



Universidade de Santiago de Compostela

Facultade de Medicina e Odontoloxía

Traballo Fin de Grao en Medicina

**Prevalencia de esteatosis pancreática y complicaciones
asociadas: revisión sistemática y meta-análisis**

Autora: Sara Raposo Caulonga

Titor: Enrique Domínguez Muñoz

Cotitor: Daniel de la Iglesia García

Departamento: Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico de Santiago de Compostela

Curso: 2019 – 2020

Convocatoria: Xuño

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. Introducción | 7 |
| 1.1 Depósito de grasa ectópico y comorbilidad metabólica..... | 7 |
| 1.2 Hígado graso no alcohólico..... | 8 |
| 1.3 Esteatosis pancreática..... | 8 |
| Patogénesis..... | 8 |
| Diagnóstico..... | 9 |
| Asociaciones clínicas..... | 10 |
| 1.4 Objetivo..... | 11 |
| 2. Métodos | 12 |
| 2.1 Fuentes y estrategia de búsqueda..... | 12 |
| 2.2 Selección de estudios..... | 12 |
| 2.3 Extracción de datos..... | 12 |
| 2.4 Definiciones..... | 13 |
| 2.5 Síntesis de la información y análisis estadístico..... | 13 |
| 2.6 Valoración de la calidad..... | 13 |
| 3. Resultados | 14 |
| 3.1 Resultado de búsqueda..... | 14 |
| 3.2 Características de los estudios..... | 15 |
| 3.3 Prevalencia de esteatosis pancreática: síntesis cualitativa..... | 15 |
| 3.4 Prevalencia de esteatosis pancreática: meta-análisis..... | 17 |
| 3.5 Complicaciones..... | 17 |
| Esteatosis pancreática y función endocrina del páncreas..... | 17 |
| Esteatosis pancreática y función exocrina del páncreas..... | 19 |
| Esteatosis pancreática y pancreatitis crónica..... | 19 |
| Esteatosis pancreática y pancreatitis aguda..... | 20 |

| | |
|--|-----------|
| Esteatosis pancreática y cáncer pancreático..... | 21 |
| Esteatosis pancreática y fístula postquirúrgica..... | 22 |
| 4. Discusión..... | 24 |
| 5. Conclusión..... | 27 |
| 6. Referencias..... | 28 |
| Anexo de tablas..... | 36 |

Resumen

Objetivos: La esteatosis pancreática se caracteriza por el acúmulo de grasa en este órgano. La evidencia sugiere que la grasa intra-pancreática no es inocua, sino que se asocia a diversas complicaciones tanto a nivel local como sistémico. El objetivo de este estudio fue estimar, mediante una revisión sistemática y meta-análisis, la prevalencia de esteatosis pancreática y hacer una revisión sistemática de la evidencia disponible en cuanto a sus posibles complicaciones.

Métodos: Se realizó una búsqueda en la base de datos Medline. Se incluyeron estudios en humanos que reportaron prevalencia de esteatosis pancreática y/o complicaciones asociadas a su presencia. Se realizó un meta-análisis de la prevalencia empleando un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Se incluyeron y analizaron 76 estudios observacionales. Todos los artículos fueron incluidos en la síntesis cuantitativa. La mayoría de los estudios mostraron una asociación entre esteatosis pancreática y las siguientes complicaciones analizadas: diabetes mellitus o alteraciones endocrinas del páncreas; alteraciones exocrinas del páncreas; pancreatitis aguda (posibilidad de desarrollarla, severidad, mortalidad, pronóstico y posterior desarrollo de complicaciones); pancreatitis crónica; cáncer pancreático (como factor de riesgo para lesiones precancerosas y presencia de malignidad en pacientes con lesiones precancerosas, factor de riesgo y marcador de adenocarcinoma ductal pancreático y marcador pronóstico, de diseminación y de letalidad) y desarrollo de fístula pancreática posquirúrgica. Veintidós estudios fueron incluidos en el meta-análisis: la prevalencia global de esteatosis pancreática fue de 31% (95% CI, 23% - 39%).

Conclusión: La esteatosis pancreática es una entidad prevalente y, además, en este estudio se muestra que su presencia se asocia a diversas complicaciones de considerable gravedad, como son la comorbilidad metabólica, la pancreatitis o el cáncer pancreático, por lo que su consideración en la práctica clínica es importante. Sin embargo, aunque parece asumible que la esteatosis pancreática no es inocua, debido a la escasez de estudios longitudinales no es posible establecer una causalidad en base a la evidencia disponible.

Palabras clave: esteatosis pancreática, fatty pancreas, diabetes mellitus, páncreas endocrino, páncreas exocrino, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, malignidad, adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), fístula pancreática posquirúrgica (POPF), revisión sistemática

Resumo

Obxectivos: A esteatose pancreática caracterízase polo acúmulo de graxa neste órgano. A evidencia suxire que a graxa intra-pancreática non é inocua, senon que se asocia a diversas complicacións tanto a nivel local coma sistémico. O obxectivo deste estudo foi estimar, mediante unha revisión sistemática e meta-análise, a prevalencia de esteatose pancreática e facer unha revisión sistemática da evidencia dispoñible en canto ás súas posibles complicacións.

Métodos: Realizouse unha búsqueda na base de datos Medline. Incluíronse estudos en humans que reportaron a prevalencia de esteatose pancreática e/ou complicacións asociadas á súa presenza. Realizouse unha meta-análise da prevalencia empregando un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Incluíronse e analizáronse 76 estudos observacionais. Todos os artigos foron incluídos na síntese cuantitativa. A maioría dos estudos amosaron unha asociación entre esteatose pancreática e as seguintes complicacións analizadas: diabetes mellitus ou alteracións endocrinas do páncreas; alteracións exocrinas do páncreas; pancreatite aguda (posibilidade de desenvolvela, severidade, mortalidade, pronóstico e posterior desenvolvemento de complicacións); pancreatite crónica; cancro pancreático (como factor de risco para lesións premalignas e presenza de malignidade en pacientes con lesións premalignas, factor de risco e marcador de adenocarcinoma ductal pancreático e marcador pronóstico, de diseminación e de letalidade) e desenvolvemento de fístula pancreática poscirúrxica. Vintedous estudos foron incluídos na meta-análise: a prevalencia global de esteatose pancreática foi de 31% (95% CI, 23% - 39%).

Conclusión: A esteatose pancreática é unha entidade prevalente e, ademáis, neste estudo amósase que a súa presenza está asociada a diversas complicacións de considerable gravidade, como son a comorbilidade metabólica, a pancreatite ou o cancro pancreático, polo que a súa consideración na práctica clínica semella importante. Non obstante, debido á escaseza de estudos lonxitudinais non é posible establecer unha causalidade baseada na evidencia dispoñible.

Palabras clave: esteatose pancreática, diabetes mellitus, páncreas endocrino, páncreas exocrino, pancreatite aguda, pancreatite crónica, malignidade, adenocarcinoma ductal pancreático, fístula pancreática poscirúrxica, revisión sistemática

Abstract

Objectives: The term pancreatic steatosis is commonly used for the accumulation of fat in the pancreas. Evidence suggests that intra-pancreatic fat can be related to several complications, both local and systemic. The aim of this study was to estimate, through a systematic review and meta-analysis, the prevalence of pancreatic steatosis and to systematically review the available evidence regarding its possible complications.

Methods: The search was conducted in electronic database Medline. Studies in humans that reported prevalence of pancreatic steatosis and/or complications related to its presence were selected. Where possible, data were pooled for prevalence using a random-effects model meta-analysis.

Results: A total of 76 observational studies were included. All of them were included for quantitative synthesis. Most of the studies showed an association between pancreatic steatosis and the following complications: diabetes mellitus and endocrine disorders of the pancreas; exocrine disorders of the pancreas; acute pancreatitis (possibility of development, severity, mortality, prognosis and subsequent development of complications); chronic pancreatitis; pancreatic malignancy (as a risk factor for precancerous lesions and the presence of malignancy in patients with precancerous lesions, risk factor and marker of pancreatic ductal adenocarcinoma and a prognostic, spreading and lethality marker) and development of postoperative pancreatic fistula. Pooling data from twenty-two studies, yielded the pooled prevalence of 31% (95% CI, 23% - 39%).

Conclusions: Pancreatic steatosis is a frequent clinical entity and this study shows that its presence is associated with many complications of considerable severity, such as metabolic comorbidity, pancreatitis or pancreatic cancer, so its consideration in clinical practice seems important. However, although based on the evidence available it clearly seems like pancreatic steatosis has an important role in several pathological processes, further longitudinal studies are needed to establish a causality.

Key words: pancreatic steatosis, fatty pancreas, diabetes mellitus, endocrine, exocrine, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, malignancy, pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), postoperative pancreatic fistula (POPF), systematic review

1. Introducción

La prevalencia de obesidad está aumentando globalmente y junto a ella, la morbimortalidad cardiovascular y metabólica crece de forma paralela. El exceso de grasa no solamente se localiza de forma subcutánea, sino que también lo hace alrededor de los órganos, como tejido adiposo visceral, y dentro de ellos. Este depósito de ácidos grasos en tejido no adiposo establece una estrecha relación, como causa y como consecuencia, con el síndrome y la comorbilidad metabólicos. Es en este contexto en el que la esteatosis pancreática ha ido adquiriendo cada vez más relevancia clínica desde que fue descrita por primera vez hace casi un siglo, debido a su potencial asociación con complicaciones tanto a nivel local, en relación a la disfunción endocrina y exocrina del páncreas, e incluso con su patología maligna, como a nivel sistémico, en relación al síndrome metabólico.

1.1 DEPÓSITO DE GRASA ECTÓPICO Y COMORBILIDAD METABÓLICA

Los mecanismos que explican la relación entre la distribución del tejido adiposo y el riesgo metabólico son complejos. Varios estudios prospectivos indican que la localización subcutánea de la grasa es, de entre los lugares del cuerpo donde se deposita el exceso de grasa, aunque el más grande, el menos perjudicial. Por ello, el tejido adiposo subcutáneo se considera más un marcador que el causante de estos mecanismos patológicos subyacentes. La grasa visceral o intraabdominal es uno de los lugares de depósito ectópico utilizados cuando el tejido adiposo subcutáneo sobrepasa su capacidad para acumular el exceso de grasa. La grasa visceral o intraabdominal se considera, a su vez, un marcador del acúmulo ectópico de grasa en otros órganos, incluyendo hígado, corazón, páncreas, músculo esquelético y riñones (1). Son estas localizaciones ectópicas de grasa, y no la subcutánea, las que parecen llevar a las complicaciones metabólicas y cada vez más evidencia señala su importancia fisiopatológica (2).

La grasa ectópica presente en corazón, hígado, músculo esquelético, riñón y páncreas, así como en vasos sanguíneos, parece estar más asociada con el riesgo cardiovascular y metabólico que las variables clásicas como el índice de masa corporal. Estos depósitos de grasa parecen alterar el metabolismo lipídico, promoviendo el acúmulo intracelular de ácidos grasos y ocasionando un estrés celular que finalmente origina una respuesta inflamatoria y la muerte celular. La disfunción del tejido adiposo parece tener efectos tanto locales como sistémicos que implican relevantes consecuencias clínicas: el hígado graso no alcohólico ha sido reconocido como la manifestación hepática del síndrome metabólico y como un factor de riesgo cardiovascular; la grasa epicárdica y la esteatosis miocárdica se han asociado al desarrollo de fibrilación auricular y disfunción ventricular; de forma similar, el tejido adiposo perivascular parece desencadenar aterosclerosis e hipertensión; la grasa en el seno renal también está emergiendo como un potencial factor en la disfunción de este órgano y la grasa en músculo esquelético y en páncreas están siendo estudiados por su implicación en la modulación de la resistencia a insulina, entre otras probables complicaciones (3).

Considerando el aumento global de la prevalencia de obesidad, comprender los mecanismos que subyacen al acúmulo de grasa representa una necesidad por sus potenciales implicaciones clínicas para la estratificación del riesgo cardiovascular.

1.2 HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

El término NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) describe la acumulación de grasa ectópica en el hígado y comprende una constelación de anormalidades de este órgano asociadas al sobrepeso, incluyendo hepatomegalia, alteraciones en las pruebas bioquímicas y en la histología hepática que dan lugar a esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. El NAFLD ha ido emergiendo hasta convertirse hoy en una entidad clínica reconocida como un importante componente del síndrome metabólico y una notable área de investigación clínica y básica en el campo de la hepatología.

En su epidemiología, la prevalencia en la población general no está bien definida ya que varía ampliamente según la información disponible en las distintas poblaciones y los criterios y técnicas diagnósticos utilizados (tests bioquímicos, estudios de imagen, hallazgos en biopsia...). Algunos estudios han estimado su prevalencia en torno al 10-24%, siendo este porcentaje mucho mayor (hasta un 76%) en obesos no bebedores. Suele detectarse entre la cuarta y sexta década de la vida, siendo más frecuente en mujeres y variando según la etnia.

En su etiología se relaciona principalmente con fármacos y toxinas y la presencia de anormalidades metabólicas, ya sean congénitas o adquiridas. La mayoría de pacientes con NAFLD son obesos: diversos estudios han mostrado una relación entre el IMC, el grado de esteatosis y la severidad de la lesión hepática. Sin embargo, la distribución de la grasa parece ser un factor más importante que la grasa total. Además, existe una fuerte asociación entre NAFLD y diabetes mellitus tipo 2, hiperglucemia e intolerancia a la glucosa y también con la hiperlipidemia. El riesgo y la severidad de esta patología aumentan en relación directa al número de componentes del síndrome metabólico. Se ha demostrado la hipótesis de que el NAFLD es tanto causa como consecuencia del síndrome metabólico y el grado de infiltración grasa en el hígado ha sido usado para evaluarlo indirectamente (4).

1.3 ESTEATOSIS PANCREÁTICA

La esteatosis pancreática, que comprende el reemplazo y la infiltración grasa del páncreas, se caracteriza por la acumulación de grasa en este órgano y el consecuente desarrollo de complicaciones pancreáticas y metabólicas. NAFPD (nonalcoholic fatty pancreas disease) es un término reservado al subtipo de esteatosis pancreática asociado con la obesidad y el síndrome metabólico (5).

Podría establecerse cierta analogía entre esta entidad y el NAFLD, y de hecho, diversos estudios han mostrado una asociación entre ellos (6). El NAFLD es una entidad clínica bien establecida y descrita en la literatura: diferentes estudios han evidenciado su relación con una significativa morbilidad y mortalidad, y se ha estudiado ampliamente su epidemiología, etiología, patogénesis y clínica. En comparación, la esteatosis del páncreas no está tan bien caracterizada, pero en los últimos años se ha situado en la vanguardia de la investigación, reconociéndose como una importante entidad clínica debido a sus posibles asociaciones con la comorbilidad metabólica (7).

Patogénesis

La grasa se acumula en el páncreas debido a la muerte y sustitución de las células acinares (por reemplazo) y al depósito de grasa ectópica (por infiltración), y si bien existen teorías sobre cómo y por qué esto ocurre, ninguna, hasta el momento, ha sido plenamente

satisfactoria. El síndrome metabólico y sus componentes (obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, cambios de colesterol HDL y diabetes tipo 2) son factores de riesgo significativos para el desarrollo de esteatosis pancreática. La concurrencia de esta patología y el hígado graso no alcohólico es frecuente, siendo este último un importante predictor de la esteatosis en el páncreas. También se ha relacionado con el estilo de vida, con hábitos como el sedentarismo, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la dieta (8–12), además de otras condiciones como enfermedades congénitas (Shwachman-Diamond, Johanson-Blizzard, fibrosis quística...), infecciones, hemocromatosis o fármacos (5). Además, se han observado diferencias étnicas en la acumulación de grasa pancreática: los afroamericanos parecen tener menos esteatosis que hispanos y caucásicos y la interacción de los lípidos con las células beta y su respuesta también parece variar en las distintas etnias (13,14).

