

EL LEGADO DEL DR. LUIS ESPINOZA BERNALES A LA REUMATOLOGÍA LATINOAMERICANA: EL COMIENZO

Tomás S. Bocanegra Viteri¹

¹ OSE Drug Development Consultants, LLC

Correspondencia

Tomás S. Bocanegra
Viteri
tobovi@gmail.com

Fui el primer peruano, y también el primer latinoamericano, a quien Luis R Espinoza acogió como discípulo. Como la mayoría de las oportunidades esta surgió intempestivamente. A media mañana de un sábado de Setiembre de 1978, cuando ayudaba a Graciela Alarcón en la Clínica de Reumatología Pediátrica del Hospital Cayetano Heredia, Chela me preguntó si tendría interés en hacer un "fellowship" de reumatología en Estados Unidos. Respondí sí, pensando en un futuro a mediano plazo, pero Chela me sorprendió al pedirme confirmación para el mediodía porque esa noche viajaba a Estados Unidos y tenía que dar una respuesta. Súbitamente, debía decidir en dos horas, sobre algo que cambiaría mi vida. Después de consultar con mi esposa, concluimos que, excepto por alejarnos de nuestras familias y amigos, no teníamos mucho que perder y en la circunstancia que no nos acostumbráramos podíamos regresar a Perú y no pasaba nada. Así que decidimos aceptar.

Llegué a Tampa en Noviembre, hablando inglés como Tarzán, sin conocer a la persona con quien iba a trabajar, y con un puñado de dólares ahorrados con gran esfuerzo durante el residentado. Luis me dio el encuentro en el aeropuerto; luego de un breve saludo me dijo muy serio, vamos! Camino a la Universidad, Lucho no hablaba, y como yo no sabía que él era de pocas palabras, me sentía muy incómodo. Afortunadamente poco antes de llegar a la Universidad me dijo que me quedara en su casa hasta obtener lo que necesitaba para vivir con mi familia, y eso me hizo sentir mucho mejor.



Me quedé en su casa tres semanas, hasta que llegaron mi esposa y mi hija. Lucho siempre serio y reservado, su esposa Gladys conversadora, alegre y amena. Ambos generosos y con un gran corazón. Una muestra temprana de esa generosidad, fue que Luis sirvió de garante para el alquiler de mi departamento y las compras al crédito de enseres domésticos y automóvil. Sin su apoyo, nada de eso hubiera sido posible para un recién llegado como yo. Más tarde me enteré que esto se convirtió en el modelo que Lucho usaría con todos los latinoamericanos que llegaron después

Luis Espinoza inició su carrera docente en la Universidad de McGill en Montreal, Canadá. Allí trabajó con Kik Osterland y Frank Vasey. Llegó a la División de Reumatología de la Universidad de South Florida en Tampa a mediados de 1978, un año después de la llegada de Frank Vasey. Lucho parco y serio, Frank por el contrario, extrovertido, entusiasta, y risueño. Frank no podía pronunciar más de tres palabras sin reírse y siempre veía el lado positivo de las cosas, incluyendo los estudios con resultados fallidos. Frank era un admirador de Lucho, a quien llamaba "The Great Peruvian"

Colaboraron en múltiples proyectos en McGill y en la Universidad de South Florida. Uno de sus primeros temas de interés fue artritis psoriática. Estudiaron la asociación de artritis psoriática periférica con antígenos de histocompatibilidad (1), anomalías inmunológicas en psoriasis y artritis psoriática (2,3), el rol de la microbiota cutánea en la patogénesis de la artritis psoriática periférica (4), cambios microvasculares en la microscopía electrónica de sinovia psoriática (5) y otras observaciones que hicieron de Lucho un experto mundial en el tema y miembro del Grupo de Evaluación e Investigación de Psoriasis y Artritis Psoriática, conocido por el acrónimo GRAPPA en inglés. En este papel, Lucho apoyó el estudio de estas entidades clínicas en Latinoamérica (6) y en Perú. En colaboración con el Dr. Oscar Vega Hinojosa de Juliaca (7), encontraron que los nativos de Puno tenían compromiso poliarticular periférico con mayor frecuencia y severidad, comparados con mestizos de la zona.

