

José R. Gómez Echevarría
Pedro Torres Muñoz
Fátima Moll Cervera

Correspondencia:
José Ramón Gómez Echevarría
Director Médico Lepra Fontilles
Sanatorio San Francisco de Borja
03791 Fontilles - Vall de Laguar (Alicante)
E-mail: jrgomez@fontilles.com

¹Director Médico Lepra Sanatorio Fontilles.

²Jefe de Laboratorio Sanatorio Fontilles

³Fisioterapeuta. Técnica Sanitaria en Proyectos. Fontilles.

Úlcera de buruli: Enfermedad tropical olvidada. Situación actual

Resumen

La Úlcera de Buruli, enfermedad hasta hace poco desconocida provocada por una micobacteria, *M. ulcerans*, ha experimentado en la última década importantes avances en su conocimiento.

La enfermedad, endémica en muchos países africanos, supuso, durante tiempo, una dolencia dramática por la grave afectación y destrucción cutánea que provocaba antes de conocerse tratamiento válido para la misma. Actualmente, se han mejorado tanto los conocimientos sobre su etiología, posibilidad de vías de transmisión, patogenia, clínica y, sobre todo, tratamiento de la misma. A pesar de que en los países afectados en muchas ocasiones no existen estructuras sanitarias adecuadas para el control de estos pacientes, estos conocimientos y el apoyo de estructuras internacionales han permitido que el pronóstico de la enfermedad mejore considerablemente en todos sus aspectos.

Este artículo intenta revisar los conocimientos actuales en cuanto a las diferentes facetas de esta enfermedad.

Palabras clave: Úlcera de Buruli. *Mycobacterium ulcerans*.

Summary

Buruli ulcer until recently a practically unknown disease caused by a mycobacteria, *Mycobacterium ulcerans*, has experienced important scientific progress during this last decade that has significantly increased the knowledge of this disease.

The disease is endemic in many African countries and was considered before the discovery of an effective treatment very stigmatizing due to its frequent disabling complications. At present, considerable advances have been accomplished in the fields of its etiology, modes of transmission, pathogenesis, clinical manifestations and treatment. Although many of the endemic countries lack the proper health systems and facilities for the control of the patients, the help of international organizations together with the new medical advances have improved the prognosis of this disease.

This paper reviews and updates the most relevant aspects of the disease.

Key words: Buruli Ulcer. *Mycobacterium ulcerans*.

Introducción

La Úlcera de Buruli es la tercera enfermedad micobacteriana más frecuente, tras la tuberculosis y la lepra.

En los últimos 40 años se han diagnosticado numerosos casos en

diferentes regiones localizadas del planeta, habiendo constituido en algunas de ellas un importante problema de salud pública. Es por ello que, en 1998, se establece la Iniciativa Global contra la Úlcera de Buruli, consistente en un partenariado de Estados Miembros, Institu-

ciones académicas y de investigación, agencias donantes, organizaciones no gubernamentales y la Organización Mundial de la Salud que se dedican a la sensibilización sobre la úlcera de Buruli en el contexto de las enfermedades tropicales olvidadas con el fin de:

- Conseguir el compromiso político necesario para seguir con el control y la investigación sobre la enfermedad.
- Apoyar a los países endémicos para el fortalecimiento de sus sistemas sanitarios para así mejorar el acceso al diagnóstico precoz, al tratamiento y a la prevención de discapacidades.
- Colaborar y apoyar a los sistemas de vigilancia, tanto a nivel nacional como local.
- Promover las prioridades de investigación para el desarrollo de mejores herramientas de diagnóstico, tratamiento y prevención de la úlcera de Buruli.

Desde que en dicho año tuviese lugar en Yamoussoukro, Costa de Marfil, la primera reunión de la Iniciativa Global contra la Úlcera de Buruli, en la que participaron Ministerios de Sanidad de los países más afectados, la Organización Mundial de la Salud y diferentes ONGs del ámbito sanitario, se pusieron en marcha diferentes proyectos de control e investigación sobre esta enfermedad, el trabajo ha sido continuado y ha ido en aumento, dando lugar a resultados muy esperanzadores durante la última década¹.

