

EL DR. LUIS R. ESPINOZA Y SU INVALORABLE APOYO A LA ASOCIACIÓN PERUANA DE REUMATOLOGÍA, HOY SOCIEDAD PERUANA DE REUMATOLOGÍA

Juan M. Angulo Solimano^{1,2,3,4,5,6,7}

¹ Doctor en Medicina

² Especialista en Reumatología y Medicina Interna

³ Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina del Perú.

⁴ Profesor Principal. Facultad de Medicina San Fernando. Universidad Nacional Mayor de San Marcos

⁵ Fundador y Jefe de la Sección Reumatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú 1976 -2003

⁶ Ex - Presidente de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR) 2004-2008

⁷ Miembro Fundador y Ex - Presidente de la Asociación Peruana de Reumatología 1985-1986 (Actualmente Sociedad Peruana de Reumatología)..

Correspondencia

Juan M. Angulo Solimano
angulosolimanojuan@gmail.com

Agradezco a la Junta Directiva de la Sociedad Peruana de Reumatología, en la persona de su presidente, Doctora Janet Tapia Colonna, el honor conferido, encargándome la coordinación general de la Comisión Especial constituida para rendir tributo a la memoria del Doctor Luis R. Espinoza en esta ceremonia de imposición en forma póstuma de la “Medalla de Oro de la Reumatología Peruana” de acuerdo a lo estipulado en los Estatutos de nuestra Institución.

Este merecido homenaje se suma a los que en su momento rindieron en sendos artículos publicados en diversas revistas de la especialidad los Doctores Javier Jara, Carmen Espinoza (esposa del homenajeado) Carlos Pineda, Graciela Alarcón, Johan Von Feld y Eduardo Acevedo. Asimismo, al video editado por los Doctores Oswaldo Castañeda, Luis Vidal y Luis Aguilar.

Los participantes, nos propusimos hacer un apretado repaso de las áreas en las que el Maestro Espinoza brindó a la especialidad aportes trascendentales encargando la revisión de las más saltantes publicaciones a algunos de los Médicos Especialistas que él formó o ayudó a perfeccionarse y con los que publicó algún trabajo en los Centros Altamente especializados que dirigió: La División de Reumatología del Departamento de Medicina Interna, Colegio de Medicina de la Universidad de South Florida en Tampa, La Florida y La facultad de Medicina de la Universidad del Estado de Luisiana, New Orleans, Luisiana. Acordamos que la revisión debía resaltar la influencia, dirección y anécdotas que acompañaron el papel Directriz que cupo al Maestro. Inevitablemente al recordarlo surgen momentos de la calidez de anfitrión que tuvo para todos los que fuimos acogidos por él.

Hasta donde tengo conocimiento, uno de los primeros contactos del Dr. Espinoza con la Reumatología Peruana se dio a propósito de su visita a Lima en 1984, con ocasión del III Congreso Peruano y VII Bolivariano de Reumatología, organizado por la entonces naciente Asociación Peruana de Reumatología (APR) del 24 a 28 de setiembre, bajo la Presidencia del

Doctor Armando Silicani De la Pina. La APR fue nuestra Institución fundada el 28 de Setiembre de 1981 con la finalidad de tomar la función educativa de su predecesora, la Sociedad Peruana de Reumatología (creada en 1963 por cardiólogos interesados en la fiebre reumática) cuya inscripción en el Colegio Médico del Perú había sido suspendida luego de tres largos años de crisis institucional.

La contribución del Doctor Espinoza al crecimiento, fortalecimiento y reconocimiento de

la naciente institución fue enorme y constante. Se encargaba de establecer nuestro contacto con destacados Docentes Extranjeros para que fuesen nuestros expositores invitados, dictaba Conferencias, actuaba como moderador y traductor durante nuestros congresos y eventos internacionales, participaba discutiendo casos en los pocos servicios de Reumatología existentes por entonces en el País. Toda esa proficua labor docente llevada adelante ad-honorem, cubriendo sus pasajes y estadía. Fotografía 1.



FOTOGRAFÍA 1. Aparecen de derecha a izquierda: Dr. Eduardo Gotuzo (invitado), Enrique Robles (Past presidente S.P.R.), Juan Ccecarelli (Reumatólogo de Ica), Juan Angulo (Vicepresidente S.P.R.), Dra. Graciela Alarcón, Dr. Eduardo Acevedo y Dr. Luis Espinoza.

