

Infección por *Mycobacterium ulcerans*. Úlcera de Buruli

Infection due to Mycobacterium ulcerans. Buruli ulcer.

Fernando Benjamín Galván-Lewit,¹ Luz Calderón,² Rosa María Ponce-Olivera,³ Alexandro Bonifaz³

Resumen

La úlcera de Buruli es una enfermedad incapacitante causada por *Mycobacterium ulcerans*, considerada la tercera micobacteriosis más común en todo el mundo. Se distingue por la aparición de úlceras extensas no dolorosas en regiones acrales. El diagnóstico microbiológico puede establecerse mediante cultivo, histopatología o PCR, este último es el más recomendado. El tratamiento contra esta enfermedad ha evolucionado en los últimos años, el tratamiento farmacológico con rifampicina y claritromicina se considera de primera línea aunado al manejo adecuado de la herida. Tiene baja mortalidad, no obstante, confiere alta tasa de morbilidad y alto efecto socioeconómico secundarios a deformidad severa y estigma social.

PALABRAS CLAVE: *Mycobacterium ulcerans*; úlcera de Buruli; micolactona; rifampicina.

Abstract

Buruli ulcer is a devastating disease caused by Mycobacterium ulcerans, its incidence has increased over the past decades becoming the third most common mycobacterial infection in the world. It usually presents as extensive non-painful ulcers commonly found on legs and arms. The confirmatory diagnosis is made mainly by PCR test; microscopic examination and cultures are also confirmatory, although they show lower sensitivity. The treatment should always include a pharmacological component with rifampin and clarithromycin, in addition to proper wound management. Mycobacterium ulcerans infection lesions tend to chronicity and confer high morbidity secondary to the pronounced disfigurement and social stigma.

KEYWORDS: *Mycobacterium ulcerans*; *Buruli ulcer*; *Micolactone*; *Rifampin*.

¹ Docente, Universidad Anáhuac México, Campus Sur, Ciudad de México.

² Práctica privada, Ciudad de México.

³ Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2019

Aceptado: abril 2019

Correspondencia

Luz Calderón
lucci.cs@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Galván-Lewit FB, Calderón L, Ponce-Olivera RM, Bonifaz A. Infección por *Mycobacterium ulcerans*. Úlcera de Buruli. Dermatol Rev Mex. 2020 marzo-abril;64(2):144-153.

ANTECEDENTES

La infección por *Mycobacterium ulcerans*, también denominada úlcera de Buruli, se considera la tercera micobacteriosis más común en todo el mundo, precedida tan solo por tuberculosis y lepra.^{1,2} Aunque su tasa de mortalidad es baja, suele ser incapacitante en más de 60% de los casos y causa alto efecto socioeconómico.^{3,4} Debido a la propagación y reemergencia de la enfermedad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó en 1998 la Iniciativa Mundial contra la Úlcera de Buruli, en un esfuerzo por incentivar la inversión de recursos y la investigación en este padecimiento para mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico.¹⁻⁵

Los primeros casos de úlceras crónicas discapacitantes compatibles con el diagnóstico de úlcera de Buruli los reportó en Uganda Sir Albert Cook en el decenio de 1920.⁶ Sin embargo, en 1948 MacCallum y colaboradores aislaron al agente causal: *Mycobacterium ulcerans*.⁷

La misma infección se ha descrito en todo el mundo, nombrada de acuerdo con la región en donde ocurra, se conoce como úlcera de Bairnsdale, úlcera de Daintree, úlcera de Mossman o de Searl en Australia; tora y úlcera mexicana en México; mbasu, úlcera de Kasongo y úlcera de Kakerife en África.⁶⁻⁸

Epidemiología

Entre 2002 y 2017 se reportaron alrededor de 60,000 casos en 33 países, todos en regiones tropicales o subtropicales con clima húmedo.^{8,9} Se ha identificado en todos los continentes, excepto Europa.¹⁰

La mayor concentración de casos se encuentra en África occidental, los tres países considerados endémicos son Costa de Marfil, Ghana y Benín, reportan en conjunto 73% de los casos, donde

además, suelen ser severos debido al limitado acceso a atención médica y a creencias y prácticas socioculturales que impiden que los pacientes busquen tratamiento oportuno.¹⁰⁻¹⁵

