



**FACULTAD DE MEDICINA**  
UNIVERSIDAD DE CHILE

**ICBM**  
INSTITUTO  
DE CIENCIAS  
BIOMÉDICAS

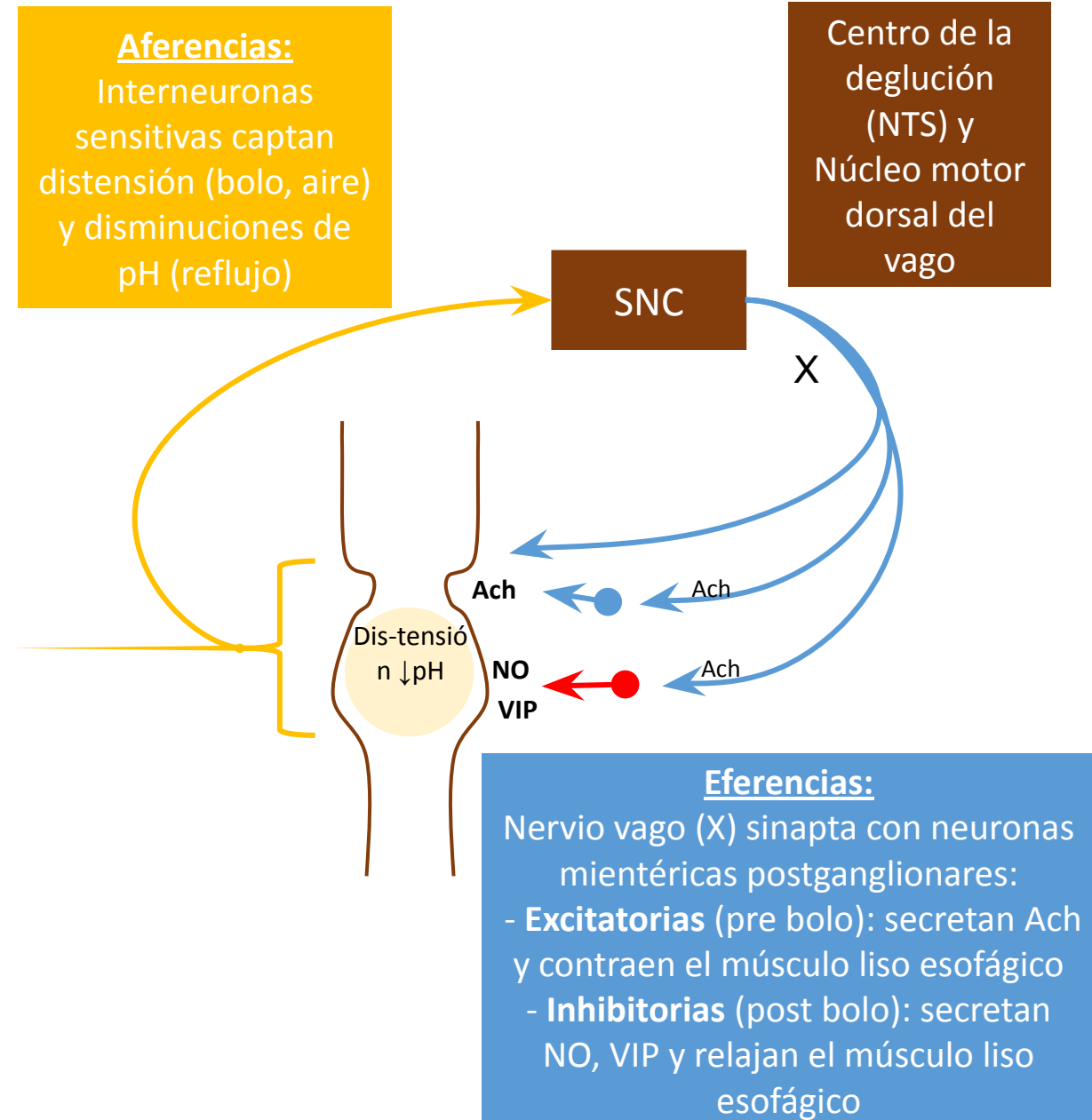
# Alteraciones esófago-gástricas

Equipo de Ayudantes Alumnos  
Fisiopatología 2021

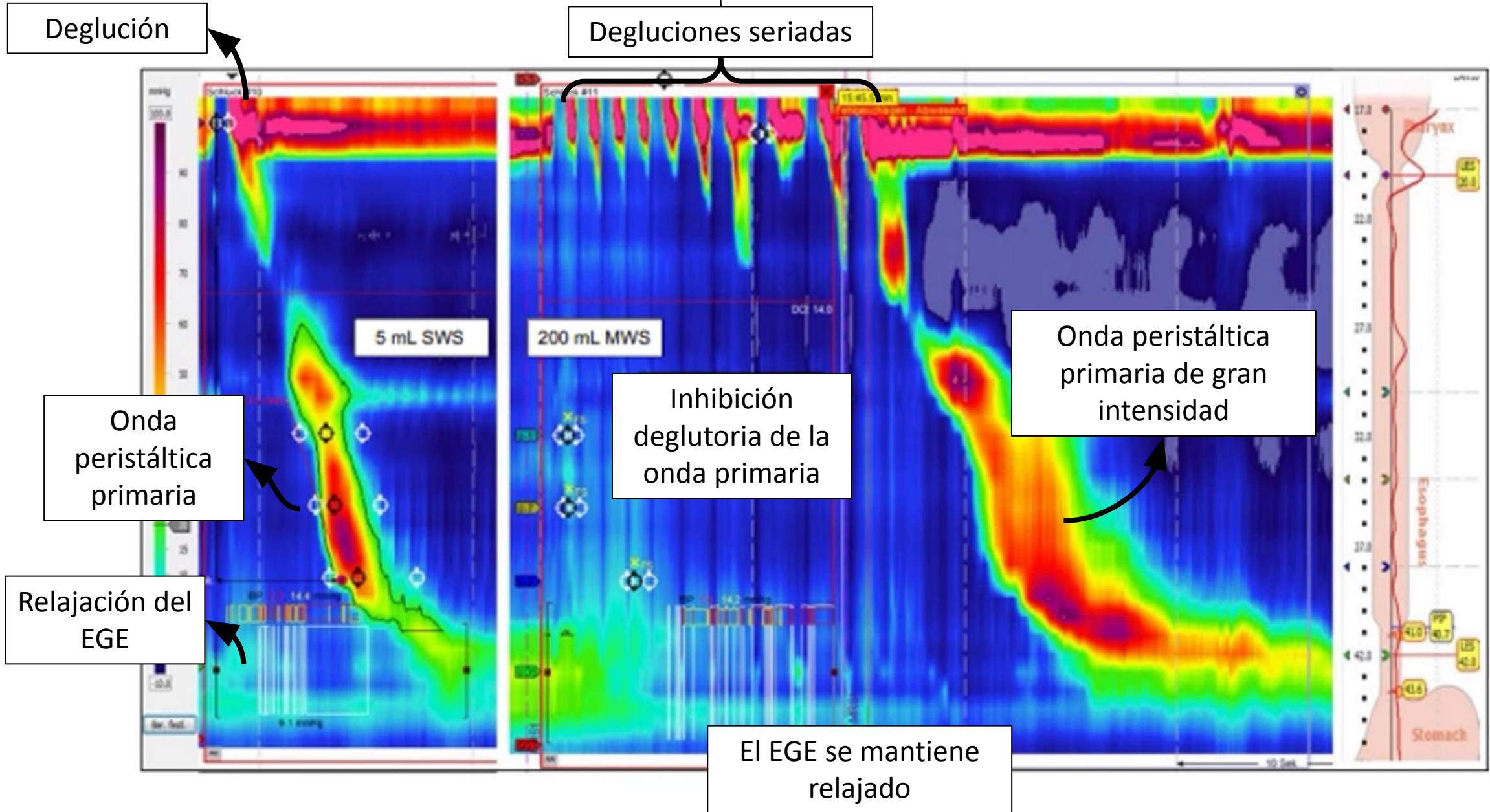
# Alteraciones de la motilidad esofágica

# Motilidad esofágica fisiológica

- Inervación: somática en el tercio proximal y autonómica en los 2/3 distales del esófago.
- Relajación transitoria (del esfínter gastroesofágico - EGE): disminución transitoria de la presión del EGE, permitiendo el paso de contenido desde el fondo gástrico hacia el esófago, como por ejemplo aire.
- Onda peristáltica primaria: gatillada por la deglución. Movimientos coordinados de la musculatura esofágica que permiten el avance del bolo hacia el estómago. Ocurre casi en simultáneo la relajación del EGE, favoreciendo el gradiente de presión.
- Onda peristáltica secundaria: gatillada por las relajaciones transitorias del EGE. Movimientos coordinados de la musculatura esofágica que permiten regresar el contenido refluido hacia el estómago.
- Inhibición deglutoria: varias degluciones seriadas no generan una onda primaria cada una, sino que la onda comienza una vez terminadas todas las degluciones. Esta onda es de mayor intensidad, y permite el paso de un bolo de mayor volumen hacia el estómago. Desde la primera deglución y hasta el final, el EGE se mantiene relajado.



