáncer, principalmente los que son dependientes de hormonas. Se han establecido posibles relaciones del síndrome metabólico con el desarrollo de cáncer, principalmente por diferentes hormonas que actúan como mitógenos, como el factor de crecimiento insulínico tipo 1, adipocinas, factor de necrosis tumoral alfa e interleucinas, que crean un ambiente de inflamación e hipoxia que resultan en la proliferación celular desordenada¹⁶.

Sabemos que el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y la obesidad tienen una relación directa. Sin embargo, Nseir, et al. encontraron una relación significativa en pacientes con cáncer de mama y presencia de esteatosis hepática ($p = 0.002$). Así mismo, Kwak, et al. estudiaron un grupo de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama con IMC normal que presentaban esteatosis hepática antes de iniciar el tratamiento ($p = 0.046$), y concluyeron que la esteatosis hepática en mujeres no obesas o con sobrepeso puede ser considerado un factor de riesgo, además de los ya conocidos, para el desarrollo de la enfermedad^{16,17}.

FIGURA 4. Mujer de 41 años con carcinoma ductal *in situ* de mama derecha, ultrasonido con glándula hepática sin datos de esteatosis. Se observa el parénquima homogéneo y al correlacionar con riñón derecho, se observan de ecogenicidad similar.

FIGURA 5. Mujer de 41 años con carcinoma ductal infiltrante en la mama izquierda. Se observa la glándula hepática con esteatosis grado I por hiperecogenicidad difusa leve del parénquima, con visualización normal del diafragma y bordes de los vasos intrahepáticos, normales.

La asociación del IMC con la presencia de esteatosis hepática fue significativa al ser ascendente, sin embargo, hubo pacientes con un IMC normal o con sobrepeso con

FIGURA 6. Mujer de 42 años con carcinoma ductal *in situ*, tratada con cirugía conservadora, radioterapia y hormonoterapia con tamoxifeno. La imagen muestra esteatosis hepática grado II por aumento moderado de la ecogenicidad con pérdida de la visualización de los vasos intrahepáticos.

FIGURA 7. Mujer de 60 años con carcinoma ductal infiltrante. El ultrasonido muestra esteatosis grado III o severa por hiperecogenicidad del parénquima con ausencia o poca visualización de los vasos intrahepáticos, el diafragma y la porción posterior del lóbulo derecho hepático.

presencia de esteatosis hepática de manera similar, mientras que en las pacientes que presentaban obesidad, la prevalencia aumentó de manera significativa, lo que nos puede indicar la estrecha relación que hay entre el aumento de la grasa visceral y el desarrollo de EHNA.

Existen dos isoformas de ALT (ALT1 y ALT2), las cuales se expresan en diferentes partes del cuerpo. La ALT1 principalmente se expresa en el hígado, el riñón, el corazón y el músculo esquelético, mientras que la mayoría de la ALT2 se expresa en el tejido adiposo, el músculo y el cerebro; aunque ambas se expresan en diferentes genes y actúan a diferente nivel celular (ALT1 actúa a nivel citoplasmático y del retículo endoplásmico y ALT2 a nivel mitocondrial); sin embargo, clínicamente no podemos distinguir a qué nivel hay falla celular y liberación de ALT. Se ha demostrado que la elevación de ALT no está relacionada únicamente al daño hepático celular, sino también a una respuesta a las demandas metabólicas cuando hay un aumento constante del aporte calórico antes de perpetuarse el daño hepático^{18,19}. Esta teoría puede explicar la elevación significativa de los valores de ALT en el grupo de pacientes con esteatosis hepática, por la estrecha relación con el desarrollo de síndrome metabólico²⁰.

A pesar de conocerse la estrecha relación de las comorbilidades asociadas al síndrome metabólico, como diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia, como factores independientes para el desarrollo de EHNA, en esta serie no se encontró relación significativa de las mismas, siendo el IMC la única variable con asociación significativa.

CONCLUSIONES

México tiene una alarmante prevalencia de obesidad del 72.5% y una prevalencia de diabetes *mellitus* del 10.4%, y es la primera causa de muerte en mexicanos por complicaciones

debido a esta enfermedad. Ambas patologías altamente relacionadas con el desarrollo de EHNA y otras enfermedades como hipertensión, síndromes coronarios y cáncer.