En el continente americano esta infección es especialmente rara; los países afectados son Guayana Francesa, Brasil, Perú y México.¹⁶ El primer caso comunicado en nuestro país data de 1956¹⁷ y los dos últimos de 2005,¹⁸ que suman 8 casos totales;¹⁹ en la actualidad se considera inactivo.⁹

Recientemente se observó disminución en la incidencia de infección por *M. ulcerans* en los países africanos e incremento en los casos reportados en Japón y Australia; es probable que se deba a subdiagnóstico o al éxito de los programas de control de la enfermedad en el primero y a mayor conciencia de la enfermedad en los últimos.⁸

Típicamente se presenta en focos localizados cercanos a cuerpos acuáticos de escaso movimiento, como pantanos, marismas, lagos, estanques o áreas que hayan sufrido alteraciones en el ecosistema, como deforestación, construcción de presas, inundaciones o irrigación para agricultura.^{15,20,21} Afecta por igual a hombres y mujeres, en África principalmente afecta a niños entre 5 y 15 años, mientras que en países como Japón y Australia suele manifestarse en adultos (Figura 1).^{6,8,10,15}

Etiopatogenia

El mecanismo de transmisión de esta enfermedad no se conoce con exactitud,^{6,8,15,20,22} si bien se sabe que está relacionado con aguas estancadas y que los casos aumentan durante la temporada de lluvias.^{8,21} En las áreas endémicas se han identificado biopelículas acuáticas, insectos acuáticos, algas y moluscos en los que se ha aislado el agente etiológico y que funcionan como reservorios. En cuanto a la inoculación de

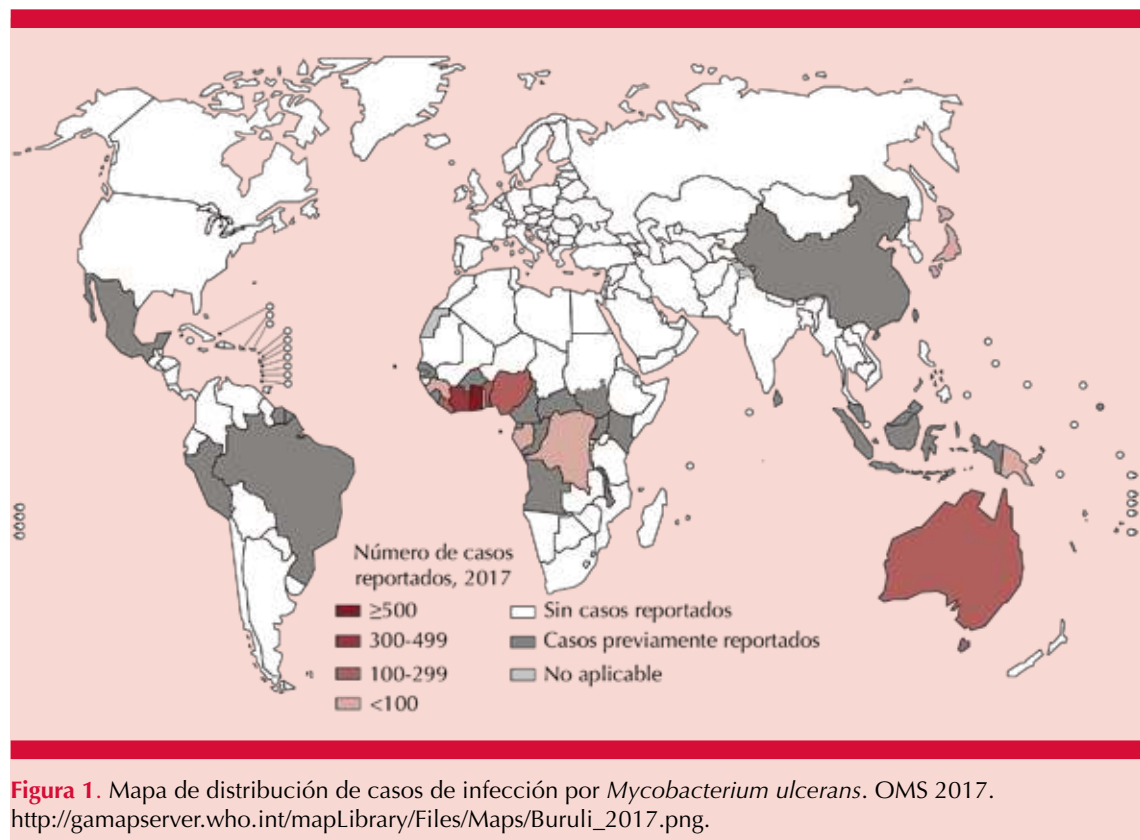


Figura 1. Mapa de distribución de casos de infección por *Mycobacterium ulcerans*. OMS 2017. http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Buruli_2017.png.

la micobacteria, se sugiere que podría ser inyectada a la piel mediante la picadura de mosquitos e insectos acuáticos (*Naucoris* y *Belastoma* spp) o que logra introducirse en heridas previas a través de contacto directo con superficies contaminadas.^{6,8,15,20,22} No obstante, recientemente se comprobó que la infección se desarrolla únicamente en los conejillos de indias en los que se inoculó mediante inyección intradérmica y no en los que se aplicó tópicamente en abrasiones, lo que sugiere que debe existir un vector o una vía de entrada profunda (punción) para que la micobacteria sea contenida en la herida y se manifieste el padecimiento.^{15,23} No se ha documentado la transmisión de humano a humano y no se considera una enfermedad contagiosa.⁸

Mycobacterium ulcerans es una bacteria de crecimiento lento, capaz de cultivarse *in vitro*

a una temperatura relativamente baja, entre 28 y 33°C y niveles bajos de oxígeno.^{23,24} Deriva evolutivamente de *Mycobacterium marinum*, causante del granuloma de las piscinas, con el que comparte 98% del genoma.^{2,4,25} Esta evolución incluye la adquisición de un plásmido de virulencia *pMUM001* y la inserción de los genes *IS2404* e *IS2606*. Este plásmido contiene las secuencias responsables de la producción de la toxina citotóxica micolactona.^{8,26}

Las micolactonas son macrólidos policétidos termoestables, tienen dos blancos en particular: las proteínas de transducción, como la proteína WASp (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*) y proteínas de translocación, como Sec61. Al fusionarse con WASp altera la actina del citoesqueleto ocasionando disminución en la motilidad y adhesión celular, provocando

apoptosis. Mientras que, al unirse a Sec61, impide la traducción y translocación de proteínas desde el retículo endoplásmico hacia el citosol y las degrada, lo que conlleva a la necrosis de adipocitos, fibroblastos y leucocitos.^{8,26} En estudios efectuados en ratones se demostró que la micolactona inhibe la producción de factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-2, disminuyendo la respuesta inflamatoria, la respuesta es dosis-dependiente, a mayor nivel de micolactona, menor concentración de TNF.²⁷ De igual forma, se ha reportado que la micolactona activa los receptores de angiotensina II provocando hipoestesia debido a la hiperpolarización de las neuronas dependientes de potasio.^{15,26} Además, se ha documentado que las personas con polimorfismos en *SLC11A1* tienen mayor susceptibilidad a padecer la enfermedad, como sucede con la tuberculosis y la lepra.²⁸ Lo anterior se concentra en tres efectos mayores: citotoxicidad, inmunosupresión y efecto analgésico, que se correlaciona con úlceras extensas acompañadas de ligera respuesta inflamatoria y poco o nulo dolor.

Manifestaciones clínicas

La distribución de la enfermedad suele ser acral; afecta las extremidades inferiores en 55% de los casos, las extremidades superiores en 35%, seguidas de la cabeza, el cuello, el tronco y los genitales. Algunos autores refieren que esta distribución se debe a la afinidad de la micobacteria por las temperaturas bajas, así como la relación con la vía de entrada mediante traumatismos.^{3,6,8,9}

Se caracteriza por la aparición de un nódulo no doloroso que en días o semanas se necrosa y da lugar a la formación de una úlcera de bordes socavados, usualmente sin síntomas sistémicos asociados. La evolución se describe en tres estadios clínicos: 1) lesiones preulcerativas (nódulo, pápula, edema), 2) úlcera y 3) fibrosis, cicatriz y contractura.

El periodo de incubación es de dos a tres meses y la evolución a través de todas las etapas clínicas suele tomar entre tres semanas y un año; usualmente las úlceras muestran crecimiento día con día.^{6,8,15,20} Los pacientes con lesiones edematosas de forma inicial suelen progresar rápidamente a úlceras masivas y agregarse dolor y fiebre. En ocasiones afecta los tejidos profundos, como tendones, hueso y articulaciones; la osteomielitis se reporta en 15% de los casos.^{6,8,15}

Clancey y colaboradores²⁹ observaron tres escenarios posibles cuando los pacientes acudían al hospital con una úlcera de al menos seis meses de evolución: a) las úlceras podían permanecer pequeñas y persistir por muchos años, b) podría existir un borde de la úlcera que se extendiera mientras que otro sanaba o c) la úlcera podía distribuirse ampliamente provocando deformidades, contracturas o la necesidad de amputación.

La Organización Mundial de la Salud³⁰ clasifica las lesiones en tres categorías:

- I. Lesiones menores de 5 cm de diámetro.
- II. Lesiones no ulcerativas y úlceras entre 5 y 15 cm de diámetro.
- III. Lesiones mayores a 15 cm o
 - a. Lesión única con osteomielitis.
 - b. Lesiones en sitios críticos: ojos, genitales, mamas, hueso (osteítis-osteomielitis) y articulaciones.
 - c. Lesiones diseminadas.

El diagnóstico diferencial varía de acuerdo con la región geográfica en donde se manifieste y la morfología de la lesión al momento del diagnóstico. Cuando se diagnostica en fase ulcerativa deberá diferenciarse de úlcera tropical, leishmaniasis cutánea, pioderma gangrenoso, micosis profundas, abscesos, actinomicosis, úlcera fagedénica, úlcera venosa. En fase de nódulo el

Cuadro 1. Micobacteriosis más comunes

Micobacteriosis	Agente	Patogénesis	Comportamiento	Factores ambientales	Diagnóstico microbiológico	Cultivo
Tuberculosis cutánea	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. bovis</i>	Persistencia intracelular en macrófagos e histiocitos Formación de granulomas caseificantes Destrucción de piel y tejido blando	Parásito	Humanos: esputo, heces y orina Leche ganado	Cultivo Clínica + HP + PCR	Crecimiento lento No cromógeno
Lepra	<i>M. leprae</i> <i>M. lepromatosis</i>	Infección de células de Schwann Desmielinización Disfunción nerviosa periférica	Parásito	Armadillo: hospedero natural, ardilla roja: reservorio	No cultivable Clínica + HP + PCR baciloscopia	No ha sido cultivado
Úlcera de Buruli	<i>M. ulcerans</i>	Producción de micolactona Ulceración y necrosis de piel y tejido celular subcutáneo	Vida libre	Formación de biopelículas acuáticas en agua estancada o de lento movimiento Bosques tropicales	Cultivo 29-33C Bajo O ₂ y RUV Clínica + HP + PCR	Crecimiento lento No cromógeno

diagnóstico diferencial incluye oncocercosis, lipoma o quiste epidermoide (Figuras 2 y 3).³¹

Diagnóstico

Establecer el diagnóstico de manera temprana es importante para reducir comorbilidades asociadas, como pérdida de función, amputación, alargamiento de la hospitalización, incremento de costos, entre otros. En los países con mayor prevalencia, el diagnóstico suele ser clínico. Esto debido principalmente a la falta de recursos económicos y tecnológicos que sirven para confirmar la enfermedad ante la sospecha clínica.²²

El diagnóstico se confirma principalmente mediante cuatro métodos: detección microscópica de bacilos ácido-alcohol resistentes, cultivos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e histopatología.^{6,8,15,20}

Debido a que las micobacterias están distribuidas de forma aleatoria en las lesiones, es importante tener ciertas precauciones al tomar la muestra. Así, si se toma con hisopo debe fro-tarse todo el fondo de la úlcera y de preferencia obtener dos muestras. Cuando se obtenga por



Figura 2. Extensa úlcera de Buruli en el miembro superior de un niño de África occidental. Cortesía de la Dra. Rie R Yotsu, Japón.



