

Características clínico epidemiológicas de pacientes pediátricos con enfermedad boca, mano, pie

Clinical epidemiological characteristics of pediatric patients with mouth, hand and foot disease

José Acosta Torres,^I Lidia Torres Mariño,^I Elizabeth González Ortega,^I Magilé Fonseca,^{II} Mariví Cabrera Moroña,^I Ernesto Taño Espinoza,^I Yilian de la Rosa Lima,^I Mireya Brook Rodríguez,^{III} Janet Bello Castillo,^I Ángela Segovia Mina^I

^IHospital Docente Pediátrico del Cerro. La Habana, Cuba.

^{II}Instituto Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La Habana, Cuba.

^{III}Facultad de Ciencias Médicas "Salvador Allende". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad boca, mano, pie es una enfermedad febril eruptiva provocada por la infección por los virus *Coxsackie*, consistente en fiebre, exantema pápulo-vesicular en las manos, los pies y un enantema ulceroso en la boca.

Objetivos: indagar la etiología viral y describir las características clínico epidemiológicas de la entidad.

Métodos: estudio descriptivo prospectivo en 54 pacientes menores de 18 años, diagnosticados con la enfermedad boca, mano, pie, atendidos en el Hospital Pediátrico Docente del Cerro, de septiembre a noviembre de 2017. Se incluyeron aquellos con lesiones vesiculares o pápulas vesiculares, distribuidas en la piel y úlceras en la mucosa oral; y se excluyeron los pacientes con otras entidades exantemáticas o vesiculares. Las variables investigadas resultaron: la edad, el sexo, los signos, los síntomas clínicos de infección, el leucograma y el estudio virológico. La selección de la muestra fue de manera no probabilística consecutiva. Los datos se procesaron por el paquete estadístico XLSTAT con análisis univariado.

Resultados: el grupo entre 1-3 años obtuvo 53,7 %, y el sexo masculino el 68,5 %. Las lesiones cutáneas fueron más frecuentes en la cara, las extremidades, los glúteos y el tronco (68,6 %), seguido de la zonas de la cara, las extremidades y el tronco (29,6 %). El enantema fue apreciado en el 48,1 %, la fiebre en el 61,1 %, la fiebre más secreción nasal en el 44,4 % y el prurito en el 70,3 %. El conteo leucocitario

alcanzó $11,1 \times 10^9$ células. Los polimorfonucleares obtuvieron promedio de 37,9 y los linfocitos 70,3. En 49 de los 54 pacientes se aisló el virus *Coxsackie A6*.

Conclusiones: se describe la enfermedad boca, mano, pie en forma atípica, cuyo cuadro clínico coincide con lo aparecido en la literatura.

Palabras clave: enfermedad boca, mano, pie; enterovirus; virus *Coxsackie*; exantema; rash vesiculobulboso.

ABSTRACT

Introduction: mouth, hand and foot disease is an eruptive febrile illness caused by the infection of Coxsackie viruses, and it consists in fever, papulo-vesicular exanthema in the hands, feet and an ulcer enanthema in the mouth.

Objectives: to investigate the viral etiology and describe the clinical epidemiological characteristics of the entity.

Methods: prospective descriptive study in 54 patients under 18 years old diagnosed with mouth, hand and foot disease, and whom were attended at the Pediatric Teaching Hospital of Cerro from September to November 2017. Those with vesicular lesions or vesicular papules distributed in the skin, and ulcers in the oral mucosa were included in the research; and patients with other exanthematic or vesicular entities were excluded. The variables investigated were: age, sex, signs, clinical symptoms of infection, leukogram and virological study. The selection of the sample was consecutive non-probabilistic. The data was processed by the XLSTAT statistical package with univariate analysis.

Results: the group from 1 to 3 years old represented the 53.7 %, and the male sex the 68.5 %. Skin lesions were more frequent on the face, extremities, buttocks and trunk (68.6 %), followed by facial, limbs and trunk areas (29.6 %). Enanthem was visible in 48.1 %, and fever appeared in 61.1 %, fever plus nasal discharge in 44.4 % and itching in 70.3 %. The leukocyte count reached 11.1×10^9 cells.

Polymorphonuclear cells obtained an average of 37.9 and lymphocytes of 70.3. In 49 of the 54 patients the Coxsackie A6 virus was isolated.

Conclusions: mouth, hand, and foot disease is described in an atypical form, whose clinical manifestations coincide with what appeared in the literature.

