

TEMA 1 Introducción

Enfermedad: Alteración de la función o del estado normal del individuo.

Fisiopatología: Estudio de la función alterada y de los procesos que producen esta alteración y la respuesta del organismo a la alteración funcional (causas, desarrollo y respuesta)

Etiología: causa de la enfermedad.

Patología: mecanismos por los que se desarrolla la enfermedad que dan lugar a una respuesta.

Semiología: síntomas. La interpretación de estos síntomas son importantes a nivel clínico por el diagnóstico y el tratamiento.

Una etiología produce patogenia o desarrollo de lesión estructural y alteraciones celulares y orgánicas, frente a estas hay una adaptación que puede revertir a la situación normal (ej.: gripe) acabando la patología.

En ocasiones las adaptaciones no son suficientes y se torna irreversible.

Las adaptaciones son:

Displasia:; Alteración de forma y tamaño que dan una alteración de la función, dos ejemplos son hipertrofia y atrofia.

Hiperplasia: incremento del número de células.

Metaplasia: Conversión de función celular reversible. Adaptación de la función de la célula a la situación de manera reversible.

Almacenamiento: de toxinas para adaptarse a la nueva situación.

Si es irreversible se dan consecuencias funcionales y un compromiso de la función a lo que también se da una adaptación (ej: hipertensión sostenida o mórbida)

Se produzca o no esta adaptación hay una significación clínica que se puede medir que son los síndromes:

–Primarios: Producidos por esa patología

–Secundarios: Derivan de la adaptación que ha producido la patología.

Gracias a los síndromes clínicos se puede dar un diagnóstico y un pronóstico y aplicar un tratamiento.

Según el área afectada distinguimos entre:

Enfermedad focal: Se reduce a un área pequeña. Ej.: un lóbulo del pulmón.

Patología difusa: Cuando afecta a un área grande. Ej.: Todo el pulmón.

Patología diseminada: Representada por muchos focos pequeños pero muy dispersos.

Patología sistemática: Todo el sistema está implicado.

Patología generalizada: En todo el organismo.

Respecto a la duración de la enfermedad diferenciamos:

Aguda: Tiene síntomas de aparición rápida y corta, no tiene que ver con la gravedad. Ej.: Apendicitis aguda.

Crónica: Cuando los síntomas duran más allá de semanas, meses, incluso años.

Cuando se produce una lesión celular hay una serie de sistemas sensibles a la lesión celular:

- Membranas celulares
- Síntesis de proteínas
- Respiración aeróbica (fosforilación oxidativa)
- Aparato génico celular.

Encontramos una serie de mecanismos generales que causan lesión a la célula, entre ellos está:

- La formación de radicales libres y estrés oxidativo que en caso de lesión son más potentes de lo normal de forma que los mecanismos para tamponar no dan abasto y acaban produciendo lesión ellos también.
- Calcio intracelular
- Descenso de ATP
- Todo lo que altere la permeabilidad de la membrana.

La lesión celular da lugar a una respuesta que implica cambios morfológicos para adaptarse y reacciones que dependen del tipo de lesión, duración de la lesión, gravedad, estado celular y capacidad de adaptación (aquí ya interviene el estado celular)

La respuesta que se da a la lesión depende del estado del individuo: Edad, nutrición, alteraciones hematológicas, diabetes y glucocorticoides.

También depende del estado en el que se encuentra el sistema afectado por la lesión:

- Si hay una infección asociada
- Idoneidad del flujo sanguíneo
- Si se han introducido cuerpos extraños
- Tipo de tejido

Frente a una agresión de cualquier tipo el organismo responde por una serie de mecanismos que se agrupan

en:

Reacción específica: inmune, específica para el agente etiológico.

Reacción inespecífica: Tiene dos efectos: – Local: conocido como inflamación, se produce donde está la lesión.

– General: dolor y fiebre.

Las dos respuestas están ligadas, ya que la reacción específica inmune pone en marcha la inflamación amplificando la respuesta inmune.

El proceso inflamatorio interviene en el desarrollo de la reacción febril y del síndrome general de adaptación.

1.2. Inflamación

Inflamación: Respuesta homeostática frente a lesión que da inflamación.

