



Patogénesis molecular del virus Chikungunya y la respuesta inmunológica del huésped

Molecular Pathogenesis of the Chikungunya Virus and the Host Immune Response

Yazmín Elena Hernández Díaz¹ <https://orcid.org/0009-0001-9057-7182>

Nidia Elena Díaz Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0002-6859-2562>

Lidia Rosa Guerra Pérez³ <https://orcid.org/0000-0001-6860-604X>

Egduina Rondón Madrigal⁴ <https://orcid.org/0000-0001-9436-0493>

Shaily Folgoso Abreu⁵ <https://orcid.org/0009-0002-7530-2305>

¹Estudiante de tercer año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas, Sancti Spíritus, Cuba. Correo: yazminelenahernandezdiaz@gmail.com

²Dra Medicina Veterinaria. MSc. Medicina Veterinaria Preventiva. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Cuba. Profesora Auxiliar. Departamento Medios Diagnósticos. Correo: nidiaelenadiaz70@gmail.com

³Licenciada en Psicología. MSc. Sexología Clínica Comunitaria. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Cuba. Profesora Asistente. Departamento de Medicina Natural y Tradicional. Correo: lidyarosa@infomed.sld.cu

⁴Doctor en Medicina. Doctor en Ciencias Pedagógicas. Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica. Profesor Titular. Investigador Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Cuba. Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos. Departamento de Anatomía Patológica. Sancti Spíritus, Cuba. Correo: eaisara8@gmail.com

⁵Estudiante de tercer año de Licenciatura en Bioanálisis Clínico. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Cuba. Correo: s71775357@gmail.com

RESUMEN

El virus Chikungunya (CHIKV), un arbovirus reemergente, representa una amenaza significativa para la salud pública global debido a su rápida dispersión y capacidad de causar enfermedad articular crónica (ECC). Este estudio tiene como objetivo describir la patogénesis molecular del Chikungunya y la respuesta inmunológica del huésped. Se realizó una revisión bibliográfica sistemática en bases de datos como PubMed, Scopus y LILACS, utilizando términos clave como "Chikungunya virus", "patogénesis" e "inmunología". Se incluyeron artículos publicados entre 2019 y 2025, excluyendo fuentes no revisadas por pares. El CHIKV ingresa a las células huésped mediante las glicoproteínas E1 y E2, replicándose eficientemente en fibroblastos sinoviales y macrófagos. La evasión de la respuesta inmune innata, mediada por proteínas no estructurales como nsP2 y nsP3, permite la persistencia viral. La fase aguda se caracteriza por una "tormenta de citocinas" que causa fiebre y artralgia, mientras que la fase crónica (ECC) implica persistencia viral, inflamación sostenida y posible autoinmunidad. Se concluye que la patogénesis crónica del CHIKV se explica por la combinación de la replicación viral persistente y una respuesta inmunológica desregulada. La permanencia de antígenos, junto con la activación de linfocitos T CD4+ y la inflamación mantenida por macrófagos y fibroblastos sinoviales, perpetúan el daño. Por ello, se subraya la necesidad de terapias dirigidas a regular la respuesta inmune y eliminar reservorios virales, con el fin de disminuir la carga y la cronicidad de la enfermedad.

Palabras claves: patogénesis molecular; virus Chikungunya; respuesta inmunológica.

ABSTRACT

The Chikungunya virus (CHIKV), a re-emerging arbovirus, represents a significant threat to global public health due to its rapid spread and ability to cause chronic joint disease (CJD). This study aims to describe the molecular pathogenesis of Chikungunya and the host's immune response. A systematic literature review was conducted in databases such as PubMed, Scopus, and LILACS, using key terms such as "Chikungunya virus," "pathogenesis," and "immunology." Articles published between 2019 and 2025 were

