

Universidad del Sureste.

Campus Tuxtla Gutiérrez.

Iris Rubí Vázquez Ramírez.

Lic. En medicina humana.

Segundo semestre.

Hepatitis viral y cirrosis.

Fisiopatología I.

Dr. Eduardo Zebadua.

Lunes 07 de junio del 2021.

HEPATITIS VIRICA.

La hepatitis vírica es una enfermedad infecciosa del hígado causada por distintos virus y caracterizada por necrosis hepatocelular e inflamación.

Etiología.

En la actualidad se conocen cinco tipos etiológicos de hepatitis vírica causada por hepatótrofos: hepatitis A, hepatitis B, hepatitis D (delta), hepatitis C y hepatitis E. otros virus pueden afectar el hígado y causar en ocasiones manifestaciones de hepatitis, aunque estos agentes afectan primeramente otros órganos.

Hepatitis A.

Pertenece al género Heparnavirus (Hepa-RNA-virus). Carece de envoltura y contiene RNA lineal y un único antígeno (HAAg). No tiene replicación intestinal, sino solo en el citoplasma de los hepatocitos. El RNA codifica una poliproteína de 227 aminoácidos de la que se derivan las cuatro proteínas del nucleocápside y varias proteínas no estructurales.

El virus se excreta por la bilis y está presente en las heces de los pacientes infectados al final del periodo de incubación y los primeros días después de la aparición de los síntomas.

Hepatitis B,

El virus pertenece a una nueva categoría de virus animales, denominada Hepadnavirus, junto al virus de la hepatitis de la marmota, el de la hepatitis de la ardilla terrera y el de la hepatitis del pato Pekin. Se caracteriza por poseer una envoltura lipoproteica y un nucleocápside. En su interior se sitúa una doble cadena helicoidal de ADN de 3,2 kb y un ADN polimerasa. La infección por el VHB determina no solo la producción en el hígado de viriones completos, sino también una gran producción de partículas incompletas constituidas por HBsAg y la liberación a la sangre de un antígeno soluble relacionado con el HBcAg, denominado antígeno e (HBeAg).

El ADN del VHB posee cuatro genes, S, C, P y X, cada uno de los cuales codifica la síntesis de una proteína vírica distinta: HBsAg, HBcAg, ADN-polimerasa y la proteína X, que interviene en el proceso de replicación del virus.

Hepatitis D.

Es un virus defectivo que requiere del VHB para su replicación y expresión. El virion es una partícula esférica recubierta por HBsAg, cuyo interior contiene antígeno δ (HDAg) y una molécula de RNA. Sus características son similares a las de los virus RNA satélites de plantas que no pueden multiplicarse sin ayuda de un virus "cooperador".

Hepatitis C.

Se trata de un virus provisto de una envoltura lipídica y con un genoma RNA de una sola cadena constituido por nucleótidos. El RNA vírico codifica una poliproteína precursora de la que se deriva por fragmentación enzimática tres proteínas estructurales y cinco no estructurales. El virus se clasifica en la familia de los flavivirus.

Hepatitis E.

El virus es esférico con indentaciones en su superficie y esta desprovisto de envoltura. Su genoma está constituido por una cadena simple de ARN. Pertenece a la familia de los Herpeviridae.

Fisiopatología.

Hepatitis A.

El VHA se ingiere y es probable que llegue a la circulación sanguínea a través de la bucofaringe o el revestimiento epitelial de los intestinos para alcanzar su objetivo, las células parenquimatosas del hígado. El virus replica en los hepatocitos y en las células de Kupffer. En estas células se producen virus que después se secretan con la bilis y desde ahí llegará a las heces. El virus se elimina en grandes cantidades con las heces, aproximadamente 10 días antes de que aparezcan los síntomas de ictericia o se pueda detectar anticuerpos.

El VHA se replica lentamente en el hígado sin producir efectos citopáticos manifiestos. A pesar de que el interferón limita la replicación vírica, se necesitan los linfocitos naturales y los linfocitos T citotóxicos para destruir las células infectadas.