Keywords: mouth, hand and foot disease; enterovirus; Coxsackie virus; exanthema; vesiculo bullous rash.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad boca, mano, pie es una entidad febril eruptiva, causada por una infección producida por los virus *Coxsackie*, que pertenecen a la familia de los *Picornaviridae*, del grupo enterovirus. Estos últimos también abarcan a los echovirus y los virus de la poliomieltis, los cuales viven en el tracto digestivo de los seres humanos.¹

Los virus *Coxsackie* toman su nombre de una localidad situada en New York de igual denominación, donde se aíslan por primera vez, y comprenden 2 subgrupos,

denominados A y B. Ellos, a su vez, de acuerdo con determinadas propiedades antigénicas y biológicas, abarcan para los B, 6 variedades capaces de producir en los seres humanos entidades como encefalitis, miocarditis y hepatitis; mientras que, los A incluyen 21 subtipos diferentes, que pueden generar conjuntivitis hemorrágica aguda, enfermedades entéricas y herpangina, entre otras.²

El primer informe de la enfermedad boca, mano, pie se realiza por *Robinson, Doane y Rhodes*,² en Toronto, Canadá, en el verano de 1957, durante un brote en niños originado por virus *Coxsackie A16* (CVA16). La siguiente epidemia, descrita por *Alsop* y otros,³ ocurre en *Birmingham*, Inglaterra, en 1960, donde se reportan lesiones vesiculares en manos, pies y orales, y es en ese tiempo cuando designan esta erupción como enfermedad boca, mano, pie.^{4,5} Más reciente *Blomqvist* y otros⁶ describen, en 2010, un brote de enfermedad boca, mano, pie en Finlandia, causado por la variedad CVA6 y virus *Coxsackie A10* (CVA10). En etapa posterior *Kow-Tong* reporta una epidemia en Taiwán originada por el enterovirus A71.⁷

En la forma clásica, la enfermedad boca, mano, pie comienza con malestar general y odinofagia, seguido de fiebre, dolor bucal y abdominal, asociado a síntomas respiratorios. La erupción mucocutánea típica se caracteriza por un enantema consistente en vesículas o úlceras en la mucosa bucal, cubiertas por una pseudomembrana amarillenta, rodeadas por un halo eritematoso.⁸ El exantema aparece en las manos, los pies, los glúteos y la región del pañal, sobre todo, en lactantes. Se inicia de forma máculo-papular y evolucionan rápidamente a vesículas grises de 3 a 7 mm, rodeadas de un halo rojo de forma oval, lineal o en media luna; se disponen en las caras laterales y dorsales de los dedos de las manos y los pies, en la región periungueal y en palmas y plantas, y el diagnóstico es en forma fundamental clínico, asociado a los antecedentes epidemiológicos.^{8,9}

La enfermedad boca, mano, pie es autolimitada, en forma habitual, tiene una duración no mayor de una semana, con morbilidad baja. En el área Asia-Pacífico, es considerada como una seria amenaza para la salud pública porque provoca millones de niños enfermos.¹⁰ En China, cuando el causante es el enterovirus E71, origina un promedio de 500-900 defunciones todos los años,¹¹ y los motivos que determinan la mortalidad en los pacientes graves, están condicionados por encefalitis y edema con hemorragia pulmonar, que provocan una insuficiencia respiratoria y circulatoria.¹² En el mundo se encuentra clasificada como una enfermedad emergente.¹³

En la región de las Américas pocos son los brotes que se informan, en comparación con el sudeste asiático, aunque en forma reciente se describen en los Estados Unidos casos de esta enfermedad, causados principalmente por CVA6, a partir de 2010.¹⁴ En Cuba algunos casos esporádicos causados por el CVA16 se reportaron en los años 2002, 2009 y 2010; sin embargo, *Fonseca* y otros publican un aumento en los enfermos diagnosticados durante el período 2011-2013, correspondientes a las provincias de Cienfuegos, Sancti Spíritus, Artemisa y La Habana, donde identifican la emergencia en el país del CVA6 y el EV71.¹⁵

En el Hospital Pediátrico Docente del Cerro, desde el mes de septiembre de 2017, se ha observado un incremento de pacientes atendidos con signos de enfermedad boca, mano, pie, por lo cual se decide realizar el presente estudio, con el objetivo de indagar sobre la etiología y cuadro clínico, así como advertir a los médicos su presencia en nuestro medio para facilitar el diagnóstico.

