



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**ETIOLOGÍA Y TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA CIRROSIS
HEPÁTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN DE 2004 A 2018**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA
DR. ALEX MANUEL GONZÁLEZ CHAGOLLA

TUTOR DE TESIS
DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ETIOLOGÍA Y TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA CIRROSIS
HEPÁTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN DE 2004 A 2018**



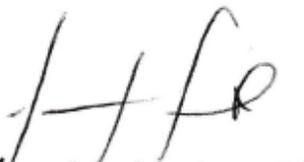
Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



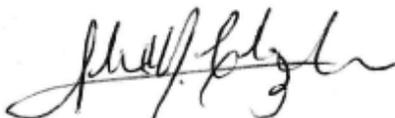
Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Jefe del Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ



Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Profesor titular del curso de Gastroenterología del INCMNSZ



Dr. Ignacio García Juárez
Médico adscrito al departamento de Gastroenterología del INCMNSZ
Tutor de tesis



Dr. Alex Manuel González Chagolla
Residente de tercer año de Gastroenterología del INCMNSZ

ÍNDICE

1.	Resumen.....	4
2.	Marco teórico.....	5
3.	Planteamiento del problema.....	6
4.	Justificación.....	6
5.	Objetivo.....	7
6.	Pacientes y métodos.....	7
7.	Resultados.....	8
8.	Discusión.....	12
9.	Conclusión.....	13
10.	Referencias.....	14

RESUMEN

Introducción: La cirrosis hepática es una de las principales causas de muerte en México. Existe poca información acerca de la situación epidemiológica de la enfermedad y sus causas. Aunado a la epidemia de obesidad y diabetes se piensa que existe una transición hacia mayor número de casos de enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Objetivo: Determinar las principales causas de cirrosis hepática, la mortalidad y la transición epidemiológica que presenta la enfermedad en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de los años 2004 a 2018.

Material y métodos: Estudio retrospectivo analizando expedientes otorgados por el archivo clínico de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de enero de 2004 a diciembre de 2018 con diagnóstico de cirrosis hepática. Se capturó información respecto a la etiología documentada en el expediente, tiempo de seguimiento, desarrollo de hepatocarcinoma y estado actual del paciente.

Resultados: Fueron analizados un total 2838 expedientes de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática. La media de seguimiento fue de 6.7 años. Las principales causas de atención fueron por VHC (35%), enfermedades autoinmunes como grupo (HAI, CBP, CEP) en 17%, alcohol (15%), criptogénica (14%) y EHGNA (11%). Existió un incremento de nuevos casos atendidos 2.5 veces más de 2005 a 2018 que fue más marcado para EHGNA, seguido de etiología por VHC y alcohol. Un 18% de los pacientes desarrollaron hepatocarcinoma. La mortalidad incremento en el periodo de tiempo estudiado en un 119% principalmente debido a etiologías por VHC, alcohol y EHGNA.

Conclusión: En el periodo de 2004 a 2018 existió un incremento en la detección de nuevos casos de cirrosis. Las principales etiologías de la enfermedad encontradas en nuestro centro fueron la infección por VHC seguido de causas por alcohol, enfermedades autoinmunes como grupo, alcohol criptogénica y EHGNA. Existe un incremento marcado de nuevos casos de EHGNA y en menor proporción de VHC y alcohol con una mortalidad que va incrementándose continuamente de igual manera.

MARCO TEORICO

La cirrosis hepática es una enfermedad terminal de hígado caracterizada por el desarrollo de una fibrosis extensa que reemplaza el parénquima normal del hígado y origina pérdida de la función del órgano. El desarreglo en la arquitectura existente induce al desarrollo de una distorsión vascular intrahepática e hipertensión portal que se manifiesta en complicaciones mayores tales como ascitis, sangrado de tubo digestivo variceal, ictericia y encefalopatía hepática¹. La mayoría de los pacientes con cirrosis son asintomáticos y compensados pero corren el riesgo de descompensación (5-7% por año o 58% durante 10 años) a un ritmo acorde con la naturaleza y actividad de la enfermedad subyacente. A su vez, el impacto de la cirrosis está relacionado con su etapa. Mientras que los pacientes con cirrosis compensada tienen un riesgo anual de muerte bajo (<5%), después de desarrollar complicaciones como ascitis o hemorragia varicosa, el riesgo anual de muerte aumenta al 20% y 57%, respectivamente².

