

Valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico de los factores de crecimiento en el Chikungunya

Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Value of Growth Factors in Chikungunya

Felipe Neri Piñol Jiménez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0522-8875>

Virginia de los Ángeles Capó de Paz² <https://orcid.org/0000-0002-9711-9475>

Jorge Berlanga-Acosta³ <https://orcid.org/0000-0001-9797-1986>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri

³Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología-CIGB

*Autor la correspondencia: pinolfelipe223@gmail.com

Recibido: 27/12/2025

Aprobado: 09/01/2026

Estimado Editor:

El virus del Chikungunya es un arbovirus transmitido fundamentalmente por el mosquito *Aedes Aegypti*, capaz de causar epidemias a nivel mundial. Es una enfermedad debilitante que se caracteriza por un síndrome febril y que afecta al sistema musculoesquelético provocando poliartralgia. También afecta la piel y otros órganos y sistemas, como el digestivo y el nervioso. ^(1,2)

Al realizar un análisis de la literatura publicada sobre la infección por arbovirus (1957-2025), se destacan los procesos y vías inmunológicas que se activan cuando el virus ingresa al organismo a través de la picadura del mosquito, principalmente. ^(3,4)

La presencia del virus desencadena una hipersecreción de citocinas proinflamatorias, radicales libres de oxígeno, inmunoglobulinas, neuropéptidos, entre otros, que amplifican la respuesta inflamatoria. Esto se expresa en una diversidad de síntomas reportados por las personas infectadas en las etapas clínicas o fases aguda, subaguda o prolongada/crónica de Chikungunya. ^(5,6)

Desde la década del 2000, los estudios sobre la fisiopatología y la respuesta inmunitaria han destacado el papel del interferón alfa en la regulación e inhibición de la replicación viral. ^(7,8) Posteriormente, se ha comenzado a describir el valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) en la génesis, persistencia y gravedad de los síntomas articulares (dolor y edema articular), digestivos (pérdida de apetito, dolor epigástrico, diarrea) y neurológicos (encefalitis) en esta enfermedad. ^(9,10,11)

El EGF, descubierto a principios de la década de 1960, es secretado principalmente por las glándulas salivales submandibulares y las glándulas de Brunner del duodeno, así como por una constelación de células epiteliales y mesenquimales. El EGF actúa como ligando del receptor del factor de crecimiento epidérmico (FEG), un receptor de tirosina quinasa, y ejerce funciones clave como la regulación y el control de la mitogénesis, la diferenciación, la organogénesis y la reparación de tejidos y órganos. En este

último caso, existe una creciente evidencia de su impacto terapéutico cuando se administra exógenamente en concentraciones farmacológicas ^(12,13,14).

En nuestro país, se han realizado investigaciones sobre la aplicación de EGF y anticuerpos monoclonales que inhiben el receptor de EGF humano, con resultados significativos. ^(14,15) Esto nos motivó a consultar la literatura científica sobre el valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico del EGF. Además, también encontramos que se presentan altos niveles séricos de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en la infección por el virus Chikungunya, que se ha asociado con dolor persistente y edema articular (artritis prolongada), respectivamente. ^(11,16)

Estos hallazgos podrían respaldar el uso combinado de interferón alfa como inhibidor de la replicación viral y anticuerpos monoclonales que inhiben el receptor del factor de crecimiento epidérmico. ⁽¹⁷⁾ A esto se suma la evidencia de cómo la llegada del virus al cuerpo afecta a diversos órganos y sistemas, incluido el sistema digestivo, donde puede promover la disbiosis. Esto constituye un impacto inflamatorio secundario adicional que amplifica aún más la propagación de citocinas. La disbiosis intestinal favorece el aumento de ácidos biliares secundarios tóxicos que contribuyen al fallo de la barrera epitelial intestinal, promoviendo la translocación bacteriana/metabolitos, sepsis local y sistémica que, dependiendo de su intensidad y persistencia, puede allanar el camino hacia un fallo multiorgánico. ⁽¹⁸⁻²¹⁾