La inflamación se da frente a cualquier agresión e intenta eliminar al elemento agresor, se da por mediadores químicos del tejido donde se da la lesión o que llegan por sangre.

En los dos casos pueden estar preformados como es el caso de las histaminas, por tanto son de actuación rápida o pueden ser de nueva síntesis como las citoquinas, óxido nítrico, derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrenos) estos son de actuación lenta.

La inflamación es un proceso divisible en fases:

–La primera respuesta que se produce es una vasoconstricción muy rápida y corta, es un intento del tejido de aislarse del resto.

–Después se da una vasodilatación que dura durante todo el proceso inflamatorio y que permite un incremento de flujo sanguíneo y por tanto la llegada de elementos a la zona.

Este flujo sanguíneo representa que entra mucho flujo y que saldrán del capilar muchos elementos ricos en proteínas y elementos formes de la sangre y de plasma hacia el tejido.

A consecuencia de ello se da hemoconcentración que implica un alentecimiento del flujo sanguíneo porque aumenta la viscosidad de la sangre, por tanto baja el flujo sanguíneo.

A nivel celular en la respuesta inflamatoria vemos que por el capilar llegan neutrófilos que se orientan en marginación situándose sobre el endotelio, lo que se conoce como rodamiento, y se adhieren a las células endoteliales en dos fases, lábil y fuerte o potente, en un proceso mediado por adhesinas, integrinas y selectinas.

A continuación se produce la entrada por diapedesis de los neutrófilos en el tejido, es decir, sale del capilar atravesando el endotelio y entrando al tejido interviniendo la PCAM-1.

Salen acompañados de un fluido exudado que según las características que tiene lo podemos clasificar:

Si es líquido se le denomina seroso.

Si tiene mucha fibrina se le denomina fibrótico.

Si lleva restos celulares se le denomina purulento (la pus)

Estos fenómenos titulares dan lugar a manifestaciones en el tejido que el lo que vemos:

- Tumoración: La zona inflamada con incremento de sangre y exudado aumenta de volumen.
- Enrojecimiento y calor: Se da por el incremento de volumen sanguíneo y los mediadores químicos.
- Dolor: debido al efecto tóxico que los mediadores químicos tienen sobre las terminaciones sensoriales.
- Impotencia funcional: pérdida de función de la zona o tejido inflamado.

Una vez la inflamación ha llegado a cubrir todas sus fases, se puede resolver si el sistema es eficaz y la inflamación pequeña y el tejido se regenerará.

Si el tejido no tiene capacidad de regeneración, el tejido se llenará de conjuntivo en un proceso fibrótico.

El hecho que se rellene un tejido diferenciado con tejido conjuntivo hace que esta zona no recupere la función, por tanto queda no funcional.

Inflamación crónica: Si la inflamación no se resuelve hablamos de inflamación crónica.

Los mediadores químicos originados por la inflamación se propagan por la sangre, de forma que la formación de interleuquinas proinflamatorias por ejemplo, se expanden y provocan la formación de CRF (o CRH) que induce la formación de ACTH que estimula la adrenal dando formación de glucocorticoides, de forma que las interleuquinas proinflamatorias actúan sobre el eje hipotálamo pituitario adrenal.

Los glucocorticoides regulan este eje como inmunosupresores.

Las interleuquinas a nivel hepático estimulan la síntesis de proteínas de fase aguda con efectos antioxidantes y que contrarrestan algunos de los efectos tóxicos de la inflamación.

Los glucocorticoides también estimulan esta síntesis de proteínas a nivel hepático.

Un proceso inflamatorio cursa con una respuesta general del sistema que se manifiesta por fiebre, aumento del estrés oxidativo a nivel general, y que se puede acompañar por cambios de comportamiento.

Si la inflamación es aguda, estos efectos serían de duración corta y no se necesitan de adaptaciones sucesivas de los órganos para hacerle frente, en cambio en la inflamación crónica si que se requieren estas adaptaciones sucesivas.

La inflamación crónica tiene respuestas locales y generales.

-Local: entrada constante de neutrófilos y macrófagos a la zona afectada, proliferación local de linfocitos e inmovilización en el tejido por mediadores químicos.