# Manometría esofágica de alta resolución (normal)



## Modifican la presión del Esfínter Gastroesofágico (EGE)

	↑	↓
Hormonas	Gastrina, Motilina, Sustancia P	<b>Óxido Nítrico (NO), Péptido Vasoactivo Intestinal (VIP), Colecistoquinina (CCK),</b> Secretina, Glucagón, Somatostatina, GIP, Progesterona
Fármacos	Metoclopramida, Domperidona, Cisaprida, Antiácidos, PGF2a	Nitritos, Calcioantagonistas, Inhibidores PD, Meperidona, Teofilina, PGE2, PGI2, Serotonina, Morfina, Diazepam
Comida	Proteínas	Grasa, Chocolate, Etanol, Menta
Control neural	<b>Agonistas colinérgicos (ACh)</b> y alfa adrenérgicos. Beta-bloqueadores.	Agonistas beta adrenérgicos. Anticolinérgicos y antagonistas alfa adrenérgicos

# DISFAGIA

## Motora

## Mecánica

### Bucofaríngea

Alteraciones neurales (SNC, SNP), musculares, neuro-musculares.

### Esofágica

#### Primaria

Acalasia, Espasmo esofágico difuso, entre otros.

#### Secundaria

Pseudo-acalasia no obstructiva (Chagas, post vagotomía), ERGE, colagenopatías, entre otros.

### Intraluminal

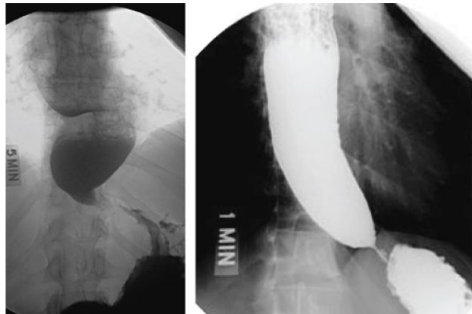
Cuerpos extraños, membranas o anillos esofágicos.