Durante este proceso inflamatorio, se produce un desequilibrio del eje EGF/EGFR, impidiéndole ejercer sus funciones anabólicas y tróficas en el tracto intestinal, lo que aseguraría una barrera epitelial intestinal adecuada y prevenir la progresión de la enfermedad. ⁽²²⁾ Reconociendo el efecto negativo que el proceso inflamatorio ejerce sobre el tracto digestivo, la comunidad científica ha comenzado a considerar el uso de probióticos acidófilos (ricos en lactobacilos y bifidobacterias), así como protectores gastrointestinales naturales en combinación con la terapia convencional para tratar el chikungunya. ^(23,24)

La infección por el virus Chikungunya, con la consiguiente respuesta inflamatoria, permite proponer al menos dos hipótesis plausibles para explicar la fase prolongada de la enfermedad, caracterizada por un predominio de síntomas articulares y digestivos: (1) que la disbiosis, la alteración de la barrera epitelial intestinal y la desregulación de los factores de crecimiento epidérmico y vascular apuntan a su implicación en el proceso inflamatorio y la persistencia del dolor y el edema articular en las diferentes etapas clínicas de la enfermedad; y (2) que añadir al tratamiento convencional el control de la microbiota intestinal con probióticos y la regulación de la secreción de factores de crecimiento podría mantener la integridad de la barrera epitelial intestinal, previniendo así tanto la replicación viral como la prolongación de los molestos síntomas musculoesqueléticos y digestivos. Sin duda, esto mejoraría el estado de los pacientes y su posterior calidad de vida.

Referencias bibliográficas

1. Bartholomeeusen K, Daniel M, LaBeaud DA, Gasque P, Peeling RW, Stephenson KE, Ariën KK. Chikungunya fever. Nat Rev Dis Primers. [Internet]. 2023 [Citado 2025 Dic 17];9(1),17. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00429-2>
2. Cai L, Hu X, Liu S, Wang L, Lu H, Tu H, *et al*. The research progress of Chikungunya fever. Front Public Health. [Internet]. 2023 [Citado 2025 Dic 17];10:1095549. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1095549>
3. Chen J. Commentary: The research progress of Chikungunya fever. Front Public Health. [Internet]. 2025 [Citado 2025 Dic 17];13:1681894. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1681894>

4. Rong H, Ding Y, Ning S, Ge Y, Cui L. Global epidemiology and control strategies of Chikungunya virus: a review. Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi. [Internet]. 2025 [Citado 2025 Dic 17];37(5):455-464. Chinese. Disponible en: <https://doi.org/10.16250/j.32.1915.2025138>
5. Nunes JAL, Sousa JR, Smith VC, Quaresma JS, Vasconcelos PFDC, Chiang JO. Immunological impact of cytokines on the chikungunya virus pathophysiology: A literature narrative review. Rev Med Virol. [Internet]. 2023 [Citado 2025 Dic 17];33(4):e2441. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.2441>
6. Freppel W, Silva LA, Stapleford KA, Herrero LJ. Pathogenicity and virulence of chikungunya virus. Virulence. [Internet]. 2024 [Citado 2025 Dic 17];15(1):2396484. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2396484>
7. Suzuki Y. Interferon-induced restriction of Chikungunya virus infection. Antiviral Res. [Internet]. 2024 [Citado 2025 Dic 17];210:105487. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105487>
8. Cook LE, Locke MC, Young AR, Monte K, Hedberg ML, Shimak RM, *et al.* Distinct Roles of Interferon Alpha and Beta in Controlling Chikungunya Virus Replication and Modulating Neutrophil-Mediated Inflammation. J Virol. [Internet]. 2019 [Citado 2025 Dic 17];94(1):e00841-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.00841-19>
9. Lai KM, Lee WL. The roles of epidermal growth factor receptor in viral infections. Growth Factors. [Internet]. 2022 [Citado 2025 Dic 17];40(1-2):46-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08977194.2022.2063123>
10. Salomão NG, Araújo L, de Souza LJ, Luiza Young A, Basílio-de-Oliveira C, Basílio-de-Oliveira RP, *et al.* Chikungunya virus infection in the skin: histopathology and cutaneous immunological response. Front Microbiol.