included, excluding non-peer-reviewed sources. CHIKV enters host cells through glycoproteins E1 and E2, replicating efficiently in synovial fibroblasts and macrophages. Evasion of the innate immune response, mediated by nonstructural proteins such as nsP2 and nsP3, enables viral persistence. The acute phase is characterized by a "cytokine storm" that causes fever and arthralgia, while the chronic phase (CJD) involves viral persistence, sustained inflammation, and possible autoimmunity. It is concluded that the chronic pathogenesis of CHIKV is explained by the combination of persistent viral replication and a dysregulated immune response. The persistence of antigens, along with the activation of CD4+ T lymphocytes and inflammation maintained by macrophages and synovial fibroblasts, perpetuates tissue damage. Therefore, the need for therapies aimed at modulating the immune response and eliminating viral reservoirs is emphasized, in order to reduce disease burden and chronicity.

Keywords: molecular pathogenesis; Chikungunya virus; immune response.

INTRODUCCIÓN

El virus Chikungunya (CHIKV), un arbovirus reemergente perteneciente a la familia Togaviridae y al género Alphavirus, constituye una de las amenazas más significativas para la salud pública global en el siglo XXI. Ha demostrado una notable capacidad de adaptación y dispersión, facilitada por la globalización, el cambio climático y la distribución geográfica de sus vectores.^(1,2)

A nivel molecular, el CHIKV es un virus envuelto cuyo genoma consiste en una molécula de ARN monocatenario de sentido positivo de aproximadamente 12 kilobases. Este genoma se organiza en dos marcos de lectura abiertos (ORF): el ORF 5', que codifica para las cuatro proteínas no estructurales (nsP1-nsP4) esenciales para la replicación y transcripción viral, y el ORF 3', que codifica para las proteínas estructurales (C, E1, E2, E3 y 6K).⁽³⁾

Las glicoproteínas de la envoltura E1 y E2 son de particular importancia, ya que forman heterodímeros que median la unión a receptores celulares, como MXRA8, y la fusión de la membrana, lo que explica el marcado tropismo viral por tejidos musculoesqueléticos como sinoviocitos y fibroblastos.^(1, 3)

La infección por CHIKV se caracteriza clínicamente por una fase aguda de inicio súbito, marcada por fiebre alta y una poliartralgia intensa, bilateral y simétrica, que afecta predominantemente a las articulaciones pequeñas. Otros síntomas comunes incluyen mialgia, cefalea y erupciones cutáneas. Si bien la fase aguda es generalmente autolimitada, la característica más distintiva y de mayor impacto en la calidad de vida es su potencial para progresar a la enfermedad crónica de Chikungunya (ECC).⁽²⁾

Esta cronicidad se manifiesta como artralgia persistente, rigidez y disfunción musculoesquelética que puede prolongarse durante meses o incluso años, afectando a un porcentaje significativo de los pacientes. La patogénesis de la ECC es compleja, involucrando la persistencia viral en tejidos articulares y una respuesta inmunológica desregulada del huésped, incluyendo fenómenos de autoinmunidad.^(1,2)

Además, se han reportado complicaciones atípicas, aunque menos frecuentes, que afectan los sistemas neurológico, cardiovascular y ocular, especialmente en neonatos y adultos mayores.⁽²⁾

Desde una perspectiva epidemiológica, el CHIKV ha pasado de ser un patógeno endémico en África y Asia a una amenaza pandémica. La introducción del virus en el continente americano en 2013 marcó un punto de inflexión, resultando en millones de casos sospechosos y confirmados en la Región de las Américas.⁽⁴⁾

La rápida dispersión se debe a la presencia generalizada de los vectores *Aedes* y a la adaptación del virus a nuevas cepas de mosquitos. En 2024, la Región de las Américas reportó más de 430,000 casos sospechosos, con una alta concentración en países como Brasil.⁽⁴⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han documentado la reemergencia del CHIKV en Cuba. Específicamente, la provincia de Sancti Spíritus ha sido identificada como un área de alta incidencia de arbovirosis, lo que subraya la necesidad de estudios que permitan comprender los factores específicos que impulsan la transmisión y la severidad de la enfermedad.^(5, 6)

La ausencia de un tratamiento antiviral específico y la considerable morbilidad asociada a la fase crónica, junto con la reemergencia y expansión geográfica del virus, resaltan la

urgencia de profundizar en la comprensión de los mecanismos subyacentes de la patogénesis viral y la respuesta inmunológica del huésped.