MÉTODOS

La investigación consistió en un estudio descriptivo prospectivo en 54 enfermos diagnosticados con la entidad enfermedad boca, mano, pie que incluyó pacientes hasta los 18 años de edad, que asistieron al servicio de urgencia del Hospital Docente Pediátrico del Cerro, los cuales fueron evaluados según los criterios establecidos por el Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos.¹⁶

Los elementos clínicos empleados para realizar el diagnóstico consistieron en la presencia de enantema en la mucosa oral, evidenciados por lesiones en forma de vesículas o aftas, y exantema papulovesicular situado en distintas regiones del cuerpo.

La localización del exantema se categorizó en 3 grupos: 1) cara, extremidades, glúteos y tronco; 2) cara, extremidades y tronco; y 3) en extremidades. Las edades de los pacientes se clasificaron en menor 1 año, entre 1 y 3 años, y mayores de 3 años. Se excluyeron a los pacientes cuyas manifestaciones clínicas podían explicarse mediante alguna enfermedad específica, como varicela, virus del herpes simple, herpes zóster, dermatitis de contacto, dermatitis atópica o del pañal, impétigo estafilocócico y otras enfermedades vesiculares.

Los datos primarios fueron obtenidos mediante una encuesta, la cual comprendió referencias clínicas epidemiológicas, como: información demográfica (sexo, edad y posible fuente de contagio), síntomas y signos al inicio (temperatura, secreción nasal, anorexia, prurito y exantema), precisando sitio del área corporal afectada hallada al realizar el examen físico, así como la presencia de enantema en la mucosa oral.

Los complementarios de laboratorio indicados consistieron en el estudio virológico, para identificar el género enterovirus de las muestras clínicas de exudado faríngeo o de vesícula cutánea, y aquellos referentes al conteo total y diferencial de leucocitos. Los exudados se realizaron con medio universal de transporte para virus, y se almacenaron a 4 °C hasta su envío al Laboratorio de Referencia Nacional del IPK para el diagnóstico de los enterovirus, donde se conservaron a -20 °C hasta su procesamiento. A partir una alícuota de 140 µL de la muestra clínica, se obtuvo el ARN viral de forma automatizada en el extractor automático QIAcube™ (QIAGEN, Germany) con el estuche comercial.

Los datos recopilados se almacenaron en una hoja *Excel*, y más tarde analizados mediante el programa XLSTAT para la elaboración de tablas de simples. Los datos cuantitativos de las variables se examinaron a través de medidas de tendencia central y por cientos.

El consejo científico institucional aprobó el protocolo del estudio. Los padres de los pacientes fueron informados y ofrecieron su consentimiento para la participación de sus hijos en el estudio.

RESULTADOS

Los resultados del diagnóstico virológico obtenidos de la recolección de muestras orales y de piel, mostraron la presencia del virus VCA6 en 49 pacientes (90,7 %), de los 54 enfermos que presentaban el cuadro clínico de la entidad, de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos.

En la tabla 1 se dispuso la caracterización demográfica y epidemiológica de los pacientes incluidos en el estudio. En ella se aprecia que la mayor proporción en el grupo de edad correspondió a los enfermos comprendidos entre 1-3 años, con 53,7 %, del sexo masculino en 68,5 % y una probabilidad de haber contraído la infección entero viral en el hogar en el 75,9 %.

Tabla 1. Caracterización demográfica y epidemiológica de los pacientes

VARIABLES	PACIENTES (n= 40)
Grupos etarios	
< 1 año	19 (35,1 %)
1-3 años	29 (53,7 %)
> 3 años	6 (11,2 %)
Sexo	
Masculino	37 (68,5 %)
Femenino	17 (31,5 %)
Probable lugar de infección	
Hogar	41 (75,9 %)
Guardería	11 (20,4 %)
Escuela	2 (3,7 %)

La tabla 2 muestra cómo fueron distribuidas las lesiones según la localización del exantema y enantema. La combinación de las regiones cara, extremidades, glúteos y tronco, alcanzaron 68,6 %, seguida de las zonas cara-extremidades-tronco con 29,6 %. En una paciente se evidenció la localización solo en extremidades en forma simétrica. El enantema fue apreciado en el 48,1 %, y estuvo la fiebre presente en el 61,1 % de los pacientes, seguida de la fiebre más secreción nasal con 44,4 % y el prurito en el 70,3 %. La temperatura febril alcanzó un promedio de 38,3 °C y DS de 0,5±2.