La ictericia es el resultado de las lesiones hepáticas, aparece cuando se puede detectar las respuestas inmunitarias celulares y humorales frente al virus. La protección conferida por los anticuerpos frente a una nueva infección dura toda la vida.

Esta patología está relacionada con la inmunopatología y no se trata de una citopatología inducida por el virus. Sin embargo, es incapaz de iniciar una infección crónica y no está relacionada con el cáncer de hígado.

Hepatitis B.

La principal fuente de virus infeccioso es la sangre, aunque el VHB se puede contraer en semen, saliva, leche, secreciones vaginales y mestúrales y líquido amniótico. La forma más eficaz de adquirir el VHB es por inoculación directa del virus en la sangre. Otras vías menos eficaces son el contacto sexual y el parto.

El virus empieza a replicarse en el hígado en el plazo de 3 días desde su adquisición, pero puede que los síntomas no se observan hasta 45 días después o

más, dependiendo de la dosis infectante, la vía de infección y la persona. El virus se replica en los hepatocitos y da lugar a efectos citopáticos mínimos. La infección evoluciona durante un periodo relativamente prolongado sin provocar lesiones hepáticas o síntomas. Durante este tiempo, las copias del genoma del VHB se integran en la cromatina del hepatocito y permanecen latentes.

La inmunidad celular y la inflamación son responsables de la aparición de los síntomas y la resolución eficaz de la infección por el VHB tras la destrucción de los hepatocitos infectados. Los epítomos del antígeno HBc son antígenos prominentes para los linfocitos T. una respuesta insuficiente de los linfocitos T frente a esta infección generalmente provoca síntomas moderados, la incapacidad de eliminar la infección y la aparición de la hepatitis crónica. En una fase ulterior de la infección, las abundantes moléculas de HBsAg en el suero se unen a los anticuerpos neutralizantes e inhiben su acción, lo que limita su capacidad para curar una infección. Los inmunocomplejos formados entre HBsAg y anticuerpos anti-HBs constituyen a la aparición de las reacciones de hipersensibilidad, lo que provoca problemas como vasculitis, artralgias, exantema y lesiones renales.

Hepatitis C.

La capacidad del VHC de permanecer asociados a las células y evitar la muerte celular favorece una infección persistente, pero en fases posteriores de la vida acaba provocando una hepatopatía. La inmunopatología celular es la principal responsable de la aparición de las lesiones tisulares. La extensión de la infiltración linfocitaria, la inflamación, la fibrosis portal y periportal y la necrosis lobulillar en la biopsia hepática se emplea para clasificar la gravedad de la entidad.

Hepatitis D.

El agente delta se transmite a través de la sangre, el semen y las secreciones vaginales. Sin embargo, únicamente se puede replicar y provocar enfermedades en individuos con infecciones activas por el VHB. Puesto que los dos agentes se transmiten a través de las mismas vías, un individuo se puede infectar simultáneamente con el VHB y el agente delta. Asimismo, una persona aquejada de una infección crónica por el VHB puede experimentar una sobreinfección por el agente delta. En los portadores del VHB infectados secundariamente por el VHD tiene lugar una evolución más rápida y grave que en los individuos infectados simultáneamente por ambos patógenos, puesto que durante coinfección el VHB tiene que establecer primero su infección antes de que el VHD se pueda replicar.

La replicación del agente delta provoca citotoxicidad y lesiones hepáticas. Con frecuencia, en los portadores del VHB se establece una infección persistente por el agente delta. Es posible que la protección resida en la respuesta inmunitaria frente al HbsAg, ya que se trata del antígeno externo y la proteína de unión vírica del VHD. A diferencia de la enfermedad por el VHB, las lesiones hepáticas aparecen como

consecuencias de un afecto citopatológico directo del agente delta combinado con la inmunopatología subyacente de la enfermedad asociada al VHB.

Hepatitis E.

Los síntomas y la evolución de la enfermedad asociada a la infección por el VHE son similares a los de la enfermedad producida por el VHA; solamente provoca un cuadro agudo. Sin embargo, los síntomas asociados al VHE pueden aparecer en una fase más tardía que los del cuadro característicos de la infección por VHA.

Cuadro clínico.