### Intramural

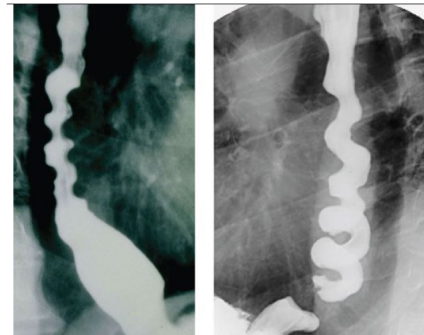
Infección, inflamación, cáusticos, esofagitis por reflujo, neoplasias.

### Extrínseca

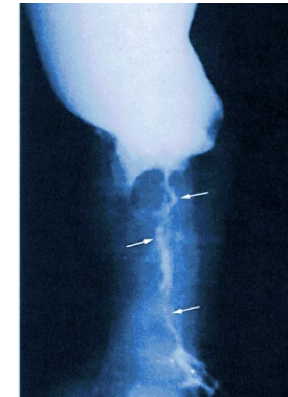
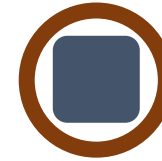
Abscesos, neoplasias mediastínicas, crecimiento atrial izquierdo.



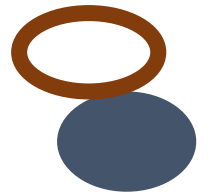
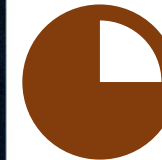
Acalasia



Espasmo esofágico difuso



Neoplasia





# Acalasia

## Acalasia tipo 1 (clásica)

Chicago v4.0 (2020):

- Esfínter gastroesofágico hipertónico
- Peristalsis fallida
- SIN aumentos de presión

## Acalasia tipo 2 (con compresión)

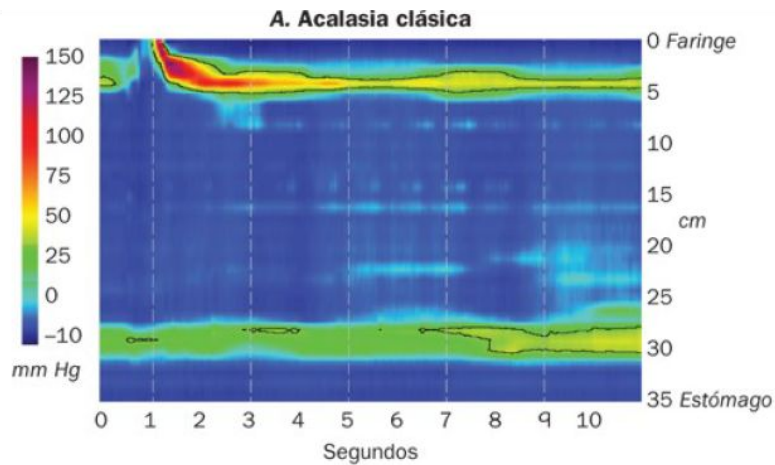
Chicago v4.0 (2020):

- Esfínter gastroesofágico hipertónico
- Peristalsis fallida
- $\geq 20\%$  de las degluciones genera aumentos de presión en la totalidad del esófago (presurización pan-esofágica)

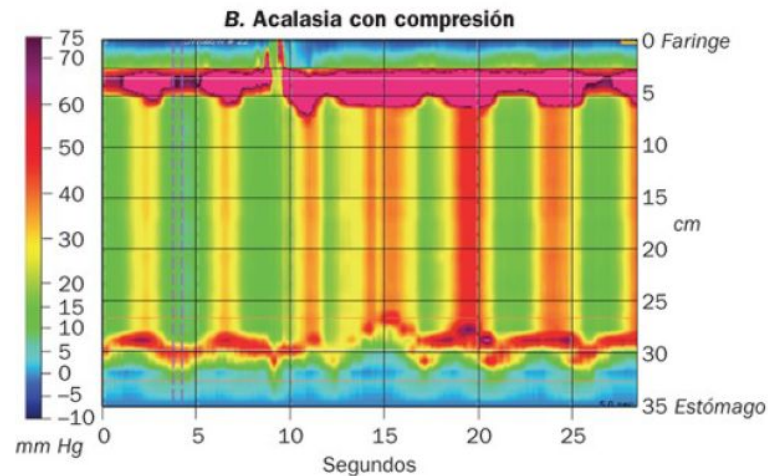
## Acalasia tipo 3 (espástica)

Chicago v4.0 (2020):

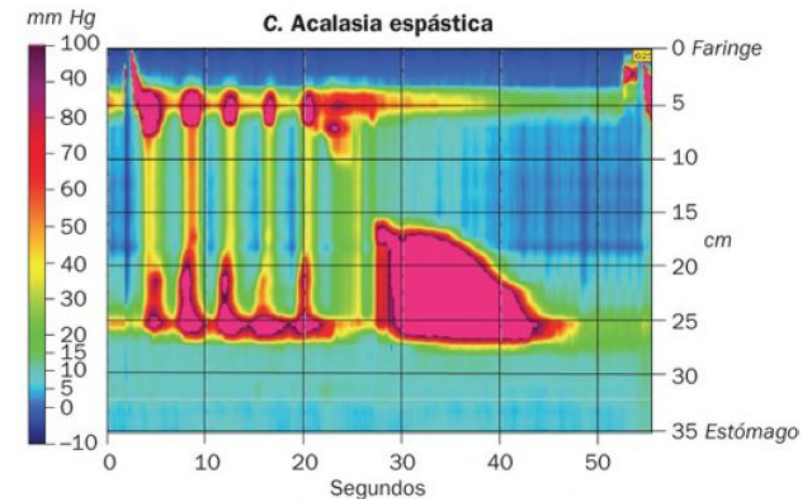
- Esfínter gastroesofágico hipertónico
- $\geq 20\%$  de las degluciones genera contracciones prematuras, con peristalsis ineficiente.
- $\pm$  presurizaciones pan-esofágicas



La deglución no produce ningún cambio de presión.