Mi vínculo con el Maestro. El Espectro de las Espondiloartritis. Las Artritis Reactivas.

En sus sucesivas visitas a nuestro País, a inicios de la década de 1980, se percató de mi interés por este grupo de enfermedades articulares inflamatorias no informadas hasta entonces en nuestro País. Me motivó la observación de algunos casos post entéricos y post venéreos en el Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú. Como es bien conocido, los Hospitales Militares congregan a la población susceptible de padecer

esta patología, particularmente, jóvenes en edad sexualmente activa, hacinados en centros militares para cumplir con el entonces Servicio Militar Obligatorio y por tanto en mayor riesgo de contraer también infecciones intestinales.

Grande fue mi sorpresa y regocijo, cuando en una época en que no existía internet y nuestro acceso a la literatura médica era extremadamente pobre, el Doctor Espinoza remitía a mi domicilio sendas encomiendas con literatura sobre el tema que él mismo había seleccionado para mi lectura.

Ese fue mi mayor estímulo y esa mi mayor fuente para que en 1990 culminara mi trabajo de Tesis Doctoral titulado “Artritis Reactivas Post enterocolitis y Post venérea (Síndrome de Reiter Completo e Incompleto” a propósito de 37 casos observados y seguidos personalmente¹. La Tesis se hizo acreedora a Mención Honrosa otorgada por la Fundación Hipólito Unanue del Perú.

Mi vínculo con Lucho fue estrechándose y su ayuda fue creciente. Un encuentro con él, en un Congreso de la especialidad llevado a cabo en ciudad de Guatemala alrededor de 1996, hizo que su atención se fijara en un viejo anhelo mío no satisfecho a mis 50 años, tener una rotación en un centro de US para ver de cerca el ejercicio de la especialidad en ese avanzado medio. “Te invito a mi Servicio.....hazlo pronto....si no lo haces esa inquietud te va estar golpeando la cabeza por el resto de tu vida”. Su generosidad y el apoyo que siempre recibí de la Fuerza Aérea del Perú y la Facultad de Medicina San Fernando me permitieron asistir desde diciembre de 1997 a noviembre de 1998 como Profesor Invitado al Servicio que él dirigía en la Universidad de Luisiana, en Nueva Orleans. Su acogida fue la de un hermano; me instaló en su casa durante todo un mes mientras yo conseguía el lugar para residir con mi familia. El primer día en su Oficina me dijo: “no te voy a mandar a laboratorio -no te serviría a tu retorno al Perú, tampoco te voy a enseñar la clínica. Lo que debes hacer es publicar” Y así fue, luego de compartirme los artículos que le llegaban para revisión antes de

ser publicados en revistas internacionales, me dio la tarea de escribir junto con él, entre otros, un artículo de revisión al que lo habían invitado dos grandes de la reumatología Internacional, los doctores H. Zeidler y el Dr. H. R. Schumacher MD y que formaría parte de un volumen especial de la revista Baillieres Clinical Rheumatology íntegramente dedicado a las Espondiloartropatías (hoy llamadas Espondiloartritis). El artículo debería abarcar el espectro de las manifestaciones cutáneas, mucosas y otras extraarticulares.

La anécdota: con mi poca experiencia en redactar artículos en inglés, el cumplimiento de las otras revisiones encargadas y mi deseo de hacer la revisión perfecta, la tarea confiada llevaba ya aproximadamente 4 meses. Un día no pudo más y me llamó a su oficina para preguntarme si ya estaba el manuscrito. Como mi respuesta fue que aún no, me dijo “Tráeme todo lo que tengas avanzado...”. Al día siguiente le lleve una caja de cartón conteniendo unos 100 artículos revisados. Frunció el ceño y me dijo “¿Cuánto más te vas a demorar? Mi respuesta fue un mes y felizmente la aceptó. El artículo fue revisado por él y finalmente se publicó². Mi gran satisfacción y orgullo vinieron después, cuando en varias ocasiones, en sus conferencias sobre las Espondiloartritis mostraba el gráfico que acompañaba la publicación pronunciando: “Si me dieran 5 minutos para hablar de Espondiloartropatías, lo haría con ésta sola diapositiva”. Figura 1.