En la Universidad de South Florida y Tampa, Lucho era reconocido como una autoridad en

reumatología. Médicos de la Universidad y de la comunidad, con frecuencia le referían pacientes complejos, difíciles de diagnosticar y de manejar. Nunca declinó un caso, siempre respondía "mándamelo para verlo". Con su "ojo clínico", y su habilidad para identificar asociaciones clínicas y motivar a sus residentes, muchos de estos pacientes resultaron en proyectos de investigación y publicaciones. La dinámica era siempre la misma, una observación clínica, estudios para entender mejor la patología y mecanismos de enfermedad y/o efectos del tratamiento, y finalmente reportar los hallazgos para estimularla publicación de experiencias o estudios similares. La experiencia clínica y la productividad de Lucho eran inmensas y se reflejan en su prolífico récord de publicaciones.

A las pocas semanas de empezar mi "fellowship", Lucho me pidió que participara en un proyecto de investigación en su laboratorio. Cándidamente respondí que prefería dedicar todo mi tiempo a reumatología clínica. Entonces fue más explícito; "Tomás no estoy preguntando si quieres hacerlo, todos los fellows de reumatología tienen que hacerlo". Y como "donde manda capitán no gobierna marinero", empecé a trabajar en el proyecto. Debo reconocer que su "amable invitación" me permitió aprender sobre investigación y me interesó tanto que se convirtió en una parte importante de mi carrera en medicina. Durante los 3 años que trabajé con él, me estimuló y apoyó para hacer múltiples publicaciones(8-22) y el resultado fue que, en el año 1981, la Asociación Americana de Reumatismo, hoy Colegio Americano de Reumatología, me nominara como uno de los 10 mejores fellows de los programas de postgrado en reumatología en Estados Unidos.

A continuación, mencionaré algunos de los proyectos en los que tuve la oportunidad de colaborar con Luis y otros miembros de la Universidad de South Florida en Tampa y la Universidad Cayetano Heredia en Lima:

1. En un intervalo de pocos meses, en 1979, le refirieron a Lucho dos pacientes con síntomas digestivos vagos y poliartritis seronegativa, no erosiva, que no respondían a tratamiento con anti-inflamatorios. Eran dos mujeres, una tenía eosinofilia periférica y la otra eosinofilia en

el líquido sinovial. Los análisis de heces mostraron larvas de *Strongyloides stercoralis* en una, y la otra espontáneamente eliminó un escolax de *Taenia saginata*. En ambas, el cuadro clínico se resolvió luego de tratamiento anti-parasitario, y cuando estudiamos las muestras archivadas de suero y líquido sinovial encontramos la presencia de complejos inmunes que desaparecieron simultáneamente con la resolución de las manifestaciones clínicas. Revisando la literatura, hallamos solo dos publicaciones de artritis asociada a infestación parasitaria, en idioma francés (23, 24). Entonces decidimos reportar nuestros casos (18). En los años siguientes aparecieron otros, incluyendo casos asociados a parásitos extra-intestinales, resumidos en textos de reumatología (25).

2. Otro proyecto fue “alteraciones inmunológicas en Polimialgia Reumática y arteritis a células gigantes (PMR/ACG)”, ambas condiciones muy prevalentes en Florida debido a la cantidad de jubilados residentes en el área. Encontramos que estas condiciones se asociaban con HLA-DR3 y -DR4 (11) y con la presencia de complejos inmunes circulantes(22). Más interesante aún, el suero de pacientes con PMR/ACG era citotóxico para células endoteliales (21). Posteriormente, Lucho, Luis Aguilar y Javier Jara, reportaron la presencia de anticuerpos anticardiolipina asociados con daño vascular severo(26).
3. Cuando regresé a la Universidad de South Florida en 1990, como profesor asistente de medicina en la División de Reumatología, Lucho y Frank estaban embarcados en la caracterización de las manifestaciones musculo-esqueléticas y patogénesis de la enfermedad asociada con implantes mamarios de silicona (27, 28). Tenían ya un buen número de pacientes, referidas por cirujanos plásticos y reumatólogos de Tampa por manifestaciones músculo-esqueléticas inespecíficas, como poliartralgias (algunas poliartritis), mialgia, fatiga, adenomegalia, fenómeno de Raynaud, cambios cutáneos (algunas con franca escleroderma), anticuerpos antinucleares e historia de haber recibido implantes mamarios de silicona

