

Chest pain of esophageal origin

Chest pain of non-coronary origin is a commonly difficult to solve clinical issue. Once coronary causes have been ruled out, many other origins still remain to be investigated regardless of clinical presentation. First, cardiac (mitral valve prolapse, pericarditis, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, aortic dissecting aneurysm), pulmonary (pleuritis, pneumothorax, tracheobronchitis), mediastinal (mediastinitis), musculoskeletal (rupture, muscle distension and overload, osteochondritis –Tietze's syndrome–, intercostal neuritis, cervical or dorsal spine osteoarthritis), and psychogenic (stress, panic disorders) causes should be excluded. Thence we may consider potential gastrointestinal origins, among which esophageal conditions clearly predominate in both their most common modalities: gastroesophageal reflux with or without lesions, and motor disorders. Other causes such as gastroduodenal ulcer, functional dyspepsia, and biliary lithiasis are not so frequent, but pancreatitis may sometimes present with chest pain events.

The reason why so many clinical conditions may result in a common complaint should be sought in the pathophysiologic grounds of chest pain, where various types of pain may exist – *local visceral pain*, which is felt as a poorly-localized, deep pain around the esophagus that may be referred to the sternal area, and *referred visceral pain*, which is felt on the body surface in association with skin hyperalgesia. The latter is mainly seen in conditions involving the lower esophagus, and may be referred to the back, upper chest, neck, maxillary angles, and even arms, thus simulating heart ischemia. There is also *secondary visceral pain*, where a stimulus from a different viscus travels a reflex path to result in a functional disorder here. This secondary pain becomes particularly relevant through cardiac-esophageal vago-vagal reflexes, a fact that already drew considerable attention many years ago (1). More recent studies even suggested the role spinal trapezium muscle stimulation may play, inducing similar situations for both the esophagus and the heart (2).

As far as the esophagus is concerned, the presence of *thermoreceptors*, *mechanoreceptors*, and *chemoreceptors* should be born in mind. The role of the former is poorly understood (cold, warm, and mixed receptors), not so the role of the remaining two. Mechanoreceptors may be either vagal or spinal, with spinal receptors being nociceptors that still fail to be spotted at the mucosa. Within the esophageal smooth muscle neural structures (intrganglionic laminar endings) have been found that are identified as mechanoreceptors. As regards chemoreceptors, they have not been precisely located at the mucosa; however, they are not apparently superficial since many local anesthetics fail to modify acid-induced pain responses, a fact that has been acknowledged for more than 40 years now (3).

An important aspect is pain perception, as pain responses are not always alike for equal stimuli. Pain threshold varies among subjects, and factors are believed to

Editorial

exist that may play a role in pain perception. More recent studies conclude that chest pain of esophageal origin results from *abnormal nociception*. This has been demonstrated using evoked tests such as edrophonium provocation and balloon distension, but it is also true that selected patients with heart disease, as is the case with *microvascular angina*, exhibit a similar behavior.

Chest pain affects 12.4% of the Spanish population according to a recent epidemiologic study performed by us (4,5), and 22% in association with characteristic heartburn symptoms. This means that this clinical condition is much more frequent than previously thought. Studies performed to this day, particularly in the United States, show that 10-30% of patients with angina have normal coronary arteries in angiographic studies (6). No explaining causes can be detected in 40% of such patients, and most studies consistently point out that 18-58% of cases result from esophageal causes. Such cases (7,8) should be searched for a *mechanic etiology* (achalasia, diffuse esophageal spasm, nutcracker esophagus, hypertensive lower esophageal sphincter), or for a *chemical effect*, as is the case with gastroesophageal reflux, which back in 1982 DeMeester (9) estimated was responsible for 40% of patients with chest pain and normal coronaries. Many of these cases simply exhibit hypersensitivity to acid and are labeled *hypersensitive esophagus* (10,11). Lastly, one should search for a *mixed effect*, which is much more common than previously estimated. One should not forget that a number of complex patients may have *intricate causes* and exhibit, say, both esophageal changes and ischemic heart disease. These are rare, often difficult-to-manage cases. Many cardiologists prescribe PPIs to patients undergoing procedures for coronary obstruction whose pain persists, with good results. An in-depth study of such patients –who are usually referred to us at specialized units– should be carried out with a careful work-out and recourse to all those specialized tests a modern motility unit should have access to.