La descripción clásica de la enfermedad boca, mano, pie señala la presencia de lesiones papulo-vesiculosas en las palmas de las manos (figura 1 A) y plantas de los pies, acompañadas de erosiones en el interior de la boca, las cuales son descritas como aftas o vesículas semejantes a las observadas en la herpangina. En el presente estudio las alteraciones faciales se localizan fundamentalmente en derredor de la boca (figura 1 B) y en las extremidades (figura 1 C), en toda la extensión de esta, así como en el dorso de los pies y manos, y en pocas ocasiones en las zonas plantares y palmares, lo cual se corresponde con las llamadas formas atípicas. En lactantes y niños pequeños se ubican en la zona del pañal (figura 1 D). Un solo enfermo mostró lesiones en forma simétricas en extremidades además del tronco (figura 1 E), simulando un síndrome de *Gianotti Crosti*.

Tabla 2. Distribución de las lesiones según localización y cuadro clínico acompañante

Distribución de las lesiones	Pacientes (n= 54)
Presencia de exantema	
Cara, extremidades, glúteos y tronco	37 (68,6 %)
Cara, extremidades y tronco	16 (29,6 %)
Extremidades	1 (1,8 %)
Presencia de enantema	
Sí	26 (48,1 %)
Signos acompañantes	
Fiebre	33 (61,1 %)
Secreción nasal	24 (44,4 %)
Anorexia	17 (31,4 %)
Prurito	38 (70,3 %)

Las características de los exámenes de laboratorio se exponen en la tabla 3, en la cual se aprecia que el promedio del conteo leucocitario alcanzó la cifra de $11,1 \times 10^9$ células, mientras que los polimorfonucleares obtuvieron un promedio de 37,9 y los linfocitos 58,6.



Fig. 1 A, B, C, D y E. Formas de lesiones por enfermedad boca-mano-pie en niños. A: lesiones en la palma de la mano; B: lesiones en la cara, extremidades y tronco; C: lesiones en las extremidades; D: lesiones en la región glútea; E: lesiones en el tronco y las extremidades.

Tabla 3. Descripción del conteo leucocitario y predominio celular

Tipo celular	Media aritmética x 10 ⁹	Rango x 10 ⁹
Conteo leucocitario	11,1	5,2-13,8
Polimorfonucleares	37,9	10-84
Linfocitos	58,6	13-89

DISCUSIÓN

La enfermedad boca, mano, pie es un padecimiento viral agudo muy contagioso, relativamente frecuente en los niños y raro en los adultos, a consecuencia en estos

últimos, de la acción de la memoria inmunológica, así como por la inmunidad cruzada con otros enterovirus.⁸

En el presente trabajo la edad y el sexo expuestos coinciden con lo reportado por *Rodríguez García*,⁵ *Gürkan*¹⁶ y *Tao J*,¹⁰ los que encuentran una mayor frecuencia de esta afección por debajo de los 3 años en el sexo masculino. Esto último, según *Xu C*, se explica porque los niños son más activos que las niñas, y tendrían mayor oportunidad de ser expuestas en ambientes que contienen el virus de enfermedad boca, mano, pie.¹⁷

El posible sitio de contagio evidenció que el hogar, seguido de los círculos infantiles o guarderías, ocuparon los mayores porcentajes, lo cual consideramos que esté relacionado con la edad de los pacientes, que en su mayoría se disponen en el grupo de pre-escolares (1-3 años). En la enfermedad boca, mano, pie el contagio es fácil, rápido y por contacto directo (secreciones de nariz y garganta, gotas de *Flüggé* o heces); no hay evidencia de transmisión por medio de insectos, pero sí mediante fómites. La enfermedad es transmisible durante la fase aguda y en forma posterior, pues se ha comprobado la presencia del virus en las heces durante varias semanas de comenzada la etapa clínica. Según *Yang Z*, en la población escolar que cursa estudios secundarios, dicha etapa puede ser más larga,¹¹ pues luego de un periodo de incubación que se dice es de 3 a 7 días, el paciente presenta los síntomas sistémicos ligeros ya descritos.¹⁸

Un dato interesante en la epidemiología de esta enfermedad, según *Lu J* y otros,¹⁹ es que los ambientes hospitalarios pediátricos en los cuales aisló CVA6, deben ser considerados rutas o fuentes potenciales de enterovirus. Por tanto, es recomendable para evitar su transmisión desinfectar en forma periódica, las superficies de puertas y sus agarraderas, asientos y mesas de trabajo del personal en las salas de urgencias; además, alertar sobre el peligro que conllevan los fómites en estos recintos, como parte de la cadena de transmisión de enfermedades infecciosas.