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión describir la patogénesis molecular del virus Chikungunya y la respuesta inmunológica del huésped.

MÉTODOS

El presente trabajo se diseñó como una revisión bibliográfica descriptiva con un enfoque sistemático. La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos electrónicas especializadas en ciencias de la salud, incluyendo PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).

La estrategia de búsqueda se basó en la combinación de términos MeSH (Medical Subject Headings) y palabras clave de texto libre, en inglés y español, utilizando operadores booleanos (AND, OR) para maximizar la sensibilidad y especificidad de la recuperación. Los términos clave utilizados incluyeron: "Chikungunya virus", "CHIKV", "pathogenesis", "immunology", "molecular mechanisms", "immune response", "chronic arthralgia", "epidemiology", "Americas", y "Cuba".

Del total de 25 artículos identificados inicialmente, se efectuó un cribado por título y resumen, seleccionándose finalmente 13 estudios que cumplieran con los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión: artículos de investigación original, revisiones sistemáticas, meta-análisis y revisiones narrativas que aborden directamente la patogénesis, los mecanismos moleculares, la respuesta inmunológica o la epidemiología del CHIKV. Publicaciones en revistas científicas revisadas por pares. Artículos publicados entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de noviembre de 2025, para asegurar la actualidad de la información.

Criterios de Exclusión: Cartas al editor, resúmenes de congresos, tesis de grado o posgrado no publicadas en revistas, libros de texto, y fuentes no revisadas por pares (blogs, noticias, etc.). Artículos publicados fuera del rango temporal establecido (anteriores a 2019). Estudios que se centren exclusivamente en el desarrollo de vacunas,

diagnóstico o tratamiento sin abordar los mecanismos subyacentes de la enfermedad, o aquellos que no estén relacionados con el CHIKV.

La extracción de datos se centró en la identificación de información clave sobre: las características moleculares del virus (entrada, replicación, evasión inmune); la respuesta inmunológica del huésped (innata y adaptativa); los mecanismos de la patogénesis aguda y crónica; y los datos epidemiológicos relevantes a nivel global y regional.

La información extraída de los estudios seleccionados se sometió a una síntesis narrativa y cualitativa. El análisis se centró en la identificación de temas recurrentes, la comparación de hallazgos y la integración de la evidencia para construir una narrativa coherente y rigurosa.

DESARROLLO

La comprensión de la patogénesis de la infección por el virus Chikungunya (CHIKV) es fundamental para el desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas, especialmente ante la persistencia de la enfermedad articular crónica (ECC).⁽¹⁾

Este proceso se inicia con la inoculación del virus por el mosquito vector y se desarrolla a través de una compleja interacción entre la replicación viral, el tropismo tisular y una respuesta inmunológica del huésped que, si bien es esencial para el control viral, es también la principal impulsora de la sintomatología.⁽²⁾

El ciclo de infección comienza con la picadura de un mosquito *Aedes* infectado, que inocula partículas virales en el espacio intradérmico.⁽³⁾ ok Las primeras células en ser infectadas son las células no inmunes de la piel, como los fibroblastos y los queratinocitos, así como las células presentadoras de antígenos residentes, como los macrófagos y las células dendríticas.^(3,7)

La entrada del CHIKV en la célula huésped es un proceso mediado por las glicoproteínas estructurales E1 y E2, que forman heterodímeros en la superficie viral. La glicoproteína E2 es la principal responsable del reconocimiento y la unión a receptores celulares, siendo el receptor MXRA8 (Matrix Remodeling Associated 8) un factor clave que media la entrada en diversos tipos celulares, incluyendo los fibroblastos.^(1,8)