Las etiologías del padecimiento mayormente reconocidas, se relacionan con el consumo excesivo de alcohol, las infecciones crónicas por los virus de hepatitis C y B, y más recientemente identificada, aunado a la epidemia de obesidad secundario a los cambios en el estilo de vida, la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). Menos común se encuentran otras etiologías como enfermedades autoinmunes dentro de las que se incluyen a la hepatitis autoinmune (HAI), colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP), enfermedades metabólicas como la hemocromatosis y deficiencia de alfa 1 antitripsina, la cirrosis biliar secundaria mayormente debida a lesiones iatrogénicas de la vía biliar, cirrosis cardiaca entre otras³.

Se le considera a la cirrosis hepática como un problema mayor de salud pública a nivel global. Se estima que mundialmente existen en la actualidad unos 844 millones de personas con hepatopatía crónica con una tasa de prevalencia mundial del 4,5% al 9%, causando aproximadamente 633,000 casos de cirrosis hepática por año³. Para el año 2010, se atribuyeron un total de un millón de muertes a esta patología correspondiendo al 2% del total de causas⁵.

En las últimas décadas la cirrosis hepática se ha ubicado como una de las principales causas de muerte en México. De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) para el año 2015 las enfermedades del hígado representaron la tercera causa de fallecimiento en nuestro país y más aún, la segunda casusa de muerte en hombres de 30 a 59 años⁶. Existen pocos informes que hablen acerca de las etiologías de esta enfermedad, en ellos se ha encontrado como principales causas a la infección por VHC y al alcohol como los principales factores y más recientemente a la EHGNA como nuevo protagonista de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México se dispone de información muy limitada con respecto a la situación epidemiológica actual y las causas del padecimiento. No existe información que evalúe la transición epidemiológica que ha sufrido la enfermedad.

Comprender la epidemiología de la cirrosis hepática en la población general es el primer paso hacia el desarrollo de intervenciones para disminuir la carga de esta enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

La trascendencia social y de salud de estas observaciones requiere una nueva evaluación de esta patología teniendo como punto central del análisis su comportamiento epidemiológico.

A través de este estudio se pretende esclarecer las causas dan origen a uno de los principales motivos de muerte en nuestro país, una enfermedad con alta prevalencia y que conlleva un impacto económico importante para el sistema de salud.

Al evaluar los casos de pacientes atendidos en un grande centro de referencia en la Ciudad de México se espera reportar una muestra de pacientes considerable que ejemplifiquen la epidemiología real en nuestro medio.

OBJETIVO

Determinar las principales causas de cirrosis hepática, la mortalidad y la transición epidemiológica que presenta la enfermedad en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de los años 2004 a 2018.

PACIENTES Y METODOS

Estudio de tipo retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cirrosis hepática atendidos del 01 de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2018 registrados en la base de datos del archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se excluyeron los casos que tras ser analizados no cumplan con la definición de cirrosis hepática. El diagnóstico de cirrosis se estableció en base a diferentes características: por histopatología, radiología (cambios morfológicos o hallazgos consistentes con cirrosis o hipertensión portal en un ultrasonido o tomografía abdominal) o complicaciones clínicas (ascitis, encefalopatía hepática o sangrado variceal). Los diagnósticos etiológicos se tomaron de acuerdo al diagnóstico establecido en el expediente clínico. Los casos de EHGNA se definieron por histopatología o esteatosis hepática demostrada por ultrasonido de aquellos casos de etiología criptogénica. Se capturó información acerca del desarrollo o no de hepatocarcinoma cuando el diagnóstico se realizó por histopatología o imagen (USG, TC o IRM). De igual manera se determinó el estado actual del paciente, en su caso el motivo de fallecimiento.

Para el análisis estadístico las variables continuas con una distribución normal se expresan como medias con su desviación estándar. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes. Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS versión 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

En el año 2018 se atendieron 865 pacientes con cirrosis hepática. De ellos, 437 tuvieron como causa VHC (50.5%), 166 por alcohol (19%) seguido de enfermedades autoinmunes como grupo (11%), EHGNA (9.3%) y criptogénica (5.5%). Otras causas tuvieron una frecuencia <2%. Tabla 1.

	Total de pacientes 865	Alcohol 166	VHC 437	VHB 22	EHG-NA 81	Cripto-genica 48	HAI 38
Porcentaje de pacientes	100%	19%	50.5%	2.5%	9.3%	5.5%	4.3%
Edad, media (DE)	60.1 (18.1)	61.75 (13.1)	62.0 (20.1)	58.47 (12.9)	65.0 (17.0)	62.4 (16.4)	53.3 (14.2)
Hombres	338 (39%)	128 (77%)	140 (32%)	13 (59%)	35 (43%)	25 (52%)	7 (18%)
Mujeres	527 (61%)	38 (23%)	297 (68%)	9 (41%)	46 (57%)	23 (48%)	31 (82%)
		CBP 35	CEP 10	HAI + CBP 6	CBS 14	HMC 4	Otras 14
Porcentaje de pacientes		4.0%	1.1%	0.60%	1.60%	0.4%	1.60%
Edad, media (DE)		58.0 (13.1)	53.2 (14.4)	51.8 (13.6)	52.2 (13.1)	56 (12)	39.31 (15.5)
Hombres		4 (12%)	6 (60%)	1 (17%)	2 (14%)	4 (100%)	7 (50%)
Mujeres		31 (88%)	4 (40%)	5 (83%)	12 (86%)	0	7 (50%)

Tabla 1. Características de pacientes con cirrosis en 2018. VHC= Virus de Hepatitis C; VHB= Virus de Hepatitis B; EHGNA=Enfermedad por Hígado Graso no Alcohólico; HAI= Hepatitis Autoinmune; CBP= Colangitis Biliar Primaria; CEP= Colangitis Esclerosante Primaria; HMC=Hemocromatosis.

Del total de pacientes con cirrosis atendidos en 2018, el sexo femenino correspondió a 61% de los casos. Predominaron en las mujeres etiologías como VHC (68%), EHGNA (57%), HAI (82%), CBP (88%) y cirrosis biliar secundaria (86%) mientras que en hombres fueron más frecuentes los casos debido a alcohol (77%), VHB (59%), CEP (60%) y hemocromatosis (100%).

Entre los años 2014 a 2018 se encontró que fueron atendidos un total de 2838 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática. La media de seguimiento por cualquier causa fue de 6.7 años. Las principales causas de atención fueron por VHC (35%), enfermedades autoinmunes como grupo (HAI, CBP, CEP) en 17%, alcohol (15%), criptogénica (14%) y EHGNA (11%). Figura 1.

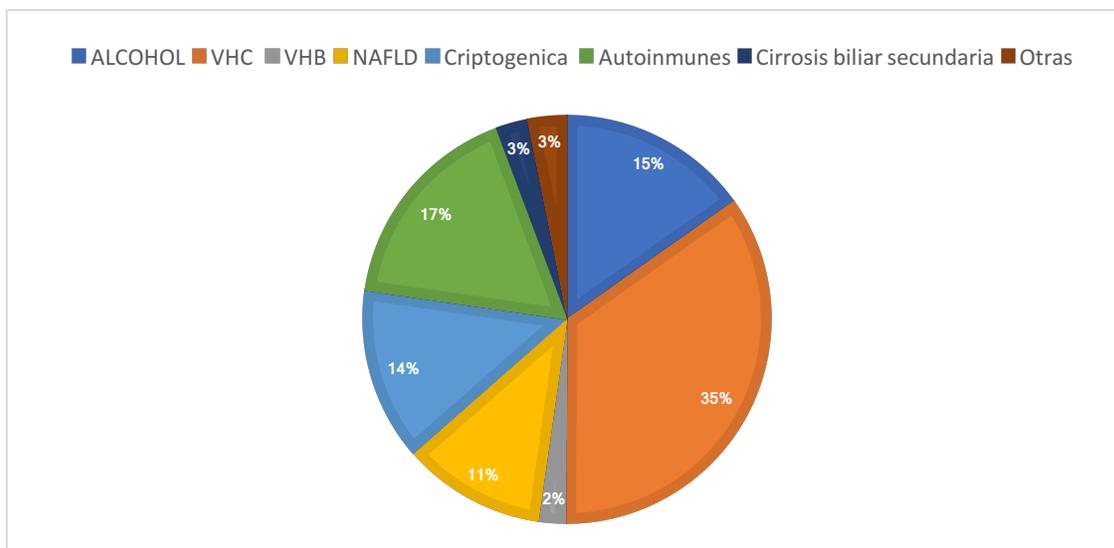


Figura 1. Causas de cirrosis hepática atendidas, 2004-2008.

Dentro del grupo de cirrosis por causa autoinmune (429 pacientes), existió un número similar de casos atendidos para HAI y CBP con 37% de los casos cada uno, con una sobreposición de estas dos enfermedades en 16%, mientras que CEP estuvo presente en 10% de los casos. Se encontró una sobreposición de HAI con CEP en 8 casos (1.8%) y de CBP con CEP en 2 (0.4%) Figura 2.

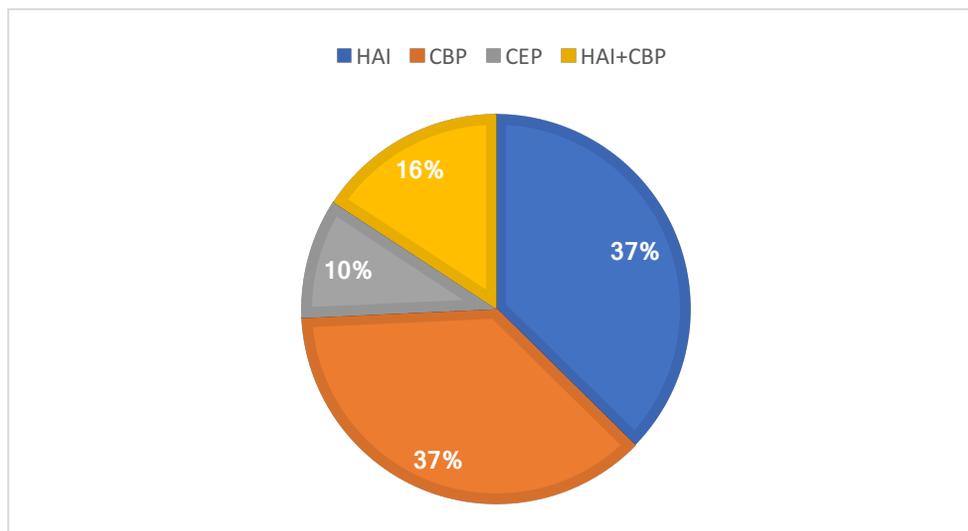


Figura 2. Porcentajes de cirrosis por causas autoinmunes como grupo.

El número de nuevos casos atendidos presentó un crecimiento constante, de 104 pacientes atendidos en 2004 a 264 en 2018 lo que representa un incremento del 250% (Figura 2). La atención por cirrosis debido a EHGNA incrementó en este lapso de tiempo 740%, por alcohol 75% y VHC en un 74%. La atención de nuevos casos de cirrosis por enfermedades autoinmunes se mantuvo una tendencia constante en el tiempo.