Por tanto hay una infiltración por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas que es una reacción persistente a la lesión en la que hay destrucción tisular y a la vez intentos de reparación, por lo que encontramos células necróticas por la lesión celular y fibróticas de reparación a la vez.

Los intentos de reparación implican angiogénesis (de nuevos vasos sanguíneos) para mantener el flujo sanguíneo de la zona.

Las citoquinas que se producen constantemente a nivel sistémico dan lugar a la reacción de fase aguda que implica segregación de ACTH hipofisaria y producción de fiebre a nivel hipotalámico, síntesis de proteínas de fase aguda y sobre el sistema inmune se da la proliferación de linfocitos.

Toda esto lleva a una actividad clínica observable que se expresa en forma de pérdida de peso, fiebre, astenia, anorexia, malestar general, somnolencia.

Esto indica que se está produciendo un proceso de inflamación, también observamos repercusiones hematológicas que son: activación del sistema de complemento, leucocitosis, eosinofilia y linfocitosis.

Los mediadores a baja concentración dan una inflamación a nivel local.

A una concentración moderada dan una inflamación sistémica general.

A una elevada concentración afectan al gasto cardíaco, producen un fallo multiorgánico, hacen descender la resistencia periférica y con todo esto se deriva en un Shock séptico o sepsis.

Fiebre y dolor son sistemas de alarma.

La fiebre se produce por intervención de la interleuquina 1 sobre el hipotálamo, actuando sobre el centro regulador de la temperatura. La fiebre produce un incremento del sistema inmunitario y puede intervenir en el crecimiento del patógeno al llegar a una temperatura donde el patógeno no crece.

El dolor es un sistema de alarma que hace que busquemos una solución.

Los nociceptores no se adaptan porque su función es la de mantenernos alerta.

El dolor tiene tres componentes:

–Nociceptiva: De sensación

–Dolor: de percepción constante.

–Sufrimiento: Respuesta afectiva del dolor que es diferente en los distintos individuos.

El dolor superficial está muy bien localizado, es de aparición rápida y se transmite por las ramas sensitivas de los nervios espinales y craneales.

El dolor profundo es el de los elementos viscerales y esqueléticos. Tiene una intensidad constante y una localización muy imprecisa. Se refleja el dolor en la zona de alrededor.

1.3. Patogénia del cáncer

Definición de tumor: Neoplasia (crecimiento celular) que puede ser benigno o maligno.

–Benigno: Si se rige por los parámetros del crecimiento celular normal, es decir, si el crecimiento puede regularse.

–Maligno: Cuando escapa a los niveles de crecimiento y proliferación normal.

Según la zona en la que se recibe uno u otro nombre:

–Epitelio Carcinoma

–Conjuntivo Sarcoma

–Resto de tejidos Tumor o Cáncer.

Desde un punto de vista biológico diferenciamos tres fases:

Iniciación: Implica lesión del DNA. Es irreversible y está causado por uno o varios agentes citotóxicos.

Se caracteriza porque no es indispensable la presencia constante del agente citotóxico. No hay signos ni síntomas

Promoción: Requiere de la presencia constante del agente citotóxico y es dosis-dependiente, cuanto más citotóxico más rápida es la promoción. Es una fase reversible.

Ya se pueden reconocer síntomas citológicos e histológicos del cáncer. Es donde se puede detectar por las biopsias.

Progresión: Selección positiva hacia las poblaciones celulares más malignas. Es irreversible y se reconoce fácilmente por la existencia de bultos, signos y síntomas fisiopatológicos del cáncer.

El como y porque unas células de repente escapan a los controles de regulación del organismo e invaden tejidos diferentes a los suyos y se diseminan por el resto del cuerpo aun se desconoce.

Se producen muchas mutaciones del ADN y muchos errores tisulares para que se de el cáncer.

El cáncer ha de seguir diferentes vías y el mismo cáncer en cada persona es diferente.

Hay unas diez vías (diez mecanismos) simultaneos del cáncer.

El proceso del cáncer es multifactorial y tiene muchas etapas en su evolución.

En el proceso de proliferación normal celular hay dos formas de genes:

Oncogenes: Incrementan la división

Supresor de tumores

Muchos oncogenes activos solo en el desarrollo embrionario sufren una mutación de forma que vuelven a ser activos.