precediendo el inicio de las manifestaciones. En la mayoría, los implantes estaban encapsulados, o rotos en la imagen de resonancia magnética. Lucho y Frank tenían la impresión que esta no era una asociación fortuita, particularmente luego de observar que los síntomas mejoraron o se estabilizaron en aproximadamente 2/3 de las mujeres que decidieron extraerse los implantes (28). Aunque una minoría se podía diagnosticar como escleroderma o lupus eritematoso sistémico, el cuadro clínico era más consistente con enfermedad indiferenciada del tejido conectivo o con fibromialgia/ fatiga crónica. El patrón de fluorescencia de los anticuerpos antinucleares era mayormente de tipo moteado(29, 30), y algunas tenían anticuerpos contra polímeros de silicona, cuyos títulos eran más altos en las que tenían síntomas más graves. (31).

Inicialmente hubo controversia y resistencia para aceptarla existencia de este síndrome, particularmente por parte de los cirujanos plásticos, pero con el tiempo se ha confirmado la existencia de esta entidad y ahora la monografía de los implantes mamarios de silicona aprobada por la FDA incluye la advertencia del desarrollo potencial de “Enfermedad Asociada con Implantes Mamarios de Silicona”(32).

4. Finalmente Lucho patrocinó el inicio de proyectos conjuntos de investigación con centros de reumatología en Latinoamérica. El primero fue un proyecto de colaboración con la Unidad de Reumatología del Hospital Cayetano Heredia y el Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, afiliados con la Universidad Peruana Cayetano Heredia en Lima, Perú, para el estudio de artritis brucelósica: entidades clínicas, asociación con antígenos de histocompatibilidad, y anomalías en la respuesta inmune humoral y celular (33-40).

La partida de Lucho hacia New Orleans en 1,991 para asumir la jefatura de la División de Reumatología en Louisiana State University fue una gran pérdida para la Universidad de South Florida y para la ciudad Tampa, pero la oportunidad en New Orleans ofrecía una

posición académica más alta y era un avance profesional que él merecía. En otra demostración de su generosidad, cuando partió, Lucho me dejó todos sus pacientes.

Debido a su carácter reservado, me tomó tiempo conocer bien a Lucho como persona, un ejemplo es que cuando terminé mi "fellowship", me dijo: "Tomás deja ya de decirme Dr. Espinoza, dime Lucho, y mi respuesta fue: "Si Dr. Espinoza".

Lucho fue mentor, colaborador, y ejemplo para muchos de nosotros. De pocas palabras pero con un gran corazón. Transmitía afecto con sus acciones y generosidad. Quienes tuvimos la suerte de conocerlo y aprender de su conocimiento y experiencia clínica, de su visión para la investigación, integridad, y calidad humana lo recordamos con aprecio y gratitud.

Hasta pronto maestro y amigo.

