

## **Antivirales en la enfermedad mano-pie-boca**

Dr. José Uberos Fernández  
Profesor Titular de Universidad acreditado.  
Universidad de Granada

Ultima revisión: 26 de diciembre de 2012

Enterovirus 71 es el agente responsable de la enfermedad mano-pie-boca de lactantes y niños. La enfermedad mano-pie-boca habitualmente se presenta como un cuadro febril leve acompañado de un rash localizado, ocasionalmente se puede acompañar de infección del sistema nervioso central de gravedad variable, desde meningitis aséptica a encefalitis. No existen en la actualidad estrategias vacunales útiles o tratamiento antivirales disponibles para la prevención o tratamiento de la infección por enterovirus 71. Enterovirus 71 es un virus RNA monocatenario, no envuelto perteneciente al género enterovirus, familia picornaviridae. El paso inicial en la replicación de un picornavirus es la formación de una única cadena poliproteica de aproximadamente 2000 aminoácidos, esta poliproteína es rápidamente procesada hacia la formación de proteínas virales maduras y funcionales.

Enterovirus 71 contiene 4 proteínas estructurales VP1 a VP4 que sirven para clasificarlo en 4 genotipos A, B, C y D. En los últimos 20 años la mayoría de los casos de enfermedad mano-pie-boca han sido ocasionados por el genotipo C que se ha subdividido en C1 - C3 y C5, con diferencias geográficas claras en cuanto a su distribución. Chang y cols. (2004), subclasifica la infección por enterovirus 71 en 4 categorías: enfermedad mano-pie-boca y herpangina, afectación del sistema nervioso central, afectación cardiopulmonar, secuelas a largo plazo. La mayoría de las infecciones por enterovirus permanecen en el estadio 1 y sólo ocasionalmente pasan a estadio 2, 3 o 4. La descripción de que enterovirus 71 puede ser causa de secuelas a largo plazo, es relativamente frecuente, en concreto se han descrito retrasos del desarrollo y alteraciones cognitivas.

Al igual que ocurrió en su día con el desarrollo de vacunas vivas atenuadas e inactivadas frente a la polio, enterovirus 71 comienza a ser considerado un buen candidato para el desarrollo de una vacuna frente al mismo. Se han evaluado la inmunogenicidad y eficacia protectora de los viriones inactivados, vacunas DNA de VP1 y de la proteína VP1 expresada en E. coli, en todos los casos se producen anticuerpos neutralizantes, pero tan sólo la vacuna de viriones inactivados produce protección frente a las formas graves en el ratón. Con enterovirus 71 inactivado se han completado algunos ensayos clínicos demostrando que la vacuna de virus inactivados originaba más de 600 veces el título normal de anticuerpos en adultos.

El análisis cristalino de la partícula viral nos muestra una estructura icosaédrica compuesta por las proteínas V1, V2, VP3 y VP4 que se unen para conformar la cubierta proteica del virus. De los componentes de esa cápside proteica, V1 es el responsable mayoritariamente de la patogénesis de enterovirus 71. Se ha comprobado que una mutación en VP1 (Q145E) contribuye a la plicatura del virus y acúmulo de RNA, contribuyendo a la infectividad y letalidad en el ratón. VP1 está implicado en el reconocimiento de los receptores específicos en la superficie celular. Los receptores SCARB2 o CD36b-like2 está implicado en la unión a enterovirus 71. La glicoproteína PSGL-1; CD162 es también un receptor funcional para la entrada y replicación de enterovirus 71 en los leucocitos. La PSGL-1 es una

sialomucina de membrana que juega un papel importante en los estadios iniciales de inflamación; su región N-terminal se une específicamente a enterovirus y facilita su replicación en líneas celulares no leucocitarias. La expresión de PSGL-1 permite la entrada y replicación del enterovirus 71 en la célula, y el desarrollo de efectos citopáticos. Algunos estudios han demostrado que la infección por enterovirus 71 puede ser inhibida con la utilización de anticuerpos frente a SCARB2 de forma dosis dependiente. Una serie de derivados imidazolidinonas como el BPROZ-112 y 284 poseen una potente actividad frente a enterovirus 71 que se ha conseguido mejorar la realizar algunas modificaciones en su estructura química, como la sustitución del anillo fenoxi por un radical clorofenil, que incrementa hasta 10 veces la potencia. Otros autores han estudiado la actividad antiviral de la lactoferrina, compuesto con reconocida actividad antibacteriana en leche y secreciones de diversos mamíferos; dichos autores han podido comprobar que la lactoferrina bovina tiene una actividad antiviral hasta 10 veces mayor que la lactoferrina humana.

El RNA de interferencia (RNAi) es un gen que silencia el mecanismo postranscripcional de replicación de los poliovirus y rinovirus, que ha demostrado ser también eficaz frente al enterovirus 71, varias áreas del genoma de enterovirus 71 pueden ser blanco del RNAi. Los interferones tipo I ejercen un efecto protector directo sobre las líneas celulares infectadas con enterovirus 71. La ribavirina se ha utilizada como tratamiento de diversas infecciones por virus RNA, in vivo se ha podido comprobar que la ribavirina reduce la mortalidad y morbilidad de las infecciones por enterovirus 71 en el ratón (1).

Dr. José Uberos Fernández

Hospital Clínico San Cecilio, Granada.

## **REFERENCIAS**

- (1) Shang L, Xu M, Yin Z. Antiviral drug discovery for the treatment of enterovirus 71 infections. *Antiviral Research* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.12.005>