FIGURA 1. Esquema que resume las características etiopatogénicas del Espectro de las Espondiloartritis (1998). Mantiene vigencia si se añaden los nuevos genes de susceptibilidad para cada Fenotipo (columna del extremo derecho) la participación de las perturbaciones de la microbiota intestinal (columna del extremo izquierdo) y el papel de la IL-17 y el TNF alfa como las citocinas más importantes en la respuesta inmune.

Poco tiempo después, ya nuevamente en el Perú, con la experiencia obtenida y siempre con su ayuda, me fue ya más fácil publicar la ampliación y actualización de mi tesis doctoral en el órgano oficial de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR) ampliando la experiencia acumulada con mis colaboradores más cercanos en el Hospital Central de la Fuerza Aérea Peruana³.

En ese informe recoge nuestra experiencia sobre el tema a lo largo de 17 años en un mismo centro de atención, basados en el registro de datos utilizando un protocolo estandarizado. Llegamos a observar y tratar 55 pacientes (44 varones y 11 mujeres). Todos los pacientes presentaban artritis periférica ocurrida dentro del mes que seguía a un episodio de diarrea o uretritis y de acuerdo a criterios de exclusión se descartaban otras causas conocidas de artritis. La edad promedio al inicio fue de 19 + 9.8 años (variación: 7 – 51). La manifestación clínica más frecuente fue la fiebre (63.3%), seguida por conjuntivitis/uveítis (61.8%), uretritis/cervicitis (58.2%) diarrea (45.5%) y balanitis (14.5%). No vimos ningún caso de Queratodermia blenorragica.

Comparada con las series en población caucásica, nuestros pacientes peruanos eran más jóvenes al inicio de la enfermedad y la razón masculino/femenino era mayor. Adicionalmente, nuestra serie se caracterizó por mayor frecuencia de fiebre y diarrea y menor frecuencia de balanitis y otras manifestaciones genitourinarias. Diferentes líneas de evidencia, incluyendo pobres condiciones de salud pública, la demografía, el interrogatorio y la constelación de signos y síntomas sugieren que en nuestra serie los microorganismos enteropatógenos son al menos tan frecuentes como los desencadenantes transmitidos sexualmente. En consecuencia, los clínicos encargados del tratamiento de pacientes con Artritis Reactivas en el País y probablemente en otros Países tercermundistas deberíamos procurar medidas de prevención y tratamiento orientadas hacia tales agentes infecciosos.

Adicionalmente, la baja frecuencia de ciertas manifestaciones extraarticulares tales como Queratodermia blenorragica, uveítis y entesitis, así como un mejor desenlace podrían ser el

resultado de la menor prevalencia del HLA-B27 en nuestra población general.

Artritis Reactivas: Aportes del Dr. Luis Espinoza

Haremos un breve comentario, en orden cronológico, de sus publicaciones sobre el tema.

Detección de DNA bacteriano en pacientes Latinoamericanos con Artritis Reactiva mediante análisis de frecuencia utilizando reacción en cadena de polimerasa

En este estudio⁴ de muestras de tejido y fluido sinovial de 15 pacientes con artritis reactiva crónica, comparadas con muestras de 13 pacientes con osteoartritis o problemas traumáticos cerrados, se detecta DNA bacteriano en 8 pacientes: Chlamydia trachomatis (n =2), Pseudomonas sp. (n = 3), and Bacillus cereus (n = 2). Adicionalmente, una serie de otros microorganismos ed. Incluyendo Clostridium sp., Lactobacillus sp., Pseudomonas migulae, P. fluorescens, and P. putida, and Neisseria meningitidis serogroup B. En la mitad de los casos se detectaron antígenos de 2 a 3 bacterias.

Artículo de Revisión sobre las Artritis Reactivas Asociadas al HLA-B27

En el 2004 publica una extensa revisión²³⁴ artículos⁵ en la que, a lo largo de 21 páginas, reseña meticulosamente aspectos históricos, etiopatogénicos, epidemiológicos, clínicos y terapéuticos del grupo de Artritis Reactivas vinculadas al HLA-B27. Destacan particularmente:

- a. La diferencia entre los mecanismos patogénicos presentes en la artritis reactiva desencadenada por Chlamydia trachomatis en comparación con las desencadenadas por enterobacterias.
- b. La propuesta pionera del empleo de agentes anti-TNF para el manejo de los casos refractarios a otras intervenciones.

Papel de la Chlamydia en la etiología de las Espondiloartropatías Indiferenciadas Crónicas

En el 2009, realiza un interesante estudio en el que compara la prevalencia del hallazgo de DNA de *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia pneumoniae* en tejido sinovial obtenido por biopsia en 26 pacientes con espondiloartritis indiferenciada de más de 6 meses de duración, comparado con 136 pacientes con osteoartritis⁶. Se establece que 16/26 (62%) pacientes con artritis espondiloartritis indiferenciada crónica fueron positivos para *Chlamydia trachomatis* o *Chlamydia pneumoniae*, comparado con 20/167 (12%) pacientes con Osteoartritis ($p < 0.0001$). De los 16 pacientes positivos para *Chlamydia* en el grupo de pacientes con Espondiloartritis indiferenciada 10 lo fueron para *Chlamydia trachomatis*, 4 para *Chlamydia pneumoniae* y 2 para ambas especies. Esos resultados sugieren que la infección por chlamydias, a menudo oculta, puede ser el agente etiológico en varios casos de Espondiloartritis indiferenciadas de curso crónico.

Perturbaciones de la microbiota intestinal en Artritis Reactiva y Espondiloartritis post-infecciosas

Aunque se encuentra claramente establecido el papel desencadenante de determinados agentes infecciosos en las artritis reactivas del grupo de las espondiloartritis (*Chlamydia* sp, *Shigella flexneri* y otras, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica* y *Campylobacter pylori*) es también conocido que un numeroso grupo de pacientes tienen cuadros clínicos enteramente similares, en los cuales ni las manifestaciones clínicas, ni los estudios microbiológicos convencionales logran detectar la infección de un foco alejado como agente causal. En estos últimos casos, se ha planteado que pudiesen ocurrir en forma secundaria a infección subclínica (que no ocasiona síntomas en los órganos infectados (intestino u genitales). Sin embargo, también es plausible que la perturbación de la microbiota ocasione la respuesta inflamatoria a distancia (la artritis).

Este tema fue abordado en un estudio efectuado en una población de la ciudad de Guatemala

(caracterizada por baja prevalencia de HLA-B27) en un diseño de casos (32) y controles (32). Los casos fueron definidos como artritis reactiva que cumplía con los criterios internacionales de Espondiloartritis y antecedente de diarrea o síntomas urinarios⁷.

Por primera vez el estudio de la microbiota intestinal no se basó en técnicas de cultivo, empleándose más bien la determinación de la secuencia del gen 16S rRNA de la microbiota intestinal en pacientes con artritis infecciosas.

Los pacientes con artritis reactiva no se diferenciaron de los controles en la riqueza o diversidad bacteriana intestinal. Sin embargo, hubo abundancia de *Erwinia* y *Pseudomonas*, y prevalencia incrementada de enteropatógenos típicamente asociados con artritis reactiva. Los sujetos con entesitis, evidenciada por ultrasonografía tenían la microbiota enriquecida en *Campylobacter* y los pacientes con Uveitis enriquecida en *Erwinia* y *Dialister*. Se encontró también asociación del HLA-A24 con diferencias en la microbiota intestinal que no guardaba relación con el estado de enfermedad.

Artritis Reactivas e Infección por HIV

El compromiso músculo esquelético en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana fue sin duda otro de los temas de interés prioritario para el Dr. Espinoza. Mencionaré solamente las observaciones señaladas por el Dr. Espinoza en dos de sus artículos recientes^{8,9} cuya publicación ya no alcanzó a disfrutar:

- a. Las artritis reactivas ocurren durante los estadios avanzados de la infección.
- b. La prevalencia de artritis reactivas en pacientes infectados por HIV, alcanzó en la era pretratamiento retroviral hasta el 11% de los sujetos infectados, descendió luego de dicho tratamiento.
- c. La prevalencia es mayor cuando la infección es adquirida por transmisión sexual, que cuando se adquiere por vía endovenosa.
- d. Las artritis reactivas aparecieron en el África (población en que la prevalencia del HLA-B27 es prácticamente 0) solo

después de la aparición de la Pandemia causada por el HIV

- e. Se reporta con baja frecuencia en los países asiáticos.