La Úlcera de Buruli es una enfermedad causada por la *M. ulcerans*, que afecta fundamentalmente a la piel, y que puede llevar sin un diagnóstico y tratamiento adecuado a importantes complicaciones y discapacidades en un breve período de tiempo. A pesar de pertenecer al grupo de las llamadas enfermedades tropicales olvidadas, la Úlcera de Buruli ha pasado de ser una patología "misteriosa", de la que poco se conocía, a una enfermedad cuya etiología, clínica, tratamiento y medios de control son ya bien descritos, aunque persisten ciertos enigmas a resolver, como el tema de la transmisión de la enfermedad y la prevención con una posible vacuna, y otros a mejorar, como tratamientos de más fácil administración o tests de diagnóstico precoz a utilizar sobre el terreno.

Historia

La primera información sobre esta enfermedad data de 1897, año en el que Sir Robert Cook describió en Uganda úlceras que podrían corresponderse a la Úlcera de Buruli. Años después, en la década de 1920 a 1930, Kleinschmidt, misionero alemán, observó el mismo tipo de úlceras en el Nordeste del Congo. Fue MacCallun, en el año 1940 quien descubrió bacilos ácido-alcohol resistentes en una biopsia de una úlcera de un niño en Bairnsdale (Australia).

En 1950, se propuso el nombre de *M. ulcerans* para el germen responsable de esta enfermedad.

En 1954, Janssens describió varios casos en kakerifu, al nordeste del Congo. El nombre de Úlcera de Buruli se debe a que, en 1958 fueron descritos numerosos casos en la región de Buruli, actual Distrito de Nakasongola, en el centro de Uganda².

Distribución geográfica y casuísticas

En los últimos años, las mayores casuísticas se han localizado en los países del centro-oeste africano (Costa de Marfil, Ghana, Benin y Togo), aunque también se han registrado en las últimas décadas casos en otros países africanos, tales como R.D.Congo, Camerún y Congo Brazzaville. Independientemente de esta endemia africana, también se ha descrito casos en Australia, Papua-Nueva Guinea y algunos países Sudamericanos (Guayana Francesa, México, Perú...).

Tras la última reunión celebrada en Marzo del presente año en Cotonou, Benin, se recogen en los registros de los países más afectados los casos nuevos correspondientes al año 2008, presentados en la Tabla 1³.

Etiología y transmisión

La Úlcera de Buruli está causada por el *Mycobacterium ulcerans*, que es una micobacteria de crecimiento lento que se puede cultivar a partir de lesiones humanas a 32°C. Es la única micobacteria que produce una familia de macrólidos tóxicos, las micolactonas, responsables de su virulencia. Estas micolactonas son segregadas por el bacilo y se diseminan por las zonas infectadas. Presentan una potente actividad citotóxica que induce la apoptosis de varios tipos de células (fibroblastos, adipocitos y leucocitos) y originan la necrosis del tejido infectado⁴.

Tabla 1. Casos nuevos año 2008

Togo	95
Gabón	53
Republica Democrática Congo	963
Cameroun	312
Guinea	80
Uganda	24
Congo Brazzaville	126
Benin	850
Costa de Marfil	2.242
Ghana	986
Australia	39
Guayana Francesa	8
Nigeria	14

Ya se dispone de suficiente evidencia para catalogarla como una enfermedad relacionada con el agua, pero sus modos de transmisión y los posibles reservorios naturales de la infección siguen sin estar totalmente determinados.

Infecta a los humanos ya sea por traumatismos a través de la piel previamente contaminada por el bacilo, por la acción de aerosoles de agua estancada (lagos, pantanos...) o por vectores pasivos.