Frente a las degluciones ocurre aumento de presión en todo el esófago (presurización pan-esofágica).



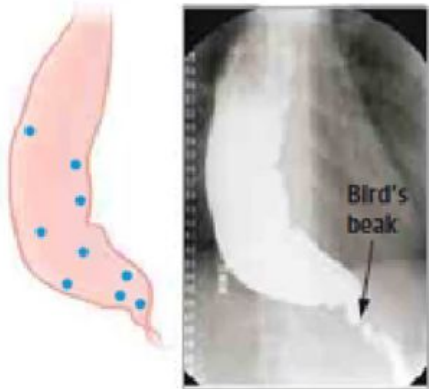
Frente a las degluciones, se generan aumentos intensos de presión en el esófago distal.

## Acalasia: mecanismo

Reacción autoinmune mediada por  $L\phi T$  CD8+ y  $L\phi B$  (autoanticuerpos), gatillada por una injuria viral o toxina → Ganglionitis autoinmune → Inflamación y destrucción de terminaciones nerviosas y neuronas postganglionares secretoras de NO y VIP → Pérdida de la capacidad de relajación del EGE.

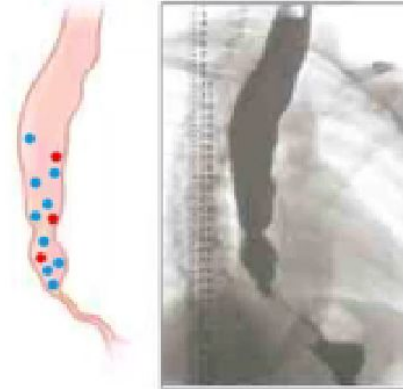
### Acalasia tipo 1 (clásica)

Gran destrucción de neuronas postganglionares **inhibitorias** > **excitatorias**. Se ha perdido la capacidad de generar aumentos y disminuciones de presión.



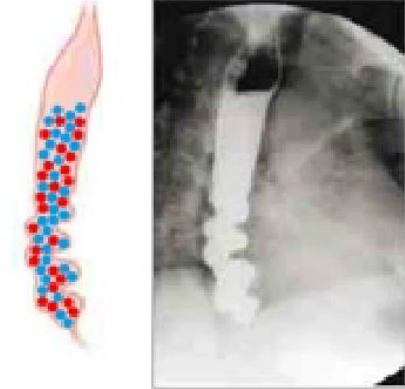
### Acalasia tipo 2 (con compresión)

Predomina la pérdida de neuronas **inhibitorias** (NO, VIP), con neuronas **excitatorias** (Ach) presentes en todo el cuerpo del esófago. Se produce presurización pan-esofágica.



### Acalasia tipo 3 (espástica)

Pérdida de neuronas **inhibitorias** hacia distal, con gran predominio de neuronas **excitatorias** en la zona. Ocurren contracciones espásticas muy intensas en el esófago distal.



### \* Test de Colecistoquinina (CCK):



CCK normal: La CCK estimula al nervio vago (X) → X estimula neuronas postganglionares, que liberan Ach o VIP y NO → Predomina el efecto de VIP y NO en el esfínter gastroesofágico (EGE) → Se relaja el EGE.

Acalasia: La CCK estimula al nervio vago (X) → están destruidas las terminaciones inhibitorias. Como el X también estimula a las neuronas excitatorias vía Ach → Predomina el efecto de Ach → Ocurre contracción del EGE.



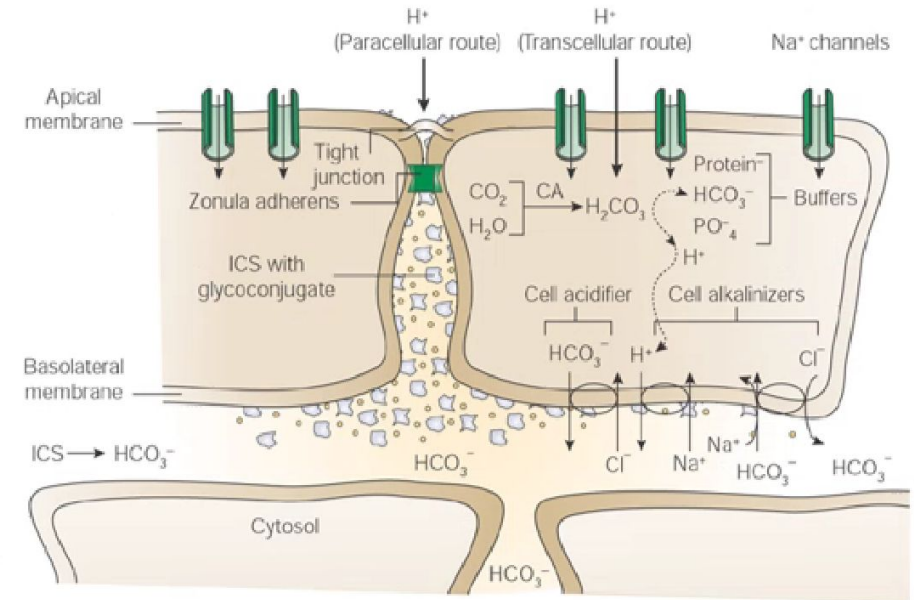
# Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

# Reflujo gastroesofágico

A diferencia del estómago, el esófago tiene pocos recursos para defenderse de la secreción ácida:

- ✓ Deglución y saliva (contiene  $\text{HCO}_3^-$ )
- ✓ Esfínter gastroesofágico funcional
- ✓ Producción de  $\text{HCO}_3^-$  (poco) por el epitelio esofágico pluriestratificado. Se secreta al LEC, pero además las células epiteliales tienen anhidrasa carbónica para neutralizar los protones que lleguen al intracelular.