No single technique should be discarded since cases are all distinct; pain should be ideally evoked or induced in every test. In such cases esophageal manometry –either stationary or ambulatory– as well as 24-hour pH-metry, and evoked tests are mandatory. For other patients endoscopy is required, as less commonly is radiography or radionuclide testing.

The study by Ciriza de los Ríos et al. (12) published in this issue deals with the role of stationary esophageal manometry in patients with non-cardiac chest pain, reflux, and dysphagia. The authors report that 42.2% of patients with non-cardiac CP had normal manometry results, whereas the remaining 57.8% had abnormal results. Amongst the latter 19.2% had symptomatic peristalsis, 53.8% had a hypotensive LES, and the rest had nonspecific changes. Patients with a hypotensive LES may be thought of as having reflux, and 24-hour pH-metry might have well clarified a relevant number of painful events. These same authors reject stationary manometry as a single test in the diagnosis of such patients, but they also claim it provides truly valuable information that is even conclusive on occasion. When this or a similar test is not available, testing with omeprazole (13,14) or any other PPI at high doses may solve doubts and yield a diagnosis of GERD-induced CP.

Anyway, CP of esophageal origin is sometimes a difficult-to-manage condition. Even GER cases responding to PPI therapy resemble so much an angina event in a patient with coronary heart disease that a number of affected individuals remain doubtful, and are thus apt to seek help more frequently in clinics, or even in hospital emergency rooms. Management will depend on the existing cause, and PPIs will be naturally of choice for GERD; unresponsive patients may have recourse to surgery or other reconstructive endoscopic procedures. For motor disorders nifedipine and

Editorial

diltiazem may be effective, and selected psychodrugs such as trazodone may come in handy on occasion. Pain improvement has been recently reported in patients with motor disorders following an injection of botulinum toxin at the gastro-esophageal junction (15), but further studies are needed to confirm this option. Patient follow-up is sometimes complex and should be performed on a rigorously monitored tailored basis (16), since chest pain bears a strong cultural link with the heart; making the patient understand that his or her pain may be due to non-cardiac causes is therefore not always an easy task.

M. Díaz-Rubio

*Service of Digestive Diseases.
Hospital Clínico de San Carlos. Madrid. Spain*

References

- Rasmussen K, Funch-Jensen P, Ravnsbaek J, Bagger JP. Oesophageal spasm in patients with coronary artery spasm. *Lancet* 1986; 1: 174-6.
- Jou CJ, Farber JP, Oin C, Foreman RD. Convergent pathways for cardiac – and esophageal- somatic motor reflexes in rats. *Auton Neurosci* 2002; 99: 70-7.
- Hooockman P, Siegel CL, Heindrix TR. Failure of oxethazine to alter acid-induced esophageal pain. *Dig Dis Sci* 1966; 11: 811-3.
- Díaz-Rubio M, Moreno Elola-Olao C, Rey E, Locke GR III, Rodríguez-Artalejo F. Simptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 95-105.
- Rey E, Moreno C, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR, Díaz-Rubio M. Association between typical and atypical symptoms of gastroesophageal reflux: a population-based study in Spain. *Gastroenterology* 2003; 124: A166.
- Van Dorpe A, Piessens J, Willems JL, De Geest H. Unexplained chest pain with normal coronary arteriograms. A follow-up study. *Cardiology* 1987; 74: 436-43.
- Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358: 823-8.
- DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermúdez G, Midell AI, Cimochowski CE, O'Drobinak J. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982; 196: 488-98.
- Dekel R, Pearson T, Wendel C, De Garmo P, Fennerty MB, Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain – the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1083-9.
- Álvarez Sánchez A, Rey E, Alba C, Díaz-Rubio M. Association between gastro-oesophageal reflux and chest pain. Is acid chemosensitivity the underlying mechanism? *GUT* 2003; 52 (Supl. VI): A99.
- Rao SS, Hayek B, Mundipalli R, Gregersen H. Does esophageal function vary at the striated and smooth muscle segments in functional chest pain? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2201-7.
- Ciriza de los Ríos C, García Menéndez L, Díez Hernández, Delgado Gómez M, Fernández Eroles AL, Vega Fernández A, et al. Papel de la manometría esofágica estacionaria en la práctica clínica. Resultados manométrico en pacientes con reflujo gastroesofágico, disfagia y dolor torácico no cardiaco. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 606-11.
- Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998; 115: 42-9.
- Bautista J, Fullerton H, Briseno M, Cui H, Fass R. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain- a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1123-30.
- Miller LS, Pullela SV, Parkman HP, Schiano TD, Cassidy MJ, Cohen Fisher RS. Treatment of chest pain in patient with noncardiac, nonreflux, nonacalasia spastic esophageal motor disorders using botulinum toxin injection into the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1640-6.
- Rey Díaz-Rubio E, Roncero García-Escribano O, Álvarez Sánchez A, Díaz-Rubio M. Evolución a largo plazo del dolor torácico no cardiaco. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 25-9.