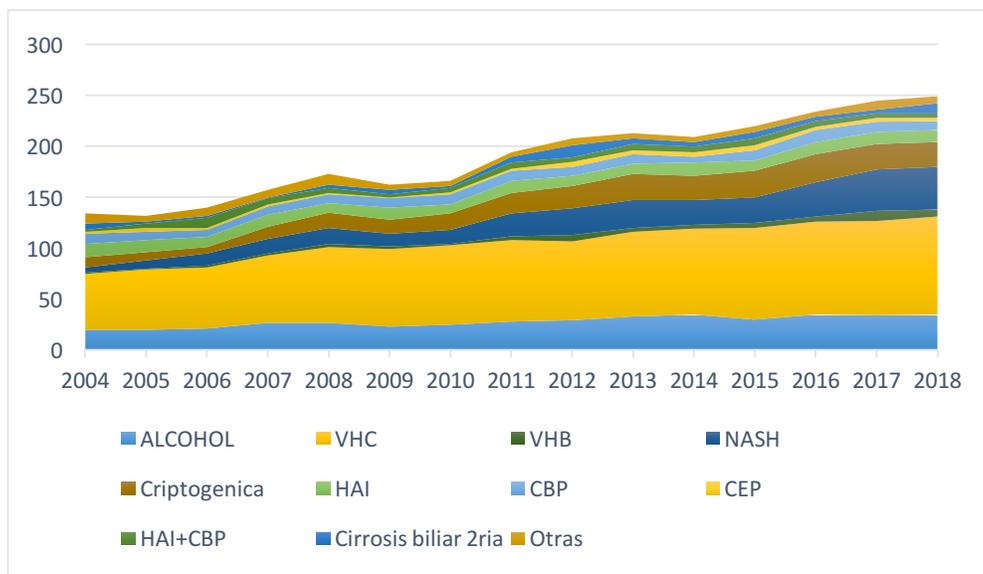


Figura 3. Casos de pacientes nuevos atendidos por año.

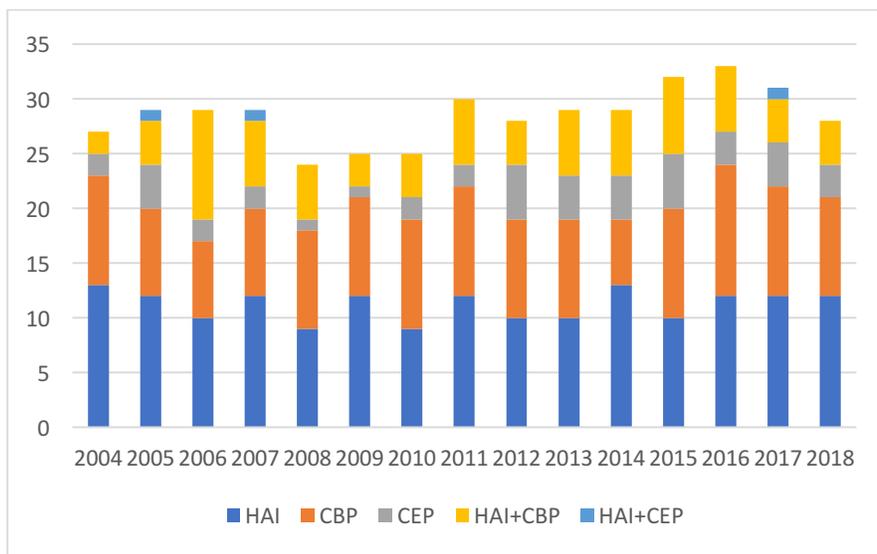


Figura 4. Nuevos casos de cirrosis por etiología autoinmune por año

Se diagnosticaron en total 508 casos de hepatocarcinoma (18%). Los escenarios con mayor frecuencia de aparición de la malignidad fueron VHB (33%) y VHC (27%).