El depósito de grasa en un tejido no adiposo produce daño en ese tejido y los mecanismos fisiopatológicos son similares en los distintos órganos. El tejido adiposo es un órgano endocrino y metabólicamente activo y esto acentúa la importancia de la grasa visceral y ectópica. Los adipocitos secretan múltiples adipoquinas que producen lipotoxicidad y lipoapoptosis y, además, la desorganización de la arquitectura extracelular desencadena una respuesta inflamatoria en la que intervienen macrófagos, adipocitoquinas, interleuquinas y otros mediadores. Esto influye negativamente en la maduración de los adipocitos, lo que perpetúa la desorganización del tejido adiposo y lleva a un estado de ligera inflamación crónica y subclínica y a la disfunción del órgano. Parece que cuando esto ocurre en el páncreas se ocasiona una disfunción en las células beta y las células acinares, que puede terminar en una disfunción endocrina y exocrina, respectivamente (5).

Diagnóstico

No hay un consenso en cuanto al diagnóstico, siendo lo ideal un método no invasivo capaz de determinar la presencia de grasa en el páncreas y de cuantificarla. No existen biomarcadores específicos que permitan el diagnóstico de esteatosis pancreática (6).

La mejor visualización de adipocitos en el páncreas se realizaría mediante examen histológico, pero como el acceso a muestras de anatomía patológica se da en un número muy limitado de pacientes, lo más frecuente es recurrir a técnicas de imagen, que en muchos casos han demostrado una buena correlación con la histología. Por esto, lo más utilizado son los métodos de imagen:

La ecografía endoscópica (EUS) es el gold standard. Representa un gran avance en los métodos de imagen gastrointestinales y es especialmente útil en el páncreas porque permite visualizarlo desde el estómago o desde el duodeno, colocando el transductor muy cerca del parénquima pancreático y proporcionando imágenes detalladas de todo el órgano, por lo que además conlleva menos riesgos que la pancreatografía retrógrada endoscópica. Es un método invasivo que permite una buena visualización en comparación con otros métodos como la US abdominal, por un acceso cercano y directo al páncreas, y por tanto, una buena evaluación de la grasa pancreática sin la interposición del gas intestinal y estomacal u otros artefactos. La ecogenicidad normal del páncreas es igual o ligeramente mayor a la del hígado, riñón o bazo, y un aumento en su ecogenicidad está determinada, principalmente, por el depósito de grasa, por lo que para evaluar la presencia de grasa en el páncreas se compara su ecogenicidad con la de órganos adyacentes en tiempo real y, además, empleando ondas de ultrasonido de alta frecuencia. Este método ha sido utilizado en varios estudios en los que la imagen ha tenido una buena correlación con determinadas complicaciones metabólicas (12,15,16).

La ecografía abdominal es un método no invasivo y ampliamente disponible, pero puede estar limitado si el paciente es obeso y por ser operador dependiente. Además, el tamaño, la localización retroperitoneal del páncreas y la localización anterior de estómago e intestino con aire en su interior dificultan su visualización. Se apreciaría un aumento de ecogenicidad del parénquima pancreático en comparación con el renal, hepático o esplénico. Es el método más frecuentemente utilizado por su amplia disponibilidad y bajo coste, aunque el menos fiable (17–21).

La tomografía computarizada es un método operador dependiente e ionizante en el que el parénquima pancreático se vería hipodenso en comparación al bazo, ya que el tejido adiposo se muestra con atenuación negativa en el TC sin contraste. En algunos estudios la evaluación de la grasa pancreática mediante TC sin contraste parece correlacionarse muy bien con la histología del páncreas en muestras tras pancreatectomía y con la función del órgano (22). En diversos estudios se han utilizado y establecido varios índices de esteatosis pancreática para TC: el índice pancreático, como valor medio de atenuación pancreática en unidades Hounsfield, y los índices P-S y P/S según la comparación y el ratio de las atenuaciones del páncreas (P) y el bazo (S) (22–29). Por su validez en relación a la histología y su disponibilidad, es uno de los métodos de elección.

La resonancia magnética es un método no invasivo, no ionizante, seguro y de alta sensibilidad y las diversas técnicas de MRI que permiten evaluar lípidos en tejidos se han demostrado válidas para evaluar la grasa pancreática (30,31). Posee mayor resolución que la TC y permite calcular la fracción grasa de forma reproducible y precisa a partir de las intensidades agua-grasa. Además, varios estudios han mostrado una buena correlación con el examen histológico en la identificación de grasa pancreática y es una técnica de mayor reproducibilidad. La fracción grasa por densidad protónica en resonancia magnética permite una cuantificación muy precisa de la cantidad de grasa presente en el parénquima pancreático en relación a la histología (31,32). CS-MR y MRS son modalidades comparables para estimar la grasa en el páncreas, ambas con aceptable precisión (31). Sin embargo, es un método más costoso, menos disponible y que consume más tiempo.

Asociaciones clínicas

En la literatura se asocia la esteatosis pancreática con diversas entidades clínicas y se hipotetiza sobre el rol que esta juega en ellas, pudiendo ser tanto un desencadenante, un factor de riesgo o un agravante para determinadas patologías, como un resultado de patologías pancreáticas o un marcador de obesidad y de depósito de grasa ectópica.

La esteatosis pancreática se ha relacionado en muchos estudios con el síndrome metabólico y sus componentes y las asociaciones establecidas sugieren que el páncreas graso podría formar parte de las manifestaciones del síndrome metabólico (10,12,22,33). Un reciente meta-análisis mostró que la presencia de esteatosis pancreática era independiente de sexo y edad y estaba significativamente asociada con un aumento del riesgo de hipertensión, diabetes y síndrome metabólico (34). Otro meta-análisis (7) también asoció significativamente la esteatosis pancreática con un riesgo aumentado de síndrome metabólico, NAFLD, diabetes mellitus y obesidad central. Puede que la esteatosis pancreática sea un factor en el desarrollo del síndrome metabólico, un marcador o solo una condición mediada por la obesidad, pero se asume que puede ser considerado como un marcador precoz del depósito de grasa ectópica y resistencia a insulina en el MetS y una potencial diana para su terapia (7).

Varios estudios sugieren una similitud entre la esteatohepatitis no alcohólica y la esteatosis pancreática no alcohólica, por ello se hipotetiza, siguiendo una analogía con la progresión de la enfermedad hepática, que la esteatosis pancreática puede promover el desarrollo de pancreatitis crónica y cáncer, exacerbar la severidad de la pancreatitis aguda, aumentar el riesgo en cirugías pancreáticas y llevar a la disfunción de las células beta pancreáticas y al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (12). Los estudios más recientes parecen apoyar estas asociaciones, aunque serán necesarios más estudios longitudinales prospectivos para establecer con certeza la relación y el papel de la esteatosis pancreática en las diversas patologías en las que parece estar implicada.

En base a las posibles implicaciones de la esteatosis pancreática, parece razonable poner atención e intentar descifrar esta entidad clínica, además de encontrar un método diagnóstico preciso y no invasivo.

1.4 OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es mostrar la prevalencia de la esteatosis pancreática y analizar su posible asociación con diversas complicaciones, realizando una revisión sistemática de la bibliografía existente y, de esta, un meta-análisis de la prevalencia.

2. Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con el objetivo de recoger la evidencia disponible acerca de la prevalencia y las complicaciones asociadas a la esteatosis pancreática. Se utilizaron las recomendaciones de la guía metodológica PRISMA (35,36).

2.1 FUENTES Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos electrónica Medline desde que existen registros hasta mayo 2020. Primero se hizo una búsqueda de términos MeSH para la patología a estudio pero no se encontraron, por lo que se identificaron los términos adecuados y se estableció la estrategia de búsqueda empleando términos libres y combinaciones de ellos. La búsqueda se limitó a los idiomas español e inglés. Los resultados de la búsqueda fueron primero cribados por título y resumen. Los artículos seleccionados por su potencial relevancia fueron leídos de forma completa y se incluyó en la revisión sistemática aquellos que cumplieron los criterios de inclusión. Las referencias de los estudios seleccionados también fueron revisadas manualmente para identificar estudios adicionales relevantes.

La estrategia de búsqueda utilizada fue:

((((((((((("fatty pancreas") OR "pancreatic fat") OR "pancreas fat") OR "pancreas steatosis") OR "pancreatic steatosis") OR "nonalcoholic fatty pancreas disease") OR "NAFPD")) OR ((pancrea*) AND lipomatosis))) OR ((lipomatous) AND pancreas)) OR ((pancrea*) AND adiposity)) OR ((pancrea*) AND ((fatty replacement) OR fatty infiltration))

2.2 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se seleccionaron estudios que proporcionasen información sobre la prevalencia de esteatosis pancreática, la proporción de esta o el porcentaje de grasa pancreática en la población a estudio y/o que reportasen los posibles desenlaces y complicaciones asociadas a esteatosis pancreática en población a estudio con este diagnóstico. Solamente fueron seleccionados estudios en humanos, con poblaciones a estudio de cualquier edad y sexo. Se excluyeron estudios en animales, histológicos, de autopsias, reportes de casos, poblaciones a estudio pequeñas (menos de 10 participantes), cartas, artículos de opinión, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y meta-análisis.

2.3 EXTRACCIÓN DE DATOS

De los estudios seleccionados se extrajeron los siguientes datos si estaban disponibles: nombre del primer autor, año de publicación, lugar, diseño epidemiológico, número de participantes, proporción por sexos, edad media de los participantes, IMC, proporción y porcentaje de individuos con y sin esteatosis pancreática, método diagnóstico, criterios diagnósticos. En aquellos estudios que asociaban esteatosis pancreática y complicaciones se extrajeron también la proporción de pacientes que las presentaban y las medidas de efecto para, respectivamente, función endocrina del páncreas, función exocrina del páncreas, pancreatitis crónica, pancreatitis aguda, cáncer pancreático y fístula posquirúrgica.

2.4 DEFINICIONES

Las definiciones de esteatosis pancreática y control sano fueron tomadas como las reportaron los estudios. Las definiciones de complicaciones y eventos clínicos (DMT2, prediabetes, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, función exocrina) también se basaron en lo reportado por los autores de los estudios y en guías internacionales (37).

2.5 SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se tomó información de los estudios seleccionados que reportaron la proporción de sus participantes con esteatosis pancreática para determinar la prevalencia global de esta. La información se puso en conjunto asumiendo un modelo de efectos aleatorios, incorporando la heterogeneidad de los resultados de los estudios originales. Los resultados se obtuvieron en forma de una gráfica de meta-análisis o forest plot de proporción para prevalencia global con un intervalo de confianza del 95% (IC).

2.6 VALORACIÓN DE LA CALIDAD

Para la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos se empleó la escala Newcastle-Ottawa (NOS). Esta escala juzga cada estudio no aleatorio (casos y controles, cohortes, transversales) incorporado en una revisión sistemática según ocho variables que se dividen en tres categorías y que son puntuadas con estrellas: selección de los grupos de estudio (4 estrellas), comparabilidad de los grupos (2 estrellas) y resultados, exposición o desenlace (3 estrellas). El valor máximo de la escala son 9 estrellas. Se utilizó la escala adaptada a cada tipo de estudio. Para los estudios transversales se empleó una modificación de la escala con una puntuación máxima de 10 estrellas. Los estudios con 7 o más estrellas se consideraron de calidad alta.

3. Resultados

3.1 RESULTADO DE BÚSQUEDA

El proceso de identificación, cribado, selección e inclusión de artículos puede verse en la Figura 1. Se identificaron 1644 artículos con la estrategia de búsqueda en la base de datos y se identificaron 19 artículos más mediante búsqueda manual, revisando las referencias de los artículos. Los artículos identificados fueron cribados por título y/o resumen y se seleccionaron 118 artículos para lectura completa. Tras la lectura completa se excluyeron 42 artículos según los criterios de exclusión: 4 eran revisiones sistemáticas, 25 estaban hechos en animales o en muestras histológicas/autopsias y 13 no eran relevantes para el objetivo de la revisión por no reportar prevalencia de esteatosis pancreática o complicaciones.

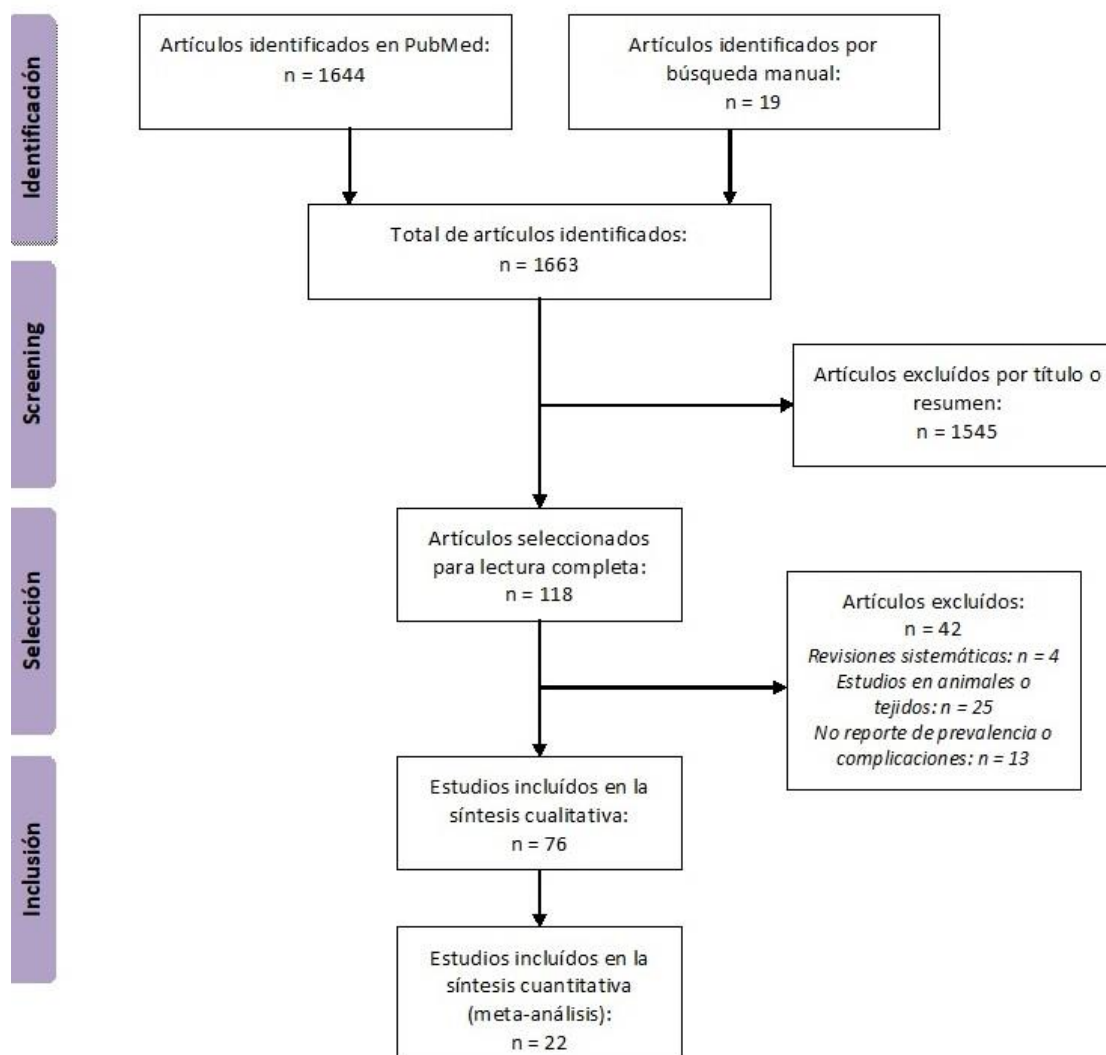


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda

Se incluyeron en el estudio 76 artículos que cumplían los criterios de inclusión; todos se incluyeron en la síntesis cualitativa y veintidós fueron incluidos en la síntesis cuantitativa o meta-análisis de la prevalencia. De estos artículos, veintitrés reportaron la proporción de sus participantes con esteatosis pancreática y proporcionaron información para el análisis cualitativo y cuantitativo de la prevalencia; cuarenta y cuatro artículos reportaron la proporción de sus participantes con diabetes mellitus o alteraciones endocrinas del páncreas en presencia o ausencia de esteatosis pancreática; cinco artículos reportaron la proporción de sus participantes con alteraciones exocrinas del páncreas en presencia o ausencia de esteatosis pancreática; tres artículos reportaron la proporción de sus participantes con eventos de pancreatitis aguda y otros tres artículos la proporción de participantes con pancreatitis crónica en presencia o ausencia de esteatosis pancreática; once artículos reportaron la proporción de sus participantes con cáncer pancreático o lesiones premalignas y otros once, la proporción de participantes que desarrollaron fístula posquirúrgica en presencia o ausencia de esteatosis pancreática.