El cuadro clínico consta de cuatro periodos: incubación, pródromos, estado y convalecencia.

El periodo de incubación es el intervalo entre la exposición al virus y la aparición de los primeros síntomas. Varía según el agente etiológico y, probablemente, según la cantidad de viriones del inoculo; se acorta al aumentar esta.

El periodo prodrómico comprende el tiempo en el que el paciente presenta síntomas antes de la aparición de ictericia; por lo común, su duración es de 3-5 días, pero puede durar varias semanas o incluso no estar presente, con pérdida de su capacidad olfatoria, que en los fumadores condiciona una inapetencia por el tabaco. A veces hay náuseas y vómitos. Muchos pacientes refieren dolor en el hipocondrio derecho, junto con sensación de distensión abdominal, y otros presentan diarrea. En ocasiones hay cefalea, que puede asociarse a un exantema urticariforme. En la hepatitis A con frecuencia aparece fiebre, que puede alcanzar los 39° C, no acompañada con escalofríos, de 1 o 2 días de duración.

El diagnóstico de hepatitis rara vez se sospecha hasta que el paciente observa cambio de coloración de la orina, que adquiere un tono oscuro parecido al de la Coca-Cola, así como cierta decoloración de las heces. Por esta razón no se efectúa el diagnóstico en la mayoría de las hepatitis anictéricas.

Cuando aparece la ictericia, el paciente suele encontrarse mejor, ya que desaparece la mayoría de los síntomas presentes durante el periodo prodómico; sin embargo, persisten la astenia y la laxitud. La intensidad de la ictericia es variable y puede oscilar desde una leve coloración amarillenta de las escleróticas hasta un intenso color amarillo verdoso de piel y mucosa.

La duración de la ictericia varía entre 2 y 6 semanas. Durante este tiempo el paciente suele perder peso. Con la disminución de la ictericia se comprueba una recuperación de la sensación de bienestar y del apetito, así como una normalización del color de la orina y de las heces.

El periodo de convalecencia se inicia con la desaparición de la ictericia. Con frecuencia el paciente se halla todavía asténico y se fatiga después de escasa actividad física, y refiere molestias en el hipocondrio derecho.

En la exploración física se revela, además de la ictericia, una hepatomegalia moderada, blanda y ligeramente sensible, y esplenomegalia.

Las alteraciones más constantes son la elevación de la bilirrubinemia, con incremento de ambas fracciones, y el aumento de la actividad de las aminotransferasas séricas. Se halla habitualmente 20-40 veces por encima de los valores normales, con mayor actividad de la ALAT (GPT) que de la ASAT (GOT). La actividad de la fosfatasa alcalina es normal o esta moderadamente aumentada, así como la de la gamma-glutamyl-transpeptidasa; la VSG y el proteinograma son habitualmente normales, al igual que el hemograma y las pruebas de coagulación.

CIRROSIS.

Se define histopatológicamente como una alteración difusa del parénquima hepático caracterizada por una fibrosis hepática intensa junto con áreas nodulares de hepatocito de tamaño variable, denominadas nódulos de regeneración. La cirrosis puede ser consecuencia de un gran número de factores etiológicos que producen inflamación crónica del hígado. En la mayoría de los casos es irreversible, sin embargo, en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C puede ser reversible.

Etiología.

Las causas más frecuentes de cirrosis hepática en los adultos son la infección crónica por el virus de hepatitis C seguida del consumo abusivo de alcohol y, en menor frecuencia, la esteatosis hepática no alcohólica y la infección por el virus de la hepatitis B. causas menos frecuentes son la cirrosis biliar primaria, la hemocromatosis, la hepatitis autoinmune, la enfermedad de Wilson y la colangitis esclerosante primaria, entre otras. En ocasiones, un mismo paciente puede presentar más de un factor etiológico de cirrosis.

Fisiopatología.