Es de señalar que una paciente al principio de la epidemia, al mostrar la presencia de las lesiones en la región acro-facial en forma simétrica, respetando el tronco, hizo pensar en un síndrome de Gianotti Crosti, forma clínica expuesta en el año 2012 como criterio para el diagnóstico de la enfermedad boca, mano, pie, por el Centro para el Control de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos, la cual forma parte de una clasificación creada debido a las formas atípicas, severas y extensas reportadas en Asia, Europa y Norteamérica, según *Rodríguez Zúñiga*.⁸

La presencia de lesiones ulcerosas en la cavidad oral es reportada con variados porcentajes por distintos autores; así, *Robinson* y otros² la describe en el 76,5 % y *Mirand*²⁰ la relata en el 35,2 % en su casuística. El aspecto en fase ulcerativa en este sitio, puede explicarse teniendo en cuenta que, al ser muy delicado el epitelio oral, permite que las vesículas se rompan con facilidad durante los movimientos relacionados con el habla y la masticación.⁹

Los síntomas acompañantes del exantema, representados por la fiebre, se observa iguala lo reportado por *Robinson*² con 56,6 %, y distinto a lo encontrado por *Rodríguez García*,⁵ el cual describe este signo en todos los 19 pacientes que componían su casuística, mientras que *Oliveras Costa* informa que poco menos de la mitad de los pacientes muestran este síndrome.¹⁸ *Mirand* y otros,²⁰ en un estudio realizado en Francia sobre 146 pacientes pediátricos donde se aisló *Coxsackie A6*, reportan fiebre en 71,9 % de su casuística. La fiebre alta es relatada como una de las características de la infección por *Coxsackie A6* que genera una enfermedad boca, mano, pie;²¹ no obstante, en el presente estudio, no es significativo el número de pacientes que mostraron altos valores de temperatura.

El prurito se reporta en un por ciento elevado de los casos, y otros autores la han mencionado en cantidades semejantes^{22,23} atribuyendo su presencia al llanto persistente en algunos pacientes pequeños.⁵ Signo cercano en su frecuencia lo constituye la secreción nasal, la cual es descrita por *Robinson*² en el primer reporte de este padecimiento, con 13,3 %, manifestación esta que lo asemeja a un resfrío o influenza.⁹

El estudio hematológico no evidencia un conteo leucocitario elevado y sí una ligera linfocitosis, como era de esperar en una infección viral, semejante a los detallado por *Robinson*,² el cual, además, describe la presencia de células linfomonocitarias con reacción de Paul Bunnell dentro de límites normales.² *Bin Zhang* y otros plantean que una leucocitosis, sumada a fiebre persistente y debilidad en los miembros, pudiera ser signos predictivos de gravedad.²⁴

La enfermedad boca, mano, pie es una dolencia en la cual debe realizarse el diagnóstico diferencial con aquellas entidades que cursan con un síndrome papulovesiculoso, como la infección por el virus de la varicela, el herpes zoster, la estomatitis herpética, el *eccema herpeticum*, el síndrome de Steven Johnson, o la dermatitis atópica, y otros padecimientos cutáneos, como la infección por *Sarcoptes scabiei* y el síndrome de Gianotti Crosti.¹⁸

En la casuística relatada no se evidencia alguna complicación; no obstante, se alerta a los familiares la posibilidad de que estuviesen atentos a los cambios que pudieran ocurrir entre las 4 y 6 semanas siguientes en las estructuras de las uñas, ya que se han reportado alteraciones de su crecimiento con la consiguiente caída (onicomadesis), para detectar su presencia y no generar ansiedad ante esa situación.²⁵

El tratamiento de esta enfermedad es puramente preventivo y sintomático, sin que se recomiende la aplicación de alguna sustancia antiviral como el aciclovir por su nula acción, ya que el *Coxsackie* carece de la enzima timidinkinasa, sustancia a la cual inhibe el citado medicamento. Cuando ocurran complicaciones serán tratadas de acuerdo con las alteraciones fisiopatológicas que ocasionen.²⁶