REFERENCIAS

1. Espinoza LR, Vasey FB, Oh JH, Wilkinson R, Osterland CK. Association Between HLA-BW38 and Peripheral Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 72-75.
2. Karsh J, Espinoza LR, Dorval G, Vasey FB, Wilkinson R, Osterland CK. Immune Complexes in Psoriasis with and without Arthritis. *J Rheumatol* 1978; 5: 314-9.
3. Espinoza LR, Gaylord SW, Vasey FB, Osterland CK. Cell-mediated Immunity in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 1980; 2: 218-24.
4. Vasey FB, Deitz C, Fenske NA, Germain BF, Espinoza LR. Possible Involvement of Group A Streptococci in the Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 1982; 9:719-22
5. Espinoza LR, Vasey FB, Espinoza CG, Bocanegra TS, Germain BF. Vascular Changes in Psoriatic Synovium. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 677-84.
6. Toloza SMA, Valle-Oñate R, Espinoza LR. Psoriatic Arthritis in South and Central America. *CurrRheumatol Rep* 2011; 13:360-8.
7. Toloza SMA, Vega-Hinojosa O, Chandran V, Valle-Oñate R, Espinoza LR. Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Peruvian Aborigens: A report from the GRAPPA 2011 Annual Meeting. *J Rheumatol* 2012; 39: 2216-19.
8. Bocanegra TS, McClelland JJ, Germain BF, Espinoza LR. Intra-articular Fragmentation of a New Parker-Pearson Synovial Biopsy Needle. *J. Rheumatol* 1980; 7:248-51.
9. Bocanegra TS, Vasey FB, Espinoza LR, Germain BF. Pancreatic Pseudocyst: A Complication of Necrotizing Vasculitis (Polyarteritis Nodosa), *Arch Intern Med* 1980; 140:1359-61.
10. Bocanegra TS, Espinoza LR, Vasey FB, Germain BF. Myasthenia Gravis Associated With D-penicillamine Therapy of Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 1980; 244:1822-23.
11. Bridgeford PJ, Lowenstein MB, Bocanegra TS, Vasey FB, Germain BF, Espinoza LR. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: Histocompatibility Typing and Hepatitis-B Infection Studies. *Arthritis Rheum* 1980; 23:516-18.
12. Bocanegra TS, Espinoza LR. Raynaud's Phenomenon in Passive Smokers. *New Eng J Med* 1980; 303:1439.
13. Espinoza LR, Richman A, Bocanegra TS, Piña E, Vasey FB, Germain BF. Immune Complex Mediated Renal Involvement in Relapsing Polychondritis. *Am J Med* 1981; 71:181-83.
14. Bocanegra TS, Espinoza LR, Vasey FB, Germain BF. Pulmonary Hemorrhage in Systemic Necrotizing Vasculitis. *Chest* 1981; 80:102-03.
15. Bocanegra TS, Sladek G, Espinoza LR, Vasey FB, Germain BF. B7-CREG in Arthritis Associated with Pyoderma Gangrenosum. *Arthritis Rheum* 1981; 24:747.
16. Bocanegra TS, King P, Vasey FB, Germain BF, Espinoza LR. Dupuytren's Contracture. A Genetically Predisposed Disease. *J Rheumatol* 1981; 8:1026-27.
17. Bocanegra TS, Vasey FB, Espinoza LR, Germain BF, Jaffe IA, Penn AS. Acetylcholine Receptor Antibodies in D-penicillamine Induced Myasthenia Gravis. *JAMA* 1981; 246:1901.
18. Bocanegra TS, Espinoza LR, Bridgeford PH, Vasey FB, Germain BF. Reactive Arthritis Induced by Parasitic Infestation. *Ann Intern Med* 1981; 94:207-09.