Tras la unión, el virión es internalizado por endocitosis y la acidificación del endosoma induce un cambio conformacional en la glicoproteína E1, lo que facilita la fusión de la membrana viral con la endosomal y la liberación del ARN monocatenario de sentido positivo en el citoplasma [5]. Una vez en el citoplasma, el ARN genómico actúa directamente como ARN mensajero para la traducción de la poliproteína no estructural (nsP1-nsP4).⁽³⁾

Estas proteínas son procesadas por la proteasa nsP2 para formar el complejo de replicasa, el cual es responsable de la síntesis del ARN de sentido negativo, que sirve como molde para la producción de nuevo ARN genómico y un ARN subgenómico. El ARN subgenómico, a su vez, codifica para las proteínas estructurales (C, E1, E2, E3 y 6K).^(3, 8)

La replicación del CHIKV es un proceso altamente eficiente que culmina con el ensamblaje de nuevas partículas virales en la membrana plasmática y su liberación por gemación, lo que permite una rápida diseminación viral.⁽⁸⁾

La replicación inicial en la piel conduce a una rápida viremia, permitiendo la diseminación del virus a los tejidos diana. El CHIKV exhibe un marcado tropismo por el sistema musculoesquelético, infectando de manera preferencial los fibroblastos sinoviales, los macrófagos residentes en las articulaciones, los miocitos y, en menor medida, las células endoteliales y neuronales.^(1,7)

La infección de los fibroblastos sinoviales es un evento patogénico central, ya que estas células se convierten en reservorios virales y en fuentes sostenidas de mediadores inflamatorios, lo que explica la localización de la artralgia.⁽¹⁾

Un aspecto crucial de la patogénesis es la capacidad del CHIKV para evadir la respuesta inmunológica del huésped. Las proteínas no estructurales desempeñan un papel central en esta evasión. La nsP2 es una proteína multifuncional con actividad de proteasa y helicasa que induce el corte de la transcripción del ARN de la célula huésped (host shutoff).⁽⁹⁾

Este mecanismo no solo favorece la replicación viral al redirigir la maquinaria celular, sino que también suprime la respuesta antiviral al inhibir la síntesis de proteínas de defensa, incluyendo el Interferón de Tipo I (IFN-I). Además, la nsP3 contiene dominios que

interactúan con proteínas de la célula huésped involucradas en la señalización antiviral y el tráfico vesicular, facilitando la formación de complejos de replicación viral y contribuyendo a la evasión de la respuesta innata.^(9,10)

Respuesta Inmunológica Aguda e Inmunopatogénesis

La respuesta inmunológica innata es la primera línea de defensa y su activación es la principal responsable de la sintomatología aguda. El reconocimiento del ARN viral de doble cadena (dsRNA), un intermediario de la replicación, se produce a través de receptores citoplasmáticos como los RLR (RIG-I y MDA5) y endosomales como el TLR3 [5]. Esta detección desencadena la activación de factores de transcripción que promueven la producción de IFN-I (IFN- α/β).⁽⁸⁾

Una respuesta robusta de IFN-I es crucial para el control de la viremia; sin embargo, la evasión viral por nsP2 y nsP3 permite que el virus se replique eficientemente en las primeras etapas de la infección. Paralelamente a la producción de IFN-I, la infección y el daño celular inducen la liberación de una gran cantidad de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, lo que se conoce como la "tormenta de citocinas".^(2, 9)

Las citocinas clave incluyen la Interleucina-6 (IL-6), la Interleucina-1 beta (IL-1 β), el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) y diversas quimiocinas que reclutan células inmunes al sitio de la infección. La elevación de estas moléculas es directamente responsable de la fiebre, la mialgia y la inflamación articular aguda.^(1,2)

Los macrófagos y las células dendríticas son los principales productores de estas citocinas, y su infiltración en el tejido sinovial durante la fase aguda es un sello distintivo de la enfermedad.⁽⁷⁾