Lucho Anfitrión. Lucho el amigo

Este tributo sería incompleto si no honráramos estas cualidades de Lucho, como lo llamábamos cariñosamente los que alcanzamos al honor de su amistad. Preocupado siempre por recibir a los que llegábamos a saciar nuestras ansias de progresar en el conocimiento de la especialidad; cuando no podía estar esperándonos en el aeropuerto, no faltaba un emisario que lo hiciera, y que nos condujera primero a su oficina y luego

a su domicilio para pasar las primeras noches en tanto conseguíamos hospedaje permanente. Reuniones periódicas en su casa congregando al personal estable de su servicio, visitantes y residentes, encargándose personalmente incluso de la parrilla. Fotografías 2 y 3. Algunas escapadas los sábados para disfrutar de los deliciosos "PO BOYS" (expresión abreviada de la frase Poor Boy, que alude a los deliciosos sándwiches de langostinos en salsa BBQ que los habitantes de New Orleans regalaban a los niños pobres de la ciudad) en el restaurant Domilise's, acompañados de una cerveza Miller Lite helada y servida en copones. Y como no agradecer ahora y siempre la apertura de su casa a toda mi familia en la única Navidad (1997) que pasé fuera del País. Fotografía 4.



FOTOGRAFÍA 2. Una tarde en el patio de la casa del Dr. Luis Espinoza. Almuerzo con el personal administrativo, Médicos Residentes y Visitantes del Servicio. New Orleans 1998.

Tuvimos muchas oportunidades de ver la seriedad de su rostro transformada en cálida sonrisa en las reuniones que procurábamos al final de las jornadas académicas durante los cursos y congresos organizados por nuestra Sociedad donde él era nuestro obligado invitado de lujo. Fotografía 5.

Cierro este tributo con una foto en que destaca su mirada complacida de una vida productiva y de servicio a la Reumatología. Nos vemos Luis. Fotografía 6



FOTOGRAFÍA 3. Dr. Luis R. Espinoza (Lucho) preparando personalmente la parrilla para sus invitados (Administrativo, Médicos Residentes y Visitantes del Servicio). Una tarde en el patio de su casa. New Orleans 1998



FOTOGRAFÍA 4. Dr. Luis Espinoza y Dra. Carmen Espinoza: anfitriones, acogiendo en su hogar a los Angulo en Navidad. New Orleans 1997



FOTOGRAFÍA 5. “Una escapada” Noche del Congreso Peruano de Reumatología Sentados Dr. Luis Espinoza, Sra. Rubí de Jara, Dr. Luis Javier Jara. Parados: Dr. Juan Angulo y Señora Miriam de Angulo. Lima 2018.



FOTOGRAFÍA 6. Dr. Luis Espinoza: Una dulce y tranquila mirada al futuro eterno

REFERENCIAS

1. Angulo J. Artritis Reactivas Post enterocolitis y Post venérea (Síndrome de Reiter completo e incompleto) A propósito de 37 casos observados por el autor. Tesis Doctoral en Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1990.
2. Angulo J, Espinoza LR. The spectrum of skin, mucosa and other extra-articular manifestations. Baillieres Clin Rheumatol. 1998;12:649-64.
3. Angulo JM, Castro F, Quispe E, Espinoza LR. A clinical profile of reactive arthritis in a peruvian series: a pilot study. J Clin Rheumatol. 2000;6:128-35.
4. Cuchacovich R, Japa S, Huang WQ, Calvo A, Vega L, Vargas RB, Singh R, Flores D, Castro I, Espinoza LR. Detection of bacterial DNA in Latin American patients with reactive arthritis by polymerase chain reaction and sequencing analysis. J Rheumatol. 2002;29:1426-9.
5. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. Clin Microbiol Rev. 2004;17: 348-69.

6. Carter JD, Gérard HC, Espinoza LR, Ricca LR, Valeriano J, Snelgrove J, Oszust C, Vasey FB, Hudson AP. Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60: 1311-6.
7. Manasson J, Shen N, Garcia Ferrer HR, Ubeda C, Iraheta I, Heguy A, Von Feldt JM, Espinoza LR, Garcia Kutzbach A, Segal LN, Ogdie A, Clemente JC, Scher JU. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:242-254.
8. Luis E. Vega and Luis R. Espinoza. Human Immunodeficiency Virus Infection: Spectrum of Rheumatic Manifestations. *Infections and the Rheumatic Diseases.* 2019; 29:163-176.
9. Vega LE, Espinoza LR. Human immunodeficiency virus infection (HIV)-associated rheumatic manifestations in the pre- and post-HAART eras. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2515-2522.