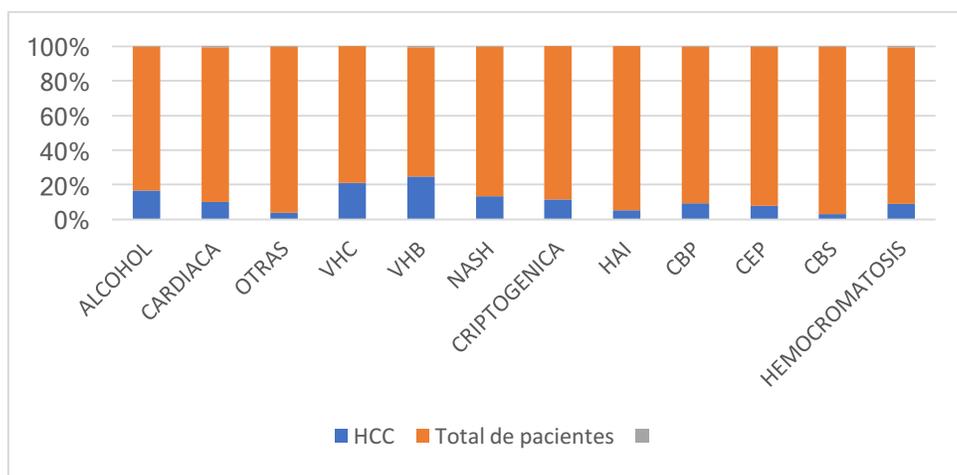


Figura 6. Casos de hepatocarcinoma por etiología.

Se logró capturar información respecto al estado de vida de los pacientes en 1800 casos, de los cuales fallecieron 978 (54%) en el lapso de tiempo estudiado. El número de muertes incrementó progresivamente desde 42 casos en 2004 a 92 en 2018 (incremento de 119%). Este incremento en muertes se debió a un incremento en la mortalidad en pacientes con VHC (desde 20 a 36 pacientes, 80% de incremento), EHGNA (de 3 a 18 casos, 500% de incremento) y alcohol (de 8 a 18 casos, 125% de incremento). De los motivos de fallecimiento las complicaciones por cirrosis estuvieron presentes en 81%, por complicaciones cardiovasculares en 11%, mientras cáncer no hepático en 8 casos (1%).

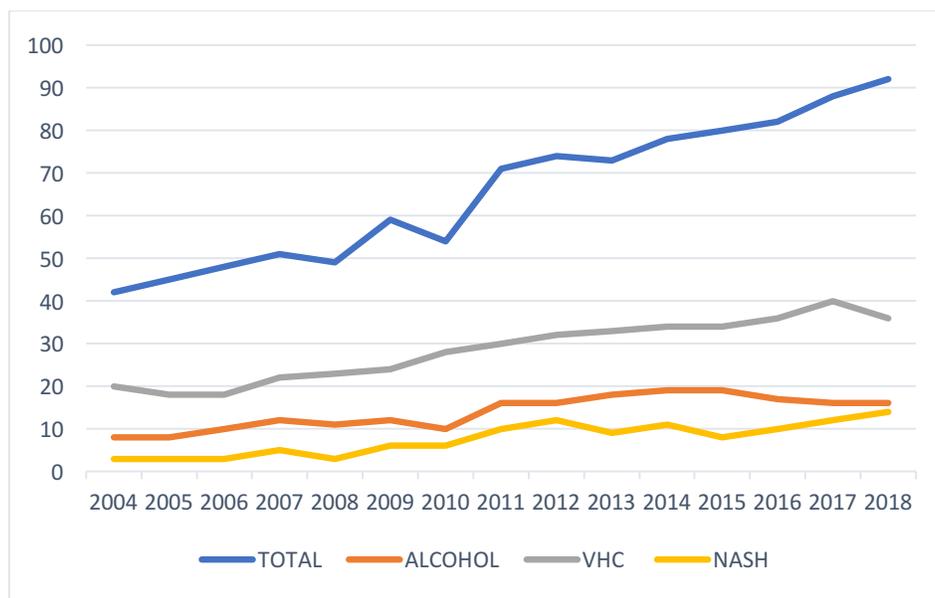


Figura 5. Mortalidad en pacientes con cirrosis.