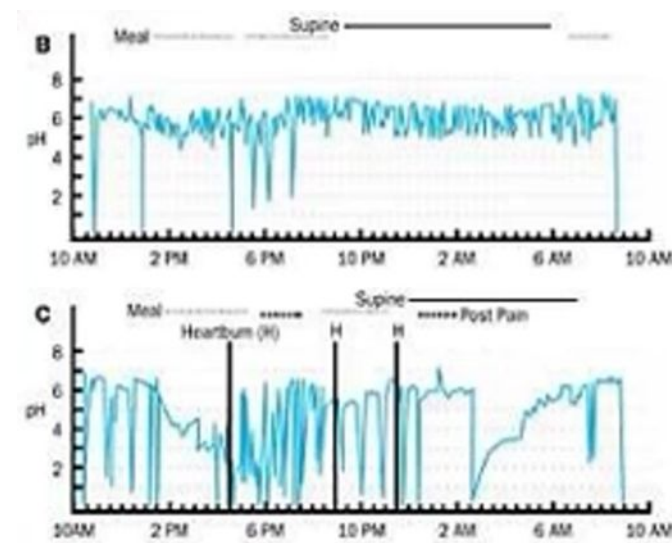
En condiciones normales, esto es suficiente para neutralizar los protones que contiene el reflujo fisiológico.



## Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico:

Reflujo patológico. Produce síntomas como pirosis, regurgitación, dolor retroesternal. También tiene manifestaciones extraesofágicas orofaríngeas (odinofagia, pérdida de piezas dentales), laríngeas (voz ronca, laringitis, estenosis) y broncopulmonares (tos, asma, broncoespasmo, neumonía, apnea).

Diagnóstico:  $\text{pH} < 4$  durante  $> 5\%$  del tiempo de observación en una pHmetría convencional o una Impedanciometría intraluminal (esta última es particularmente útil para hacer el diagnóstico en pacientes usuarios de Inhibidores de la bomba de protones).




pHmetría normal

ERGE

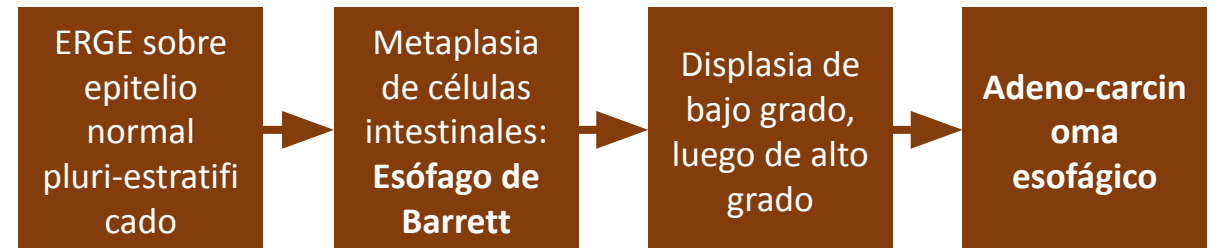
# Fisiopatología de la ERGE

Fisiopatología multifactorial. Incluye:

1. Relajación del esfínter gastroesofágico (relajaciones transitorias, alimentos, decúbito, alteraciones anatómicas como la hernia hiatal, entre otros).
2. Exposición patológica (prolongada, recurrente) del epitelio esofágico a la secreción ácida estomacal.
3. Difusión de H<sup>+</sup> hacia los espacios intercelulares, donde irritan las terminaciones nerviosas locales produciendo dolor/molestias e injuria local.
4. Daño del epitelio esofágico, con erosión/cicatriz que vuelve incompetente al esfínter gastroesofágico.
5. Eventual alteración de la motricidad, con pérdida de la Onda peristáltica secundaria.
6. Círculo vicioso de daño: el daño del EGE aumenta la exposición al ácido → aumenta la lesión local → aumenta el daño del EGE →... 

## Consecuencias de la ERGE

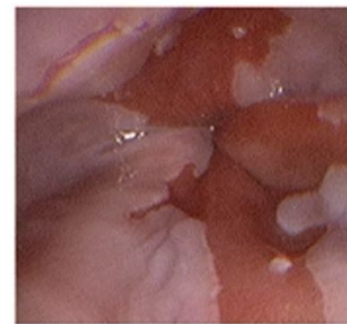
- Esófago de Barrett → Adenocarcinoma
- Inflamación (Esofagitis erosiva), Estenosis esofágica
- Perforación esofágica
- Complicaciones extraesofágicas