Desde el descubrimiento del DNA *M.ulcerans* en insectos del orden Hemiptera en Benin parece evidente la implicación de estos insectos acuáticos en la transmisión de la enfermedad⁵. Distintos estudios han aportado evidencias en este sentido como son: la multiplicación de *M.ulcerans* en las glándulas salivares de Hemípteros (Naucoris y Belastomatidae) y la transmisión de la infección a ratones por la picadura de los mismos⁶; en Benin y en Costa de Marfil sólo se obtuvieron cultivos positivos de *M.ulcerans* en muestras medioambientales de estos insectos acuáticos⁷; y los insectos del tipo Naucoris están colonizados por *M.ulcerans* en las áreas endémicas de Úlcera de Buruli, probablemente por alimentarse de caracoles acuáticos y peces que contienen *M.ulcerans* procedente del agua y las plantas acuáticas⁸. Otros estudios realizados en Australia revelan que los mosquitos de las marismas son positivos para el DNA de *M.ulcerans* pero quedan por determinar si son capaces de transmitir la infección. Se sigue estudiando el papel de estos insectos y otros factores en la transmisión de esta enfermedad.

Patogénesis

Tras la introducción en la dermis o en el tejido celular subcutáneo, las micobacterias atraviesan una fase de latencia, de duración variable, antes de proliferar y producir una toxina, la micolactona, con gran afinidad por los adipocitos, teniendo efectos citotóxicos sobre los mismos. La necrosis resultante proporciona un medio que favorece la multiplicación de la micobacteria y determina la aceleración de la propia necrosis. En esta fase la respuesta del huésped es muy débil o inexistente, llegando un momento que por un mecanismo desconocido la toxina se neutraliza o bien las bacterias dejan de proliferar y de producirla. La curación se inicia cuando el huésped ya desarrolla una inmunidad celular contra los componentes del *M.ulcerans*. Los granulomas formados destruyen las micobacterias y la enfermedad remite dejando cicatrices residuales⁹.

Inmunología

La mayoría de los individuos expuestos a *M.ulcerans* probablemente nunca desarrollan la enfermedad y debemos

considerar que las lesiones de Úlcera de Buruli pueden curar espontáneamente.

Entre los distintos factores que pueden influir en la susceptibilidad del individuo a la infección destaca sobretodo la inmunidad del huésped. La resistencia a la infección se asocia con la formación de respuestas de inmunidad celular tipo Th1 frente al bacilo. A medida que la enfermedad tiende a la curación, se produce la formación de granulomas y la administración intradérmica de burulina, que origina una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, vira de negativo a positivo. En las formas diseminadas de la Úlcera de Buruli, la formación de los granulomas es incompleta¹⁰. Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-PCR) se ha analizado el perfil de citocinas en biopsias de lesiones activas por *M.ulcerans*, detectando varios RNAs mensajeros de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón- γ (INF- γ), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-8 (IL-8). Las muestras de lesiones con formación de granuloma presentan mayores niveles de INF- γ y TNF- α ¹¹. Otro estudio detectó mayor expresión de INF- γ en las formas nodulares comparado con las que presentan lesiones muy ulcerativas donde predominaba más la expresión de IL-10¹².

Epidemiología

Por los casos registrados en la última década, está comprobado que raza y sexo, no tiene un papel especial en la enfermedad.

La infección por *M.ulcerans* es más frecuente en niños y adolescentes, perteneciendo hasta un 70% de los casos a este grupo etario.

La clínica aparece más frecuentemente en miembros superiores e inferiores. Alrededor de un 85% de las lesiones aparece en estas partes del cuerpo, siendo la afectación de los MMII dos veces superior a la de los MMSS.

Como la mayoría de las enfermedades tropicales olvidadas las clases más desfavorecidas son las más afectadas por esta enfermedad.

EL VIH no representa factor de riesgo para la infección con *M.ulcerans*.

Clínica

Desde el punto de vista clínico, el comienzo de la enfermedad se manifiesta por lesiones papulares en Australia y nodulares en el resto de los países afectados. Se ha postulado que las cepas australianas del *M.ulcerans* son menos virulentas que las de África occidental, por ello la clínica es menos agresiva.

Las pápulas se manifiestan como tal sobre la piel, indoloras y sobreelevadas, de menos de 1 centímetro de diámetro.

Los nódulos se manifiestan como lesiones bien definidas, palpables, consistentes, móviles, indoloros, de 1 a 2 centímetros de diámetro, localizados en el tejido subcutáneo, siendo en ocasiones ligeramente pruriginosos. Por lo general, la piel suprayacente aparece ligeramente hipopigmentada. Posteriormente, si la enfermedad evoluciona, los nódulos se adhieren a la piel formando placas. Éstas se manifiestan por lesiones indoloras, muy bien delimitadas, de consistencia firme e indurada, de un diámetro superior a 2 centímetros y bordes irregulares. En personas de raza negra es frecuente observar una hipopigmentación cutánea en torno a la lesión. En la zona afectada puede aparecer edema, tumefacción extensa y difusa, que no deja fovea, de bordes mal definidos, de consistencia firme y ligeramente dolorosa a la palpación. En todos estos estados evolutivos de la enfermedad podemos encontrar la micobacteria que libera la micolactona que va a provocar vasculitis en el tejido celular subcutáneo, dando lugar a la necrosis del mismo y apareciendo úlceras de características clínicas definidas. Estas úlceras son lesiones muy bien delimitadas, con un borde doloroso muy característico en sacabocados y centro necrótico indoloro. Por lo general, son úlceras muy exudativas y de fácil diagnóstico clínico.

Ya sea de manera espontánea o aplicando el tratamiento adecuado, estas úlceras van a cicatrizar por medio de un tejido fibroso dejando una cicatriz deprimida, que dependiendo de la localización, dejará o no secuelas funcionales^{13,14}.

Actualmente, y con el fin de simplificar el diagnóstico y control de estas lesiones en su diferente estado evolutivo, se utiliza la siguiente clasificación:

- *Categoría 1:* Pequeñas lesiones de detección precoz (nódulo, placa, úlcera) de diámetro inferior a 5 cm.
- *Categoría 2:* Lesiones en estadio avanzado (placa, edema, úlcera) de diámetro superior a 5 cm.
- *Categoría 3:* Complicaciones (osteomielitis, formas diseminadas, coinfección Buruli-VIH)¹⁵.

Complicaciones

Al ser esta enfermedad una dolencia endémica en países en vías de desarrollo y, además suponer una pérdida de continuidad en la piel, son múltiples las complicaciones que se pueden presentar como sobreinfecciones bacterianas locales o incluso sepsis generalizadas, tétanos, miasis, osteomielitis, aparición de tumores sobre el tejido ulcerado, linfedemas secundarios, amputaciones...y, debido a las cicatrices fibrosas que aparecen, el paciente podrá presentar

secuelas importantes que le llevan a sufrir discapacidades en ocasiones graves¹⁴.

Prevención de discapacidades

La úlcera de Buruli puede provocar deformidades y discapacidades permanentes que limiten de manera importante la capacidad de la persona para realizar con normalidad las actividades de la vida diaria. La detección precoz y el tratamiento farmacológico adecuado, acompañado o no de cirugía, pueden disminuir la incidencia de estas discapacidades, pero existen también otro tipo de intervenciones, más específicas y, en ocasiones fáciles de realizar, para prevenir o reducir las discapacidades y deformidades asociadas a esta enfermedad. Todas ellas constituirán la base de la Prevención de Discapacidades en úlcera de Buruli, y deberán ser conocidas y llevadas a cabo en todo programa de control de esta enfermedad.

La Prevención de Discapacidades implica un trabajo no sólo del personal sanitario, sino también de los pacientes afectados y de sus familias. Sus principales objetivos serán los de mantener o mejorar la movilidad articular, controlar la infección de las heridas, reducir el dolor al máximo, controlar el edema, mantener una buena calidad del tejido cicatricial y estimular la buena participación del paciente en las actividades competentes (escolarización, trabajo, participación comunitaria...).

Las intervenciones para la Prevención de Discapacidades serán prescritas de manera individual después de una completa evaluación del paciente en la que se registrarán la localización de las lesiones, la existencia o no de úlceras complicadas, dolor, edema, cicatriz hipertrófica, contractura de tejidos blandos, contracturas articulares, deformidades o amputaciones, debilidad muscular, pérdida de sensibilidad... El rango de movilidad articular de las principales articulaciones de miembros superiores e inferiores debe ser también evaluado, o bien con la goniometría o bien dibujando el ángulo de las articulaciones en una hoja en blanco y añadiendo la fecha de ese dibujo, para poder después comparar.

Las principales intervenciones que llevaremos a cabo para evitar o minimizar la presencia de discapacidades serán:

- La educación sanitaria al paciente y a la familia en el auto-cuidado.
- El manejo adecuado de las úlceras y las técnicas de cura diaria.
- El control del edema de las extremidades.
- Los cuidados de la cicatriz.
- La utilización de férulas para una conseguir una postura articular correcta.
- El control del dolor. -La enseñanza y ejecución de ejercicios.

- La adaptación del individuo a las actividades de la vida diaria.

Los pacientes que sufren la enfermedad y sus familias deberán poseer el conocimiento, las habilidades y los recursos y apoyos necesarios para poder practicar a diario las medidas de auto-cuidado que le ayuden a evitar o disminuir en lo posible la aparición de discapacidades asociadas a la úlcera de Buruli^{16,17}.

Diagnóstico clínico

Se debe sospechar ante todo paciente procedente de un área endémica conocida, que presente lesiones con las siguientes características clínicas:

- Nódulo subcutáneo, móvil, indoloro.
- Placa-edema, lesión adherida a la piel, bien delimitada.
- Úlcera exudativa de bordes en sacabocados. Dolorosa en el borde e indolora en el centro.

Por lo general, los pacientes afectados son menores de 15 años, que acuden a trabajar (pescar, plantar arroz...) o a bañarse en las aguas estancadas descritas. La localización de las lesiones en el 85% de los casos se encuentra en las extremidades, siendo la posibilidad de contagio, ya sea por picadura o traumatismo, 2 veces más frecuente en MMII que en MMSS.

Ante tales pacientes con esta clínica, se les deberá encaminar al laboratorio para realizar las pruebas adecuadas.

Diagnóstico de Laboratorio

Las cuatro pruebas que más se utilizan en el laboratorio para confirmar el diagnóstico son:

- El examen directo de las extensiones por la tinción de Ziehl-Neelsen para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) o de fluorescencia por auramina. La sensibilidad de esta técnica se estima entre el 29-78%. Generalmente es la técnica más disponible en las áreas endémicas.
- Cultivo in vitro de las muestras de las lesiones y de biopsias. El medio Lowenstein-Jensen es de los más empleados. Detecta entre un 34-79% de las infecciones por UB y tarda entre 6-8 semanas. En las formas clínicas nodulares, tanto el cultivo como el examen directo, resultan menos positivos directo que para las formas ulcerativas. También resulta muy difícil cultivar *M. ulcerans* en muestras óseas.
- IS 2404 PCR. Muy sensible (> 90%) en todas las formas clínicas de Úlcera de Buruli. Aunque el elemento de inserción IS 2404 esta presente en otras

micobacterias no interfiere en la confirmación del diagnóstico ya que estas micobacterias tipo *M. ulcerans* no causan Úlcera de Buruli en humanos.

- Histopatología. Requiere biopsia y al igual que la PCR presenta una buena sensibilidad de detección en todas las formas clínicas de la enfermedad (> 90%).