19. Bocanegra TS, Castañeda MO, Vasey FB, Germain BF, Espinoza LR. Sudden Death Following Methylprednisolone Pulse Therapy. *Ann Intern Med* 1981; 95:122.
20. Espinoza LR, Gaylord SW, Bocanegra TS, Vasey FB, Germain BF. Circulating Immune Complexes in the Seronegative Spondyloarthritides. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 22:384-93.
21. Bocanegra TS, Germain BF, Saba HI, Bridgeford PH, Saba SR, Lowenstein MB, Vasey FB, Espinoza LR. In-vitro Cytotoxicity to Human Endothelial Cells in Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *Rheumol Int* 1982; 2:133-36.
22. Espinoza LR, Bridgeford PH, Lowenstein MB, Bocanegra TS, Vasey FB, Germain BF. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: Circulating Immune Complexes. Correlation with Disease Activity. *J Rheumatol* 1982; 9:556-60.
23. Doury P, Pattin S, Durosoir JL, Voinesson A, Dienot B, Duret JC. Le Rheumatisme de L'anguillulose. *Nouv Presse Med* 1975; 1975:805.
24. Doury P, Pattin S, Dienot B, Roue R, Delahaye RP. Les Rheumatismes Parasitaires. *Sem Hop Paris* 1977; 53: 1359-63.
25. Bocanegra TS. Musculoskeletal Manifestations of Parasitic Diseases. *Oxford Textbook of Rheumatology, Second Edition*. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, eds., Oxford University Press, Oxford 1998; pp 945-954.
26. Espinoza LR, Jara LJ, Silveira LH, Martinez-Osuna P, Zwolinska JB, Kneer C, Aguilar JL. Anticardiolipin Antibodies in Polymyalgia Rheumatica-Giant Cell Arteritis: Association with Severe Vascular Complications. *Am J Med* 1991; 90: 474-8.
27. Brozena SJ, Fenske NA, Cruse CW, Espinoza CG, Vasey FB, Germain BF, Espinoza LR. Human Adjuvant Disease Following Augmentation Mammoplasty. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1383-86.
28. Vasey FB, Havice DL, Bocanegra TS, Seleznick MJ, Bridgeford PH, Martinez-Osuna P, Espinoza LR. Clinical Findings in Symptomatic Women with Silicone Breast Implants. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 22-8.
29. Cuellar ML, Scopelitis E, Tenenbaum SA, Garry RF, Silveira LH, Cabrera G, Espinoza LR. Serum Antinuclear Antibodies in Women with Silicone Breast Implants. *J Rheumatol* 1995; 22: 236-40.
30. Gedalia A, Cuellar ML, Espinoza LR. Skin Rash and Anti-Ro/SS-A Antibodies in an Infant from a Mother with Silicone Breast Implants. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 521-3.
31. Tenenbaum SA, Rice JC, Espinoza LR, Cuellar ML, Plymale DR, Sander DM, Williamson LL, Haislip AM, Gluck OS, Tesser JR, Nagy L, Stribrny KM, Bevan JA, Garry RF. Use of Antipolymer Antibody Assay in Recipients of Silicone Breast Implants. *Lancet* 1997; 349: 449-54.
32. Jaklevic MC. Breast Implant Manufacturers get Labeling Guidance. *JAMA* 2020; 324: 1934.
33. Alarcón GS, Bocanegra TS, Gotuzzo E, Hinostroza S, Carrillo C, Vasey FB, Germain BF, Espinoza LR. Reactive Arthritis Associated with Brucellosis. *J Rheumatol* 1981, 8:621-5.
34. Gotuzzo EG, Alarcón GS, Bocanegra TS, Rolando JI, Guerra JG, Carrillo C, Espinoza LR. Articular Involvement in Human Brucellosis. A Retrospective Analysis of 304 Cases. *Semin Arthritis Rheum* 1982, 12:245-55.
35. Alarcón GS, Gotuzzo E, Hinostroza SA, Carrillo C, Bocanegra TS, Espinoza LR. HLA Studies in Brucellar Spondylitis. *Clin Rheumatol* 1985, 4:312-24.
36. Espinoza LR, Gotuzzo E, Bocanegra TS, Alarcón GS, Carrillo C, Vasey FB, Germain BF. Immunological Abnormalities in Human Brucellosis. *Allergol&Immunopathol* 1985, 13:417-24.
37. Bocanegra TS, Alarcón GS, Espinoza LR. Tissue Typing in Brucellosis. *Ann Rheum Dis* 1986, 45:351.
38. Bocanegra TS, Gotuzzo E, Alarcón GS, Espinoza LR. Musculoskeletal Manifestations of Brucellosis. *Ann Rheum Dis* 1986, 45:526.
39. Alarcón GS, Bocanegra TS, Espinoza LR. The Arthritis of Brucellosis: A Perspective. *J Rheumatol* 1987; 14:1083-5.
40. Bocanegra TS. Mycobacterial, Brucellosis, Fungal and Parasitic Arthritides. In *Rheumatology*. Klippel JH, Dieppe P et al, eds. Gower Publishing Company, London 1998; pp. 6.4.1-6.4.12.