3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Las características de los estudios incluidos pueden verse en las tablas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. Los artículos fueron publicados entre los años 2007 y 2020. Todos los artículos están en inglés. La mayor parte de los artículos, 46 de los 76 totales, fueron realizados en Asia (principalmente China, Japón y Corea del Sur), 21 en Europa, 8 en Norteamérica y uno en Nueva Zelanda. Respecto al diseño, todos los estudios fueron observacionales: la mayor parte de los estudios fueron transversales (39 de 76 totales), 26 de casos y controles y los restantes, de cohortes. Los tamaños muestrales oscilaron entre 30 (38) y 32346 (39). Respecto a los eventos reportados principalmente por los estudios, cuarenta y cuatro reportaron eventos relacionados con la función endocrina del páncreas; cinco reportaron eventos relacionados con la función exocrina; tres reportaron pancreatitis crónica; tres, pancreatitis aguda; once, cáncer pancreático o lesiones premalignas y once, desarrollo de fístula posquirúrgica en presencia o ausencia de esteatosis pancreática. Por esto, los estudios seleccionados fueron muy heterogéneos en cuanto a diseño epidemiológico, tamaño muestral, eventos estudiados y medidas de efecto analizadas.

Las puntuaciones de los estudios en la escala Newcastle-Ottawa según selección, comparabilidad y resultados, resultaron en que de los 76 artículos totales, 57 obtuvieron 7 o más estrellas, por lo que se consideró que un 75% de los estudios eran de calidad metodológica alta.

3.3 PREVALENCIA DE ESTEATOSIS PANCREÁTICA: SÍNTESIS CUALITATIVA

Veintitrés estudios reportaron la proporción de participantes con esteatosis en el páncreas. La prevalencia varió entre el 2.24% (17) y el 97% (40) reportado en una población de pacientes con NAFLD. La siguiente prevalencia más alta fue la reportada por Lee et al, de 61.4% en una población de obesos (10). El número de participantes en los estudios varió entre 80 (41) y 32346 (39); este último mostró una prevalencia del 8.4%. El siguiente estudio con mayor número de participantes (Fujii et al, 2019) con $n = 9933$ mostró la prevalencia más baja, de 2.24% (17). Los otros estudios con mayor tamaño muestral (5-9), con $n = 4418$, 2093, 1190, 8097 y 1478 mostraron prevalencias, en general, más bajas que otros estudios: respectivamente prevalencia = 11.05, 2.7, 30.7, 16 y 33.5%.

La mayoría de estudios utilizaron la ecografía abdominal como método de imagen diagnóstico, utilizando el aumento de ecogenicidad del parénquima pancreático respecto al esplénico, hepático o renal como criterio de esteatosis. Cuatro estudios utilizaron la ecografía endoscópica (EUS) como método de imagen, tomando también el aumento de ecogenicidad del parénquima pancreático como indicador de esteatosis (12,15,16,42). Wong et al (2014) utilizaron la RM tomando como punto de corte para esteatosis la presencia de más de 10.4% de grasa pancreática, y tanto la técnica como el punto de corte de grasa pancreática para definir FP, es algo novedoso de este estudio (32). Tres estudios (23,43,44) (Kim et al, Tranchart et al, Yamazaki et al) utilizaron la TC y tuvieron en cuenta la menor atenuación media del parénquima pancreático en unidades Hounsfield. Gaujoux et al (2010) utilizaron el examen histológico para valorar la infiltración de adipocitos en los espacios peri e intralobulillar (45).

En nueve estudios los participantes fueron pacientes que acudieron al hospital a hacerse una revisión médica o ecográfica, en estos estudios la prevalencia de esteatosis pancreática varió entre el 2.24% (17) y el 38.7% (16). Lee et al (2009), el estudio que reportó una de las prevalencias más altas (61.4%, n = 293 participantes), fue realizado en pacientes adultos que visitaban una clínica de obesidad (10). Sepe et al (2011) incluyeron pacientes con historia de diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, consumo de tabaco y alcohol, cáncer pancreático y pancreatitis aguda y crónica, y reportaron una prevalencia del 27.8%, n = 230 (12). Wong et al (2014) estudiaron una población de residentes adultos de Hong Kong que fue generada aleatoriamente por un ordenador desde la base de datos del censo poblacional, y mostraron una prevalencia del 16.1% en 685 participantes. Este fue el único estudio con participantes basados en la población general y no hospitalaria (32). Kim et al (2014) estudiaron una población de 198 pacientes adultos con historia de DM2, en la que la prevalencia de esteatosis pancreática fue del 50% (44). Della Corte et al (2015) incluyeron en su estudio 121 niños y adolescentes con evidencia ecográfica de esteatosis hepática y reportaron una prevalencia del 47.9% (46). Uygun et al (2015) estudiaron una población de 84 pacientes con diagnóstico o alta sospecha de NASH (esteatohepatitis no alcohólica), en la que la prevalencia de FP fue del 51.2%, comparada con 35 controles en los que la prevalencia de FP fue de 14.3% (8). Wang et al (2018) (19) estudió a 2093 participantes, integrados por trabajadores activos o retirados de su hospital, y reportaron una prevalencia del 2.7%, la más baja tras la reportada por Fujii et al (2019), del 2.24%. Lesmana et al (2018) tomaron los datos de 162 pacientes que durante dos años se sometieron a EUS en su hospital, la prevalencia fue del 32.7% (42). Elhady et al (2019) (41) mostraron una prevalencia del 31.5% en 50 niños obesos. Ozturk et al (2018) (40) reportaron una prevalencia del 97% en pacientes con NAFLD diagnosticado con biopsia, comparada con el 31.6% en el grupo control. Kul et al (2019) (47) reportaron una prevalencia del 52.4% en 103 pacientes cardiológicos. Dos estudios fueron realizados en pacientes que habían sido intervenidos de pancreatoduodenectomía (43,45), de sus pacientes encontraron esteatosis pancreática en el 34 y 23.3%. Finalmente, Yamazaki et al (2020) encontraron esteatosis pancreática en 496 (33.5%) de los 1478 pacientes no diabéticos y con un IMC < 25 kg·m⁻² a los que examinaron mediante TC (23).

En diecinueve estudios el IMC medio fue mayor en el grupo de pacientes con esteatosis pancreática. En cuatro estudios (12,16,47,48) fue mayor el porcentaje de mujeres con esteatosis pancreática, en los demás estudios que lo reportaron fue mayor el porcentaje de hombres con esteatosis pancreática. En todos los estudios la media de edad fue mayor en el grupo de esteatosis pancreática, excepto en el de Della Corte et al (2015) y Elhady et al (2018), ambos realizados en niños.

Dieciocho estudios mostraron una asociación estadísticamente significativa ($P < 0.05$) entre el aumento de prevalencia y el aumento de IMC (8,10–12,16–20,23,32,39–41,45,46,48,49). Doce estudios mostraron un aumento de prevalencia estadísticamente significativo en pacientes de mayor edad (11,15,16,18–20,32,39,44,45,48,49). Siete estudios mostraron un aumento de prevalencia estadísticamente significativo en pacientes de sexo masculino (10,11,17,18,20,32,49).

3.4 PREVALENCIA DE ESTEATOSIS PANCREÁTICA: META-ANÁLISIS

Veintidós estudios fueron incluidos en este análisis. Asumiendo la heterogeneidad de los estudios, $I_2 = 99.5\%$ (95% CI, 99.5% - 99.6%), se empleó un modelo de efectos aleatorios. La prevalencia global de esteatosis pancreática fue de 31% (95% CI, 23% - 39%). En la figura 2 puede verse el forest plot para la prevalencia.

3.5 COMPLICACIONES

Esteatosis pancreática y función endocrina del páncreas

Se revisaron cuarenta y cuatro artículos que relacionaban la presencia de grasa en el páncreas con su función endocrina, según presencia de diabetes mellitus tipo 2, progresión glicémica en DMT2, comorbilidad en DMT2, prediabetes o a través de diferentes índices que estiman la función de la célula beta y la resistencia insulínica.

Casi la mitad de los artículos fueron publicados desde 2017. El número de participantes varía entre 30 (38) y 8856 (39). Veinte estudios utilizaron como método de imagen para valorar la esteatosis pancreática la RM, trece estudios utilizaron ecografía abdominal, Choi et al (2010) utilizaron EUS, nueve estudios se valieron de TC y uno de TC e histología.

De todos los estudios, en doce no se halló relación entre esteatosis pancreática y la función endocrina de este órgano, o se hallaron diferencias pero que cayeron en el análisis multivariante, por lo que no se pudo establecer una asociación independiente (12,16,32,49–57). De estos estudios, tres tenían un grupo control y cinco incluían a pacientes prediabéticos además de diabéticos: las diferencias en la esteatosis pancreática no fueron significativas entre los distintos grupos. Kuhn et al (2015) (54) fue el de mayor número de pacientes: 1367 a los que clasificaron según su tolerancia oral a la glucosa en normal, prediabetes y DMT2 sin medicación. No encontraron diferencias significativas en la fracción de grasa pancreática con RM en los distintos grupos, aunque sí encontraron una relación negativa con la lipasa sérica ($P < 0.001$).

De los estudios que sí encontraron asociación, ocho tenían grupo control (8,33,41,58–62). Trece estudios incluyeron también a pacientes prediabéticos además de a diabéticos.

Siete estudios mostraron una mayor resistencia o menor sensibilidad a insulina en aquellos pacientes con mayor esteatosis pancreática (10,38,41,62–65). Varios estudios mostraron asociación entre esteatosis pancreática y la alteración de parámetros que manifiestan el metabolismo de la glucosa y la función endocrina, como la secreción de insulina tras estimulación con glucagón, medición de la secreción de insulina, la sensibilidad y resistencia a insulina y la función de la célula beta (HOMA-IR y HOMA-B), la glucemia en ayunas, la tolerancia oral a la glucosa o la hemoglobina glicada (19,22,24,33,48,63,66–69). Szczepaniak et al (2012), además de la asociación entre FP y disfunción endocrina, hallaron una posible predilección étnica. Utilizaron en su estudio una muestra multiétnica de pacientes

obesos sin diabetes y encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas etnias en la relación entre la esteatosis pancreática y la disfunción de la célula beta: los afroamericanos tenían mucha menos esteatosis pancreática que blancos e hispanos, y ante la presencia de esteatosis, su respuesta de secreción insulínica compensadora era mucho mayor, aunque su sensibilidad a insulina parece ser menor; hispanos y caucásicos tenían niveles parecidos de grasa pancreática, pero la respuesta compensadora era mucho más pobre en hispanos (14). Miyake et al (2018) estudiaron en su mayoría a pacientes sanos y mediante el test de estimulación con glucagón estimaron su función endocrina: la correlación con la esteatosis pancreática fue muy significativa, $P < 0.0001$ (24).

Trece estudios también incluyeron o reportaron el número de sus pacientes con prediabetes (8,9,22,39,50–54,56,61,67,70). De estos, seis no encontraron asociación. Los demás estudios encontraron una asociación entre esteatosis pancreática, prediabetes y alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la glucemia (8,22,39,61,67,70). Ou et al (2013), con 1225 pacientes prediabéticos en su estudio, hallaron una relación independiente entre esteatosis pancreática y prediabetes, $OR = 1.222$ (1002-1491) (9).

Diversos estudios mostraron una asociación directa y significativa entre esteatosis pancreática y presencia de diabetes mellitus tipo 2 o el riesgo de progresión de esta, por lo que situaron la esteatosis pancreática como un factor de riesgo independiente para la disfunción endocrina del páncreas (9,24,33). En la mayoría de los estudios, los pacientes con DMT2 presentan más grasa intrapancreática en comparación con controles o prediabéticos, y además, en algunos estudios, la proporción grasa aumenta con la duración de la enfermedad y se relaciona con la progresión (33,51,58). Wang et al (2014), en un estudio con 8097 pacientes, en el análisis de regresión logística hallaron una asociación independiente entre esteatosis pancreática y DMT2, edad, obesidad central o general y NAFLD, $P < 0.001$, tras el ajuste para sexo, perfil lipídico, transaminasas ALT/AST, hipertensión, tabaquismo, consumo de alcohol y ejercicio (11). Ou et al (2013), en un estudio de 7464 pacientes, mostraron una asociación independiente entre esteatosis pancreática y DMT2, $OR = 1.379$ (1.047-1.816), y entre esteatosis pancreática y prediabetes, $OR = 1.222$ (1002-1491) (9). Lim et al (2014) encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de esteatosis pancreática en sujetos diabéticos comparados con un grupo control, y además, encontraron que en el grupo de diabéticos la progresión estaba relacionada también con la esteatosis (58). Weng et al (2018), en un estudio con 4419 pacientes, mostraron que la DMT2 era un factor de riesgo independiente para esteatosis pancreática, $OR = 3.662$ (2700-4983) (18). También Yamazaki et al (2020) (23) mostraron en un estudio de cohortes prospectivo, con 6 años de seguimiento a 1478 pacientes, una asociación entre la baja atenuación pancreática en TC y la incidencia de DMT2, $OR = 1.32$ (1.06-1.63). Otros estudios también encontraron una asociación significativa y positiva entre esteatosis pancreática e incidencia de DMT2 (8,20,59–61,71). Hung et al (2018), en el estudio con mayor número de pacientes (39), mostraron asociación entre esteatosis pancreática, estimada según ecogenicidad en US abdominal, e incidencia de DMT2, $OR = 1.49$ (1.05-2.11) y entre esteatosis pancreática y progresión glicémica en pacientes diabéticos y prediabéticos, $OR = 1.54$ (1.23-1.92).

Además, Jeong et al (2018) encontraron una asociación entre esteatosis pancreática estimada mediante tres parámetros en TC (HU, P-S, P/S) y retinopatía diabética (72) en pacientes diabéticos no obesos: $OR = 2.449$ ($P = 0.07$), 2.639 ($P = 0.04$) y 2.043 ($P = 0.02$), respectivamente. Kim et al (2014), también en pacientes diabéticos, mostraron una asociación ($P < 0.05$) entre esteatosis pancreática según TC y presencia de aterosclerosis (44). En un

estudio (8) que también incluía pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, se halló que los pacientes con NASH y FP tenían más DMT2 y alteraciones glucémicas que aquellos que solo tenían esteatohepatitis.

Esteatosis pancreática y función exocrina del páncreas

Dos estudios mostraron una relación significativa entre la presencia de grasa y la disfunción exocrina del páncreas (73,74). Otros dos estudios no hallaron relación (24,75). Un estudio investigó la relación entre hiperenzimemia y esteatosis, pero no la halló (76).