La OMS recomienda confirmar el diagnóstico con al menos dos pruebas, aunque últimamente se considera que un resultado positivo con las técnicas más sensibles, histopatología o PCR, es suficiente para confirmar el diagnóstico. En las lesiones ulcerativas se está evaluando el empleo de torundas para la obtención de las muestras y su conservación y transporte al laboratorio¹⁸, mientras que en las formas no ulcerativas o nodulares la técnica de punción-aspiración con aguja fina (23 G x 25 mm.) presenta una sensibilidad equiparable a la biopsia y resulta menos invasiva y de menor exigencia técnica¹⁹. Los resultados de estas técnicas dependen de la calidad de las muestras y su adecuada conservación y recepción en el laboratorio. Estas técnicas se describen con detalle en el manual para Úlcera de Buruli de la OMS².

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la úlcera de Buruli se planteará según el estadio evolutivo de la enfermedad.

La Tabla 2 recoge aquellas patologías que pueden tener un diagnóstico diferencial con las fases de pápula, nódulo, placa y edema de la úlcera de Buruli¹⁴.

Para la fase ulcerativa, señalar que las úlceras son lesiones cutáneas elementales frecuentes en el trópico, por lo que hemos decidido presentar los distintos tipos de úlceras según su etiología en una tabla separada. (Tabla 3)²⁰.

Tabla 2. Diagnóstico Diferencial de las primeras fases de la Úlcera de Buruli

Pápula	Nódulo	Placa	Edema
Picaduras de insectos	Quiistes	Lepra	Flemones
Leishmaniasis	Lipomas	Flemones	Elefantiasis
Herpes	Oncocercomas	Micosis	Actinomicosis
Granuloma anular	Lepromas	Psoriasis	Aponeurosis necrosante
Psoriasis	Forúnculos	Hematomas	Osteomielitis
	Adenitis	Picaduras	Oncocercomas
	Algunas micosis		

Tratamiento de la enfermedad

Hasta hace poco años, la Úlcera de Buruli era una enfermedad misteriosa para la cual no se conocía ningún tratamiento que destruyese el agente etiológico de la misma. El tratamiento se reducía a los cuidados de enfermería, muchas veces en pacientes con un estado evolutivo de la enfermedad muy avanzado y en situaciones excepcionales, en un tratamiento quirúrgico de esas úlceras, la mayoría de las veces reservado a los más favorecidos.

Con el avance de los conocimientos de la enfermedad y las campañas de educación sanitaria realizadas, se empezó a reconocer la importancia del diagnóstico precoz y del tratamiento mediante la escisión del nódulo primario. Dada la importancia de la endemia en zonas localizadas, se fueron estructurando lentamente redes de centros hospitalarios para el cuidado y el tratamiento quirúrgico de las úlceras más complicadas.

El gran avance en el tratamiento de esta enfermedad llega en el año 2005 cuando la OMS aconseja el uso de los antibióticos adecuados capaces de destruir el germen.

Así pues, actualmente disponemos de dos herramientas en la lucha contra la enfermedad: la primera la medicación para destruir el germen y la segunda, la cirugía reparadora para mejorar el estado de las úlceras y las discapacidades.

El tratamiento farmacológico recomendado por la OMS durante los últimos años y que está dando buenos resultados en el control de esta enfermedad, se basa en el uso de una combinación de Rifampicina y Estreptomicina. Las dosis aconsejadas son las siguientes:

- Rifampicina, a dosis de 10 mg/kg de peso/día, por vía oral durante 8 semanas.
- Estreptomicina, a dosis de 15 mg/kg de peso/día, por vía intramuscular, durante 8 semanas.