DISCUSIÓN

A pesar de que la cirrosis hepática es una de las enfermedades que originan mayor mortalidad en nuestro país, se dispone de poca información respecto a la situación epidemiológica actual y cambios en las etiologías de la enfermedad. Países de primer mundo cuentan con sistemas de salud que implementan gigantescas bases de datos donde se dispone de información ordenada de sus pacientes y permiten realizar análisis epidemiológicos de mejor manera.

La prevalencia real de la cirrosis hepática en el mundo es difícil de determinar ya que los pacientes asintomáticos y bien compensados pueden pasar años sin diagnosticarse. Sin embargo, en estudios basados en grandes bases de datos en países como Estados Unidos y Francia se han estimado prevalencias recientes de cirrosis hepática en población general de 0.27 y 0.3% respectivamente⁷.

En cohortes como la de Veteranos de población norteamericana que cuenta con información de más de 5 millones de personas, se observan incrementos en la prevalencia de cirrosis que casi doblaron su número de 2001 a 2013 principalmente llevado a cabo por las etiologías de VHC y EHGNA⁸.

Observamos en nuestro estudio que año con año existe un incremento en el número de pacientes atendido con diagnóstico de cirrosis hepática que incremento en un 250% de 2004 a 2018, situación que probablemente vaya de la mano con un incremento en la prevalencia de esta enfermedad.

En México, Méndez-Sánchez y colaboradores reportaron en 2004 a través de un estudio transversal realizado en 8 hospitales de diferentes áreas del país donde incluyeron 1486 a la etiología por alcohol (39.5%) y el VHC (36.6%) como las principales causas de cirrosis en México⁹. El mismo autor en un estudio reciente que utilizó el mismo diseño nuevamente en 8 hospitales del país y que incluyó 1210 pacientes encontró como causas más frecuentes nuevamente al VHC (36.2%), alcohol (31.2%) y ahora a la EHGNA (23.2%), enfermedad que incrementó en un 100 % respecto a su informe previo, notando así pues, un cambio en la epidemiología de la enfermedad¹⁰.

En nuestro estudio de un solo centro, aunque utilizando un diseño diferente incluyendo de tal manera una mayor cantidad de pacientes evaluados en un lapso de 15 años, encontramos que la atención por cirrosis debido a EHGNA fue la causa que presentó el incremento más notorio en este lapso de tiempo con un aumento del 740%, otras etiologías lo hicieron en menor proporción, alcohol en un 75% y VHC en un 74%, mientras que la atención de nuevos casos de cirrosis por enfermedades autoinmunes se mantuvo una tendencia constante en el tiempo.

Es de llamar la atención el impresionante incremento en la atención de nuevos casos por EHGNA. En México se estima una de las prevalencias más altas de

EHGNA a nivel mundial en la actualidad con 34% de la población afectada¹¹, no es difícil de entender el tamaño del problema teniendo en cuenta que nuestro país es de los primeros a nivel global con el mayor número de obesidad y diabetes. Preocupante es que, conociendo la historia natural de la EHGNA, al menos un 20-30% de los pacientes con EHGNA desarrollaran necroinflamación y fibrosis que puede resultar en cirrosis en un 10-20% de estos casos¹². Se predice que la prevalencia de EHGNA continuará aumentando y desempeñará un papel cada vez más importante como indicación para trasplante de hígado¹³, con un aumento proyectado en Estados Unidos del 21% y 63% en la prevalencia de EHGNA y esteatohepatitis, respectivamente de 2015 a 2030. En este mismo período de tiempo, se espera que la prevalencia de cirrosis descompensada relacionada con EHGNA aumente en 180%¹⁴. Los pacientes con cirrosis relacionada con EHGNA presentan desafíos únicos ya que se carece de una cura para la EHGNA como lo ofrecen los antivirales de acción directa para el VHC.