Kromrey et al (2019) (74) estudiaron un grupo de 1458 voluntarios de la población general y evaluaron su función pancreática exocrina cuantificando la elastasa fecal, estableciendo el punto de corte en 200 µg/g, siendo cifras menores indicadoras de disfunción exocrina. En 139 sujetos determinaron una función exocrina disminuida, y en estos la PDFF (fracción grasa por densidad protónica) medida por RM fue mayor (9.36 ± 4.95) que en los sujetos con función exocrina normal (7.30 ± 3.59). Los análisis de regresión lineal revelaron una asociación inversa y estadísticamente significativa entre la grasa pancreática y los niveles de elastasa en la población del estudio y en el grupo con función exocrina normal. En los sujetos con función exocrina alterada se mantuvo la relación inversa pero la asociación no fue estadísticamente significativa.

Miyake et al (2018) estudiaron una pequeña población hospitalaria en la que estimaron la esteatosis pancreática mediante TC, la función endocrina mediante el test de estimulación con glucagón y la función exocrina del páncreas con BT-PABA test (24). Encontraron una asociación significativa entre esteatosis pancreática y la disfunción endocrina del páncreas, pero esta no fue significativa entre esteatosis pancreática y disfunción exocrina (OR = 0.80 (0.59-1.06), P = 0.12).

Tahtaci et al (2018) demostraron que la esteatosis pancreática puede causar insuficiencia exocrina en el páncreas. Compararon la presencia de EPI (insuficiencia pancreática exocrina), mediante la cuantificación de elastasa fecal, en dos grupos de pacientes clasificados según la presencia o no de esteatosis pancreática. En los pacientes con esteatosis pancreática, la elastasa fecal fue significativamente menor que en el otro grupo (319.76 ± 45.7 vs 549 ± 69.4 , P = 0.003), y la presencia de EPI fue significativamente mayor (35.5% vs 12%, P = 0.042). No hubo diferencias según la severidad de EPI (73).

Terzin et al (2014) estudiaron un grupo de pacientes diabéticos divididos según el control glucémico. La esteatosis pancreática fue más frecuente en los pacientes con una función exocrina disminuida, medida mediante la elastasa fecal (OR = 1.4). Sin embargo, el nivel de elastasa fecal no se correlacionó de forma significativa con la presencia de esteatosis (75).

Gullo et al (2006) estudiaron en sujetos con dislipemia e hiperenzimemia pancreática benigna (según elevación de amilasa y lipasa) si esta podía estar explicada por la presencia de esteatosis pancreática. La RM mostró un páncreas normal en todos los sujetos, por lo que no hallaron relación (76).

Esteatosis pancreática y pancreatitis crónica

Dos recientes estudios analizaron la asociación entre la esteatosis pancreática y la pancreatitis crónica: ambos estudios mostraron una asociación estadísticamente significativa y

sitúan la acumulación de grasa en el páncreas como un posible factor de riesgo para el desarrollo o presencia de pancreatitis crónica (17,71). Otro estudio no halló asociación (12).

Tirkes et al (2019) analizaron en su estudio la relación entre esteatosis pancreática y pancreatitis crónica, obesidad y DMT2, retrospectivamente en 118 pacientes que fueron sometidos a MRCP (colangiopancreatografía por RM) en su centro especializado entre mayo de 2016 y febrero de 2017. 60 pacientes fueron clasificados como no pancreatitis crónica. Los demás presentaron algún grado de pancreatitis crónica: leve = 21, moderada = 27, grave = 10. La fracción de grasa pancreática (PFF) fue medida en ambos grupos y se expresó como porcentaje con un intervalo de confianza del 95%, siendo 15 (14-17) en el grupo de no pancreatitis crónica y una media de 23 (21-25) en el grupo de pancreatitis crónica: 24 (21-27) en leve, 23 (20-25) en moderada y 21 (16-26) en grave. La PFF entre los diferentes grupos de pancreatitis crónica fue estadísticamente similar ($P = 0.48$). Su análisis multivariante mostró que la esteatosis pancreática tiene el mayor potencial diagnóstico para pancreatitis crónica ($AUC = 0.83$), seguida por el tejido adiposo visceral y el tejido adiposo subcutáneo. Este estudio muestra que los pacientes con pancreatitis crónica tienen más probabilidades de tener una mayor proporción de grasa en su páncreas, aunque esta relación no parece ser lineal según el grado de severidad (71).

Fujii et al (2019) realizaron un estudio de cohortes prospectivo en 9933 individuos sanos, entre 2008 y 2014 (17). 223 (2.24%) de los participantes fueron clasificados como esteatosis pancreática. 12 pacientes del grupo de esteatosis pancreática desarrollaron pancreatitis crónica; de los 9710 sin esteatosis pancreática lo hicieron 80. La OR cruda con un intervalo de confianza del 95% fue 6.85 (3.68, 12.75), y la OR ajustada en el análisis multivariante fue 3.96 (2.04, 7.66), por lo que la acumulación de grasa en el páncreas es, según este estudio, un factor de riesgo significativo para pancreatitis crónica.

Sepe et al (2011) encontraron que la proporción de pacientes con pancreatitis crónica (en total, 19 de los participantes) era ligeramente mayor en aquellos con esteatosis pancreática (9.4% vs 7.8%) pero la diferencia no fue significativa ($P = 0.70$) (12).

Esteatosis pancreática y pancreatitis aguda

Dos estudios analizaron el impacto de la esteatosis pancreática en la severidad y el desarrollo de complicaciones en la pancreatitis aguda, mostrando ambos una asociación positiva. Un tercer estudio no halló asociación significativa (12).

Xie et al (2019) (29) analizaron un grupo de 246 pacientes con pancreatitis aguda y los clasificaron según gravedad en leve, moderada, severa. Midió mediante TC la atenuación del páncreas en Hounsfield Units y el P/S ratio (atenuación páncreas/bazo). Una menor atenuación se ha correlacionado significativamente con la fracción de grasa en el páncreas en el examen histológico, por lo que utilizaron estas dos medidas como indicadores de esteatosis pancreática. La atenuación pancreática y el P/S ratio fueron menores según aumentaba la severidad de la pancreatitis con una $P < 0.001$, por lo que la presencia de esteatosis pancreática se asoció positivamente con la severidad de la pancreatitis. También hallaron una relación estadísticamente significativa entre la menor atenuación pancreática y el ingreso en UCI, las complicaciones sistémicas y peor pronóstico (APACHE-II > 8). Los indicadores de esteatosis pancreática también se correlacionaron positivamente con la mortalidad ($P < 0.001$). Además, establecieron un punto de corte para predecir los desenlaces de severidad en

pacientes con pancreatitis aguda: 36.8 para la atenuación pancreática (S = 89.0, E = 92.1) y 0.75 para el P/S ratio (S = 89.0, E = 80.5).

Singh et al (2019) estudiaron la relación entre el depósito intrapancreático de grasa y la grasa visceral con el desarrollo de diabetes después de una pancreatitis aguda (32). El porcentaje de grasa pancreática fue significativamente mayor ($P < 0.001$) en el grupo de pacientes que desarrollaron diabetes tras la pancreatitis aguda (10.2 ± 1.2) y en los pacientes que tuvieron pancreatitis aguda pero no diabetes (9.2 ± 1.7) comparados con el grupo control de pacientes sanos (7.9 ± 1.9). Por tanto, el porcentaje de grasa pancreática fue mayor en todos los individuos tras pancreatitis aguda que en voluntarios sanos, y, además, fue mayor en aquellos pacientes que desarrollaron diabetes tras la pancreatitis (77).

Sepe et al (2011) (12) mostraron una mayor proporción de pacientes con pancreatitis aguda en aquellos con esteatosis pancreática (26.6% vs 19.3%), pero esta diferencia no fue significativa ($P = 0.23$). También encontraron que había una tendencia a tener mayor recurrencia de pancreatitis aguda en aquellos pacientes con esteatosis pancreática, pero la diferencia tampoco fue significativa (OR = 5.48, $P = 0.07$).

Esteatosis pancreática y cáncer pancreático

Once estudios analizaron la relación entre el cáncer pancreático y la esteatosis pancreática, como factor de riesgo y marcador pronóstico, de diseminación y de letalidad, así como su relación con las lesiones premalignas y la presencia de malignidad en pacientes con lesiones premalignas. En todos los estudios, salvo en uno, la relación fue significativa.

Para la determinación de esteatosis cuatro estudios utilizaron TC, dos estudios se valieron de EUS, un estudio lo hizo mediante MRI-PDFF e histología y el resto mediante examen histológico en áreas resecaadas de páncreas libres de tumor.

Kashiwagi et al (2018) (27) y Rebours et al (2015) (78) consideraron la presencia de grasa en el páncreas como un factor de riesgo para lesiones pancreáticas precancerosas. Los primeros demostraron la asociación entre la grasa pancreática medida por TC e IPMN (neoplasia papilar mucinosa intraductal): la atenuación del páncreas (que se relaciona inversamente con la presencia de grasa), expresada según los índices P-S (diferencia páncreas-bazo) y P/S (ratio páncreas-bazo), fue significativamente menor en los pacientes con IPMN (-7.38 [SD, 6.70] vs -4.44 [SD, 4.28], $P = 0.001$; 0.86 [SD, 0.12] vs 0.92 [SD, 0.80], $P = 0.001$). El segundo estudio dividió a sus pacientes según tres grados de severidad de neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) y determinó el grado de presencia de grasa en el páncreas mediante examen histológico: el porcentaje de grasa aumentó con la severidad de la lesión, PanIN se asoció a infiltración grasa extralobulillar ($P = 0.0051$) e intralobulillar ($P < 0.0001$), y el análisis multivariante mostró para la asociación PanIN-grasa intralobulillar una OR = 17.86; 95% IC, 4.935-88.12; $P < 0.0001$. También en pacientes con IPMN, Abe et al (2020) (28) mostraron que el índice pancreático de atenuación en TC fue el biomarcador más sensible para predecir el riesgo de malignidad, estableciendo un PI score bajo (< 0.8) y un valor de CA19-9 anormal (> 37 U/mL) como factores de riesgo independientes para malignidad en pacientes con IPMN, por su significativa asociación ($P = 0.0001$).

Cinco estudios consideraron la esteatosis pancreática como posible factor de riesgo y marcador de adenocarcinoma ductal pancreático. Tomita et al (2014) examinaron histológicamente el páncreas de pacientes con adenocarcinoma y de un grupo control,

encontrando una presencia de grasa del 72% en el primer grupo y del 44% en el grupo control, además de más cambios fibróticos e infiltrado inflamatorio, siendo todos estos cambios significativos e independientes para PDAC en el análisis multivariante (79). Hori et al (2014) analizaron histopatológicamente la ocupación grasa del páncreas en pacientes con adenocarcinoma y los compararon con un grupo control; el grado de infiltración grasa fue significativamente mayor en el grupo de cáncer (26% vs 15%; $P < 0.001$) y mostró una asociación positiva incluso tras el ajuste de otras variables como IMC o DM (OR = 6.1; $P < 0.001$) (80). Fukuda et al (2017) identificaron un bajo IP en TC, < 0.70 ($S = 0.79$; $E = 0.79$ para esteatosis pancreática según análisis ROC), como un factor de riesgo independiente para adenocarcinoma ductal (OR = 2.31; $P = 0.023$) (26). Lesmana et al (2018), en un grupo de pacientes con adenocarcinoma comparados con pacientes sin él, determinaron que la esteatosis pancreática era el único factor de riesgo significativo para el desarrollo de este cáncer (OR = 18.027 (95% IC 7.288-44.588) (42). Fukui et al (2019) compararon un grupo de pacientes con cáncer pancreático con un grupo control, los pacientes con cáncer tuvieron una mayor presencia grasa en su páncreas estimada por MRI-PDFF y por histología ($P < 0.01$) y menor índice pancreático en TC ($P < 0.01$). En el análisis multivariante, la MRI-PDFF fue el único factor de riesgo que hallaron para cáncer pancreático, (OR = 1.19; $P < 0.01$) (81).

Dos estudios (25,82) determinaron la esteatosis pancreática como factor para la diseminación y letalidad en el cáncer pancreático. En un grupo de pacientes con PDAC encontraron que aquellos con nódulos positivos tenían más células adiposas por 5 CGA al examen histológico (46.4 ± 8.7 vs 21.4 ± 4.8 ; $P < 0.02$), y en estos pacientes la supervivencia media fue menor (18.9 ± 2.7 vs 30.8 ± 4.8 meses; $P < 0.04$) (82). Mathur et al (2011), en pacientes con adenocarcinoma, hallaron que el porcentaje de esteatosis pancreática, según la atenuación en TC, era mayor y significativo en aquellos con nódulos positivos (70% vs 42%; $P < 0.002$), aunque no hubo diferencias significativas en la supervivencia (25).

Sepe et al (2011) no encontraron asociación entre adenocarcinoma pancreático, presente en 34 pacientes de su estudio, y esteatosis pancreática (12).

Esteatosis pancreática y fístula postquirúrgica

Once estudios investigaron la esteatosis pancreática como posible factor de riesgo para el desarrollo de fístula pancreática postquirúrgica (POPF) tras pancreatoduodenectomía (PD) o, en un estudio, tras gastrectomía total. Cinco estudios determinaron la grasa pancreática por examen histológico, cinco mediante TC y uno combinó histología y RM. Todos los estudios excepto uno mostraron una asociación significativa entre esteatosis pancreática y POPF.

Diez estudios examinaron la relación entre esteatosis pancreática y POPF tras PD. Mathur et al (2007) fueron los primeros en considerar la esteatosis pancreática como un factor de riesgo para el desarrollo de fístula tras pancreatoduodenectomía (83). En un estudio de casos con fístula y controles sanos, concluyeron que los primeros tenían más grasa intralobulillar ($P < 0.001$), interlobulillar ($P < 0.05$) y grasa total pancreática ($P < 0.001$). 50% de los casos tuvieron un score de esteatosis alto, frente al 13% de los controles ($P < 0.001$). Rosso et al (2009) estudiaron a 111 pacientes que se sometieron a PD: el 100% de los que desarrollaron fístula tenían un contenido de grasa pancreática mayor al 10% frente al 46% de los que no la desarrollaron (84). El análisis multivariante mostró que una infiltración de grasa pancreática $> 10\%$ estaba asociada ($P = 0.0003$) con la ocurrencia de fístula. Gaujoux et al (2010) estudiaron prospectivamente a pacientes que se sometieron a PD a lo largo de un año (45). El

56% de los pacientes con esteatosis pancreática desarrollaron fístula, y la esteatosis pancreática estuvo en el 61% de los pacientes que desarrollaron fístula, frente al 21% en los pacientes que no la desarrollaron. El análisis univariante mostró que la esteatosis pancreática era un factor predictivo de fístula ($P < 0.001$) y el multivariante mostró una OR = 3.65 (95% IC: 1.33-10.0; $P = 0.01$). Lee et al (2010) determinaron mediante RM la esteatosis pancreática de pacientes que iban a someterse a PD (21). Después de la operación comprobaron la fracción grasa en el examen histológico y, además de mostrar una buena correlación entre los datos de RM e histología ($P = 0.013$), hallaron que el porcentaje de grasa total era significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron fístula tras la cirugía frente a un grupo control ($P = 0.006$). Tranchart et al (2012) (43) midieron varios parámetros, entre otros la esteatosis pancreática, mediante TC en pacientes antes de PD. La ocurrencia de fístula grado B o C se asoció con la ausencia de fibrosis ($P = 0.022$), una consistencia blanda ($P = 0.023$) y la esteatosis ($P = 0.017$), aunque no tuvieron en cuenta esta última en el análisis uni ni multivariante. Sugimoto et al (2017) estudiaron la influencia de la esteatosis pancreática en el desarrollo de fístula tras PD en aquellos pacientes cuyo páncreas fue juzgado como blando por el cirujano. En ellos el aumento porcentual de grasa supuso un RR = 1.061 (95% IC 1.021-1.103; $P = 0.003$), y estableciendo en el 20% el punto de corte de grasa pancreática, RR = 4.561 (95% IC 1.197-17.372; $P = 0.026$) (85). Kambakamba et al (2019) estudiaron la utilidad de la determinación prequirúrgica en TC de varios parámetros para predecir la ocurrencia de POPF. El TC demostró un buen potencial para predecir lipomatosis histológica (AUC 0.82; S = 78%; E = 89%) y mayores grados de lipomatosis fueron observados en los pacientes que desarrollaron POPF ($P = 0.062$) (86). Un estudio (87) determinó antes de la operación la atenuación pancreática en TC como indicadora de esteatosis y no encontró asociación con el posterior desarrollo de fístula. Este estudio no incluyó examen histológico. Dos recientes estudios también mostraron una fuerte asociación entre la grasa pancreática, medida por Hong et al (2019) (88) mediante TC y por Xingjun et al (2019) (89) por histología, y el desarrollo de POPF.