Tabla 3. Diagnóstico Diferencial de las úlceras tropicales

1. De origen vascular primario	Insuficiencia venosa, Oclusión arterial, Arteriolitis y capilaritis: hipertensión arterial, hipercoagulación local (atrofia blanca), Compresión, úlcera por decúbito.
2. De origen vascular secundario a un problema metabólico.	Hemoglobinopatías (drepanocitosis, hemoglobinosis C, betatala semia...) Anemia grave Malnutrición Diabetes Mellitus Déficit en prolidasa
3. Origen inflamatorio o déficit inmunitario	Pioderma gangrenoso Sarcoidosis Esclerodermia Epidermolisis ampollosa Úlceras post-traumáticas
4. Origen viral (en relación con el SIDA)	Herpes Citomegalovirus
5. Origen bacteriano	Actinomicetoma Carbunco Difteria Ectima Tuberculosis Lepra Mycobacteriosis atípicas Trepanomatosi (Pian, Bejel) Úlcera tropical fagodémica Úlcera por <i>Corynebacterium pyogenes</i>
6. Origen micótico	Aspergilosis Blastomicosis Cromomicosis Coccidiomicosis Criptomosis Eumicetomas Histoplasmosis Paracoccidiomicosis Esporitricosis
7. Origen parasitario	Amibiasis Dracunculosis Leishmaniasis Tripanosomiasis
8. Origen Mixto	Infecciones mixtas en el Curso del SIDA.

Esta medicación se utiliza según esta pauta, durante 4 semanas tras el diagnóstico de Úlcera de Buruli, y, dependiendo de la evolución de las lesiones tras este tiempo, se estudiará la necesidad de acompañarlo o no de tratamiento quirúrgico.

Entre los inconvenientes de la aplicación de esta medicación en el trabajo de campo, debemos destacar que la estreptomicina se debe aplicar por vía intramuscular.

Entre los efectos secundarios más frecuentemente observados destaca también el que esta medicación provoca vértigos, que en muchas ocasiones nos llevará incluso a la suspensión del tratamiento²¹.

Otras pautas alternativas que están en vías de experimentación para subsanar estos problemas son la combinación de Rifampicina con Estreptomicina, tan sólo durante 4 semanas, seguidas de Rifampicina más Claritromicina (12 mg/kg/día) durante las 4 semanas restantes. También se trabaja con la combinación de Rifapentina más Claritromicina, durante 8 semanas y Rifampicina más Claritromicina, también durante 8 semanas, siendo ésta última la pauta con resultados más esperanzadores³.

Independientemente del tratamiento farmacológico elegido debemos resaltar la importancia del diagnóstico precoz en la fase nodular, para lo cual es fundamental la educación sanitaria en las poblaciones más afectadas, de la cirugía en caso necesario y de las medidas de prevención de discapacidades en casos de diagnóstico más tardío.

Conclusiones

A pesar de ser la Úlcera de Buruli una enfermedad tropical olvidada y, puesto que ha afectado de forma importante a una población localizada geográficamente, se le ha prestando a la misma un interés considerable por parte de Instituciones públicas y privadas en los últimos 10 años, gracias al cual se han registrado importantes avances en el conocimiento de la enfermedad.

De esta manera, existen mejores conocimientos tanto en la etiología, patogenia, clínica y tratamiento... quedando como objetivos prioritarios para la OMS para el control de la enfermedad:

- La mejora en los conocimientos sobre mecanismos de transmisión.
- El desarrollo de test simples de diagnóstico.
- Tratamientos farmacológicos y nuevas modalidades terapéuticas.
- Investigación para una posible vacuna.
- Estudios socio-económicos y mejorar los sistemas de vigilancia para un buen conocimientos de incidencia y prevalencia de la enfermedad.