La cirrosis es la fase más avanzada de las enfermedades hepáticas caracterizadas por inflamación crónica y fibrosis hepática progresiva. La fibrosis es consecuencia de la reparación mantenida del tejido hepático secundaria a una lesión necroinflamatoria. La persistencia prolongada de la inflamación produce un aumento del número de células estrelladas hepáticas que se activan y secretan grandes cantidades de colágeno. La fibrosis hepática avanzada altera la microcirculación hepática y produce áreas isquémicas y el desarrollo posterior de

nódulos de regeneración. El depósito progresivo de colágeno produce un aumento de la resistencia intrahepática al flujo portal, con el desarrollo de hipertensión portal y posterior disfunción circulatoria sistémica que caracteriza a la cirrosis.

Cuadro clínico.

En la fase inicial, la cirrosis es asintomática o produce síntomas inespecíficos como astenia y anorexia moderada.

En fases avanzadas de la cirrosis, la mayoría de los pacientes presentan complicaciones clínicas secundarias a la hipertensión portal o a la insuficiencia hepatocelular. La primera complicación suele ser ascitis. Otros pacientes se presentan con una hemorragia digestiva por varices esofágicas. Con posterioridad, los pacientes suelen presentar encefalopatía hepática e infecciones bacterianas graves, lo que incluye la peritonitis bacteriana espontánea. En pacientes con cirrosis alcohólica puede aparecer manifestaciones extrahepáticas derivadas de la afección cardíaca o neurológica. En casos de cirrosis avanzada es frecuente la desnutrición y la atrofia muscular.

La cirrosis hepática se asocia a otras manifestaciones clínicas. La prevalencia de diabetes es elevada entre los pacientes. Se caracteriza por hiperinsulinemia, hiperglucagonemia y resistencia periférica a la acción de la insulina. En algunos pacientes, la hiperglucemia es moderada y se controla únicamente con dieta, mientras que en otros es intensa y requiere la administración de antidiabéticos orales o insulina. La gran mayoría de los pacientes con cirrosis presentan un estado circulatorio hiperdinámico, caracterizado por reducción de las resistencias vasculares sistémicas, aumento del gasto cardíaco y disminución de la presión arterial, en especial en los pacientes con ascitis.

Algunos pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca debidas a la existencia de la denominada miocardiopatía cirrótica. Un pequeño porcentaje de pacientes con cirrosis desarrolla síndrome hepatopulmonar debido a la existencia de vasodilatación pulmonar y/o comunicaciones arteriovenosas pulmonares. La hipertensión pulmonar puede también observarse en algunos pacientes con cirrosis hepática (hipertensión portopulmonar), pero es menos frecuente que el síndrome hepatopulmonar. Finalmente, el desarrollo de carcinoma hepatocelular (hepatocarcinoma o carcinoma primitivo de hígado) es muy frecuente en la cirrosis.

La exploración física puede ser normal en fases iniciales de la cirrosis. No obstante, en la mayoría de los pacientes se detecta una hepatomegalia de consistencia aumentada y bordes duros, en especial en epigastrio. La esplenomegalia es menos frecuente. En fases avanzadas, la hepatomegalia suele desaparecer. El signo cutáneo más frecuente son las arañas vasculares en el territorio de la vena cava superior, junto con telangiectasias y eritema palmar. En algunos pacientes puede observarse fragilidad ungueal y dedos en palillo de tambor. En pacientes con cirrosis de origen alcohólico son frecuentes la hipertrofia parotídea y la contractura palmar

de Dupuytren. En casos de cirrosis hepática avanzada es común observar ictericia, ascitis y edemas en extremidades inferiores. En enfermos con cirrosis avanzada es frecuente la atrofia muscular, la atrofia testicular y la ginecomastia. En ambos sexos suelen existir trastornos de la distribución del vello, con disminución o pérdida del vello en axilas y pubis. Estos cambios son más característicos en el varón, en quien el vello adopta una distribución feminoide. La hiperpigmentación cutánea puede observarse en la hemocromatosis y en la cirrosis biliar primaria avanzadas, en la que son también típicos los xantelasmas. En los casos de cirrosis avanzada, el paciente suele presentar signos neuropsiquiátricos debidos a la encefalopatía hepática (asterixis, bradipsiquia, alteraciones de conducta, signos de parkinsonismo), así como caquexia, ascitis y subfusiones hemorrágicas en piel y mucosas.