Se ha de producir la mutación en oncogenes o protooncogenes y en genes supresores de tumores.

El p53 es el preototipo de estos genes supresores y se ha encontrado con alteraciones de DNA en casi todos

los tipos de cáncer.

Las células cancerosas tienen tres características fundamentales:

Crecimiento incontrolado

Gran capacidad de difusión

Pierden la diferenciación, las células de un órgano se sustituyen por las cancerosas indiferenciadas de forma que se pierde la función.

En cada mitosis se da un acortamiento de los telómeros que si llega a cierto tamaño se hace inviable una siguiente mitosis, así que la célula entra en apoptosis.

Las células cancerosas tienen una telomerasa que reconstruye el telómero de forma que no se entra en apoptosis y se pierde la cuenta del número de mitosis.

Si no se dan mutaciones en los sistemas de apoptosis el cáncer puede remitir.

Fisiología del cáncer: Según el tipo de cáncer y la persona afectada es diferente, aunque hay factores comunes:

Difusión del tumor: Implica un crecimiento en el tejido y una invasión de todo el tejido a partir de un foco localizado. (invasión local)

Los mecanismos por los que el cáncer se expande por todo el organismo (metástasis) no se conocen.

Las células cancerosas para salir del tejido han de atravesar las barreras tisulares, han de atravesar la pared vascular y evadirse de las defensas inmunológicas, han de sobrevivir al trauma mecánico que implica la circulación sanguínea.

En un momento determinado se detienen en un tejido extraño, han de atravesar el endotelio, las barreras tisulares e invadir el nuevo tejido.

Las células tumorales liberan factores angiogénicos que aumentan el riego sanguíneo dando lugar a capilarización extra que nutre al cáncer.

Son unos capilares anormales, desestructurados, muy numerosos y que presentan adaptaciones que facilitan la metástasis.

Las células tumorales no pueden atravesar la pared de venas y arterias, así que solo se da metástasis por los capilares porque las venas y arterias tienen unas caspasas en la pared que destruyen a las células tumorales.

Invasión del cáncer: Invasión de la matriz celular.

Primera fase: Se relaciona con la adhesión celular. La adhesión celular constituye un freno a la migración de las células. En el tejido se da una dependencia de anclaje mediada por las integrinas que es el mecanismo por el que las células se anclan a la matriz extracelular y por la cual las células pueden sobrevivir y proliferar, las células tumorales no tienen esta dependencia de anclaje con la matriz ni tienen la cohesión célula-célula mediada por la E-cadherina, sobreviven independientemente del anclaje.

Segunda fase: Secreción. Las células tumorales y las que las rodean liberan enzimas proteolíticas (una de ellas

la catepsina B) que lesionan la matriz extracelular, una de ellas es la catepsina, de forma que las células tumorales se crean un espacio libre que será invadido en la tercera fase. Hay una correlación entre la capacidad de estas enzimas y la capacidad de metástasis.

Tercera fase: Desplazamiento de la célula tumoral hacia la zona que ha sido liberada de matriz extracelular en la segunda fase. Esta fase de desplazamiento está mediada por factores quimiotácticos, algunos de ellos asociados al sistema de complemento del huesped. Los factores mas importantes son los de motilidad secretados por la célula tumoral. Una vez dada la invasión tisular se inicia la dispersión tumoral.

La diseminación puede ser:

Diseminación directa: Por contacto: ejemplo: el cáncer de páncreas pasa por contacto a hígado, estómago, intestino

Diseminación linfática: Las células tumorales entran en los vasos linfáticos y quedan colonizando los ganglios linfáticos que van encontrando.

Diseminación hemática o sanguínea a través de los capilares. La presencia de células tumorales en el torrente sanguíneo no significa metástasis, pues la mayoría son eliminadas.

Síntomas que se producen asociados al cáncer.

Una parte de los síntomas son dependientes de los crecimientos del tumor y otra parte dependen del metabolismo del tumor.

En una primera fase del tumor no hay signos ni síntomas.