A Esofagitis erosiva



B Estenosis esofágica con esofagitis erosiva crónica



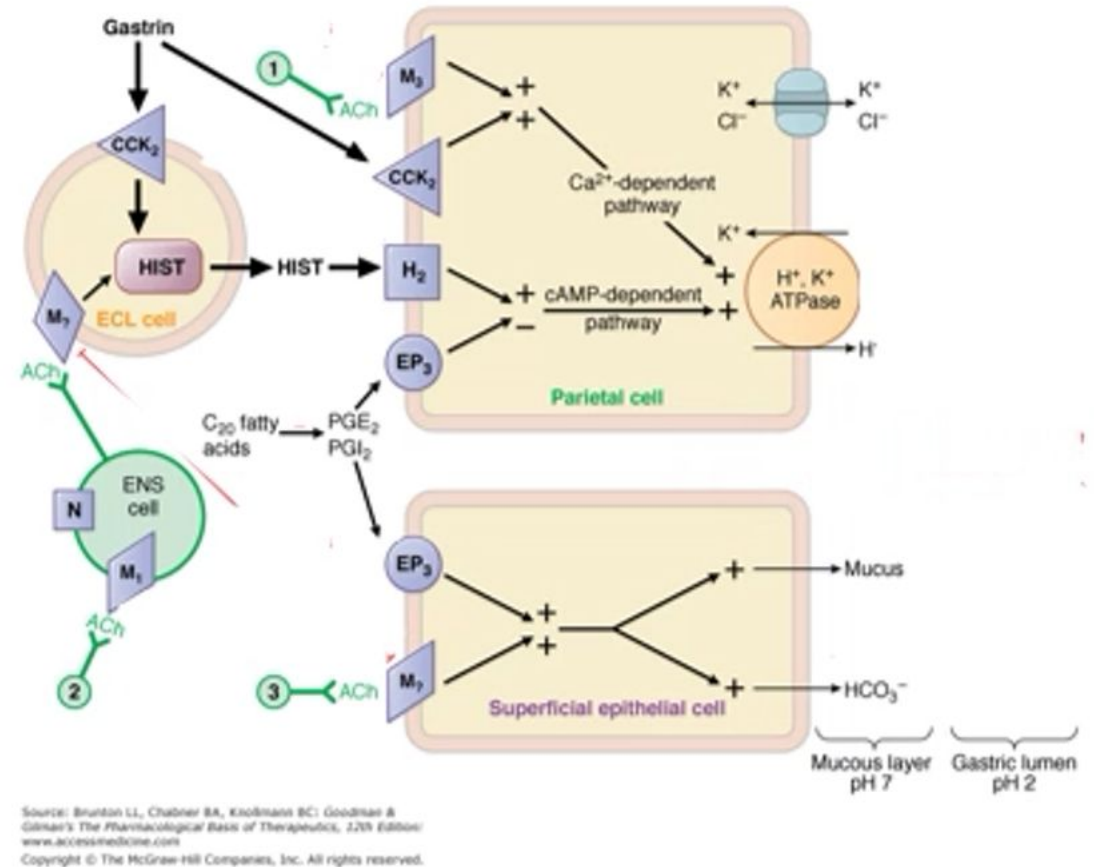
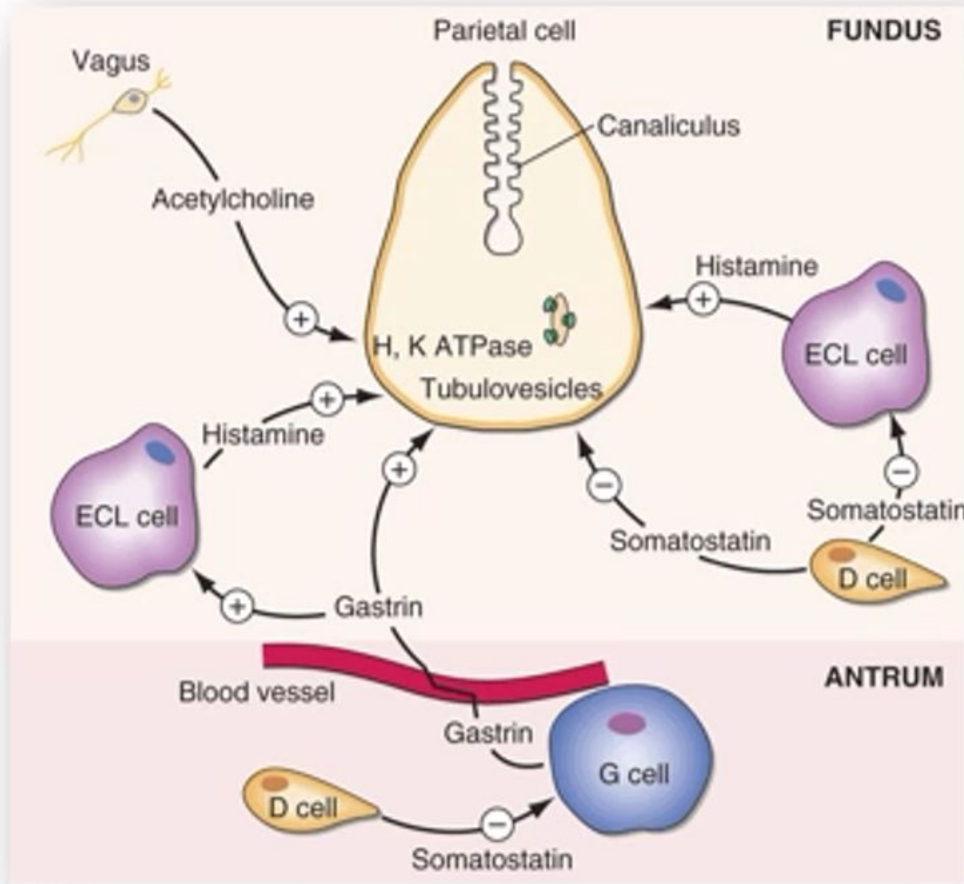
C Esófago de Barrett



D Adenocarcinoma esofágico con esófago de Barrett

# Ulcerogénesis

# Regulación de la secreción gástrica



Las células parietales secretan HCl, componente ácido de la secreción gástrica (pH luminal = 2).