Editorial

Dolor torácico de origen esofágico

El dolor torácico de origen no coronario es un problema clínico no siempre fácil de resolver. Una vez descartadas las causas coronarias, quedan aún otras muchas que deben ser investigadas con independencia de lo que la clínica nos ofrezca. En primer lugar otras deben ser descartadas bien de origen cardíaco (prolapso de la válvula mitral, pericarditis, miocardiopatía hipertrófica, estenosis aórtica, aneurisma disecante de aorta), pulmonar (pleuritis, neumotórax, traqueobronquitis), patología mediastínica (mediastinitis), musculoesqueléticas (roturas, distensiones y sobrecargas musculares, osteocondritis –síndrome de Tietze–, neuritis intercostal, osteoartritis de la columna cervical o dorsal), de origen psicógeno (estrés, trastornos de angustia). A partir de estos momentos podemos pensar en las causas digestivas a la cabeza de la cual está sin duda la patología esofágica en sus dos modalidades más frecuentes: el reflujo gastroesofágico, con lesiones o sin ellas y los trastornos motores. Otras causas como la úlcera gastroduodenal, la dispepsia funcional, la litiasis biliar son más raras, aunque a veces la pancreatitis nos ofrezca un cuadro clínico de dolor torácico.

El porqué tantas situaciones clínicas pueden dar lugar a un cuadro común hay que buscarlo en las bases fisiopatológicas del dolor torácico en la que pueden existir diferentes tipos de dolor. *Dolor visceral local* que se siente de forma profunda y mal localizado en el esófago y que se proyecta en la región esternal, y *dolor visceral referido*, que se siente en la superficie del cuerpo y se acompaña de hiperalgesia cutánea. Este tiene su máxima expresión en los procesos que afectan al esófago inferior, pudiendo referirse el dolor a la espalda, parte superior del tórax, cuello, ángulos maxilares e incluso brazos, simulando un dolor de isquemia cardíaca. Existe también el *dolor visceral secundario* en el que un estímulo procedente de otra víscera provoca por vía refleja un trastorno funcional de otra. Este dolor secundario adquiere particular relevancia a través de reflejos vago-vagales esofágico-cardiacos, hecho del que fue llamado la atención hace ya muchos años (1). Estudios más actuales han sugerido incluso el papel que podría jugar la estimulación del músculo espinotrapecio dando lugar a situaciones similares en caso del esófago y del corazón (2).

Por cuanto al esófago se refiere conviene tener presente la existencia tanto de *termorreceptores*, *mecanorreceptores*, como *quimiorreceptores*. El papel de los primeros es menos conocido (existen fríos, calientes y mixtos) no siendo así en cuanto a los otros. Los mechanorreceptores pueden ser vagales o espinales, siendo los espinales nociceptivos aunque no han sido localizados en la mucosa. En el músculo liso esofágico se han encontrado unas estructuras nerviosas (terminaciones nerviosas laminares intraganglionares) que se identifican con los mechanorreceptores. En cuanto a los quimiorreceptores no se conoce con exactitud dónde se sitúan en la mucosa, aunque no parece que sea en su superficie, ya que muchos anestésicos locales no alteran la respuesta dolorosa inducida por ácido, hecho que es conocido desde hace más de 40 años (3).

Un aspecto importante es la percepción de dolor, ya que a igualdad de estímulo la respuesta dolorosa no es siempre la misma. Existe un umbral para el dolor que no es igual en todos los sujetos, de la misma forma que se piensa que existen factores que puedan intervenir en la percepción del dolor. Los estudios más recientes nos llevan a la conclusión que el dolor torácico de origen esofágico es consecuencia de una *nocicepción anormal*. Esto se ha demostrado mediante pruebas de provocación,

Editorial

como es el caso del edrofonio o la distensión con balón, pero también es cierto que determinados pacientes con patología cardiaca tal, como sucede en la *angina microvascular*, tienen un comportamiento parecido.