Síntomas dependientes del crecimiento tumoral: Se da la agresión y destrucción de órganos, la compresión tisular que suele llevar asociada infección y una compresión de vasos circulatorios y por tanto da ulceraciones necróticas por isquemia (falta de oxígeno por riego).

Síntomas dependientes del metabolismo tumoral: Las células cancerosas liberan una serie de factores que son los marcadores tumorales que permiten hacer un seguimiento, permiten el control y detección del cáncer pero también dan lugar a síntomas paraneoplásicos que son propiamente producidos por los marcadores tumorales.

Se da un importante consumo de principios inmediatos por parte del tumor y una elevada acumulación de catabolitos debido al metabolismo potente.

Se da una agotación del sistema inmunitario, por tanto hay una disminución de resistencia a otras enfermedades.

Manifestación de síntomas

Relacionados con el crecimiento tumoral:

Masas de tejido palpable, dolorosas o no

Infecciones

Insuficiencia funcional del órgano afectado

Hemorragias: Errores en el mecanismo de coagulación

Trastornos de tránsito intestinal

Aumento de infecciones por un mal riego sanguíneo.

Obstrucción de vías respiratorias por un exceso de mucosidad

Obstrucción de vías urarias

Relacionados con el metabolismo tumoral:

Caquexia tumoral: Conjunto de síntomas: Apatía, anorexia, pérdida de peso, palidez y fiebre moderada.

Alteraciones hematológicas: anemia por las hemorragias; leucocitosis; Coagulación intravascular diseminada.

Alteraciones en las proteínas plasmáticas: Aumento de alfa globulinas que aumenta la velocidad de sedimentación globular.

Síndromes paraneoplásicos: síntomas hematológicos, endocrinológicos, neuromusculares, hematológicos y cutáneos.

%Respuestas del huésped al intentar contrarrestar el cáncer:

Incremento de adhesión celular en el tejido que está siendo invadido por el tumor.

Se desencadenan mecanismos locales de fagocitosis de células tumorales

Incrementan los mecanismos de lisis de células tumorales.

La respuesta más importante es la que produce el sistema inmunitario, no hay evidencias directas pero en determinados tipos de cáncer como los linfomas tienen una mayor incidencia en individuos con el sistema inmunitario deprimido.

Hay personas que por si solas resuelven el tumor por lo que el sistema inmunitario es capaz de hacer frente al cáncer.

El desarrollo del cáncer sigue un proceso cíclico propio de que se da una capacidad inmunitaria al estarse produciendo un ataque del sistema inmunitario este se frena y vuelve a atacar.

Hay algunas neoplasias que van acompañadas de fenómenos autoinmunes como la potenciación del sistema inmunitario por encima de su capacidad y una siguiente destrucción de las propias células.

%Factores o causas de cáncer

Hay determinados tipos de cáncer relacionados con la edad porque se requiere que el factor citotóxico sea acumulado: cáncer de piel, pulmón, mama.

Ligado a determinadas profesiones: amianto o asbesto: cáncer de pulmón.

Tabaco: cáncer de pulmón; Alcohol: cáncer de boca y laringe. Estos dos factores presentan sinergia entre ellos.

Dieta: cáncer de colon.

Radiaciones ultravioleta: cáncer de piel

Determinados fármacos se relacionan con enfermedades virales.

Además de estos factores hay que tener en cuenta los factores genéticos.

Se puede heredar una mutación que dé más predisposición al desarrollo de un tumor.

Otro factor genético es la sensibilidad aumentada a cierto elemento citotóxico.

También se puede heredar una disminución de la capacidad de reparación de las lesiones de DNA.

Radioterapia: Consiste en radiar el tumor provocando una necrosis extrema y localizada. Solo se da en cánceres muy localizados.

Quimioterapia: Administración de fármacos que actúan sobre las células que están en mitosis y las destruye. Es eficaz con el cáncer pero tiene efectos secundarios porque no es específica, todas las células con una elevada proliferación (pelo, uñas, sistema digestivo) también son atacados.

La quimioterapia no ataca a células madre de forma que una vez suspendido el tratamiento estos tejidos se regeneran.

Se suelen dar fenómenos de resistencia a los fármacos por parte del tumor que da resistencia metabólica por adaptación del tumor a las fases del tratamiento.