**Estimulan la secreción ácida:** Histamina (secretada por las células *enterochromaffin-like* [ECL], es el principal estímulo para las células parietales), Gastrina (estimula a las células ECL y también directamente a la célula parietal) y Acetilcolina (vía nervio vago, estimula a las células parietales e inhibe a las células D).

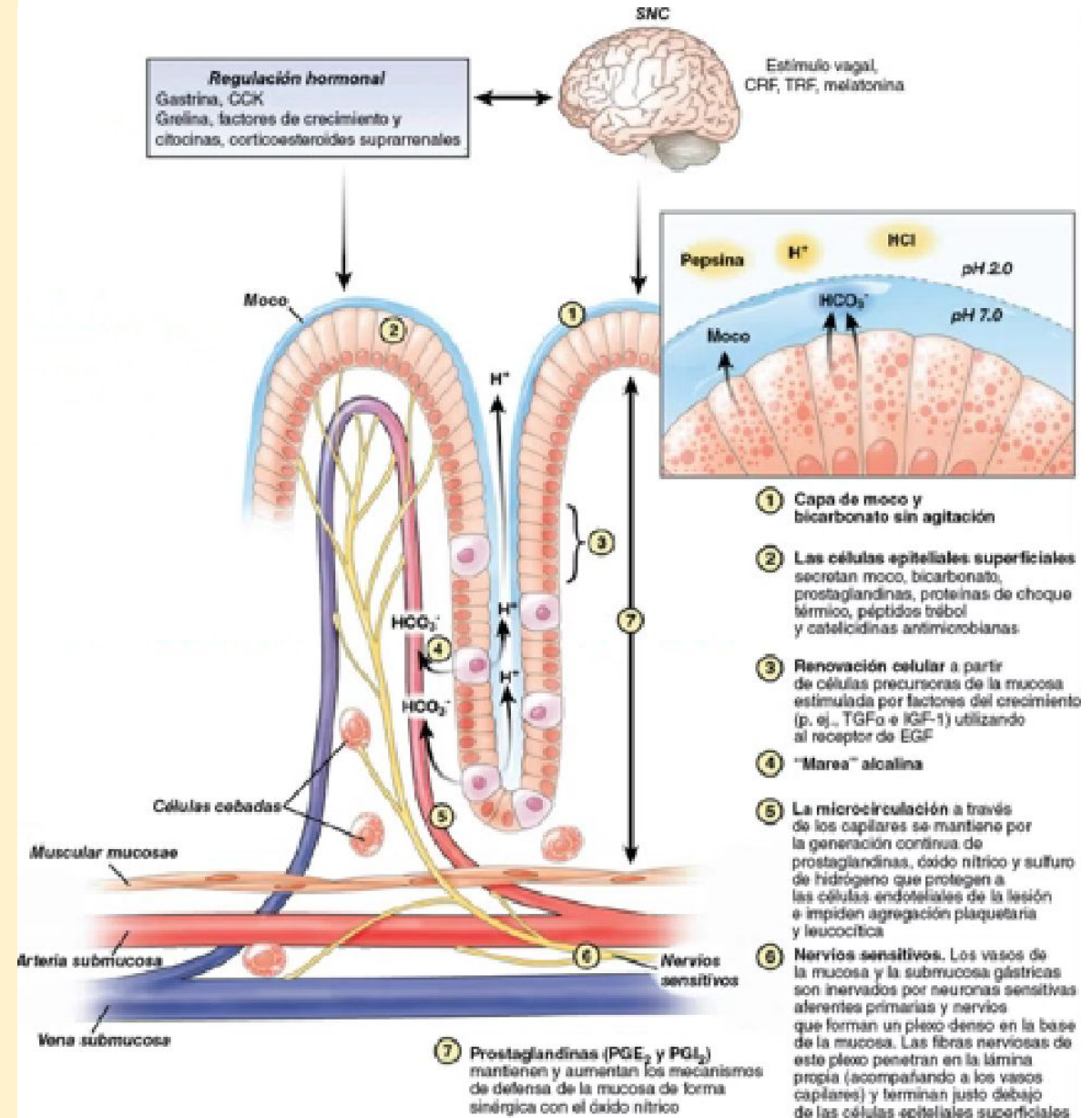
**Inhiben la secreción ácida:** Somatostatina (producida por las células D).



# Barrera mucosa

Conjunto de factores anatomofuncionales que permiten mantener una alta gradiente de concentración de  $H^+$  entre el lumen (pH 2) y la capa de células de la mucosa (pH 7). Así, impide que el ácido y la pepsina dañen el epitelio gástrico.

- 1) **Mucus:** viscoso, denso, adherente. Formado por glicoproteínas y lípidos (que lo hacen hidrofóbico).
- 2) **Células epiteliales superficiales:** secretan  $HCO_3^-$  y el mucus.
- 3) **Alta capacidad de renovación celular:** cada 3 días se recambia la mucosa completa. Se reemplaza toda célula dañada por una nueva y sana.
- 4) **Uniones intercelulares:** para evitar retrodifusión de  $H^+$ , que dañaría desde el intersticio.
- 5) **Microcirculación:** que permite oxigenar y nutrir. Trae factores de crecimiento y regeneración para mantener viable la mucosa, más elementos precursores para la secreción.
- 6) **Prostaglandinas (PGE2 y PGI2):** estimulan la secreción de mucus, la secreción de  $HCO_3^-$ , modulan el flujo sanguíneo local y favorecen la reepitelización. ¡Extremadamente importantes para la protección gástrica!





