



## Uso compasivo de Jusvinza en el tratamiento de un paciente con leptospirosis grave asociada con la reacción de Jarisch Herxheimer

Compassionate use of Jusvinza in the treatment of a patient with severe Leptospirosis associated with the Jarisch Herxheimer reaction

Rubén Manuel Peña Ruiz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4204-1084>

Rafael Venegas Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5956-6672>

Raúl Santana Sánchez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5761-1393>

Beatriz Mary Santiesteban Licea<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7054-7517>

Aliusha Rittoles Navarro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1331-9021>

Liam Manuel Pérez Aguilera<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0883-4475>

Alejandro Rittoles Navarro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7642-6126>

Alejandro Ávila Galano<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0878-8093>

María del Carmen Domínguez-Horta<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0616-7376>

<sup>1</sup>Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [manruben890523@gmail.com](mailto:manruben890523@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** Aproximadamente el 10 % de los casos de leptospirosis humana evolucionan hacia formas graves, entre las que se destaca el síndrome de Weil. Este cuadro puede agravarse por complicaciones asociadas con el uso de antibióticos, como la reacción de Jarisch Herxheimer (RJH). El tratamiento con Jusvinza puede ser una opción para estos estados, mediados por la hiperinflamación.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



**Objetivo:** Describir la evolución clínica de un paciente con leptospirosis y síndrome de Weil, que desarrolló la RJH y fue tratado con Jusvinza.

**Caso Clínico:** Paciente masculino, de 50 años, con diagnóstico de leptospirosis, que desarrolló un síndrome de Weil; recibió tratamiento con ceftriaxona y como consecuencia desarrolló el cuadro clínico característico de la RJH, que conllevó al empleo de ventilación mecánica y uso compasivo del fármaco Jusvinza. La mejoría clínica, radiológica y humoral fue evidente a las 48 horas de iniciar el tratamiento.

**Conclusiones:** El tratamiento con Jusvinza indujo la disminución de varios biomarcadores de inflamación sistémica y contribuyó a la recuperación del paciente. Estos resultados indican que dicho medicamento pudiera ser una opción efectiva para el tratamiento de las formas graves de Leptospirosis.

**Palabras claves:** Jusvinza; leptospirosis; síndrome de Weil.

## ABSTRACT

**Introduction:** Approximately 10% of human leptospirosis cases progress to severe forms, among which Weil syndrome stands out. This condition can be aggravated by complications associated with antibiotics, such as the Jarisch Herxheimer reaction (JHR) that intensifies inflammation. Treatment with Jusvinza may be an option for these states mediated by hyperinflammation.

**Objective:** To describe the clinical evolution of a patient with leptospirosis and Weil's syndrome who developed the JHR and was treated with Jusvinza.

**Case Report:** 50-year-old male patient was diagnosed with Leptospirosis, which progressed to a serious condition and Weil syndrome and received treatment with ceftriaxone, as result he developed JHR, which led to the use of mechanical ventilation and the compassionate use of Jusvinza. The clinical, radiological, and humoral improvement was evident 48 hours after starting treatment.

**Conclusions:** Treatment with Jusvinza induced a decrease in several biomarkers of systemic inflammation and contributed to the patient's recovery. These results indicate that Jusvinza may be an effective option for the treatment of severe forms of Leptospirosis and its complications, associated with hyperinflammation.

**Keywords:** Jusvinza; leptospirosis; Weil syndrome.



Recibido: 16/05/2024

Aprobado: 18/07/2024

## INTRODUCCIÓN

Una de las formas más graves de la leptospirosis es el síndrome de Weil, caracterizado por ictericia, insuficiencia renal, hemorragia y miocarditis con arritmias.<sup>(1,2)</sup> En ocasiones se complica con el uso de antibióticos, por la aparición de la reacción de Jarisch Herxheimer (RJH).<sup>(3)</sup> Esta puede presentarse dentro de las 24 horas posteriores al inicio del tratamiento con el antibiótico. Los pacientes experimentan escalofríos, temblores y fiebre. La RJH también puede ocasionar empeoramiento de la función hepática, renal y conducir al síndrome de dificultad respiratoria aguda; provocar lesión miocárdica, así como hipotensión, meningitis, alteraciones en la conciencia y enfermedades cerebrovasculares.<sup>(4,5)</sup> La RJH es causada por pirógenos y lipoproteínas de las espiroquetas, que inducen un incremento de citocinas proinflamatorias, las cuales aumentan la activación y fagocitosis de los neutrófilos.<sup>(6)</sup>

Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de leptospirosis, que desarrolló el síndrome de Weil y la RJH, después del inicio del tratamiento con ceftriaxona. Debido a la gravedad del paciente, mediada por la hiperinflamación, se prescribió el uso compasivo de Jusvinza.