- [Internet]. 2025 [Citado 2025 Dic 17];16:1497354. Disponible en:
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1497354>
11. 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]. 2025 [Citado 2025 Dic 17];17(9):1224. Disponible en:
<https://doi.org/10.3390/v17091224>
12. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*. [Internet]. [Internet]. 1962 [Citado 2025 Dic 17];237:1555- 1562. Disponible en: PMID: 13880319
13. Berlanga AJ, Gavilondo CJ, López SP, González LT, Castro SMD, López ME, Guillén NG, Herrera ML. Epidermal growth factor in clinical practice - a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J*. [Internet]. 2009 [Citado 2025 Dic 17];6(5):331-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00622.x>
14. Berlanga AJ, Camacho RH, Mendoza MY, Falcón CV, García OA, Herrera ML, Guillén NG. Epidermal Growth Factor in Healing Diabetic Foot Ulcers: From Gene Expression to Tissue Healing and Systemic Biomarker Circulation. *MEDICC Rev*. [Internet]. 2025 [Citado 2025 Dic 17];22(3):24-31. Disponible en: <https://doi.org/10.37757/MR2020.V22.N3.7>
15. García OA, Berlanga AJ, Figueroa MA, Béquet RM, Mendoza MY, Fernández MM, *et al.* Systemic translation of locally infiltrated epidermal growth factor in diabetic lower extremity wounds. *Int Wound J*. [Internet]. 2019 [Citado 2025 Dic 17];16(6):1294-1303. Disponible en:
<https://doi.org/10.1111/iwj.13189>

16. de Souza WM, Fumagalli MJ, de Lima STS, Parise PL, Carvalho DCM, Hernandez C, *et al.* Pathophysiology of chikungunya virus infection associated with fatal outcomes. *Cell Host Microbe*. [Internet]. 2024 [Citado 2025 Dic 17];32(4):606-622.e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.02.011>
17. Locke MC, Fox LE, Dunlap BF, Young AR, Monte K, Lenschow DJ. Interferon Alpha, but Not Interferon Beta, Acts Early To Control Chronic Chikungunya Virus Pathogenesis. *J Virol*. [Internet]. 2022 [Citado 2025 Dic 17];96(1):e0114321. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.01143-21>
18. Chen H, Ding K, Tang C, Xu J, Zhang F, Yan Y, *et al.* Chikungunya virus drives gut microbiota shifts and IFN-Mediated intestinal repair: insights into microbiota-immune interplay. *Gut Microbes*. [Internet]. 2025 [Citado 2025 Dic 17];17(1):2512900. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2512900>
19. Chen H, Shi J, Tang C, Xu J, Li B, Wang J, *et al.* CHIKV infection drives shifts in the gastrointestinal microbiome and metabolites in rhesus monkeys. *Microbiome*. [Internet]. 2024 [Citado 2025 Dic 17];12(1):161. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01895-w>
20. Piñol JFN, Capó dPVA, Otoyá-MG, Bautista MS. Bile acids: signaling molecules. *BJM* [Internet]. 2023 [citado 2025 Dec. 17];12(2). Disponible en: <https://bjomed.org/index.php/bjm/article/view/377>
21. Piñol JFN, Capó dPVA, Ruiz TJF, *et al.* Ácidos biliares. Evidencias actuales [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2022 [Citado 2025 Dic 17]. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/acidos-biliares-evidencias-actuales/>
22. Tito C, Masciarelli S, Colotti G, Fazi F. EGF receptor in organ development, tissue homeostasis and regeneration. *J Biomed Sci*. [Internet]. 2025 [citado

2025 Dec. 17];32(1):24. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12929-025-01119-9>

23. Low ZX, Kanauchi O, Tiong V, Sahimin N, Lani R, Tsuji R, *et al.* The Antiviral Effects of Heat-Killed *Lactococcus lactis* Strain Plasma Against Dengue, Chikungunya, and Zika Viruses in Humans by Upregulating the IFN- α Signaling Pathway. *Microorganisms*. [Internet]. 2024 [citado 2025 Dec. 17];12(11):2304. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12112304>
24. 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*. [Internet]. 2025 [citado 2025 Dec. 17];14(10):1047. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens14101047>