# Úlcera péptica

Lesión que compromete mucosa y submucosa, extendiéndose hacia la capa muscular del estómago o el duodeno.

Factores de daño endógenos: HCl > Pepsina > jugo pancreático, bilis.

Factores de daño exógenos: AINEs, *Helicobacter pylori*, tabaco.

	Úlcera gástrica	Úlcera duodenal
<b>Mecanismo</b>	<b>Disminución de la capacidad de defensa de la mucosa.</b>	<b>Aumento de la carga de ácido que llega al duodeno. Hipergastrinemia.</b>
Factores etiológicos 👁️👁️	H. Pylori (75%, pero no significa que la bacteria prefiera el duodeno. Es menor sólo porque aquí hay más factores etiológicos) AINEs	H. Pylori (95%)
		

# Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Inhibidores de la COX → Inhiben la síntesis de Prostaglandinas

Barrera mucosa debilitada

Úlcera gástrica

¿El más dañino?



Objetivo terapéutico: inhibir la COX plaquetaria, impidiendo la síntesis de TXA2 → Efecto antiagregante. Mecanismos de daño de la mucosa gástrica:

- La **inhibición de la COX** impide la síntesis de PGE2 y PGI2, lo que debilita la barrera.
- Causa un **daño directo** a la mucosa, ya que el Ácido Acetilsalicílico es un ácido débil. En el lumen gástrico (a pH 2) no está dissociado, y como no tiene carga difunde por las membranas hacia el interior de la célula. Adentro de la célula (a pH 7) se disocia, liberando sus H+ y causando injuria.

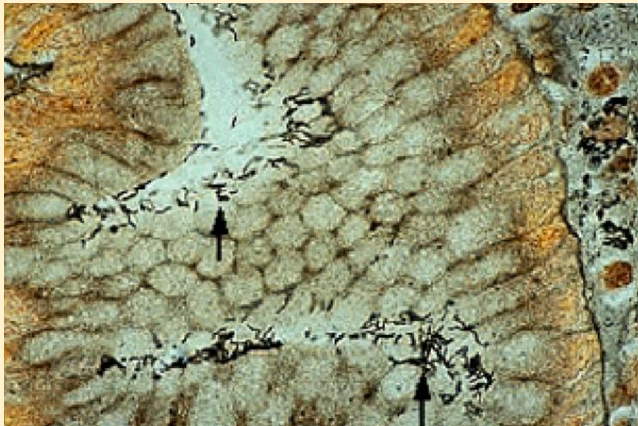
Además, si una úlcera sangra la hemostasia primaria estará comprometida, complicando el manejo.



# Mecanismos patogénicos de *Helicobacter pylori*

## Para instalarse:

- Gran movilidad por su forma helicoidal y sus flagelos.
- Capacidad de **penetración del mucus**, ya que secreta proteasas que lo licúan y fosfolipasas que le quitan su componente hidrofóbico.
- Facultad de adherirse a las células epiteliales gástricas, al tener **moléculas de adhesión** que reconocen HLA como receptor.



## Para agredir:



- **Citotoxina Vac A**, que vía receptores de membrana estimula señales pro inflamatorias. Puede ingresar e ir a la mitocondria, induciendo apoptosis. Además, vía canales entra a la célula y produce vacuolización y muerte celular. También por vía paracelular promueve la inhibición de las células T y de la proliferación de linfocitos, limitando la defensa.
- **Citotoxina Cag A**, inyectada en la célula por la bacteria. Vía fosforilación en tirosinas activa kinasas, que inducen cambios morfológicos y promueven la proliferación celular. Induce la producción de NFkB, que promueve la respuesta inflamatoria. También es capaz de alterar las uniones intercelulares, produciendo defectos de la polaridad celular y facilitando el daño.

## Para evadir los mecanismos de defensa:

- Producción de **ureasa**, que toma productos nitrogenados derivados de la ingesta de proteínas para generar NH<sub>3</sub>. El NH<sub>3</sub> es usado para neutralizar los H<sup>+</sup> del HCl, generando NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Crea un microambiente donde se ha neutralizado la actividad bactericida del jugo gástrico. Su detección endoscópica es de utilidad diagnóstica.
- Producción de **catalasa**, que degrada las especies reactivas del O<sub>2</sub> que producen los fagocitos reclutados por la inflamación. Vuelve a la respuesta inmune ineficiente en su contra, pero el daño local persiste.

## Úlcera gástrica por *H. pylori*

Se instala en el **cuerpo del estómago**, afectando a toda la mucosa gástrica. Puede que se afecten las células D al inicio, pero eventualmente la destrucción afecta a las **células parietales**.

Se compromete la secreción de ácido, hay una **hipoclorhidria**.

La destrucción más la inflamación = **Pangastritis atrófica**.

Sobre esta pangastritis puede desarrollarse **cáncer gástrico**.

[!] Las úlceras gástricas siempre requieren estudio y seguimiento con biopsia, ya que pueden corresponder a un cáncer gástrico ulcerado.

## Úlcera duodenal por *H. pylori*

Se instala en la región del **antro gástrico**, donde están las células D productoras de Somatostatina (SST). La SST inhibe a las células G productoras de Gastrina.

La bacteria destruye principalmente a las células D, llevando a una **hipergastrinemia**.

Ocurre una **hipersecreción de ácido**.

Por esta mayor exposición al ácido, aparece **metaplasia gástrica en el duodeno**.

La *H. pylori* ahora se puede instalar en el duodeno, dando paso a la úlcera péptica.