Las investigaciones clínicas en pacientes con artritis reumatoide (AR) demuestran la seguridad y el efecto inmunomodulador de Jusvinza.<sup>(7,8,9)</sup> Por otra parte, Jusvinza actúa como un potente antiinflamatorio en los pacientes con la COVID-19 grave.<sup>(10,11)</sup>

El objetivo de esta presentación es describir la evolución clínica de un paciente con leptospirosis y síndrome de Weil, que desarrolló la RJH y fue tratado con Jusvinza.



## CASO CLÍNICO

Paciente masculino, de 50 años de edad, blanco, con antecedentes de hipertensión arterial, atendido en el Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”, en enero del 2023. Cinco días antes del ingreso, presentó dolor intenso en la región lumbar y las extremidades inferiores, cefalea retroocular y fiebre, entre 38-39 °C, con escalofríos. Tres días antes del ingreso presentó vómitos frecuentes y diarreas líquidas, sin flemas ni sangre. Además, refirió que 10 días previos al ingreso, limpió el patio y el sótano de su casa. En el momento de ingresar presentó fiebre de 38 °C e hipotensión arterial (80/40 mmHg). No se auscultaron soplos, ni estertores. No se observó ingurgitación yugular. Presentó una frecuencia cardíaca de 110 por minuto y respiratoria de 25 por minuto. En la radiografía de tórax no se percibieron lesiones pulmonares (Fig. 1A). Tampoco presentó alteración del estado neurológico. En la exploración del abdomen se evidenció hepatomegalia de 2 cm, con bordes romos y no dolorosa.

Además, el paciente presentaba anemia, ictericia con hemorragia subconjuntival, incremento de las transaminasas y de los tiempos de la coagulación. La bilirrubina total tenía un discreto ascenso. Los valores de creatinina y amilasa se duplicaron a las 24 horas del ingreso en la unidad de cuidados intensivos UCI (tabla 1), tenía aumento del péptido natriurético cerebral y la troponina T. Se inició hidratación parenteral con cristaloides y se logró alcanzar una presión arterial media superior a 65 mmHg. El cuadro clínico indicó un diagnóstico presuntivo de leptospirosis, asociada al síndrome Weil. Se indicó tratamiento con ceftriaxona, 1 g cada 12 horas. Pasada 1 hora de administrar ceftriaxona, el estado del paciente se deterioró marcadamente; presentó polipnea, fiebre, hipotensión arterial (que requirió apoyo con dopamina) y disminución de la saturación de oxígeno. Se inició oxigenoterapia a alto flujo, sin lograr mejoría de la oxigenación (tabla 2).

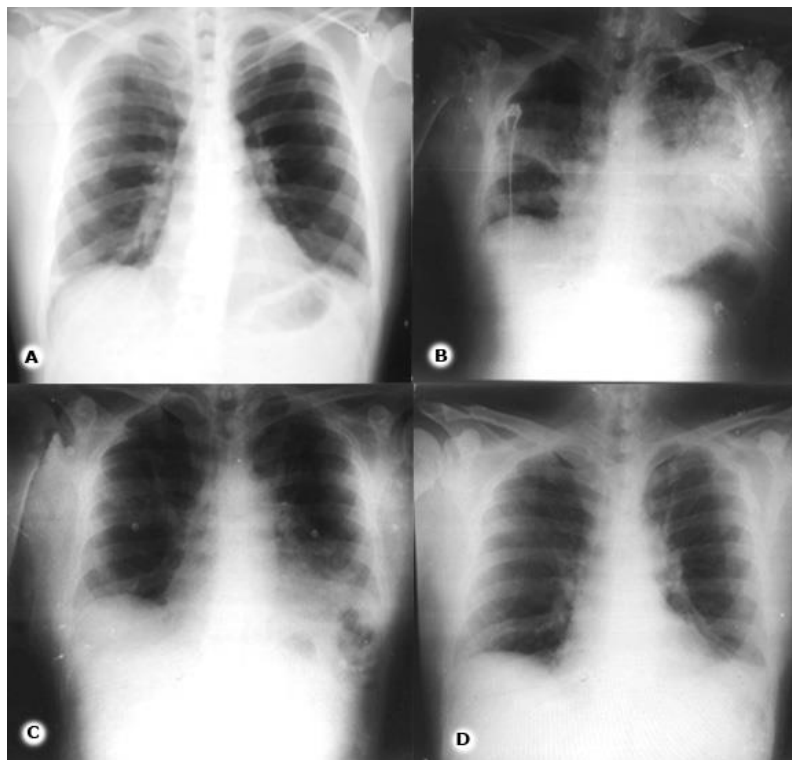
La radiografía de tórax mostró extensas lesiones inflamatorias a predominio del pulmón izquierdo y cisuritis del pulmón derecho (Fig. 1B). A partir de estos elementos, se decidió recurrir a la intubación orotraqueal.