Se han relacionado bajas concentraciones de vitamina D en el suero de pacientes afectados de enfermedad boca, mano, pie con la presencia de formas graves,¹² y en los casos en que se diagnostique insuficiencia respiratoria con hemorragia pulmonar, han sido descrito efectos beneficiosos de la fentolamina, medicamento que reduce el tiempo de estar acoplado a un ventilador, la estadía hospitalaria y menor mortalidad.²⁷

El CVA6 se identifica por primera vez en el año 2008,¹⁵ y es señalado como el responsable entre otras variedades de enterovirus como generadores de grandes epidemias en el continente asiático,^{28,29} y en menor proporción en el europeo, con una frecuencia entre 2 y 3 años, pero sin la virulencia de otras variantes como el enterovirus E71.³⁰

Desde el punto de vista epidemiológico en Cuba, esta entidad, hasta el presente, no constituye una enfermedad de declaración obligatoria, y no se han reportado en épocas anteriores grandes brotes; no obstante, se requiere proseguir con un monitoreo constante de la circulación de los enterovirus, sobre todo, en la época de julio a octubre, dadas las condiciones climáticas que predisponen la propagación de estos,¹⁸ con el fin de detectar su presencia y tomar las medidas encaminadas a evitar su propagación en forma epidémica.¹⁴

El presente trabajo posee la limitación de haberse realizado con una muestra pequeña, lo cual pudiera no reflejar las verdaderas características clínicas epidemiológicas y la magnitud del brote de la enfermedad boca, mano, pie que afecta actualmente a la población.

Se concluye la presencia del virus CVA6 como agente etiológico de una casuística de pacientes con enfermedad boca, mano, pie, mostrada de forma atípica, entidad considerada como emergente, cuyo cuadro clínico coincide con otras publicaciones. Se sugiere que en los futuros brotes deben realizarse estudios virológicos, con la finalidad de concluir el diagnóstico etiológico y tomar las medidas preventivas para controlar su difusión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nicola AC, Malpica R. Enfermedad de boca-mano-pie y virus Coxsackie. Reporte de un caso. *Multiciencias*. 2012;12(3):300-4.
2. Robinson CR, Doane FW, Rhodes AJ. Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957-isolation of group A Coxsackie virus. *Can Med Assoc J*. 1958;79(8):15-21.
3. Alsop J, Flewett TH, Foster JR. "Hand-Foot-and-Mouth Disease" in Birmingham in 1959. *British Medical Journal*. 1960;2(5214):1708-11.
4. Larralde M, Aristizába AM. Enfermedad mano-pie-boca. *Arch Argent Dermatol*. 2005;55:25-9.
5. Rodríguez García R, Rodríguez Silva R, Aguila Ye A. Enfermedad de Mano, Pie y Boca en Niños. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2016;33(1):3-8.
6. Blomqvist S, Klemolaa P, Kaijalainen S, Paananena A, Simonena M, Vuorinenb T, et al. Co-circulation of coxsackie viruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland. *Journal of Clinical Virology*. 2010;48(1):49-54.
7. Kow-Tong C, Hsiao-Ling C, Shan-Tair W, Yan-Tzong C, Jyh-Yuan Y. Epidemiologic Features of Hand-Foot-Mouth Disease and Herpangina Caused by Enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005. *Pediatric*. 2007;120:244-52.
8. Rodríguez Zúñiga MJM, Vértiz Gárate K, Córtez Franco F, Qujiano Gomero E. Enfermedad de mano pie y boca en un hospital del Callao, 2016. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(1):132-8.
9. Delgado Azañero W, Concha CusiHuallpa H, Guevara Canaños JO. Infección de la mucosa oral por Coxsackie virus: enfermedad de boca-mano-pie. *Rev Estomatol Herediana*. 2007;17(1):35-9.