Un estudio (90) asoció la esteatosis pancreática con la ocurrencia de fístula pancreática tras gastrectomía total en pacientes con cáncer gástrico. Cinco de los seis pacientes que desarrollaron fístula tenían en TC menor atenuación pancreática. El análisis univariante demostró la menor atenuación pancreática en TC, según P-S ($P = 0.006$) y P/S ($P = 0.013$), como significativos factores de riesgo para POPF, igual que el análisis multivariante, P/S OR = 10.2 ($P = 0.046$), P-S OR = 13.2 ($P = 0.023$).

4. Discusión

Esta es la primera revisión sistemática de estudios que investigan la asociación de la esteatosis pancreática con todas sus posibles complicaciones clínicas. Además, el análisis estadístico de la prevalencia con veintidós estudios es, de los realizados con el mismo objetivo hasta la fecha, el que ha incorporado un mayor número de estudios y los resultados son consistentes con lo reportado previamente (34).

La esteatosis pancreática es una entidad clínica reconocida pero no bien caracterizada. Su prevalencia según el análisis estadístico es de un 31% (95% CI, 23% - 39%), y esta aumenta considerablemente entre pacientes con determinadas patologías, como aquellos con DMT2 (58–61) o con NAFLD o NASH (8,40), estando presente hasta en un 97% de pacientes con NAFLD (40). Además, la prevalencia parece tener ciertas variaciones y predilecciones étnicas (14) y aumentar con el IMC y la comorbilidad metabólica de los pacientes (10,11,16–18,20,48). Sin embargo, la mayoría de los estudios de prevalencia son realizados en muestras muy seleccionadas, en poblaciones hospitalarias o en pacientes que acuden al hospital a hacerse alguna revisión de salud; son necesarios más estudios en muestras poblacionales para obtener resultados más generalizables. En un estudio con un buen número de participantes de la población general adulta de Hong Kong, la prevalencia de esteatosis pancreática fue del 16% (32). Posiblemente esta prevalencia se aproxime un poco más a la real; aunque es una cifra menor que la mostrada en otros estudios, no es en absoluto despreciable.

La esteatosis pancreática es una entidad prevalente y, además, en este estudio se muestra que su presencia se asocia a diversas complicaciones de considerable gravedad, como son la comorbilidad metabólica, la pancreatitis o el cáncer pancreático, por lo que su consideración en la práctica clínica es importante. Sin embargo, aunque parece asumible que la esteatosis pancreática no es inocua, debido a la escasez de estudios longitudinales no es posible establecer una causalidad en base a la evidencia disponible.

Varios estudios de la literatura señalan que la infiltración grasa del páncreas puede contribuir a su disfunción endocrina. Los resultados de este estudio parecen apoyar esta teoría. Sin embargo, los resultados de los estudios en humanos sobre esta relación y los posibles mecanismos son, en general, inconsistentes. En este sentido es preciso señalar que los resultados podrían tener diferentes lecturas según los estudios se realicen en pacientes diabéticos, prediabéticos o en controles sanos, y según las comparaciones que se establezcan. Algunos estudios no encontraron asociación entre esteatosis pancreática y la función de la célula beta en diabéticos (32,33,55). Varios estudios encontraron mayor esteatosis pancreática en diabéticos que en pacientes sanos (20,59,60), algunos estudios también encontraron asociación con la progresión de DMT2 (39,58), con la incidencia de DMT2 (39) y con la presencia de más aterosclerosis (44) y retinopatía (72) en diabéticos. Otros estudios encontraron asociación entre esteatosis pancreática y distintos parámetros de disfunción de la célula beta y de resistencia insulínica en pacientes sanos (10,63,64), y con la incidencia de DMT2 en pacientes sanos y delgados con esteatosis pancreática (23). También en varios estudios se señala una relación entre la esteatosis pancreática y la disfunción de la célula beta en pacientes prediabéticos (9,67,70). Estos resultados pueden sugerir que la ocupación grasa del páncreas lleva a una progresiva disfunción de la célula beta en pacientes sanos,

aumentando el riesgo de prediabetes y, finalmente, de diabetes, momento en el que quizá la relación causal entre infiltración grasa y disfunción endocrina se pierda. En general se halló que los pacientes diabéticos tienen más esteatosis pancreática, y si bien algunos estudios muestran una relación independiente que situaría la grasa intrapancreática como un factor desfavorable para la progresión y la comorbilidad en la diabetes, en otros no se halló relación independiente, por lo que esta grasa podría ser inocua una vez la diabetes comienza, siendo más un marcador del reemplazo del tejido dañado por grasa. Por tanto, la esteatosis pancreática debería tenerse en cuenta como un posible factor de riesgo para la disfunción endocrina del páncreas y como un signo de DMT2. Son necesarios más estudios longitudinales prospectivos y que incluyan pacientes sanos, prediabéticos y diabéticos, y que permitan establecer una inferencia causal entre esteatosis pancreática y disfunción endocrina del páncreas considerando las diferencias individuales.

La asociación de la esteatosis pancreática con la disfunción exocrina del páncreas también es controvertida y ha sido pobremente investigada. Los estudios en humanos disponibles en la literatura son escasos y los resultados, dispares. Es interesante comentar los resultados de dos recientes estudios. Un estudio mostró que la esteatosis pancreática podría ser una causa de insuficiencia pancreática exocrina (EPI) (73). En otro estudio con una gran cohorte de sujetos de la población general se halló una relación inversa entre la grasa pancreática y la elastasa fecal (74), siendo esta relación estadísticamente significativa solamente en aquellos sujetos con función exocrina normal. Esto podría explicarse por distintas teorías: que la esteatosis pancreática sea una manifestación temprana de la disfunción exocrina, resultado de la degeneración grasa de las células dañadas; que la esteatosis pancreática sea la causa de la disfunción exocrina, algo apoyado por el hallazgo de que la relación inversa solo ocurrió en los pacientes sanos; que el tejido adiposo reemplace a las células acinares según se van perdiendo y la esteatosis sea una consecuencia de la disfunción exocrina (74). En el caso de que la esteatosis pancreática sea la causa de EPI, esto podría ocurrir mediante la lipotoxicidad en las células acinares, a través de efectos paracrinos mediados por los adipocitos o por destrucción directa de las células acinares (6,73). Debido al impacto de la insuficiencia exocrina pancreática en la calidad de vida de los pacientes y la necesidad de detectarla más precozmente, son necesarios más estudios longitudinales que consideren su asociación con la esteatosis pancreática y permitan establecer, si la hay, una conexión causal para poder desarrollar estrategias en consecuencia.

La evidencia disponible en cuanto a la relación entre esteatosis pancreática y pancreatitis aguda y crónica también es escasa. Sin embargo, la mayoría de los estudios analizados en esta revisión parecen apoyar esta relación. Dos recientes estudios mostraron una asociación entre esteatosis pancreática y pancreatitis aguda en cuanto a la posibilidad de desarrollarla, la severidad, la mortalidad, el pronóstico y el posterior desarrollo de complicaciones (29,77), explicado posiblemente por la lipotoxicidad y el daño que produce el tejido adiposo y los ácidos grasos libres en el parénquima pancreático (91). Esto puede tener importantes implicaciones en la predicción de la severidad y el pronóstico en la pancreatitis aguda, y también en la posibilidad de considerar manejos más agresivos en determinados casos, o incluso en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas bloqueando estos mecanismos de lipotoxicidad. En un reciente estudio prospectivo con una gran cohorte y un seguimiento de cinco años, se halló que la esteatosis pancreática también parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis crónica (17). Estos hallazgos pueden ser relevantes para detectar tempranamente aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer pancreático.

Existen varias teorías acerca del papel de la esteatosis pancreática como un factor etiológico del cáncer de páncreas; debido a la similitud de páncreas e hígado, se hipotetiza que la esteatosis pancreática puede actuar en la vía de la carcinogénesis del mismo modo que lo hace el NAFLD en el hígado. La mayoría de los estudios incluidos en este análisis muestran una asociación entre cáncer pancreático y esteatosis, como factor de riesgo para lesiones precancerosas y para presencia de malignidad en pacientes con lesiones precancerosas (27,28,78), como factor de riesgo y marcador de adenocarcinoma ductal pancreático (26,42,79–81) y como marcador pronóstico, de diseminación y de letalidad (25,82). A pesar de que los posibles mecanismos de carcinogénesis relacionados con la esteatosis se desconocen, sí podemos asumir que la esteatosis pancreática podría ser un signo precoz de malignidad y un factor en su progresión. Son necesarios más estudios en humanos y en tejidos que permitan situar con exactitud a la esteatosis pancreática en la vía de la carcinogénesis en este órgano.

Los pacientes con cáncer de páncreas y esteatosis pancreática también tienen un riesgo aumentado de complicaciones posquirúrgicas. La mayoría de los estudios incorporados en esta revisión respecto al desarrollo de fístula posquirúrgica mostraron un aumento del riesgo independiente en pacientes con esteatosis pancreática. Esto podría deberse a que los cambios en la microestructura del páncreas alteran su textura, lo que favorecería la formación de la fístula posquirúrgica, que no solo es una de las principales complicaciones tras pancreatoduodenectomía, también es un importante determinante de la mortalidad (89). En este sentido, estos hallazgos podrían preceder al desarrollo de nuevos modelos de estratificación de riesgo.

La identificación de la esteatosis pancreática es sencilla mediante diferentes técnicas de imagen y aunque no se hace de rutina, parece justificado incorporar en la práctica clínica el screening de esta patología, al menos en determinados pacientes, tanto por su alta prevalencia, especialmente en algunos grupos de pacientes, como por sus potenciales consecuencias e implicaciones clínicas. También, en base a la evidencia, parece justificado desarrollar estrategias terapéuticas que reduzcan la grasa intrapancreática y así evitar el desarrollo de eventuales complicaciones.

Esta revisión sistemática tiene varias limitaciones. Los estudios incluidos fueron muy heterogéneos en cuanto al diseño epidemiológico, número y características de los pacientes y lugar donde se realizaron, lo que impide establecer comparaciones adecuadamente. Las técnicas y criterios utilizados para establecer el diagnóstico de esteatosis pancreática fueron muy diferentes entre los estudios, y pocos estudios utilizaron el EUS (el gold standard) o, por razones éticas, la biopsia. Los estudios longitudinales prospectivos disponibles son escasos y la mayoría de estudios incluidos fueron transversales. Además, el protocolo no fue registrado, la búsqueda fue realizada en una única base de datos y los idiomas de la búsqueda se limitaron a español e inglés.

Las fortalezas del estudio fueron haber diseñado una estrategia de búsqueda amplia y haber seleccionado, analizado y obtenido información de una extensa bibliografía que asocia la esteatosis pancreática con todas sus posibles complicaciones clínicas hasta la fecha y haberse basado para ello en las recomendaciones de la guía metodológica PRISMA.

5. Conclusión

Se puede asumir, en base a la evidencia disponible, que la esteatosis pancreática es una entidad clínica relevante por su prevalencia y su asociación con múltiples complicaciones. Sea como causa, consecuencia, factor agravante o marcador, la esteatosis pancreática parece tener un rol en la disfunción endocrina y exocrina del páncreas y en las enfermedades inflamatorias y neoplásicas de este órgano y esta revisión sistemática muestra, en general, un aumento de la prevalencia de esteatosis pancreática en las distintas complicaciones analizadas. Estos hallazgos tienen especial significancia clínica dado el contexto de un aumento global de diabetes mellitus tipo 2 y de comorbilidades metabólicas, y por la importancia de la patología pancreática y su influencia en la salud, la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes. Es necesario realizar más estudios longitudinales prospectivos que proporcionen más evidencia de calidad sobre las características de esta patología, su presencia en las distintas poblaciones y etnias y su papel y la relación causal en las patologías con las que se relaciona, y también para desarrollar posibles estrategias terapéuticas que frenen su evolución hacia las complicaciones clínicas que se le atribuyen. También es necesario unificar los criterios y el método de diagnóstico de esteatosis pancreática, preferiblemente mediante una técnica accesible, precisa y no invasiva, e incorporar su screening en la práctica clínica.

6. Referencias

1. Pień Kowska J, Brzeska B, Kaszubowski M, Kozak O, Jankowska A, Szurowska E. MRI assessment of ectopic fat accumulation in pancreas, liver and skeletal muscle in patients with obesity, overweight and normal BMI in correlation with the presence of central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2019;12:623-36.
2. Smith U, Smith U. Abdominal obesity : a marker of ectopic fat accumulation Find the latest version : Abdominal obesity : a marker of ectopic fat accumulation. 2015;125(5):1790-2.
3. Ferrara D, Montecucco F, Dallegri F, Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J Cell Physiol.* 2019;234(12):21630-41.
4. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran`s gastrointestinal and liver disease.* Novena edición. Philadelphia. Elsevier; 2010.
5. Ramkissoon R, Gardner TB. Pancreatic steatosis: an update. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(5):440-7.
6. Dite P, Blaho M, Bojkova M, Jabandziev P, Kunovsky L. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Dig Dis.* 2020;38(2):143-9.
7. Bi Y, Wang JL, Li ML, Zhou J, Sun XL. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(5):1-12.
8. Uygun A, Kadayifci A, Demirci H, Saglam M, Sakin YS, Ozturk K, et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med.* 2015;26(1):37-41.
9. Ou HY, Wang CY, Yang YC, Chen MF, Chang CJ. The Association between Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Diabetes. *PLoS One.* 2013;8(5).
10. Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY, et al. Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009;15(15):1869-75.
11. Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):1-8.
12. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, Bennett G, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc [Internet].* 2011;73(5):987-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2011.01.015>
13. Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, et al.

- Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care*. 2011;34(2):485-90.
14. Szczepaniak LS, Victor RG, Mathur R, Nelson MD, Szczepaniak EW, Tyer N, et al. Pancreatic steatosis and its relationship to β -cell dysfunction in humans: Racial and ethnic variations. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2377-83.
 15. Sotoudehmanesh R, Tahmasbi A, Sadeghi A, Hosseini H, Mohamadnejad M. The Prevalence of Nonalcoholic Fatty Pancreas by Endoscopic Ultrasonography. *Pancreas*. 2019;48(9):1220-4.
 16. Choi CW, Kim GH, Kang DH, Kim HW, Kim DU, Heo J, et al. Associated factors for a hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2010;16(34):4329-34.
 17. Fujii M, Ohno Y, Yamada M, Kamada Y, Miyoshi E. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environ Health Prev Med*. 2019;24(1):1-9.
 18. Weng S, Zhou J, Chen X, Sun Y, Mao Z, Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Med (United States)*. 2018;97(26).
 19. Wang D, Yu X ping, Xiao W ming, Jiao X ping, Wu J, Teng D ling, et al. Prevalence and clinical characteristics of fatty pancreas in Yangzhou, China: A cross-sectional study. *Pancreatology* [Internet]. 2018;18(3):263-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.02.004>
 20. Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology* [Internet]. 2016;16(4):578-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.03.008>
 21. Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SH, Kim MA, et al. Measurement of pancreatic fat by magnetic resonance imaging: Predicting the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 2010;251(5):932-6.
 22. Kim SY, Kim H, Cho JY, Lim S, Cha K, Lee KH, et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: Pathologic correlation and clinical implications. *Radiology*. 2014;271(1):104-12.
 23. Yamazaki H, Tauchi S, Wang J, Dohke M, Hanawa N, Kodama Y, et al. Longitudinal association of fatty pancreas with the incidence of type-2 diabetes in lean individuals: a 6-year computed tomography-based cohort study. *J Gastroenterol* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01683-x>
 24. Miyake H, Sakagami J, Yasuda H, Sogame Y, Kato R, Suwa K, et al. Association of fatty pancreas with pancreatic endocrine and exocrine function. *PLoS One*. 2018;13(12):1-9.
 25. Mathur A, Hernandez J, Shaheen F, Shroff M, Dahal S, Morton C, et al. Preoperative

- computed tomography measurements of pancreatic steatosis and visceral fat: Prognostic markers for dissemination and lethality of pancreatic adenocarcinoma. *Hpb*. 2011;13(6):404-10.
26. Fukuda Y, Yamada D, Eguchi H, Hata T, Iwagami Y, Noda T, et al. CT Density in the Pancreas is a Promising Imaging Predictor for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(9):2762-9.
 27. Kashiwagi K, Seino T, Fukuhara S, Minami K, Horibe M, Iwasaki E, et al. Pancreatic Fat Content Detected by Computed Tomography and Its Significant Relationship with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Pancreas*. 2018;47(9):1087-92.
 28. Abe T, Yamada D, Asukai K, Hasegawa S, Tomokuni A, Wada H, et al. Decreased CT-number in the pancreatic parenchyma is a reliable imaging biomarker of the presence of malignancies in patients with high-risk intraductal papillary mucinous neoplasm: The pancreatic CT-number in the IPMN. *Pancreatology* [Internet]. 2020;20(3):442-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.02.014>
 29. Xie J, Xu L, Pan Y, Li P, Liu Y, Pan Y, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease is related independently to the severity of acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(8):973-8.
 30. Schwenzer NF, Machann J, Martirosian P, Stefan N, Schraml C, Fritsche A, et al. Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: Comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques. *Invest Radiol*. 2008;43(5):330-7.
 31. Coe PO, Williams SR, Morris DM, Parkin E, Harvie M, Renehan AG, et al. Development of MR quantified pancreatic fat deposition as a cancer risk biomarker. *Pancreatology* [Internet]. 2018;18(4):429-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.04.001>
 32. Wong VWS, Wong GLH, Yeung DKW, Abrigo JM, Kong APS, Chan RSM, et al. Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: A population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014;109(4):589-97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.1>
 33. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Bontemps S, Van Waesberghe JHT, Schindhelm RK, et al. Pancreatic Fat Content and β -Cell Function in Men With and Without Type 2 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2007;30(11):2916-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666465>
 34. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism* [Internet]. 2017;69:1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.012>
 35. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ* [Internet]. 2015;349(January):1-25. Disponible en:

<http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g7647>

36. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Vol. 62, *Journal of clinical epidemiology*. 2009. 1-34 p.
37. Pippitt K, Li M, City SL, Gurgle UHE, College U, City SL. *Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis*. 2016;
38. Komada H, Sakaguchi K, Hirota Y, Sou A, Nakamura T, Kyotani K, et al. Pancreatic fat content assessed by 1H magnetic resonance spectroscopy is correlated with insulin resistance, but not with insulin secretion, in Japanese individuals with normal glucose tolerance. *J Diabetes Investig*. 2018;9(3):505-11.
39. Hung CS, Tseng PH, Tu CH, Chen CC, Liao WC, Lee YC, et al. Increased pancreatic echogenicity with Us: Relationship to glycemic progression and incident diabetes. *Radiology*. 2018;287(3):853-63.
40. Ozturk K, Dogan T, Celikkanat S, Ozen A, Demirci H, Kurt O, et al. The association of fatty pancreas with subclinical atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(4):411-7.
41. Elhady M, Elazab AAAM, Bahagat KA, Abdallah NA, Ibrahim GES. Fatty pancreas in relation to insulin resistance and metabolic syndrome in children with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(1):19-26.
42. Lesmana CRA, Gani RA, Lesmana LA. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: A single-center experience. *JGH Open*. 2018;2(1):4-7.
43. Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, Vullierme MP, Dokmak S, Levy P, et al. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2012;256(1):139-45.
44. Kim MK, Chun HJ, Park JH, Yeo DM, Baek KH, Song KH, et al. The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014;106(3):590-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.09.005>
45. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noulet S, Clavel L, Rebours V, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2010;148(1):15-23.
46. Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Giglioni E, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: More than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):656-62.
47. Kul S, Karadeniz A, Dursun I, Şahin S, Çirakoglu ÖF, Sayin MR, et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease is associated with increased epicardial adipose tissue and aortic intima-media thickness. *Acta Cardiol Sin*. 2019;35(2):118-25.

48. Wu WC, Wang CY. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: Case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2013;12(1):1. Disponible en: *Cardiovascular Diabetology*
49. Lesmana CRA, Pakasi LS, Inggriani S, Aidawati ML, Lesmana LA. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: A large cross sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2015;15(1):1-5.
50. Popp D, Aertsen S, Luetke-Daldrup C, Copenrath E, Hetterich H, Saam T, et al. No Correlation of Pancreatic Fat and β -Cell Function in Young Women with and Without a History of Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3260-6.
51. Begovatz P, Koliaki C, Weber K, Strassburger K, Nowotny B, Nowotny P, et al. Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia*. 2015;58(7):1646-55.
52. Van Der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CCM, Van Raalte DH, Muskiet MHA, Pouwels PJW, et al. Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: Impact on β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):459-67.
53. Pacifico L, Di Martino M, Anania C, Andreoli GM, Bezzi M, Catalano C, et al. Pancreatic fat and β -cell function in overweight/obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(15):4688-95.
54. Kühn JP, Berthold F, Mayerle J, Völzke H, Reeder SB, Rathmann W, et al. Pancreatic steatosis demonstrated at MR imaging in the general population: Clinical relevance. *Radiology*. 2015;276(1):129-36.
55. Yamazaki H, Tsuboya T, Katanuma A, Kodama Y, Tauchi S, Dohke M, et al. Lack of independent association between fatty pancreas and incidence of type 2 diabetes: 5-Year Japanese cohort study. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1677-83.
56. Heber SD, Hetterich H, Lorbeer R, Bayerl C, Machann J, Auweter S, et al. Pancreatic fat content by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and controls from a general population without cardiovascular disease. *PLoS One*. 2017;12(5):1-13.
57. Staaf J, Labmayr V, Paulmichl K, Manell H, Cen J, Ciba I, et al. Pancreatic fat is associated with metabolic syndrome and visceral fat but not beta-cell function or body mass index in pediatric obesity. *Pancreas*. 2017;46(3):358-65.
58. Lim S, Bae JH, Chun EJ, Kim H, Kim SY, Kim KM, et al. Differences in pancreatic volume, fat content, and fat density measured by multidetector-row computed tomography according to the duration of diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;51(5):739-48.
59. Ma J, Ma J, Song ZQ, Yan FH. Detection of hepatic and pancreatic fat infiltration in type II diabetes mellitus patients with IDEAL-quant using 3.0T MR: Comparison with single-voxel proton spectroscopy. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(20):3548-52.

60. Macauley M, Percival K, Thelwall PE, Hollingsworth KG, Taylor R. Altered volume, morphology and composition of the pancreas in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2015;10(5):1-14.
61. Nadarajah C, Fananapazir G, Cui E, Gichoya J, Thayalan N, Asare-Sawiri M, et al. Association of pancreatic fat content with type II diabetes mellitus. *Clin Radiol* [Internet]. 2020;75(1):51-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.05.027>
62. Lu T, Wang Y, Dou T, Xue B, Tan Y, Yang J. Pancreatic fat content is associated with β -cell function and insulin resistance in Chinese type 2 diabetes subjects. *Endocr J*. 2019;66(3):265-70.
63. Cohen M, Syme C, Deforest M, Wells G, Detzler G, Cheng HL, et al. Ectopic fat in youth: The contribution of hepatic and pancreatic fat to metabolic disturbances. *Obesity*. 2014;22(5):1280-6.
64. Kim DR, Lee MS, Lee JS, Choi GM, Kang KS. Ultrasonographic Quantitative Analysis of Fatty Pancreas in Obese Children: Its Correlation with Metabolic Syndrome and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance. *J Pediatr* [Internet]. 2018;193:134-138.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.007>
65. Fukase A, Fukui T, Sasamori H, Hiromura M, Terasaki M, Mori Y, et al. Pancreatic fat accumulation evaluated by multidetector computed tomography in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2020;1-9.
66. Maggio ABR, Mueller P, Wacker J, Viallon M, Belli DC, Beghetti M, et al. Increased pancreatic fat fraction is present in obese adolescents with metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):720-6.
67. Jaghutriz B, Wagner R, Heni M, Gerst F, Siegel-Axel D, Ullrich S, et al. Metabolomic characteristics of fatty pancreas. „wiss und Klin Fortschritt – Gem die Zukunft“ – www.diabeteskongress.de. 2018;13.
68. Ishibashi C, Kozawa J, Hosakawa Y, Yoneda S, Kimura T, Fujita Y, et al. Pancreatic fat is related to the longitudinal decrease in the increment of C-peptide in glucagon stimulation test in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2020;11(1):80-7.
69. Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, Claussen CD, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev* 26: 200-205, 2010.
70. Yamazaki H, Tauchi S, Kimachi M, Dohke M, Hanawa N, Kodama Y, et al. Independent association between prediabetes and future pancreatic fat accumulation: a 5-year Japanese cohort study. *J Gastroenterol* [Internet]. 2018;53(7):873-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1422-2>
71. Tirkes T, Jeon CY, Li L, Joon AY, Seltman TA, Sankar M, et al. Association of Pancreatic Steatosis with Chronic Pancreatitis, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pancreas*. 2019;48(3):420-6.

72. Jeong JS, Kim MK, Han K Do, Hong OK, Baek KH, Song KH, et al. The association between pancreatic steatosis and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab J*. 2018;42(5):425-32.
73. Tahtacı M, Algin O, Karakan T, Yürekli OT, Alışık M, Köseoğlu H, et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turkish J Gastroenterol*. 2018;29(5):588-94.
74. Kromrey ML, Friedrich N, Hoffmann RT, Bülow R, Völzke H, Weiss FU, et al. Pancreatic Steatosis Is Associated with Impaired Exocrine Pancreatic Function. *Invest Radiol*. 2019;54(7):403-8.
75. Terzin V, Várkonyi T, Szabolcs A, Lengyel C, Takács T, Zsóri G, et al. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Pancreatol*. 2014;14(5):356-60.
76. Gullo L, Salizzoni E, Serra C, Calculli L, Bastagli L, Migliori M. Can pancreatic steatosis explain the finding of pancreatic hyperenzymemia in subjects with dyslipidemia? *Pancreas*. 2006;33(4):351-3.
77. Singh RG, Cervantes A, Kim JU, Nguyen NN, DeSouza SV, et al. Intra-pancreatic fat deposition and visceral fat volume are associated with the presence of diabetes after acute pancreatitis. Disponible en: www.physiology.org/journal/ajpgi.
78. Rebours V, Gaujoux S, D'Assignies G, Sauvanet A, Ruszniewski P, Lévy P, et al. Obesity and fatty pancreatic infiltration are risk factors for pancreatic precancerous lesions (PanIN). *Clin Cancer Res*. 2015;21(15):3522-8.
79. Tomita Y, Azuma K, Nonaka Y, Kamada Y, Tomoeda M, Kishida M, et al. Pancreatic fatty degeneration and fibrosis as predisposing factors for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2014;43(7):1032-41.
80. Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, et al. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2014;5(3):e53-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2014.5>
81. Fukui H, Hori M, Fukuda Y, Onishi H, Nakamoto A, Ota T, et al. Evaluation of fatty pancreas by proton density fat fraction using 3-T magnetic resonance imaging and its association with pancreatic cancer. *Eur J Radiol* [Internet]. 2019;118(May):25-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.06.024>
82. Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA, Al-Azzawi H, Walker JJ, Saxena R, et al. Pancreatic Steatosis Promotes Dissemination and Lethality of Pancreatic Cancer. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2009;208(5):989-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.026>
83. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, et al. Fatty pancreas: A factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg*. 2007;246(6):1058-64.
84. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, Oussoultzoglou E, Panaro F, Mahfud M, et al. The role

- of «Fatty Pancreas» and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(10):1845-51.
85. Sugimoto M, Takahashi S, Kojima M, Kobayashi T, Gotohda N, Konishi M. In Patients with a Soft Pancreas, a Thick Parenchyma, a Small Duct, and Fatty Infiltration Are Significant Risks for Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2017;21(5):846-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-017-3356-7>
 86. Kambakamba P, Mannil M, Herrera PE, Müller PC, Kuemmerli C, Linecker M, et al. The potential of machine learning to predict postoperative pancreatic fistula based on preoperative, non-contrast-enhanced CT: A proof-of-principle study. *Surg (United States)* [Internet]. 2020;167(2):448-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.09.019>
 87. Roberts KJ, Storey R, Hodson J, Smith AM, Morris-Stiff G. Pre-operative prediction of pancreatic fistula: Is it possible? *Pancreatology* [Internet]. 2013;13(4):423-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.04.322>
 88. Hong W, Ha H Il, Lee JW, Lee SM, Kim MJ. Measurement of pancreatic fat fraction by CT histogram analysis to predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Korean J Radiol.* 2019;20(4):599-608.
 89. Xingjun G, Feng Z, Meiwen Y, Jianxin J, Zheng H, Jun G, et al. A score model based on pancreatic steatosis and fibrosis and pancreatic duct diameter to predict postoperative pancreatic fistula after Pancreatoduodenectomy. *BMC Surg.* 2019;19(1):1-8.
 90. Sato Y, Inokuchi M, Otsuki S, Fujimori Y, Kojima K. Risk Factor of Pancreatic Fistula after Radical Gastrectomy from the Viewpoint of Fatty Pancreas. *Dig Surg.* 2017;34(6):455-61.
 91. Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology.* 2014;14(5):403-8.