El dolor torácico se presenta en la población española en 12,4% según un reciente estudio epidemiológico que hemos realizado (4,5), y asociado a síntomas típicos de pirosis en un 22%. Ello quiere decir que estamos ante una situación clínica mucho más frecuente de lo pensado. Los diversos estudios realizados ante todo en Estados Unidos demuestran que entre el 10 y el 30% de los pacientes con angina de pecho tienen arterias coronarias normales en los estudios angiográficos. (6). En el 40% de estos pacientes no se encuentran causas que los justifiquen, y la mayoría de los estudios coinciden en señalar que entre el 18 y 58% obedecen a causas esofágicas. En estos casos (7,8) hay que buscar una *causa mecánica* (acalasia, espasmo esofágico difuso, esófago en cascanueces, esfínter esofágico inferior hipertenso), por *efecto químico*, tal es el caso del reflujo gastroesofágico, que ya DeMeester en 1982 (9) lo cifró en un 40% de los pacientes con DT y arterias coronarias normales. En muchos de estos casos simplemente lo que hay es una hipersensibilidad al ácido hablándose de *esófago hipersensible* (10,11), y por último por *efecto mixto* mucho más frecuente de lo que pensamos. No hay que olvidar que algunos pacientes más complejos pueden tener causas *intrincadas* y presentar por ejemplo alteraciones esofágicas y cardiopatía isquémica. Son casos poco frecuentes a veces de difícil manejo. Muchos cardiólogos recetan IBP a pacientes intervenidos de obstrucciones coronarias que siguen con episodios de dolor y obtienen buenos resultados. El profundo estudio de estos pacientes, que nos refieren a las unidades especializadas, debe ser realizado con una sistemática cuidadosa y recurrir a todas las pruebas que una unidad moderna de motilidad debe poseer.

Ninguna técnica debe ser rechazada pues cada caso es diferente y lo ideal sería recoger o provocar el dolor durante las diversas pruebas a las que someta al paciente. En estos casos la manometría esofágica –estacionaria o ambulatoria–, la pHmetría de 24 horas, y las pruebas de provocación son obligadas. En otras ocasiones la endoscopia es necesaria, y más rara vez la radiología o las pruebas con radionucleidos.

El estudio realizado por Ciriza de los Ríos y cols. (12), que se publica en este número, estudia el papel de la manometría esofágica estacionaria en pacientes con dolor torácico no cardiaco, reflujo gastroesofágico y disfagia. En él observaron que 42,2% de los pacientes con DT no cardiaco tuvieron una manometría normal y el resto, el 57,8% anormal. De ellos hubo un 19,2% con peristalsis sintomática, 53,8% EEI hipotenso y el resto alteraciones inespecíficas. Cabe pensar que los pacientes con EEI hipotenso son portadores de reflujo y que una pHmetría de 24 horas podría haber aclarado muchos de los eventos dolorosos. Los mismos autores rechazan como prueba única la manometría estacionaria para diagnosticar a estos pacientes, aunque, como bien dicen, aporta datos de mucho valor y es más, en algunos casos concluyente. Si no se dispone de esta y otras pruebas, el test del omeprazol (13,14), o bien cualquier IBP, a dosis altas puede resolver las dudas y hacer posible el diagnóstico de DT debido a ERGE.

En cualquier caso el DT de origen esofágico no siempre es fácil de tratar. Incluso en los casos de RGE que responden bien al tratamiento con IBP, la similitud del dolor con la angina de pecho de los enfermos coronarios dejan en duda a muchos pacientes, los cuales son proclives a acudir con más frecuencia no sólo a las consultas, sino también a las urgencias de los hospitales. El tratamiento depende de la causa que lo origina y claro es que los IBP serán el tratamiento de elección en la ERGE y

Editorial

si no responde se podrá recurrir a la cirugía u otras técnicas endoscópicas reconstructivas, y en cuanto a los trastornos motores pueden ser eficaces la nifedipina, dilatiazen y en algunos casos recurrir a determinados psicofármacos como la trazodona. Recientemente se ha observado en los pacientes con trastornos motores una mejoría del dolor tras la inyección de toxina botulínica en la unión gastroesofágica (15), aunque faltan más estudios que confirmen esta alternativa. El seguimiento de estos pacientes es a veces complejo y debe establecerse de forma rigurosa, controlada y personalizada (16), ya que no en vano el dolor torácico está culturalmente muy vinculado al corazón, y por ello no siempre resulta fácil hacer comprender al paciente que su dolor obedece a otras causas.

M. Díaz-Rubio

*Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid*