



ARTÍCULO REVISIÓN

Mecanismos inmunopatogénicos en la artritis crónica por chikungunya

Immunopathogenic mechanisms in chronic chikungunya arthritis

Mecanismos imunopatogênicos na artrite crônica causada pelo vírus chikungunya

Marla González-Martínez¹  , **Gisselle Diaz-Breto²** , **Carlos Alfredo Miló-Valdés¹** 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla", Departamento de Inmunología. Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 03 de septiembre de 2025

Aceptado: 27 de diciembre de 2025

Publicado: 28 de enero del 2026

Citar como: González Martínez M, Diaz Breto G, Miló Valdés CA. Mecanismos inmunopatogénicos en la artritis crónica por chikungunya. Rev Ciencias Médicas [Internet]. [citado: fecha de acceso]; 30(2026): e6870. Disponible en: <https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6870>

RESUMEN

Esta revisión narrativa tiene como objetivo analizar la evidencia inmunopatogénica que explica la artritis crónica por chikungunya (CCA), integrando los hallazgos sobre la tormenta de citocinas inicial, la transición a la cronicidad y los mecanismos de persistencia viral versus autoinmunidad. Se concluye que la CCA es impulsada fundamentalmente por la persistencia del CHIKV en macrófagos sinoviales, lo que mantiene un estado inflamatorio crónico dominado por IL-6 e IL-1 β , con un perfil serológico (anti-CCP negativo) distinto al de la artritis reumatoide. La evidencia respalda un modelo donde la inflamación viral persistente recluta mecanismos inmunopatológicos locales. Estas bases justifican replantear las estrategias terapéuticas hacia enfoques que combinen el control antiviral con la modulación específica de citocinas, como el bloqueo de IL-6.

Palabras clave: Fiebre Chikungunya; Artritis; Inflamación; Interleucina-6; Interleucina-1; Antivirales.

ABSTRACT

This narrative review aims to analyze the immunopathogenic evidence explaining chronic chikungunya arthritis (CCA), integrating findings on the initial cytokine storm, the transition to chronicity, and the mechanisms of viral persistence versus autoimmunity. It concludes that CCA is primarily driven by CHIKV persistence in synovial macrophages, which maintains a chronic inflammatory state dominated by IL-6 and IL-1 β , with a serological profile (anti-CCP negative) distinct from that of rheumatoid arthritis. The evidence supports a model in which persistent viral inflammation recruits local immunopathological mechanisms. These findings justify rethinking therapeutic strategies toward approaches that combine antiviral control with specific cytokine modulation, such as IL-6 blockade.

Keywords: Chikungunya Fever; Arthritis; Inflammation; Interleukin-6; Interleukin-1; Antivirals.

RESUMO

Esta revisão narrativa tem como objetivo analisar as evidências imunopatogênicas que explicam a artrite crônica por chikungunya (CCA), integrando os achados sobre a tempestade de citocinas inicial, a transição para a cronicidade e os mecanismos de persistência viral versus autoimunidade. Conclui-se que a CCA é impulsionada fundamentalmente pela persistência do CHIKV em macrófagos sinoviais, o que mantém um estado inflamatório crônico dominado por IL-6 e IL-1 β , com um perfil sorológico (anti-CCP negativo) distinto do da artrite reumatoide. As evidências apoiam um modelo em que a inflamação viral persistente recruta mecanismos imunopatológicos locais. Essas bases justificam repensar as estratégias terapêuticas em direção a abordagens que combinem o controle antiviral com a modulação específica de citocinas, como o bloqueio da IL-6.

Palavras-chave: Febre de Chikungunya; Artrite; Inflamação; Interleucina-6; Interleucina-1; Antivirais.

INTRODUCCIÓN

El virus Chikungunya (CHIKV) constituye una amenaza de salud pública global, caracterizada por brotes explosivos y una expansión geográfica creciente. Desde su aislamiento inicial en Tanzania en 1952, el virus, un alfavirus reemergente de la familia *Togaviridae*, ha protagonizado epidemias en África, Asia y, más recientemente, en las Américas y Europa. Esta diseminación se ha visto facilitada por su adaptación al vector *Aedes albopictus* a través de la mutación E1-A226V, lo que le permite establecerse en regiones de clima templado.⁽¹⁾

Según datos epidemiológicos recientes, el virus chikungunya ha mostrado una expansión significativa en la Región de las Américas, con brotes explosivos que han impactado fuertemente la salud pública. En Paraguay, durante las primeras ocho semanas epidemiológicas de 2023, se notificaron 115 539 casos y 33 defunciones, registrando la tasa de incidencia más alta de la región (1 128 casos por 100 000 habitantes).⁽²⁾ Brasil se ha consolidado como el epicentro regional, con más de 1,6 millones de casos reportados desde 2014 y epidemias anuales

continuas, afectando principalmente a estados como São Paulo, Pernambuco y Paraíba. La distribución geográfica también incluye a Argentina, que en 2023 reportó más de 1 700 casos, y a otros países como Bolivia, Colombia, Perú y naciones del Caribe, donde la transmisión se mantiene activa con brotes recurrentes.⁽³⁾

La mayor carga socioeconómica de la infección por CHIKV no radica en su fase aguda — caracterizada por fiebre alta y poliartralgia severa— sino en su fase crónica.^(4,5) Estudios epidemiológicos rigurosos indican que una proporción alarmante de pacientes (hasta el 30 %), experimenta síntomas musculoesqueléticos persistentes o recurrentes meses después de la infección inicial.⁽¹⁾

Una característica distintiva del CHIKV es su propensión única entre los arbovirus a inducir una poliartitis debilitante crónica (CCA, por sus siglas en inglés). Esta condición puede persistir durante meses o años y presenta un fenotipo clínico que mimetiza al de la Artritis Reumatoide (AR).

La transición a la cronicidad en la infección por CHIKV plantea una paradoja inmunológica fundamental. Mientras que en la mayoría de las infecciones virales agudas una respuesta humoral robusta y la inmunidad celular de memoria conducen a la eliminación del patógeno y a la resolución de la inflamación, en la CCA la inflamación sinovial persiste a pesar de dicha respuesta inmune efectiva.

Este fenómeno ha llevado a la formulación de dos hipótesis patogénicas competidoras, pero no mutuamente excluyentes:

- **Persistencia Viral:** El virus logra evadir la erradicación completa, estableciendo nichos de replicación de bajo nivel o persistencia de ARN en tejidos articulares (sinovia, músculo, hueso).
- **Autoinmunidad Post-Infecciosa:** La infección aguda desencadena una ruptura de la tolerancia inmunológica a través de mimetismo molecular o activación por espectador (bystander activation), perpetuando la inflamación en ausencia del virus.

Discernir entre estos mecanismos no es solo un ejercicio académico, sino que tiene implicaciones directas para el desarrollo de estrategias terapéuticas racionales, ya sea dirigidas a eliminar reservorios virales o a modular respuesta autoinmune aberrante. El objetivo de esta revisión es describir la evidencia inmunológica, con foco en los perfiles de citocinas en fluidos sinoviales y periféricos, que sustenta las hipótesis de persistencia viral y autoinmunidad en la CCA.

DESARROLLO

Inmunobiología de la fase aguda: la tormenta de citocinas

La respuesta inmune innata desencadenada durante los primeros días de la infección por CHIKV es un determinante crítico del curso clínico a largo plazo, estableciendo el escenario para la resolución o la transición a la cronicidad. Tras la entrada del virus en fibroblastos dérmicos y su diseminación sistémica, el ARN viral es detectado por receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), como los TLR3, TLR7, TLR8 y los sensores citosólicos RIG-I y MDA5. Esta detección induce una producción masiva de interferón tipo I (IFN- α/β) y desencadena una amplia cascada de citocinas proinflamatorias, un fenómeno a menudo denominado "tormenta de citocinas".⁽⁶⁾

Los perfiles en suero durante esta fase aguda revelan elevaciones significativas de citocinas proinflamatorias clásicas (IL-6, IL-1 β , TNF- α), citocinas asociadas a respuestas Th1/Th17 (IFN- γ , IL-12, IL-17A), quimiocinas como MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5), IP-10 (CXCL10) e IL-8 (CXCL8), y factores de crecimiento como G-CSF y GM-CSF.⁽⁷⁾

Existe un debate científico sobre si esta intensa respuesta de citocinas en la fase aguda es predominantemente beneficiosa o perjudicial, con evidencia que apunta a un delicado equilibrio. Por un lado, una respuesta robusta y temprana parece esencial para el control viral efectivo y la prevención de secuelas crónicas. Un estudio clave observó que niveles elevados de IL-6, IL-1 β y TNF- α durante la infección aguda se correlacionaban con una menor incidencia de dolor articular crónico a largo plazo.^(8,9)

Se propone que una inflamación aguda intensa y eficaz, mediada por un perfil Th1/proinflamatorio, logra una esterilización tisular completa, eliminando así reservorios virales potenciales. Por el contrario, respuestas atenuadas o sesgadas hacia un perfil de tolerancia/Th2 (con niveles bajos de citocinas efectoras o presencia de IL-4, IL-13) durante la fase aguda han sido predictivas del desarrollo de artritis crónica, sugiriendo que una respuesta inmune insuficiente puede facilitar la persistencia viral.⁽⁸⁾

Por otro lado, diversos estudios asocian niveles excesivamente altos de IL-6 e IL-1 β en la fase aguda con una mayor severidad clínica inicial y marcadores de mal pronóstico. Ng et al. demostraron que la gravedad de la enfermedad aguda se correlaciona con el aumento de IL-1 β e IL-6 y, de manera crucial, con una disminución de RANTES (CCL5).⁽¹⁰⁾ Esta reducción en RANTES podría reflejar un fallo en el reclutamiento de células T efectoras necesarias para el Roques P, et al.⁽¹¹⁾ encontraron que una alta carga viral se asocia con niveles elevados de citocinas proinflamatorias, y que esta "tormenta" contribuye directamente al daño tisular por inmunopatología.

La resolución de esta aparente contradicción reside probablemente en la cinética y la especificidad de la respuesta. Una activación temprana y robusta de IFN tipo I y citocinas Th1 es claramente protectora. Sin embargo, si el virus no es eliminado rápidamente, la persistencia de niveles elevados de mediadores como IL-6 e IL-1 β más allá de la fase aguda inmediata deja de ser beneficiosa y se convierte en un motor de daño articular y cronicidad.

Dinámica de citocinas en la transición a la cronicidad

El período de transición entre la infección aguda (semanas 1-2) y la fase crónica establecida (>3 meses) constituye una fase crítica en la que se define el destino articular del paciente. Durante este intervalo, el perfil de citocinas experimenta una evolución significativa, transitando desde una respuesta inflamatoria sistémica generalizada hacia la configuración de un microambiente inflamatorio específico y localizado en el espacio articular.

Interleucina-6 (IL-6)

Entre las citocinas implicadas, la IL-6 emerge de múltiples estudios longitudinales como el biomarcador más consistente y relevante en la progresión hacia la artritis crónica por chikungunya (CCA). A diferencia de otros mediadores que regresan a sus niveles basales, la IL-6 muestra una persistencia selectiva, manteniéndose elevada en suero y líquido sinovial de pacientes con artralgias meses después de la infección inicial.⁽¹¹⁾ Esta elevación se correlaciona fuertemente en la fase subaguda con la intensidad del dolor articular, la rigidez matutina y la persistencia de los síntomas.⁽¹²⁾ Más allá de su valor como marcador, la IL-6 actúa como un efector patogénico central: estimula la síntesis de proteína C reactiva y fibrinógeno, promueve la diferenciación de células B hacia plasmablastos —lo que explica la hipergammaglobulinemia y la persistencia de IgM—, induce la polarización de linfocitos T hacia el linaje Th17, perpetuando

así una inflamación de características autoinmunes, y activa osteoclastos, estableciendo un vínculo directo entre la inflamación y la erosión ósea.⁽¹³⁾

IL-1 β

La interleucina-1 β (IL-1 β), producto de la activación del inflamasoma NLRP3, desempeña un papel crítico en la cronicidad, a pesar de que sus niveles sistémicos pueden mostrar una mayor fluctuación en comparación con los de IL-6. La persistencia de esta citocina sugiere una activación continua del sistema inmune innato dentro de la articulación, probablemente en respuesta a señales de peligro endógenas (DAMPs) derivadas del daño tisular o a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) procedentes de ARN viral persistente.⁽¹⁾ Además, la IL-1 β actúa como un potente mediador del dolor, al sensibilizar los nociceptores periféricos y contribuir de forma significativa a la hiperalgesia y la alodinia características de los pacientes en fase crónica.

TNF- α

A diferencia de lo observado en la artritis reumatoide (AR), donde el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) actúa como citocina dominante, su perfil en la artritis crónica por chikungunya (CCA) es más variable. Mientras que algunos estudios reportan niveles séricos normales o solo levemente elevados de TNF- α durante la fase crónica —un marcado contraste con la elevación sostenida de IL-6—,⁽¹¹⁾ su importancia patogénica no debe subestimarse. Incluso concentraciones bajas de TNF- α pueden ejercer efectos sinérgicos con IL-6 e IL-1 β , contribuyendo así a mantener la activación de los sinoviocitos y la consiguiente degradación de la matriz cartilaginosa.⁽¹⁴⁾

Quimiocinas

Las quimiocinas contribuyen de forma fundamental a la inflamación articular persistente en la CCA mediante el reclutamiento continuo de leucocitos. La quimiocina MCP-1 (CCL2) se mantiene elevada en pacientes crónicos, facilitando el reclutamiento sostenido de monocitos inflamatorios (CD14+CD16+) hacia la sinovia. Estas células no solo perpetúan el ciclo inflamatorio, sino que también actúan como precursores de osteoclastos, vinculando directamente el reclutamiento celular con la destrucción ósea.⁽¹⁵⁾ De manera paralela, la elevación persistente de IL-8 (CXCL8) asegura la infiltración de neutrófilos en el espacio articular. Una vez reclutados, los neutrófilos liberan enzimas proteolíticas, como elastasas y metaloproteinasas, que contribuyen de manera directa al daño del cartílago articular.⁽⁷⁾

Persistencia viral

La comprensión de la patogénesis del CHIKV ha experimentado un cambio de paradigma fundamental en la última década, transitando desde el modelo de un virus de "golpear y huir" (*hit-and-run*) hacia el reconocimiento de su capacidad para establecer una persistencia tisular a largo plazo. La evidencia que sustenta este nuevo paradigma es multidimensional.

Los estudios histopatológicos y moleculares proporcionan pruebas concluyentes. En modelos de primates no humanos, investigaciones seminales han demostrado que el CHIKV puede persistir durante meses en tejidos linfoides, hígado y, de manera crucial, en las articulaciones, con detección de ARN viral y antígenos en macrófagos esplénicos hasta tres meses después de la infección aguda.⁽¹⁶⁾ En humanos, aunque más difícil de obtener, la evidencia es igualmente contundente; se han identificado antígenos virales y ARN del CHIKV en macrófagos sinoviales de un paciente 18 meses después de la infección inicial, y en tejido muscular y sinovial de pacientes con recaídas crónicas.⁽¹⁷⁾ Tecnologías avanzadas de secuenciación de ARN de célula única (scRNA-seq) han precisado que los macrófagos infiltrantes en el tejido articular constituyen el principal reservorio, albergando ARN viral de cadena positiva y negativa —indicativo de replicación activa— y exhibiendo un perfil transcriptómico marcadamente proinflamatorio.⁽¹⁸⁾

En este contexto, el macrófago sinovial desempeña un papel dual fundamental. Por un lado, actúa como un refugio viral donde el CHIKV puede establecer un estado de replicación lenta o latencia, evadiendo así la respuesta de anticuerpos neutralizantes circulantes. Por otro lado, funciona como una fábrica de citocinas; la presencia intracelular persistente de ARN viral activa de manera crónica los TLRs endosomales, induciendo la secreción sostenida de IL-6, TNF- α e IL-1 β . Esto genera un circuito de retroalimentación positiva en el que la inflamación resultante recluta nuevos monocitos y macrófagos hacia la articulación, los cuales a su vez se convierten en nuevos blancos de infección, perpetuando el ciclo.⁽¹⁸⁾

Un hallazgo serológico distintivo que respalda esta noción de persistencia antigénica continua es la detección prolongada de anticuerpos IgM específicos contra el CHIKV en la CCA. En cohortes de pacientes con artritis crónica, se ha detectado IgM hasta 18-24 meses después de la infección.⁽¹⁹⁾ Dada la corta vida media de la IgM, su presencia sostenida implica necesariamente una estimulación antigénica continua, apoyando firmemente la hipótesis de que focos de replicación viral persistente liberan antígenos de manera periódica, manteniendo activa la respuesta de linfocitos B.

La hipótesis autoinmune

El fenotipo clínico de la artritis crónica por chikungunya (CCA), notablemente similar al de la artritis reumatoide (AR), justifica un análisis riguroso de la posible participación de mecanismos autoinmunes, a pesar de la sólida evidencia que apunta a la persistencia viral. Para explicar esta similitud, se han propuesto varios mecanismos de autoinmunidad inducida por virus. Uno de ellos es el mimetismo molecular, por el cual se postula que la proteína E1 del CHIKV comparte homología de secuencia con autoantígenos del hospedero (como proteínas de choque térmico o componentes del cartílago), pudiendo desencadenar una respuesta de células T cruzada contra estos tejidos.⁽²⁰⁾ Otro mecanismo es la activación por espectador (*bystander activation*), donde el microambiente rico en citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-12) generado durante la infección reduce el umbral de activación de linfocitos T autorreactivos preexistentes.⁽²¹⁾ Finalmente, la destrucción tisular inicial podría inducir una propagación de epítomos (*epitope spreading*), liberando neoantígenos crípticos del cartílago y dando inicio a una respuesta autoinmune secundaria independiente del virus.

Sin embargo, si la CCA fuera una enfermedad autoinmune clásica desencadenada por el virus, sería esperable la presencia de autoanticuerpos característicos, un supuesto que los hallazgos de laboratorio contradicen para la mayoría de los pacientes. El marcador más específico de AR, el anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP), presenta una prevalencia muy baja o nula (<1-5 %) en la CCA, según reporta la inmensa mayoría de los estudios.⁽¹⁹⁾ Esta ausencia constituye un diferenciador clave, indicando que la CCA no es patológicamente una AR seropositiva clásica. Por su parte, la positividad para el factor reumatoide (FR) es variable entre estudios (reportándose hasta en 25-50 % en algunas series, pero <10 % en otras).⁽²²⁾ No obstante, el FR es un marcador inespecífico que puede elevarse en diversas infecciones virales crónicas debido a la activación policlonal de linfocitos B, sin que ello denote necesariamente una patología autoinmune articular específica.⁽¹⁹⁾

Existe una excepción en un subgrupo reducido de pacientes que desarrollan una AR clásica de novo (con anti-CCP positivos) tras la infección por CHIKV. Se hipotetiza que en estos individuos genéticamente susceptibles (por ejemplo, portadores del epítomo compartido HLA-DRB1), el virus actuaría como un desencadenante ambiental que revela una autoinmunidad latente.⁽⁸⁾

En conclusión, la evidencia disponible favorece el concepto de que la CCA es, en la mayoría de los casos, una artritis inflamatoria persistente de etiología viral que mimetiza clínicamente a la AR, más que una enfermedad autoinmune clásica bona fide. La falta de autoanticuerpos específicos, particularmente anti-CCP, representa el argumento más sólido en contra de una hipótesis puramente autoinmune.

Síntesis y modelo integrado

La evidencia inmunológica revisada disipa la aparente dicotomía entre las hipótesis de persistencia viral y autoinmunidad en la artritis crónica por Chikungunya (CCA). En su lugar, emerge un modelo patogénico integrado y dinámico donde la persistencia viral actúa como el motor inflamatorio primario, y los fenómenos de autoinmunidad local o inmunopatología son consecuencias amplificadoras, no causas iniciales. Esta síntesis reconcilia los hallazgos aparentemente contradictorios y tiene profundas implicaciones.

El eje del modelo es la capacidad del CHIKV para establecer focos de replicación persistente de bajo nivel en macrófagos sinoviales y (posiblemente) osteoblastos. Este reservorio no es inerte. La continua presencia de ARN viral en endosomas activa de manera crónica los TLRs (TLR3/7/8), transformando a estas células en "fábricas sostenidas" de citocinas proinflamatorias, principalmente IL-6 e IL-1 β . Este microambiente articular, enriquecido crónicamente en estas citocinas, crea un estado de "inflamación estéril" – persistente y tisularmente destructiva, pero impulsada por un estímulo antigénico viral remanente, no por autoantígenos clásicos. La detección prolongada de IgM anti-CHIKV es el sello serológico de este proceso.

En este contexto de inflamación crónica impulsada por el virus, los mecanismos autoinmunes clásicos pueden ser reclutados como amplificadores patológicos, pero no son necesariamente iniciadores:

- *Activación por espectador:* el ambiente rico en IL-6, IL-1 β e IL-23 favorece la diferenciación de linfocitos T hacia un perfil Th17 y reduce el umbral de activación de linfocitos T autorreactivos, que pueden atacar tejidos articulares dañados.
- *Mimetismo Molecular Limitado:* si bien se ha postulado, la falta de autoanticuerpos específicos (anti-CCP) sugiere que cualquier mimetismo es epítipo-específico, débil o transitorio, insuficiente para generar una respuesta autoinmune sistémica clásica. Puede contribuir a la cronicidad en un subgrupo pequeño de individuos genéticamente susceptibles (ej., portadores de HLA-DRB1), quienes pueden progresar a una AR verdadera.
- *Inmunopatología Vs. Autoinmunidad:* gran parte del daño articular (erosión ósea, sinovitis) puede explicarse por inmunopatología directa mediada por citocinas (IL-6→RANKL→osteoclastos; IL-1 β →dolor; quimiocinas→reclutamiento celular) sin necesidad de autoanticuerpos. La CCA se asemeja así más a una artropatía inflamatoria crónica post-infecciosa que a una enfermedad autoinmune de novo.

Bases inmunológicas de las manifestaciones

La erosión ósea, una de las consecuencias más graves de la CCA observable radiográficamente, es un proceso activo impulsado por la interacción directa entre el virus, las citocinas y las células óseas. El CHIKV posee la capacidad única de infectar directamente a los osteoblastos humanos, las células responsables de la formación de hueso. Esta infección no solo induce apoptosis y altera la función osteoblástica —disminuyendo la mineralización ósea y los niveles de fosfatasa alcalina—,⁽²³⁾ sino que también transforma a los osteoblastos infectados en potentes fuentes de citocinas pro-osteoclastogénicas, llevándolos a secretar niveles elevados de IL-6 y del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL).⁽²⁴⁾

El remodelado óseo depende críticamente del equilibrio entre RANKL (un potente promotor de la diferenciación y activación de osteoclastos) y su inhibidor natural, la osteoprotegerina (OPG). En la CCA, este equilibrio se ve profundamente alterado. Citocinas clave como IL-6 y TNF- α estimulan masivamente la expresión de RANKL en osteoblastos y fibroblastos sinoviales, al tiempo que suprimen la producción de OPG.⁽²⁵⁾ El aumento resultante en la proporción RANKL/OPG induce la diferenciación de monocitos —reclutados previamente por quimiocinas como MCP-1— en osteoclastos maduros y activos, que degradan la matriz ósea y generan las erosiones características. Este proceso es potenciado aún más por la IL-17, cuya elevación en fase crónica sinergiza con TNF- α para inducir una mayor expresión de RANKL, cerrando así un círculo vicioso de inflamación y destrucción ósea.⁽¹³⁾

Por otra parte, el dolor en la CCA suele ser desproporcionado respecto a la inflamación articular visible y presenta frecuentemente características neuropáticas, como sensación de quemazón, descargas eléctricas y parestesias. Este fenómeno tiene bases inmunológicas tanto periféricas como centrales. En la periferia, citocinas como IL-6, IL-1 β y TNF- α pueden unirse directamente a receptores en las terminaciones nerviosas sensitivas (nociceptores), bajando su umbral de activación y causando hiperalgesia.⁽¹⁾

Además, el virus o las señales inflamatorias pueden inducir neuroinflamación en los ganglios de la raíz dorsal, donde se ha observado una regulación positiva de receptores de dolor como TRPV1 y TLR4 en neuronas sensoriales. Finalmente, se establece una sensibilización central: la afluencia masiva de señales dolorosas y citocinas a la médula espinal activa la microglía y los astrocitos. Estas células gliales, a su vez, liberan más citocinas y factores neurotróficos (como el BDNF), estableciendo un estado de hiperexcitabilidad neuronal persistente que mantiene la sensación de dolor incluso cuando el estímulo inflamatorio periférico disminuye.⁽¹⁾

La diferenciación es crucial para el manejo clínico. A continuación, se presenta una comparación detallada basada en la evidencia revisada (tabla 1).

Tabla 1. Comparación inmunopatogénica y clínica entre Artritis Crónica por Chikungunya y Artritis Reumatoide.

Característica	Artritis Crónica por Chikungunya (CCA)	Artritis Reumatoide (AR)
Inicio Clínico	Abrupto, febril, explosivo ("golpe").	Insidioso, progresivo (semanas/meses).
Patrón Articular	Poliartritis simétrica distal (manos, pies, rodillas).	Poliartritis simétrica distal.
Persistencia Viral	Sí (Macrófagos, Sinovia, Músculo).	No (Etiología multifactorial/autoinmune).
Serología (Anti-CCP)	Negativo (<5 % positivos).	Positivo (Alta especificidad).
Serología (FR)	Variable (inespecífico, activación policlonal).	Positivo (frecuente).
Serología Viral	IgM anti-CHIKV (+) persistente (meses/años).	Negativa (salvo coincidencia).
Citocina Dominante	IL-6 (+++), IFN- α , IL-1 β .	TNF- α (+++), IL-6, IL-1.
Mecanismo Óseo	Infección de osteoblastos + RANKL inducido por IL-6.	Pannus sinovial + Autoanticuerpos + RANKL.
Respuesta a Esteroides	Moderada/Buena (pero riesgo de rebote viral).	Excelente.
Respuesta a MTX	Variable/Controvertida (ver sección terapéutica).	Estándar de Oro (Alta eficacia).

Implicaciones Terapéuticas

La comprensión de la artritis crónica por chikungunya (CCA) como una enfermedad impulsada por la persistencia viral y una firma inflamatoria dominada por IL-6, en lugar de una autoinmunidad clásica, conlleva implicaciones directas para el enfoque terapéutico.

Metotrexato (MTX)

El metotrexato (MTX) se emplea comúnmente en la CCA por analogía con su uso en la artritis reumatoide (AR), aunque la evidencia sobre su eficacia es mixta. Estudios como el ensayo clínico aleatorizado MARCH y otros han sugerido beneficio en cuanto a dolor y función, especialmente en combinación con hidroxicloroquina o sulfasalazina,⁽²⁶⁾ mientras que otras investigaciones muestran una eficacia limitada en monoterapia.⁽²⁷⁾ Si bien el MTX reduce la inflamación celular y la producción de citocinas como IL-6 e IL-1 —efectos potencialmente beneficiosos—, su acción inmunosupresora genera una preocupación teórica: podría comprometer el control inmunológico del virus y facilitar su persistencia.

Tocilizumab

Dado el papel central de la Interleucina-6 (IL-6) en la patogénesis de la CCA, el bloqueo de su receptor mediante antagonistas como el tocilizumab representa una estrategia terapéutica con base fisiopatológica sólida. Estudios han sugerido su utilidad en pacientes refractarios, observándose con posibilidad de reducción de la inflamación y un potencial freno a la erosión ósea mediada por osteoclastos.⁽²⁸⁾

Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF)

Aunque los inhibidores de TNF (como etanercept y adalimumab) son altamente efectivos en la AR, su utilidad en la CCA es menos predecible debido a que el TNF- α no constituye siempre la citocina dominante en esta enfermedad. No obstante, se han documentado experiencias exitosas en casos severos con un fenotipo clínico similar a la AR seronegativa.⁽¹⁴⁾

Inhibidores de las Cinasas Janus (JAK)

Los inhibidores de JAK (por ejemplo, baricitinib y tofacitinib), una clase de fármacos orales, bloquean la vía de señalización JAK-STAT común a múltiples citocinas implicadas en la CCA, como IL-6, interferones y GM-CSF. Ofrecen un potente efecto antiinflamatorio, pero su mecanismo de acción plantea un dilema teórico: al bloquear también la señalización de interferones —clave en la respuesta antiviral—, podrían en teoría favorecer la replicación viral. A pesar de esta consideración, estudios recientes sugieren que poseen un potencial clínico útil, lo que justifica su empleo bajo una monitorización estricta.⁽²⁸⁾

CONCLUSIONES

La transición hacia la artritis crónica por Chikungunya (CCA) encuentra su sustrato fisiopatológico principal en la capacidad del virus para persistir en reservorios tisulares, particularmente en macrófagos sinoviales, lo que sostiene un estado de inflamación crónica activa. En contraste, la hipótesis de una autoinmunidad sistémica clásica, similar a la artritis reumatoide (AR), parece ser un fenómeno secundario que se manifiesta predominantemente en una minoría de pacientes con predisposición genética. El perfil inmunológico de la CCA está dominado por una firma distintiva de citocinas. La Interleucina-6 (IL-6) emerge como la citocina maestra, orquestando tanto la inflamación local y sistémica como la destrucción ósea asociada. Su persistencia, junto con la de IL-1 β y niveles variables —frecuentemente bajos— de TNF- α ,

define un patrón inflamatorio claramente diferente al observado en la AR. Estos hallazgos tienen implicaciones directas para el manejo terapéutico. La correlación observada entre una respuesta inmune innata robusta durante la fase aguda y un mejor pronóstico a largo plazo sugiere que las intervenciones tempranas deben evitar la supresión indiscriminada de la inmunidad antiviral. En la fase crónica, el tratamiento convencional con metotrexato (MTX) resulta subóptimo para un número significativo de pacientes. Por lo tanto, el futuro del manejo de la CCA probablemente residirá en estrategias combinadas que integren agentes antivirales dirigidos a erradicar los reservorios tisulares con fármacos biológicos o sintéticos —como antagonistas del receptor de IL-6 (tocilizumab) o inhibidores de JAK— diseñados para controlar la inmunopatología sin comprometer de manera crítica las defensas antivirales globales del huésped.

Financiación

La presente investigación no recibió financiamiento externo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Contribución de autoría

MGM: Conceptualización, análisis formal, redacción – borrador inicial, Redacción – revisión y edición.

GDB: Conceptualización, análisis formal, redacción – borrador inicial, Redacción – revisión y edición.

CAMV: Conceptualización, análisis formal, redacción – borrador inicial, Redacción – revisión y edición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sun W, Shi S, Liao S, Zhai M. Chikungunya fever: pathogenesis and mechanisms underlying pain symptoms. Front Immunol [Internet]. 2025 [citado 22/11/2025]; 16: 1679385. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12643972/>
2. Samudio JSG, González CMR. Caracterización clínico-epidemiológica del virus chikungunya en pacientes pediátricos de un Hospital Regional de Paraguay, 2023. Anales de la Facultad de Ciencias Médicas [Internet]. 20 de septiembre de 2024 [citado 22/11/2025]; 57(2): 33-9. Disponible en: <https://revistascientificas.una.py/index.php/RP/article/view/4692>
3. Menéndez MDJA, Solorzano NPA, Mendoza IAB, Peñafiel JJV. Chikungunya: Epidemiología, Prevención y Abordaje Comunitario. Revista Veritas de Difusão Científica [Internet]. 12 de septiembre de 2025 [citado 22/11/2025]; 6(2): 4204-28. Disponible en: <https://revistaveritas.org/index.php/veritas/article/view/834>
4. Dutra JIS, de Souza MC, Lins CAA, de Medeiros ACQ. Impact of chronic illness caused by chikungunya fever on quality of life and functionality. Einstein (Sao Paulo) [Internet]. 20 de septiembre de 2024 [citado 23/11/2025]; 22: eA00562. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11461011/>
5. Amaral JK, Taylor PC, Schoen RT. Bone erosions and joint damage caused by chikungunya virus: a systematic review. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2024 Apr 5 [citado 23/11/2025]; 57: e00404-2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11000508/>

6. Pullen L. Cytokine Response Provides Clues to Chikungunya Sequelae [Internet]. The Rheumatologist; 2014 [citado 22/11/2025]. Disponible en: <https://www.the-rheumatologist.org/article/cytokine-response-provides-clues-to-chikungunya-sequelae/>
7. Chirathaworn C, Chansaenroj J, Poovorawan Y. Cytokines and Chemokines in Chikungunya Virus Infection: Protection or Induction of Pathology. Pathogens [Internet]. junio de 2020 [citado 22/11/2025]; 9(6): 415. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/6/415>
8. Chang AY, Tritsch S, Reid StP, Martins K, Encinales L, Pacheco N, et al. The Cytokine Profile in Acute Chikungunya Infection is Predictive of Chronic Arthritis 20 Months Post Infection. Diseases [Internet]. 20 de octubre de 2018 [citado 22/11/2025]; 6(4): 95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313749/>
9. dos Santos CF, Nunes PCG, Fiestas-Solorzano VE, Gandini M, dos Santos FB, Pinheiro RO, et al. Monocyte Dynamics in Chikungunya Fever: Sustained Activation and Vascular-Coagulation Pathway Involvement. Viruses [Internet]. 7 de septiembre de 2025 [citado 23/11/2025]; 17(9): 1224. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12474508/>
10. Ng LFP, Chow A, Sun YJ, Kwek DJC, Lim PL, Dimatatac F, et al. IL-1 β , IL-6, and RANTES as Biomarkers of Chikungunya Severity. PLOS ONE [Internet]. 21 de enero de 2009 [citado 22/11/2025]; 4(1): e4261. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004261>
11. Roques P, Gras G. Chikungunya Fever: Focus on Peripheral Markers of Pathogenesis. J Infect Dis [Internet]. 15 de enero de 2011 [citado 22/11/2025]; 203(2):141-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3071053/>
12. Tritsch SR, Amdur R, Encinales L, Bonfanti AC, Fierbaugh P, Avendaño G, et al. Sleep Disturbances are a Significant Predictor of Chikungunya Arthritis Flare Severity. J Cell Immunol [Internet]. [citado 23/11/2025]; 3(3):191-7. Disponible en: <https://www.scientificarchives.com/article/sleep-disturbances-are-a-significant-predictor-of-chikungunya-arthritis-flare-severity>
13. Liu X, Poo YS, Alves JC, Almeida RP, Mostafavi H, Tang PCH, et al. Interleukin-17 Contributes to Chikungunya Virus-Induced Disease. mBio [Internet]. 7 de marzo de 2022 [citado 22/11/2025]; 13(2): e00289-22. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.00289-22>
14. Amaral JK, Schoen RT, Weinblatt ME, Cândido EL. Chikungunya Fever and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Trop Med Infect Dis [Internet]. 12 de febrero de 2025 [citado 22/11/2025]; 10(2): 54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11861052/>
15. Venugopalan A, Ghorpade RP, Chopra A. Cytokines in Acute Chikungunya. PLOS ONE [Internet]. 24 de octubre de 2014 [citado 22/11/2025]; 9(10): e111305. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0111305>
16. Gasque P, Bandjee MCJ, Reyes MM, Viasus D. Chikungunya Pathogenesis: From the Clinics to the Bench. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 15 de diciembre de 2016 [citado 22/11/2025]; 214(suppl_5): S446-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw362>

17. Pott F, Postmus D, Brown RJP, Wyler E, Neumann E, Landthaler M, et al. Single-cell analysis of arthritogenic alphavirus-infected human synovial fibroblasts links low abundance of viral RNA to induction of innate immunity and arthralgia-associated gene expression. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 22/11/2025]; 10(1): 2151-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.2000891>
18. 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* [Internet]. 25 de junio de 2025 [citado 22/11/2025]; rs.3.rs-6917990. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12270208/>
19. 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. *Microbiology Spectrum* [Internet]. 5 de marzo de 2025 [citado 22/11/2025]; 13(4):e02656-24. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.02656-24>
20. Reddy V, Desai A, Krishna SS, Vasanthapuram R. Molecular Mimicry between Chikungunya Virus and Host Components: A Possible Mechanism for the Arthritic Manifestations. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 26 de enero de 2017 [citado 22/11/2025]; 11(1): e0005238. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5268390/>
21. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses* [Internet]. 19 de agosto de 2019 [citado 22/11/2025]; 11(8): 762. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723519/>
22. Abella J, Rojas Á, Rojas C, Rondón F, Medina Y, Peña M, et al. Clinical and immunological features of post-chikungunya virus chronic arthritis and its effect on functional ability and quality of life in a cohort of Colombian patients. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 23/11/2025]; 26(4): 223-294. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-revista-colombiana-reumatologia-english-edition--474-articulo-clinical-immunological-features-post-chikungunya-virus-S2444440519301244>
23. Avila-Trejo AM, Rodríguez-Páez LI, Alcántara-Farfán V, Aguilar-Faisal JL. Multiple Factors Involved in Bone Damage Caused by Chikungunya Virus Infection. *Int J Mol Sci* [Internet]. 23 de agosto de 2023 [citado 23/11/2025]; 24(17): 13087. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10488091/>
24. Urbanski AH, Maso VE, Martins FM, da Costa-Martins AG, do Nascimento Oliveira APB, Nakaya HI. Chikungunya-Driven Gene Expression Linked to Osteoclast Survival and Chronic Arthralgia. *Infect Dis Rep* [Internet]. 20 de septiembre de 2024 [citado 23/11/2025]; 16(5): 914-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11417755/>
25. Srivastava P, Kumar A, Hasan A, Mehta D, Kumar R, Sharma C, et al. Disease Resolution in Chikungunya—What Decides the Outcome? *Front Immunol* [Internet]. 28 de abril de 2020 [citado 23/11/2025]; 11: 695. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.00695/full>
26. Ravindran V, Alias G. Efficacy of combination DMARD therapy vs. hydroxychloroquine monotherapy in chronic persistent chikungunya arthritis: a 24-week randomized controlled open label study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 23/11/2025]; 36(6):1335-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3429-0>

27. Adarsh MB, Sharma SK, Dwivedi P, Singh MP, Dhir V, Jain S. Methotrexate in Early Chikungunya Arthritis: A 6 Month Randomized Controlled Open-label Trial. Current Rheumatology Reviews [Internet]. 2020 [citado 23/11/2025]; 16(4): 319-23. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/article/101010>
28. Baker H, Amaral JK, Schoen RT. Management of postinfectious inflammatory arthritis. Current Opinion in Rheumatology [Internet]. mayo de 2024 [citado 23/11/2025]; 36(3):155-162. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/abstract/2024/05000/management_of_postinfectious_inflammatory.2.aspx?context=latestarticles