La respuesta inmunológica adaptativa se desarrolla en la fase subaguda y es esencial para la eliminación viral y la resolución de la viremia. Los linfocitos T CD8+ citotóxicos desempeñan un papel crítico al reconocer y eliminar las células infectadas, mientras que los linfocitos T CD4+ y los linfocitos B coordinan la producción de anticuerpos neutralizantes. Estos anticuerpos, dirigidos principalmente contra las glicoproteínas E1 y E2, son protectores y confieren inmunidad a largo plazo.^(2,8)

La cinética de la respuesta adaptativa es importante: una respuesta temprana y fuerte de linfocitos T CD8+ se correlaciona con una mejor eliminación viral, mientras que una respuesta T celular desregulada puede contribuir a la patología.⁽²⁾

Inmunopatogénesis de la Enfermedad Crónica de Chikungunya

A pesar de la eliminación de la viremia, un porcentaje significativo de pacientes (hasta el 40%) progresa a la Enfermedad Crónica de Chikungunya (ECC), caracterizada por artralgia persistente, rigidez y, en algunos casos, artritis destructiva.^(1,11) La inmunopatogénesis de la ECC es un área de intensa investigación y se basa en tres hipótesis principales que no son mutuamente excluyentes.

Persistencia Viral o Antigénica

La evidencia sugiere que el ARN viral o los antígenos virales pueden persistir en nichos inmunológicamente privilegiados, como el tejido sinovial y los macrófagos residentes. Esta persistencia, aunque a niveles bajos y no necesariamente infecciosos, actúa como un estímulo antigénico crónico que mantiene la inflamación local. Estudios recientes han demostrado que los macrófagos pueden albergar ARN viral replicativo, contribuyendo a la inflamación sostenida.^(7,11)

Inflamación Crónica Mediada por Células Inmunes

La inflamación articular crónica se caracteriza por la infiltración sostenida de células inmunes. Los fibroblastos sinoviales infectados o activados por el virus sufren una transformación fenotípica, adoptando un perfil similar al de las células en la artritis reumatoide, con proliferación y producción continua de metaloproteinasas de matriz (MMPs) y citocinas proinflamatorias.⁽¹⁾

Además, se ha identificado que una respuesta de linfocitos T CD4+ específicos contra proteínas no estructurales (nsP1, nsP2) del CHIKV está significativamente asociada con la cronicidad de la artralgia. Esto sugiere que una respuesta T celular dirigida a componentes internos del virus, en lugar de a las proteínas de la envoltura, podría ser un marcador o un impulsor de la patología crónica.⁽¹²⁾

Fenómenos de Autoinmunidad

La similitud clínica de la ECC con la artritis reumatoide ha llevado a la hipótesis de que el CHIKV puede desencadenar una respuesta autoinmune por mimetismo molecular.⁽¹¹⁾ La detección de autoanticuerpos (como el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos citrulinados) en pacientes con ECC, aunque no siempre concluyente, apoya esta teoría. La infección viral podría romper la tolerancia inmunológica, llevando a una respuesta inmune cruzada contra antígenos propios en el tejido articular.⁽¹³⁾

La Enfermedad Crónica de Chikungunya (ECC) afecta hasta al 40% de los pacientes tras la fase aguda, con síntomas como artralgia persistente, rigidez y artritis destructiva. Su inmunopatogénesis se explica por tres mecanismos principales: Persistencia viral o antigénica, inflamación crónica mediada por células inmunes, fenómenos de autoinmunidad. En conjunto, estos procesos explican la persistencia de la enfermedad y su similitud clínica con patologías autoinmunes como la artritis reumatoide.