Por otra parte, los complementarios indicaron un estado hiperinflamatorio, ya que presentó un índice neutrófilo linfocitos (INL) de 18, leucocitosis, neutrofilia y trombocitopenia (tabla 1). En esta situación se decidió hacer uso compasivo del fármaco Jusvinza, previo consentimiento informado del familiar a cargo del paciente.



Se indicó 2,5 mg de Jusvinza cada 8 horas, por vía i.v., durante 7 días. Luego de 24 horas acoplado a la ventilación mecánica se constató mejoría en los parámetros de oxigenación y a las 48 horas se inició el proceso de destete.

A partir de entonces el paciente se mantuvo con oxígeno suplementario por máscara facial y en decúbito prono intermitente, durante otras 48 horas. Continuó evolucionando favorablemente (Fig. 1C, Fig. 2D, tabla 2), el INL disminuyó a 4 y los parámetros metabólicos tuvieron tendencia a la normalización (tabla 1), lo cual posibilitó su egreso. El paciente fue seguido en consulta externa hasta su completa recuperación.



**Fig. 1** - Evolución radiológica del paciente. A: Rx de tórax en el momento del ingreso. No se observaron lesiones pulmonares. B: Rx de tórax pasada 1 hora de administrar ceftriaxona; se constataron extensas lesiones inflamatorias a predominio del pulmón izquierdo y cisuritis del pulmón derecho. C: Rx de tórax a las 72 horas después de iniciar el tratamiento con Jusvinza; hay mejoría radiológica evidente, persisten lesiones inflamatorias en la base pulmonar izquierda, con broncograma aéreo. D: Radiografía de tórax a las 96 horas después de iniciar el tratamiento con Jusvinza. Se observan escasas lesiones inflamatorias hacia base izquierda.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



**Tabla 1** - Variaciones de los biomarcadores metabólicos y de inflamación antes y durante el tratamiento con Jusvinza

Biomarcadores metabólicos	T-1	To	24 horas	72 horas	Quinto día
Bilirrubina total (µmol/L)	14	38	17	12	14
Amilasa	311	1545	750	274	300
TGO	-	53	52	124	129
Creatinina (µmol/L)	136	209	189	104	82
Tprot.	20	21	20	20	18
Biomarcadores de inflamación	To	24 horas	72 horas	Quinto día	Séptimo día
Conteo global de neutrófilos	15,1	14,5	9,9	12,1	8,6
Conteo global de linfocitos	0,8	1,1	1,8	2,1	2,1
INL	18,8	13	5,5	5,7	4
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> )	120	198	193	213	544

T-1: valores correspondientes al momento de ingreso en la UCI. TGO: transaminasa glutámico oxalacética. Tprot: tiempo de protrombina (segundos). To: momento justo antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza. 24 y 72 horas, así como quinto y séptimo día: tiempo después de iniciado el tratamiento con Jusvinza. INL: índice neutrófilos/linfocitos.

**Tabla 2** - Variaciones de los parámetros ventilatorios antes y durante el tratamiento con Jusvinza

Parámetros ventilatorios	To	24 horas	72 horas	Quinto día	Séptimo día
Ph	7,34	7,40	7,53	-	-
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	41	38,6	32,3	-	-
PO <sub>2</sub> (mmHg)	54	80,7	98	-	-
SO <sub>2</sub> (%)	84	95	98	98	97
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	21	23	28,3	-	-
EB (mmol/L)	-3	0,8	4,6	-	-
Anión GAP (mmol/L)	18,2	18	14	-	-
Índice PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	180	134	308	-	-

To: momento justo antes de iniciar el tratamiento con Jusvinza. 24 y 72 horas, así como quinto y séptimo día: tiempo después de iniciado el tratamiento con Jusvinza.



## Ética y Consentimiento

El paciente firmó el consentimiento informado, que autoriza a publicar los resultados generales, sin incluir elementos de identidad personal.