Para otras etiologías como VHC y alcohol encontramos un incremento en la detección de nuevos casos año con año, aunque de menor proporción. Acerca del VHC los aumentos en la cirrosis relacionada con esta etiología pueden explicarse en gran medida por la historia natural de la infección por VHC. Concordante con la media de edad de nuestra población para el año 2018 con cirrosis atribuible a VHC que fue de 62 años, la mayoría de las personas infectadas por el VHC que actualmente viven nacieron entre 1945-1965 y se infectaron como adultos jóvenes entre 1970-1990^{15,16}. A medida que esta cohorte infectada por el VHC envejece y acumula más años de infección crónica, una proporción cada vez mayor progresa de fibrosis hepática a cirrosis, falla hepática y muerte. Se piensa que inevitablemente esta carga comenzará a disminuir en el futuro con la disminución de casos de VHC atribuibles a mejoras en la detección y tratamiento del virus.

En el caso de la cirrosis atribuible al alcohol, posiblemente el incremento de la detección de nuevos casos obedece a un incremento en los patrones de consumo de alcohol en la población, situación que no se ha estudiado hasta la fecha. Otras etiologías entre ellas las autoinmunes muestran una tendencia muy estable con el paso del tiempo. Observamos que la mortalidad de igual manera muestra una tendencia en incremento, con el mayor número de casos atribuibles a VHC seguido de alcohol y EHGNA.

CONCLUSION

En el periodo de 2004 a 2018 existió un incremento en la detección de nuevos casos de cirrosis. Las principales etiologías de la enfermedad encontradas en nuestro centro fueron la infección por VHC seguido de causas por alcohol, enfermedades autoinmunes como grupo, alcohol criptogénica y EHGNA. Existe un incremento marcado de nuevos casos de EHGNA y en menor proporción de VHC y alcohol con una mortalidad que se va incrementando continuamente de igual manera.

REFERENCIAS

1. Tsochatzis E, Bosch E, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749–61
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–31.
3. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74:756.
4. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med* 2014; 12: 159
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, et al: Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012, 380:2095–2128.
6. INEGI. Comunicado de prensa núm. 525/18. Octubre 2018. Disponible en: www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodem/DEFUNCIONES2017.pdf
7. Mellinger JL, Shedden K, Winder GS, et al. The high burden of alcoholic cirrhosis in privately insured persons in the United States. *Hepatology.* 2018;68(3):872–82
8. Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Dominitz JA, Ross D, Ioannou GN, Trends in the burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US Veterans from 2001-2013, *Gastroenterology* (2015)
9. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, Sánchez-Avila F, Poo JL, Guevara González L, Lizardi J, Valdovinos MA, Uribe M, Contreras AM, Tirado P, Aguirre J, Rivera-Benítez C, Santiago-Santiago R, Bosques-Padilla F, Muñoz L, Guerrero A, Ramos M, Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam J; Grupo de Estudio, Asociación Mexicana de Hepatología. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; 3: 30-33
10. Nahum Méndez-Sánchez, Felipe Zamarripa-Dorsey, Arturo Panduro, Emma Purón-González, Edgar Ulises Coronado-Alejandro, Carlos Alejandro Cortez-Hernández, Fátima Higuera de la Tijera, José Luis Pérez-Hernández, Eira Cerda-Reyes, Heriberto Rodríguez-Hernández, Vania César Cruz-Ramón, Oscar Lenin Ramírez-Pérez, Nancy Edith Aguilar-Olivos, Olga Fabiola Rodríguez-Martínez, Samantha Cabrera-Palma, Guillermo Cabrera-Álvarez. Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similarities and differences with other world regions. . *J Clin Cases.* 2018 Dec 6;6(15):922-930.

11. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016 May;20(2):205-14
12. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
13. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123–33.
14. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology.* 2018;67(5):1726–36
15. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012;61:1-32.
16. Rein DB, Smith BD, Wittenborn JS, et al. The cost-effectiveness of birth-cohort screening for hepatitis C antibody in U.S. primary care settings. *Ann Intern Med* 2012;156:263-70.