CONCLUSIONES

La patogénesis del Chikungunya es un paradigma de cómo la interacción entre la biología molecular viral y la respuesta inmunológica del huésped puede conducir a una enfermedad aguda y, posteriormente, a una patología crónica debilitante. La replicación viral eficiente, la evasión de la respuesta IFN-I y el tropismo por los fibroblastos sinoviales establecen el escenario para la fase aguda. La transición a la cronicidad está marcada por la persistencia antigénica y una respuesta inmunológica desregulada, particularmente la activación de linfocitos T CD4+ específicos de nsP y la inflamación crónica mediada por macrófagos y fibroblastos sinoviales, lo que subraya la necesidad de terapias que modulen la respuesta inmune y eliminen los reservorios virales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sun W, Shi S, Liao S, Zhai M. Chikungunya fever: pathogenesis and mechanisms underlying pain symptoms. *Front Immunol*. 2025; 16:1679385. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1679385>
2. Ng WH, Amaral K, Javelle E, Mahalingam S. Chronic chikungunya disease (CCD): clinical insights, immunopathogenesis and therapeutic perspectives. *QJM*. 2024;117(7):489-495. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcae028>
3. Martelossi-Cebinelli G, Carneiro JA, Yaekashi KM, Bertozzi MM, Bianchini BHS, Rasquel-Oliveira FS, et al. A Review of the Biology of Chikungunya Virus Highlighting the Development of Current Novel Therapeutic and Prevention Approaches. *Pathogens*. 2025;14(10):1047. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens14101047>
4. de Souza WM, Ribeiro GS, de Lima STS, de Jesus R, Moreira FRR, Whittaker C, et al. Chikungunya: a decade of burden in the Americas. *Lancet Reg Health Am*. 2024; 30:100673. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100673>
5. World Health Organization (WHO). Chikungunya virus disease- Global situation. Geneva: WHO; 2025. Disponible en: <https://travelhealthpro.org.uk/news/869/chikungunya-virus-disease-global-situation-report-2025>
6. Pan American Health Organization (PAHO). Epidemiological Alert Chikungunya and Oropouche in the Americas. Washington, D.C.: PAHO; 2025. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2025-09/2025-ago-28-phe-alerta-chkvorovengfinal.pdf>
7. Zarrella KM, Sheridan RM, Ware BC, Davenport BJ, da Silva MOL, Vyshenska D, et al. Chikungunya virus persists in joint-associated macrophages and promotes chronic disease. *Res Sq [Preprint]*. 2025; 25: rs.3.rs-6917990. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6917990/v1>
8. Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Toll-like Receptor (TLR) Response in Chikungunya Virus Infection: Mechanism of Activation, Immune Evasion, and Use of TLR Agonists in Vaccine Development. *Vaccines (Basel)*. 2025;13(8):856. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines13080856>

9. Wang S, Mahalingam S, Merits A. Alphavirus nsP2: A Multifunctional Regulator of Viral Replication and Promising Target for Anti-Alphavirus Therapies. *Rev Med Virol.* 2025;35(2): e70030. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.70030>
10. Kril V, Aïqui-Reboul-Paviet O, Briant L, Amara A. New Insights into Chikungunya Virus Infection and Pathogenesis. *Annu Rev Virol.* 2021;8(1): 327-347. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-091919-102021>
11. Amaral JK, Bingham CO 3rd, Taylor PC, Vilá LM, Weinblatt ME, Schoen RT. Pathogenesis of chronic chikungunya arthritis: Resemblances and links with rheumatoid arthritis. *Travel Med Infect Dis.* 2023; 52: 102534. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102534>
12. Agarwal R, Chang J, Côrtes FH, Ha C, Villalpando J, Castillo IN, et al. Chikungunya virus-specific CD4⁺ T cells are associated with chronic chikungunya viral arthritic disease in humans. *Cell Rep Med.* 2025;6(5):102134. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102134>
13. Ansah-Dico S, Heckler I, Premazzi Papa M, Sucerquia Hernández A, Mejía JF, Tritsch SR, et al. The role of autoantibodies in post-chikungunya viral arthritis disease severity. *Microbiol Spectr.* 2025;13(4): e0265624. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02656-24>