| Tabla 1. Resumen de las características de los estudios que reportaron prevalencia de esteatosis pancreática | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------------|---------|---|--|---|--------------------------|--------------------|--|-----|
| Estudio | Año País Diseño | Sujetos | Edad, años (media ± SD) | Género, mujeres (n/%) | IMC, kg/m ² | FP (n/%) No FP (n/%) | Método diagnóstico | Criterios diagnósticos | NOS |
| Lee et al (10) | 2009 Corea del Sur Transversal | 293 | FP 45.4 ± 8.5 No FP 44.4 ± 9.7 | FP 87 (48.3) No FP 79 (69.9) | FP 26.5 ± 3.1 No FP 24.4 ± 3.2 | 180 (61.4) 113 (38.6) | US abdominal | Aumento de ecogenicidad pancreática respecto a la renal | 6 |
| Gaujoux et al (45) | 2010 Francia Cohortes | 100 | 58 (RIQ: 16-82) | 38 (38) | 24 (16-42) | 34 (34) 66 (66) | Examen histológico | Puntuación según número de adipocitos infiltrando el espacio perilobulillar e intralobulillar | 7 |
| Choi et al (16) | 2010 Corea del Sur Cohortes | 284 | FP 57.2 ± 10.7 No FP 48.9 ± 12.0 | FP 77 (70) No FP 105 (60.1) | FP 24.0 ± 2.7 No FP 22.4 ± 2.8 | 110 (38.7) 174 (61.3) | EUS | Aumento de ecogenicidad pancreática respecto al hígado o riñón | 6 |
| Tranchar et al (43) | 2012 Francia Cohortes | 103 | FP 61 (53.5-68.5) No FP 58 (61-67) | FP 9 (37.5) No FP 36 (45.6) | 24 (20.9-26.6) | 24 (23.3) 79 (76.7) | TC | Densidad del páncreas en HU respecto a la del bazo | 8 |
| Sepe et al (12) | 2011 EEUU Cohortes | 230 | FP: 62.6 ± 12.3 No FP 62.1 ± 14.1 | FP 37 (57.8) No FP 91 (54.8%) | FP 29.4 ± 7.3 No FP 26.5 ± 6.3 | 64 (27.8) 166 (72.4) | EUS | Grados I-IV según ecogenicidad pancreática comparada con bazo, características del parénquima y visualización de los ductos. Grados III Y IV considerados FP | 6 |
| Wu et al (48) | 2013 Taiwan Casos y controles | 557 | FP 57.3 ± 12.4 No FP 20.7 ± 12.8 | FP 42 (58.3) No FP 200 (41.2) | FP 25.3 ± 2.7 No FP 23.7 ± 3.5 | 72 (12.9) 485 (87.1) | US abdominal | Aumento de ecogenicidad pancreática respecto a la renal | 7 |
| Wong et al (32) | 2014 China Transversal | 685 | FP 52 ± 8 No FP 47 ± 11 | FP 44 (40) No FP 370 (64.3) | FP 24.7 ± 2.9 No FP 22.4 ± 3.5 | 110 (16.1) 575 (83.9) | RM | Grasa pancreática superior a 10.4% | 7 |
| Wang et al (11) | 2014 Taiwan Transversal | 8097 | FP 56 ± 10 No FP 51 ± 11 | FP 38 % No FP 46% | FP 25.8 ± 3.0 No FP 23.5 ± 3.0 | 1927 (16) 6800 (84) | US abdominal | Aumento de ecogenicidad pancreática respecto a la renal | 7 |

| | | | | | | | | | |
|------------------------|---|----------------------------------|--|---|--|---|-----------------|---|---|
| Kim et al (44) | 2014 Corea del Sur Transversal | 100 obesos 98 no obesos | No OB, FP 64.2 ± 12.9 No OB, No FP 53.2 ± 14.7 OB, FP 62.3 ± 14.6 OB, No FP 56.6 ± 14.1 | No OB, FP 26 (53.1) No OB, No FP 29 (59.2) OB, FP 28 (56.0) OB, No FP 31 (62.0) | No OB, FP 22.9 ± 1.7 No OB, No FP 22.7 ± 1.8 OB, FP 29.1 ± 3.6 OB, No FP 28.8 ± 3.1 | FP, No OB 49 (50) FP, OB 50 (50) No FP, No OB 49 (50) No FP, OB 50 (50) | TC | Según la media de atenuación pancreática en unidades Hounsfield | 8 |
| Della Corte et al (46) | 2015 Italia Transversal | 121 | FP 12.67 ± 2.69 No FP 13.62 ± 2.96 | 48 (39.67) | FP 29.29 ± 5.46 No FP 27.51 ± 4.35 | 58 (47.9) 63 (52.1) | US abdominal | Ecogenicidad pancreática comparada con riñón | 5 |
| Lesmana et al (49) | 2015 Indonesia Transversal | 901 | 43.1 ± 12.19 | FP 37.6% No FP 41% | 24.9 ± 3.96 | 315 (35) 586 (65) | US abdominal | Aumento de ecogenicidad pancreática respecto a la hepática y renal | 7 |
| Uygun et al (8) | 2015 Turquía Casos y controles | 35 controles 84 NASH | NASH, FP 39.4 ± 6.8 NASH, no FP 37.6 ± 7 Controles 36.8 ± 10 | NASH, FP 12 (27.9) NASH, no FP 8 (19.5) Controles 11 (31.4) | NASH, FP 29.7 ± 3.5 NASH, no FP 28.4 ± 2 Controles 22.7 ± 2.9 | FP, NASH 43 (51.2) FP, Controles 5 (14.3) No FP, NASH 41 (48.8) No FP, Cont. 30 (85.7) | US abdominal | Aumento de ecogenicidad del parénquima pancreático comparada con la renal | 5 |
| Zhou et al (20) | 2016 China Transversal | 1190 | FP 51.9 ± 13.1 No FP 47.7 ± 14.3 | FP 142 (38.9) No FP 458 (55.5) | FP 27.1 ± 3.2 No FP 24.4 ± 3.2 | 365 (30.7) 825 (69.3) | US abdominal | Aumento de ecogenicidad pancreática respecto a la renal y hepática | 6 |
| Lesmana et al (42) | 2018 Indonesia Transversal | 162 | 57 ± 15.9 | 75 (46.3) | NR | 53 (32.7) 109 (67.3) | EUS | Aumento de ecogenicidad pancreática respecto a la renal | 8 |
| Wang et al (19) | 2018 China Transversal | 2093 | FP 52.7 ± 12.0 No FP 45.4 ± 14.2 | FP 25 (47.2) No FP 625 (53.2) | Obesidad general: FP 28.3%, No FP 11.7% y obesidad central: FP 90.6%, No FP 43.9% | 56 (2.7) 2037 (97.3) | US abdominal | Similar o aumento de ecogenicidad pancreática respecto al tejido adiposo del área de la arteria mesentérica superior | 7 |

| | | | | | | | | | |
|------------------------------|---|---------------------------------|---|---|---|--|-----------------|---|---|
| Weng et al (18) | 2018 China Transversal | 4418 | FP 9.16 ± 8.12 No FP 47.91 ± 8.10 | FP 202 (32.7) No FP 1903 (48.86) | FP 24.93 ± 2.83 No FP 23.12 ± 1.85 | 488 (11.05) 3930 (88.95) | US abdominal | Ecogenicidad del parénquima pancreático comparado con el del bazo | 8 |
| Ozturk et al (40) | 2018 Turquía Casos y controles | 100 NAFLD 38 controles | NAFLD 33.9 ± 7.3 Controles 30.4 ± 6 | NAFLD: 3 Controles: 10.5 | NAFLD 29.5 ± 3.2 Controles 23.7 ± 2.6 | NAFLD 97 (97) Controles 12 (31.6) NAFLD 3 (3) Controles 26 (68.4) | US abdominal | Aumento de ecogenicidad pancreática respecto a la renal | 5 |
| Elhady et al (41) | 2019 Egipto Casos y controles | 50 obesos 30 controles | Ob, FP 10.5 ± 0.7 Ob, No FP 10.7 ± 0.7 | Ob, FP 13 (44.8) Ob, No FP 10 (47.6) | Ob, FP 26.9 ± 7.5 Ob, No FP 23.9 ± 5.5 | FP, Obesos 29 (58) No FP, Obesos 21 (42) | US abdominal | Aumento de ecogenicidad pancreática respecto a la renal | 8 |
| Kul et al (47) | 2018 Turquía Transversal | 103 | FP 52 ± 10 No FP 49 ± 8 | FP 33 (60) No FP 32 (66) | FP 33.1 ± 5.3 No FP 31.4 ± 4.5 | 54 (52.4) 49 (47.6) | US abdominal | Aumento de ecogenicidad pancreática respecto a la renal | 6 |
| Hung et al (39) | 2018 Taiwan Transversal | 32346 | FP 57.5 ± 11.9 No FP 48.7 ± 12.8 | 15471 (48) | FP 24.3 ± 2.9 | 2720 (8.4) 29626 (91.6) | US abdominal | Aumento de ecogenicidad pancreática respecto a hepática | 8 |
| Sotoudehmanesh et al (15) | 2019 Irán Transversal | 228 | FP 58.60 ± 15.53 No FP 55.90 ± 15.31 | FP 27 (45.8) No FP 88 (52.1) | FP 25.3 ± 4.01 No FP 25.8 ± 4.66 | 59 (25.9) 169 (74.1) | EUS | Hiperecogenicidad pancreática comparada con el bazo | 7 |
| Fujii et al (17) | 2019 Japón Cohortes | 9933 | FP 52.1 ± 9.26 No FP 46.62 ± 47.45 | FP 65 (29.14) No FP 4812 (49.55) | FP 24.29 ± 3.18 No FP 22.23 ± 3.03 | 223 (2.24) 9710 (97.76) | US abdominal | Mayor ecogenicidad pancreática que en lóbulo izquierdo hepático | 8 |
| Yamazaki et al (23) | 2020 Japón Cohortes | 1478 | 52 (RIQ: 43, 58) | 478 (32.3) | 22.5 (20.8, 23.7) | 496 (33.5) 982 (66.4) | TC | Baja atenuación pancreática en HU | 9 |

| Tabla 2. Resumen de los estudios que evaluaron función endocrina del páncreas y esteatosis pancreática | | | | | | | | | |
|--|------|---------------|---------------------------------|---------|----------------------------------|-----------|--------------------|---|-----|
| Estudio | Año | País | Diseño | Sujetos | Casos (DM/prediabetes) | Controles | Método diagnóstico | Resultados (asociación con esteatosis pancreática) | NOS |
| Tushuizen et al (33) | 2007 | Holanda | Casos y controles | 36 | 12/0 | 24 | RM | Asociación con parámetros disfunción célula beta (P < 0.05) | 6 |
| Lee et al (10) | 2009 | Corea del Sur | Transversal | 293 | NR | 0 | US abdominal | Relación con resistencia insulínica (r = 0.25, P < 0.001) | 6 |
| Heni et al (69) | 2010 | Alemania | Transversal | 51 | 23 | 0 | RM | Correlación negativa con secreción insulínica en individuos con IOT (P < 0.03) | 6 |
| Choi et al (16) | 2010 | Corea del Sur | Cohortes | 284 | 46/0 | 0 | EUS | No asociación independiente | 6 |
| Sepe et al (12) | 2011 | EEUU | Cohortes | 230 | 57/NR | 0 | US abdominal | No asociación | 6 |
| van der Zijl et al (52) | 2011 | Holanda | Transversal | 64 | 0/48 | 0 | RM | No relación independiente con función célula beta | 8 |
| Maggio et al (66) | 2012 | Suiza | Cohortes | 49 | 0 | 0 | RM | Relación PFF con menor secreción de insulina en adolescentes obesos (P < 0.05) | 6 |
| Szczepaniak et al (14) | 2012 | EEUU | Transversal | 100 | 0 | 0 | RM | Correlación con secreción insulínica en afroamericanos > caucásicos > hispanos | 9 |
| Ou et al (9) | 2013 | Taiwan | Transversal | 7464 | 438/1225 | 0 | US abdominal | Relación independiente con DM OR = 1379 (1047-1816) y prediabetes OR = 1222 (1002-1491) | 9 |
| Wu et al (48) | 2013 | Taiwan | Casos y controles retrospectivo | 557 | 129 | 0 | US abdominal | Mayor glucemia en ayunas en FP (P < 0.01) | 7 |
| Lim et al (58) | 2014 | Corea del Sur | Casos y controles | 206 | 156/0 | 50 | TC | Relación con DM y progresión (P < 0.01) | 6 |
| Ma et al (59) | 2014 | China | Casos y controles | 34 | 24/0 | 10 | RM | Mayor en DM (P < 0.05) | 6 |
| Wang et al (11) | 2014 | Taiwan | Transversal | 8097 | FP 12.6% DMT2 No FP 5.2% DMT2 | 0 | US abdominal | Asociación independiente (P < 0.001) | 7 |
| Wong et al (32) | 2014 | China | Transversal | 685 | 33/NR | 0 | RM | No asociación independiente | 7 |

| | | | | | | | | | |
|---------------------|------|---------------|-------------------|------|--------|-----|-----------------|--|---|
| Cohen et al (63) | 2014 | Canadá | Transversal | 50 | 0 | 0 | RM | Correlación con sensibilidad a insulina $r = -0.48$, secreción insulina $r = 0.41$ y función célula beta $r = -0.39$ ($P < 0.01$) | 7 |
| Kim et al (22) | 2014 | Corea del Sur | Transversal | 62 | 18/11 | 0 | TC e histología | Correlación con alteración metabolismo glucosa ($P = 0.03$) | 7 |
| Kim et al (44) | 2014 | Corea del Sur | Transversal | 198 | 198/0 | 0 | TC | Asociación con aterosclerosis en diabéticos ($P < 0.05$) | 8 |
| Macauley et al (60) | 2015 | UK | Casos y controles | 55 | 41/0 | 14 | RM | Mayor en DM ($P = 0.02$) | 6 |
| Begovatz et al (51) | 2015 | Alemania | Casos y controles | 56 | 14/14 | 28 | RM | No relación | 6 |
| Lesmana et al (49) | 2015 | Indonesia | Transversal | 901 | 62/NR | 0 | US abdominal | OR = 1953 (1164-3280). No asociación independiente | 7 |
| Pacifico et al (53) | 2015 | Italia | Cohortes | 158 | 0/18 | 0 | RM | No asociación independiente | 7 |
| Kuhn et al (54) | 2015 | Alemania | Cohortes | 1367 | 70/431 | 0 | RM | No correlación | 8 |
| Uygun et al (8) | 2015 | Turquía | Casos y controles | 119 | 012/42 | 35 | US abdominal | Correlación DM, prediabetes y NASH con FP | 5 |
| Yamazaki et al (55) | 2016 | Japón | Cohortes | 813 | 62/0 | 0 | TC | No asociación independiente | 8 |
| Zhou et al (20) | 2016 | China | Transversal | 1190 | 228 | 0 | US abdominal | Correlación diabetes ($P < 0.05$) | 6 |
| Heber et al (56) | 2017 | Noruega | Casos y controles | 385 | 53/95 | 237 | RM | Diferencias significativas pero no tras ajuste | 7 |
| Yamazaki et al (70) | 2018 | Japón | Cohortes | 198 | 150/48 | 0 | TC | Correlación prediabetes y desarrollo esteatosis pancreática ($P = 0.001$) | 8 |
| Kim et al (64) | 2018 | Corea del Sur | Transversal | 135 | 0 | 0 | US abdominal | Correlación con resistencia a insulina ($P < 0.0001$) | 7 |
| Staaf et al (57) | 2017 | Suecia | Transversal | 116 | 0 | 0 | RM | No correlación | 7 |
| Wang et al (19) | 2018 | China | Transversal | 1228 | 10/0 | 0 | US abdominal | Mayor glucosa en ayunas ($P < 0.001$). No asociación independiente | 7 |
| Weng et al (18) | 2018 | China | Transversal | 4419 | 517/NR | 0 | US abdominal | OR = 3.662 (2700-4983) | 8 |