10. Tao J, He X-y, Shi Y, Zhu G, Liu S, Zhang Z, et al. Epidemiology of 45,616 suspect cases of hand, foot and mouth disease in Chongqing, China, 2011-2015. *Scientific Reports*. 2017;7:45630.
11. Yang Z, Zhang Q, Cowling BJ, Lau EH. Estimating the incubation period of hand, foot and mouth disease for children in different age groups. *Scientific Reports*. 2017;7:1-5.
12. Hong Xing D, Cheng Jun L, Jing L, Shi-Jiao C, Feng X. Clinical Significance and Prognostic Effect of Serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations in Critical and Severe Hand, Foot and Mouth Disease. *Nutrients*. 2017;9(5):478-83.
13. Cabezas Sánchez C. Enfermedades infecciosas emergentes reemergentes y sus determinantes. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015;32(1):7-8.
14. Centers for Disease C. Prevention. Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackie virus A6-Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011-February 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(12):213-4.
15. Fonseca M, Sarmiento L, Resik S, Martínez Y, Heng Hung L, Morier L, et al. Coxsackie virus A6 and enterovirus 71 causing hand, foot and mouth disease in Cuba, 2011-2013. *Arch Virol*. 2014;159:2451-5.
16. Gürkana A, Acarb M, Şenelc S. Demographic characteristics of patients with hand-foot-and-mouth disease. Atypical cases series. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(4):211-4.
17. Xu C. Spatio-Temporal Pattern and Risk Factor Analysis of Hand, Foot and Mouth Disease Associated with Under-Five Morbidity in the Beijing-Tianjin-Hebei Region of China. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(4):416.
18. Oliveras Costa P. Enfermedad de la boca, la mano y el pie. *Enferm Pediatr*. 2012;4(1):11-2.
19. Lu J, Sun L, Zeng H, Tan X, Lin H, Liu L, et al. Enterovirus Contamination in Pediatric Hospitals: A Neglected Part of the Hand-Foot-Mouth Disease Transmission Chain in China? *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(4):524-5.
20. Mirand A, Vié le Sage F, Pereira B, Cohen R, Levy C, Archimbaud C, et al. Ambulatory Pediatric Surveillance of Hand, Foot and Mouth Disease as Signal of an Outbreak of Coxsackievirus A6 Infections, France, 2014-2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(11):1186-93.
21. Nery I, Dondi A, Wollenberg A, Ricci L, Ricci G, Piccirilli G, et al. Atypical Forms of Hand, Foot, and Mouth Disease: A Prospective Study of 47 Italian Children. *Pediatric Dermatology*. 2016;33(4):429-37.
22. López Zaragoza I, Velásquez González E, Morales Barrera E. Caso para diagnóstico. Dermatitis ampollosa. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2007;16(2):115-7.
23. Huang WC, Huang LM, Lu CY, Cheng AL, Chang LY. Atypical hand-foot-mouth disease in children: a hospital-based prospective cohort study. *Virology Journal*. 2013;10(1):209.

24. Bin Zhang, Xiang Wan, Fu-sheng Ouyang, Yu-hao Dong, De-hui Luo, Jing Liu, et al. Machine Learning Algorithms for Risk Prediction of Severe Hand-Foot-Mouth Disease in Children. *Sci Rep.* 2017;7(5368):1-8.
25. Wei SH, Huang YP, Liu MC, Tsou TP, Lin HC, Lin TL. An outbreak of coxsackie virus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010. *BMC Infect Dis.* 2011;11:346.
26. Cui YJ, Song CL, Chen F, Li P, Cheng YB. Myocardial protective effect of L-carnitine in children with hand, foot and mouth disease caused by Coxsackie A16 virus. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2017;18(8):908-12.
27. Yan Z, Shang Y, Li F, Xie F, Qian H, Zhang Y, et al. Therapeutic efficacy of phentolamine in the management of severe hand, foot and mouth disease combined with pulmonary edema. *ExpTherMed.* 2017;13(4):1403-7.
28. Durga RC, Jagadeesh NR, Padmanabha MP, Ananda Babu M, Jean-Luc. Large-scale HFMD epidemics caused by Coxsackievirus A16 in Bangalore, India during 2013 and 2015. *Infection, Genetics and Evolution.* 2017;55:228-35.
29. Daiki Kanbayashi D, Kaida A, Yamamoto S, Hirai Y, Kubo H, Fujimori R, et al. Impact of Coxsackievirus A6 emergence on hand, foot, and mouth disease epidemic in Osaka City, Japan. *J Med Virol.* 2017;89(12):2116-21.
30. Stewart CL, Chu EY, Introcaso CE, Schaffer A, James WD. Coxsackievirus A6-induced hand-foot-mouth disease. *JAMA Dermatology.* 2013;149(12):1419-21.

Recibido: 31 de diciembre de 2017.

Aprobado: 28 de febrero de 2018.

José Acosta Torres. Servicio de Miscelánea. Hospital Docente Pediátrico del Cerro. Calzada del Cerro # 2 002, municipio Cerro. La Habana, Cuba. Correo electrónico: vulcano@infomed.sld.cu