La EHNA es un proceso silente que no muestra ningún síntoma hasta perpetuarse como una falla hepática; es una de las manifestaciones clínicas del síndrome metabólico y sus múltiples complicaciones. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la EHNA son el sobrepeso y la obesidad (principalmente por el exceso de grasa visceral), la hiperglicemia, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres premenopáusicas, la síntesis de hormonas sexuales generan hasta cierto punto un factor protector disminuyendo el depósito de grasa visceral. Aún son necesarios más estudios con poblaciones más grandes para poder considerar la esteatosis hepática como factor de riesgo adicional para el desarrollo de cáncer de mama.

El ultrasonido hepático sigue siendo el estudio de elección para identificar esteatosis hepática debido a los costos y a la fácil reproducibilidad y acceso de este método diagnóstico. El identificar a las pacientes con datos de esteatosis hepática permite modificar los factores de riesgo, a la par del tratamiento, y evitar su evolución hacia formas más graves, con la finalidad de que al iniciar el tratamiento con un hígado sano, disminuya la toxicidad y la comorbilidad durante el tratamiento oncológico.

AGRADECIMIENTOS

A la Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM) por haber permitido el desarrollo del presente proyecto.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia..

BIBLIOGRAFÍA

1. Idilman I, Ozdeniz I, Karcaaltincaba M. Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification. *Semin Ultrasound, CT MR*. 2016;37(6):501-10.
2. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo M, García-Juárez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol de Mex*. 2019;84(1):69-99.
3. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló-Rocha J, Bautista Piña V, Cervantes-Sánchez G, Erazo-Valle-Solís A, Flores-Balcázar C, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2019;16(91).
4. Suzuki A, Diehl AM. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Ann Rev Med*. 2017;68(1):85-98.
5. Chinchilla-López P, Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Canizales-Quinteros S, Domínguez-López A, Sánchez-Muñoz F, et al. More Evidence for the Genetic Susceptibility of Mexicans Population to Nonalcoholic Fatty Liver Disease through PNPLA3. *Ann Hepatol*. 2018;17(2):250-5.
6. Larrieta-Carrasco E, Acuña-Alonzo V, Velázquez-Cruz R, Barquera-Lozano R, León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, et al. PNPLA3 I148M polymorphism is associated with elevated alanine transaminase levels in Mexican Indigenous and Mestizo populations. *Molecular Biology Reports*. 2014;41(7):4705-11.
7. Loomis AK, Kabadi S, Preiss D, Hyde C, Bonato V, St. Louis M, et al. Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2016;101(3):945-52.

8. Rodríguez H, Cervantes M, González. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic obese women. *Ann Hepatol.* 2010;9(2):144-9.
9. Sweet PH, Khoo T, Nguyen S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Prim Care.* 2017;44(4):599-607.
10. Lupsor M, Stefanescu H, Muresan D, Florea M. Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound methods. *Med Ultrason.* 2014;16(3): 236-45.
11. Karanjia R, Crossey M, Cox I, Fye H, Njie R, Goldin R, et al. Hepatic steatosis and fibrosis: Non-invasive assessment. *World J Gastroenterol.* 2016;22(45):9880-9897.
12. Cazzo E, de Felice Gallo F, Pareja JC, Chaim EA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Morbidly Obese Subjects: Correlation Among Histopathologic Findings, Biochemical Features, and Ultrasound Evaluation. *Obes Surg.* 2014; 24(4):666-8.
13. Lee S, Park S, Kim H, Kim S, Kim M, Kim D, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol.* 2010;52(4):579-85.
14. Stern C, Castera L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. *Hepatology International.* 2016;11(1):70-8.
15. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel, C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017;54(1):37-46.
16. Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutrition Metabolism.* 2016;68(3):173-9.
17. Nseir W, Abu-Rahmeh Z, Tsipis A, Mograbi J, Mahamid M. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Breast Cancer. *IMAJ.* 2017;19:242-45.
18. Barba J. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev Mex Patol Clin.* 2008;55(4):216-32.
19. Kwak M, Yim J, Yi A, Chung G, Yang J, Kim D et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with breast cancer in nonobese women. *Digest Liver Dis.* 2018;51(7):1030-5.
20. Sookoian S, Pirola CJ. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: From systems biology to the personalized medicine. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(3):711-25.