Bibliografía

1. WHO. Health Topics: Buruli Ulcer [en línea]. <<http://www.who.int/buruli/en/>> [Consulta: Mayo 2009].
2. Portaels F, Jonson P, Meyers W. Buruli Ulcers. Diagnosis of Mycobacterium ulcerans disease. A manual for health care providers. Geneva: World Health Organization, 2001.
3. Iniciativa Global contra la Úlcera de Buruli. Informe de la reunión Anual de la Iniciativa Global contra la Úlcera de Buruli, 31 de Marzo al 3 de Abril 2009, Cotonou, Benin.
4. George KM, Pascopella L, WeltyDM, Small PL. A *Mycobacterium ulcerans* toxin, mycolactone, causes apoptosis in guinea pigs ulcers and tissue culture cells. *Infect.Immun.* 2000;68:877-83.
5. Portaels F, Elsen P, Guimaraes-Peres A, Fonteyne PA, Meyers WM. Insects in the transmission of Mycobacterium ulcerans infection(Buruli ulcer) *Lancet* 1999;353:986.
6. Marsollier L, Robert R, Aubry J, et al. Aquatic insects as a vector for Mycobacterium ulcerans. *Appl. Environ.Microbiol.* 2002;68:4623-8.
7. Portaels F, Meyers WM, Ablordey A, Castro A, Chemlal K, De Rijk P, et al. First cultivation and characterization of Mycobacterium ulcerans from the environment. *PLoS. Negl. Trop.Dis.* 2008;2:178.
8. Portaels F, Chemlal K, Elsen P, et al. Mycobacterium ulcerans in wild animals. *Rev. Sci. Rech.* O1E. 2001;20:252-64.
9. Meyers W, Hayman J. Patología. En: Asiedu K, Scherpbier R, Raviglione M, editors. Úlcera de Buruli. Infección por el Mycobacterium ulcerans. 1ª ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000;37-8.
10. Stanford JL, Revill WD, Gunthorpe WJ, Grange JM. The production and preliminary investigation of Burulin, a new skin reagent for Mycobacterium ulcerans infection. *J Hyg* 1975;74:7-16.
11. Philips R, Horsfield C, Mangan J, et al. Cytokine mRNA expression in Mycobacterium ulcerans-infected human skin and correlation with local inflammatory response. *Infect. Immun* 2006;74:2917-24.
12. Prevot G, Bourreau E, Pascalis H, et al. Differential production of systemic and intralesional gamma interferon and interleukin - 10 in nodular and ulcerative forms of Buruli disease. *Infect. Immun.* 2004;72:958-65.
13. Organisation Mondiale de la Santé. Comment reconnaître l'ulcère de Buruli dans votre communauté. Genève: Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli; 2006.
14. Buntine J, Crofts K. Úlcere de Buruli. Prise en charge de l'infection à Mycobacterium ulcerans. Manuel a l'intention du personnel soignant. 1ª ed. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2001;7-14.
15. World Health Organization. Buruli ulcer: progress report, 2004-2008. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2008;83(17):145-56.
16. Lehman L, Simonet V, Sanderson P, Agbenorku P. Buruli Ulcer. Prevention of Disability (POD). 1ª ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
17. Simonet V. Prévention des incapacités dans l'ulcère de Buruli: rééducation de base. Version préliminaire. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2008.
18. Herbinge KH, et al. Comparative study of the sensitivity of different diagnostic methods for the laboratory diagnosis of Buruli Ulcer disease. *Clin Infect Dis* 2009;48:1055-1064.
19. Eddyani M, Fraga AG, Schmitt F, Uwizeye C, Fissette K, Johnson C, Aguiar J, Sopoh G, Barrogui Y, Meyers WM, Pedrosa J, Portaels F. Fine needle aspiration, the bacteriological diagnosis of nonulcerative Buruli ulcer lesions. *J Clin Microbiol* 2009;47(6):1700-4
20. Piérard G, Aumes E, Franchimond CL, Arrese Estrada J. Dermatologie Tropicale. 1ª ed. Bruxelles: Éditions de l'Université de Bruxelles; 1993;580-1.
21. World Health Organization (WHO). Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer). Geneva: Global Buruli Ulcer Initiative. WHO; 2004.