| | | | | | | | | | |
|----------------------|------|---------------|-------------------|------|----------|-----|--------------|---|---|
| Hung et al (39) | 2018 | Taiwan | Transversal | 8856 | 449/1217 | 0 | US abdominal | Progresión glicémica OR = 1.54 (1.23-1.92) Incidencia DMT2 OR = 1.49 (1.05-2.11) | 8 |
| Jeong et al (72) | 2018 | Corea del Sur | Transversal | 186 | 186/0 | 0 | TC | Correlación con retinopatía diabética | 7 |
| Popp et al (50) | 2018 | Alemania | Casos y controles | 97 | 0/19 | 37 | RM | No correlación | 8 |
| Komada et al (38) | 2018 | Japón | Transversal | 30 | 0 | 0 | RM | Correlación con HOMA-IR | 8 |
| Miyake et al (24) | 2018 | Hungría | Transversal | 109 | 16/0 | 0 | TC | Correlación con disfunción endocrina (P < 0.0001) | 8 |
| Elhady et al (41) | 2019 | Egipto | Casos y controles | 80 | 0 | 30 | US abdominal | Resistencia a insulina OR = 7.85 (2.20-28.05) | 8 |
| Nadarajah et al (61) | 2020 | EEUU | Casos y controles | 276 | 45/81 | 150 | RM | Mayor en diabetes y prediabetes | 7 |
| Jaghutriz et al (67) | 2019 | Alemania | Transversal | 361 | 0/152 | 0 | RM | Correlación con glucosa en ayuno (P = 0.05) | 7 |
| Tirkes et al (71) | 2019 | EEUU | Transversal | 118 | 16/0 | 0 | RM | 23 (21-25) vs 15 (14-17) (P = 0.03) | 7 |
| Lu et al (62) | 2019 | China | Casos y controles | 113 | 78/0 | 35 | RM 3p-Dixon | Relación con disfunción célula beta y resistencia a insulina en diabéticos (P < 0.05) | 7 |
| Ishibashi et al (68) | 2020 | Japón | Transversal | 56 | 56/0 | 0 | TC | Menor secreción de insulina tras estimulación con glucagón (P < 0.05) | 7 |
| Fukase et al (65) | 2020 | Japón | Transversal | 132 | 132/0 | 0 | TC | Correlación con CPR index e inversa con sensibilidad a insulina | 8 |
| Yamazaki et al (23) | 2020 | Japón | Cohortes | 1478 | 61/0 | 0 | TC | OR = 1.32 (1.06-1.63) | 9 |

| Estudio | Año | País | Diseño | Participantes | Esteatosis pancreática | Criterios/método diagnóstico | Resultados función exocrina | Criterios | NOS |
|--------------------|------|----------|-------------------|---------------|---|--|---|---|-----|
| Gullo et al (76) | 2006 | Italia | Casos y controles | 34 | 0 | RM | Hiperenzimemia 24 | Determinación de amilasa y lipasa | 5 |
| Terzin et al (75) | 2014 | Hungría | Transversal | 101 | 35 | US abdominal | Disfunción 17 | Cuantificación de elastasa fecal | 6 |
| Tahtaci et al (73) | 2018 | Turquía | Casos y controles | 56 | 31 | RM | Disfunción 35.5% en FP 12% en No FP | Cuantificación de elastasa fecal (ELISA) | 7 |
| Miyake et al (24) | 2018 | Japón | Transversal | 109 | Valor medio páncreas (HU): 44.8 ± 9.6 P/S ratio: 0.87 ± 0.14 | Atenuación páncreas y P/S ratio por TC | Disfunción 56.9% | BT-PABA test: excreción urinaria de PABA < 70% | 8 |
| Kromrey et al (74) | 2019 | Alemania | Transversal | 1458 | FE > 200 7.3 ± 2.6 FE < 200 9.4 ± 5.0 | %PDFF por RM | Disfunción (FE<200) 139 | Cuantificación de elastasa fecal en µg/g mediante ELISA | 7 |

| Estudio | Año | País | Diseño | Participantes | Esteatosis pancreática | Criterios/método diagnóstico | Resultados pancreatitis crónica | Criterios | NOS |
|-------------------|------|-------|-------------|---------------|--|--|---|--|-----|
| Sepe et al (12) | 2011 | EEUU | Cohortes | 230 | 64 | EUS | FP: 6/64 No FP: 13/166 | Historia clínica | 6 |
| Tirkas et al (71) | 2019 | EEUU | Transversal | 118 | No PC: 15 (14-17) PC: 23 (21-51) | % medio de fracción grasa pancreática por RM | Mild = 21 Moderate = 27 Severe = 10 | Historia clínica y MRCP según clasificación Cambridge | 7 |
| Fujii et al (17) | 2019 | Japón | Cohortes | 9933 | No PC: 211 (94.6) PC: 12 (5.3) | US abdominal | 92 | US. Pancreatitis crónica definida o probable según Japanese Pancreatic Society | 8 |

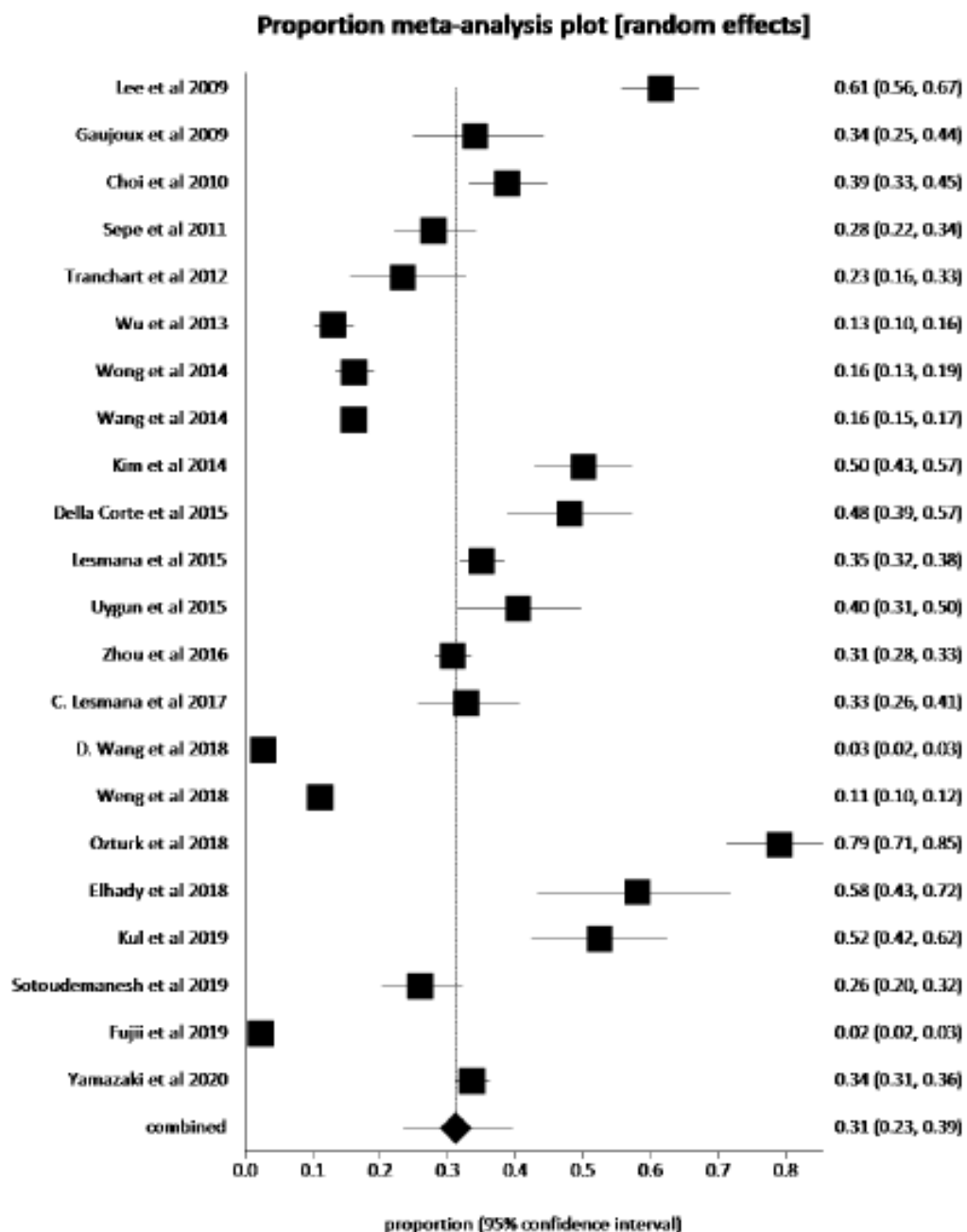
| Estudio | Año | País | Diseño | Participantes | Esteatosis pancreática | Criterios/método diagnóstico | Resultados pancreatitis aguda | Criterios | NOS |
|------------------|------|---------------|-------------|---------------|---|--|--------------------------------------|---|-----|
| Sepe et al (12) | 2011 | EEUU | Cohortes | 230 | 64 | EUS | FP: 17/64 No FP: 32/166 | NR | 6 |
| Singh et al (77) | 2019 | Nueva Zelanda | Transversal | 112 | AP, DMT2 10.2 ± 1.2 AP, No DMT2 9.2 ± 1.7 Sanos 7.9 ± 1.9 | RM | 84 | Según guías internacionales | 8 |
| Xie et al (29) | 2019 | China | Transversal | 246 | Leve 42.2 ± 6.4 Moderada 36.8 ± 11.5 Severa 24.5 ± 3.2 | Según atenuación pancreática (HU) y radio páncreas/bazo en imagen TC | 164 leve 45 moderada 37 severa | Leve, moderada o severa según Clasificación de Atlanta Revisada | 7 |

| Estudio | Año | País | Diseño | Participantes | Esteatosis pancreática | Criterios/método diagnóstico | Resultados lesiones malignas | NOS |
|--------------------|------|-----------|-------------------|---------------|--|------------------------------|------------------------------------|-----|
| Mathur et al (82) | 2009 | EEUU | Casos y controles | 40 | N- 21.4 ± 4.8 N+ 46.6 ± 8.7 | Examen histológico | PDAC N-: 20 N+: 20 | 7 |
| Sepe et al (12) | 2011 | EEUU | Cohortes | 230 | 64 | EUS | FP: 7/64 No FP: 25/166 | 6 |
| Mathur et al (25) | 2011 | EEUU | Transversal | 42 | Atenuación N0 > N1 P = 0.01 | Atenuación en TC | PDAC | 7 |
| Hori et al (80) | 2014 | Japón | Casos y controles | 187 | 26% casos 15% controles | Examen histológico | PDAC 102 | 7 |
| Tomita et al (79) | 2014 | Japón | Casos y controles | 174 | 72% casos 44% controles | Examen histológico | PDAC 76 | 6 |
| Rebours et al (78) | 2015 | Francia | Transversal | 110 | Algún grado de infiltración: 51% | Examen histológico | 65% lesiones precancerosas (PanIN) | 8 |
| Lesmana et al (42) | 2018 | Indonesia | Transversal | 162 | 32.7% | EUS | PDAC 26.5% | 8 |
| Fukuda et al (26) | 2017 | Japón | Casos y controles | 183 | < 0.7 en PDAC, OR = 2.31; P = 0.023 | Atenuación en TC (IP) | PDAC 75 | 7 |

| | | | | | | | | |
|----------------------|------|-------|-------------------|-----|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---|
| Kashiwagi et al (27) | 2018 | Japón | Casos y controles | 781 | P-S y P/S < IPMN (P = 0.001) | Atenuación en TC (P-S y P/S) | Lesiones premalignas (IPMN) en 98 | 7 |
| Fukui et al (81) | 2019 | Japón | Casos y controles | 55 | Cáncer 8.48% Control 1.90% | MRI-PDFF e histología | PDAC 24 | 6 |
| Abe et al (28) | 2020 | Japón | Transversal | 86 | PI < 0.8 en PDAC, P = 0.0001 | Atenuación en TC | PDAC 73.3% | 8 |

Tabla 7. Resumen de los estudios que evaluaron desarrollo de fistula posquirúrgica y esteatosis pancreática

| Estudio | Año | País | Diseño | Participantes | Esteatosis pancreática | Criterios/método diagnóstico | Resultados fistula postquirúrgica | NOS |
|-----------------------|------|---------------|-------------------|---------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|-----|
| Mathur et al (83) | 2007 | EEUU | Casos y controles | 80 | Control 1.9 ± 0.3 POPF 3.5 ± 0.3 | Score según examen histológico | 40 | 7 |
| Rosso et al (84) | 2009 | Francia | Transversal | 111 | > 10% POPF 12/12 > 10% No POPF 46/99 | % grasa examen histológico | 12 (19.8) | 8 |
| Gaujoux et al (45) | 2010 | Francia | Cohortes | 100 | POPF 19/31 No POPF 15/69 | Examen histológico | 31% | 7 |
| Lee et al (21) | 2010 | Corea del Sur | Casos y controles | 40 | Control 23.3 ± 10.6 POPF 35.5 ± 14.7 | Examen histológico y RM | 20 | 7 |
| Tranchart et al (43) | 2012 | Francia | Cohortes | 103 | 24 (23.3) | TC | 38 (37) | 8 |
| Roberts et al (87) | 2013 | UK | Transversal | 155 | HU Páncreas-Porta en POPF 30.5 (19.9-41.1) | TC | 42 | 6 |
| Sato et al (90) | 2017 | Japón | Transversal | 79 | P-S y P/S bajos en POPF 5/6 | TC | 6 (7.6) | 7 |
| Sugimoto et al (85) | 2017 | Japón | Transversal | 145 | P. blando 17.8 ± 13.8 P.duro 22.3 ± 14.4 | Examen histológico | Grado A 20.7% Grado B/C 18.6% | 7 |
| Kambakamba et al (86) | 2019 | Suiza | Casos y controles | 110 | Mayor lipomatosis en POPF (P = 0.062) | TC | 55 | 8 |
| Hong et al (88) | 2019 | Corea del Sur | Transversal | 54 | CTHU menor en POPF P < 0.01 | TC | 15 (27.8) | 7 |
| Xingjun et al (89) | 2019 | China | Transversal | 609 | Mayor en POPF | Examen histológico | 141 (23.2) | 8 |



| Estudio | Proporción | 95% IC | |
|--|------------|----------|----------|
| Lee et al 2009 | 0.614334 | 0.555965 | 0.670367 |
| Gaujoux et al 2009 | 0.34 | 0.248224 | 0.441533 |
| Choi et al 2010 | 0.387324 | 0.330348 | 0.446677 |
| Sepe et al 2011 | 0.278261 | 0.22137 | 0.340967 |
| Tranchart et al 2012 | 0.23301 | 0.155357 | 0.326576 |
| Wu et al 2013 | 0.129264 | 0.102533 | 0.159999 |
| Wong et al 2014 | 0.160584 | 0.13387 | 0.190259 |
| Wang et al 2014 | 0.160183 | 0.152255 | 0.168355 |
| Kim et al 2014 | 0.5 | 0.428291 | 0.571709 |
| Della Corte et al 2015 | 0.479339 | 0.387692 | 0.57202 |
| Lesmana et al 2015 | 0.349612 | 0.318455 | 0.381755 |
| Uygun et al 2015 | 0.403361 | 0.314456 | 0.497195 |
| Zhou et al 2016 | 0.306723 | 0.280607 | 0.333797 |
| C. Lesmana et al 2017 | 0.32716 | 0.255608 | 0.405171 |
| D. Wang et al 2018 | 0.026756 | 0.020273 | 0.034605 |
| Wong et al 2018 | 0.110457 | 0.101361 | 0.120072 |
| Ozturk et al 2018 | 0.789855 | 0.712341 | 0.854517 |
| Elhady et al 2018 | 0.58 | 0.43206 | 0.718118 |
| Kul et al 2019 | 0.524272 | 0.423513 | 0.623599 |
| Sotoudemanesh et al 2019 | 0.258772 | 0.203206 | 0.320728 |
| Fujii et al 2019 | 0.02245 | 0.019627 | 0.025558 |
| Yamazaki et al 2020 | 0.335589 | 0.311524 | 0.360309 |
| Random effects (DerSimonian-Laird) | | | |
| Pooled proportion = 0.311215 (95% CI = 0.233481 to 0.394717) | | | |

Figura 2. Meta-análisis de la prevalencia