## COMENTARIOS

El manejo del caso descrito demanda de pensamiento médico colectivo, en el cual primen decisiones acertadas, dirigidas a abarcar todos los espectros diagnósticos posibles. Se descartó la COVID-19, ya que raras veces el *shock* séptico precede a la afectación pulmonar. Por otra parte, el dengue y la leptospirosis deben ser consideradas en el diagnóstico de un paciente con un cuadro febril; sin embargo, en la práctica médica no se dispone con inmediatez, de los métodos diagnósticos para estas dos enfermedades, de ahí que el trabajo en equipo es crucial, basado en los aspectos clínicos y en los biomarcadores disponibles. Los signos y síntomas que presentó el paciente llevaron al diagnóstico de leptospirosis grave, característico del síndrome de Weil. El diagnóstico fue confirmado, ya que la inmunoglobulina (IgM) al virus dengue fue negativa, así como el PCR para SARS-CoV-2; mientras que la IgM frente a *Leptospira* fue positiva, al séptimo día de los primeros síntomas. Al iniciar el tratamiento antibiótico, el paciente desarrolló la RJH.

La experiencia acumulada durante la pandemia de la COVID-19, con el uso de Jusvinza, como medicamento que disminuye la hiperinflamación,<sup>(8,9,10,11)</sup> fundamentó el tratamiento en este caso. Una vez iniciado el tratamiento con Jusvinza, la mejoría clínica y radiológica fue evidente.

Este es el primer caso en el que se usa Jusvinza en un paciente con leptospirosis icterica y RJH. Estos resultados abren una nueva opción terapéutica para la leptospirosis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Report of the second meeting of the leptospirosis burden epidemiology reference group. Geneve: WHO; 2011. [acceso: 24/02/2024]. Disponible en:

<https://iris.who.int/handle/10665/44588>

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



2. Zamora A, Chang D, López Y. Leptospirosis y enfermedad de Weil. *Revista Medica Sinergia*. 2020; 3(5): e346. DOI: 10.31434/rms.v5i3.346
3. Guerrier G, D'Ortenzio E. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(3):e59266. DOI: 10.1371/journal.pone.0059266
4. Hernández M, Mauri JL, Vargas J. Leptospirosis humana: un abordaje epidemiológico desde los factores ambientales. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2017; 33(1):129-38. Disponible en: <http://www.revmgj.sld.cu/index.php/mgj/article/view/263/129>
5. Butler T. The Jarisch-Herxheimer Reaction After Antibiotic Treatment of Spirochetal Infections: A Review of Recent Cases and Our Understanding of Pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(1):46-52. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0434
6. Torres C. Enfermedad de Weil y hepatitis aguda multifactorial. A propósito de un caso. *Rev Gastroenterolog*. 2018; 41(4): 253-4. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.04.004
7. Domínguez MC, Lorenzo N, Barberá A, Darrasse-Jeze G, Hernandez MV, Torres AM, et al. An altered peptide ligand corresponding to a novel epitope from heat-shock protein 60 induces regulatory T cells and suppresses pathogenic response in an animal model of adjuvant induced arthritis. *Autoimmunity*. 2011; 44:471-82. DOI: 10.3109/08916934.2010.550590
8. Prada D, Gómez J, Lorenzo N, Corrales O, et al. Phase I Clinical Trial with a Novel Altered Peptide Ligand Derived from Human Heat-Shock Protein 60 for Treatment of Rheumatoid Arthritis: Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Therapeutic Effects. *Journal of Clinical Trials*. 2018; 8:2167-0870. DOI: 10.4172/2167-0870.1000339
9. Cabrales-Rico A, Ramos Y, Besada V, Del Carmen DM, Lorenzo N, et al. Development and validation of a bioanalytical method based on LC-MS/MS analysis for the quantitation of CIGB-814 peptide in plasma from Rheumatoid Arthritis patients. *J Pharm. Biomed. Anal*. 2017; 143: 130-40. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.05.030
10. Venegas R, Peña R, Santana R. Péptido inmunomodulador CIGB-258 para el tratamiento de pacientes graves y críticos con la COVID-19. *Rev Cub Med Milit*. 2020; 49(4): e0200926. Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/926/625>





11. Hernández-Cedeño M, Venegas-Rodríguez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Santana-Sánchez R, Pentón-Ariaset E, et al. CIGB-258, a peptide derived from human heat-shock protein 60, decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. *Cell Stress and Chaperones*. 2020 [acceso: 24/02/2024]; 26(3): 515-25. DOI: 10.1007/s12192-021-01197-2

### **Conflictos de interés**

La autora corresponsal trabaja en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, donde se desarrolló el fármaco Jusvinza. No otros conflictos de interés que declarar.

### **Disponibilidad de datos**

Los datos utilizados para la presentación del caso corresponden al Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”, de la Habana, Cuba.