Figura 3. Extensa úlcera de Buruli en el tronco de un niño de África occidental. Cortesía de la Dra. Rie R Yotsu, Japón.

aspiración con aguja fina deberá tomarse de la región menos indurada de la lesión. En caso de obtener una biopsia, deberá tomarse del borde socavado de la úlcera e incluir tejido necrótico; mientras que, al tomarla de un nódulo, deberá ser de la región central y hasta el tejido celular subcutáneo.⁶

La baciloscopia es el método con menor especificidad, su sensibilidad es de apenas 40%; sin embargo, en áreas endémicas y pacientes con fuerte sospecha clínica de infección por *M. ulcerans* un resultado positivo se considera diagnóstico.^{6,31} El cultivo tiene sensibilidad de, incluso, 60%, se considera de poca utilidad

para efectos de diagnóstico porque toma de 9 a 12 semanas para mostrar crecimiento y una vez que se obtienen las colonias debe identificarse el agente mediante PCR o espectrometría de masas MALDI-TOF (desorción-ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo). Tiene utilidad en recaídas o en pacientes sin respuesta al tratamiento. El método más sensible (sensibilidad de 84%) es la realización de PCR IS2404 (secuencia de inserción en el genoma de *M. ulcerans*) y se ha convertido en la mejor opción para el diagnóstico de esta infección, su sensibilidad aumenta a 90 y 94%, respectivamente, cuando la muestra se toma con punción de 3 mm de lesiones preulcerativas o con hisopo del fondo de las úlceras sin tratamiento previo.

Asimismo, el análisis histopatológico es de utilidad para el diagnóstico diferencial, su sensibilidad es de, incluso, 82% cuando lo evalúa personal experimentado. En las lesiones tempranas se observan áreas de necrosis, oclusión vascular, hemorragia y gran cantidad de bacilos ácido-alcohol resistentes extracelulares; mientras que en las lesiones tardías se encuentran granulomas y menor cantidad de bacilos (**Figura 4**).³¹⁻³⁵

Tratamiento

Tradicionalmente se había considerado primera elección el tratamiento quirúrgico, con tasa de recurrencia de 21% y altos costos; en 2004 la OMS propuso la administración de tratamiento farmacológico con rifampicina y estreptomicina, éste ha evolucionado y en la actualidad el tratamiento farmacológico es la piedra angular coadyuvado por manejo quirúrgico.³⁵ El esquema más recomendado hoy día incluye rifampicina 10 mg/kg/día vía oral (hasta una dosis máxima de 600 mg/día) y claritromicina 7.5 mg/kg/cada 12 horas vía oral durante 8 semanas; éste demostró no inferioridad comparado con el régimen prescrito desde 2004 compuesto por rifampicina VO

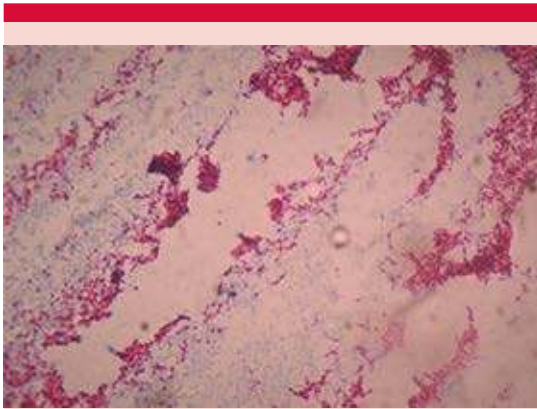


Figura 4. Baciloscopia de *M. ulcerans* de un paciente con úlcera de Buruli.

+ estreptomicina IV y confiere mayor seguridad y apego al tratamiento, así como menor oto y nefrotoxicidad.^{31,36,37} En algunos casos categoría I se ha demostrado curación a la cuarta semana de tratamiento; no obstante, es recomendable completar el esquema.³⁸⁻⁴¹

Se ha descrito que en algunos casos puede haber una reacción paradójica tras la administración de tratamiento farmacológico a partir de la semana 8 a 14 de iniciado. Esto se debe al aumento de las concentraciones locales de IFN- γ en los sitios de lesión, lo que genera una respuesta inflamatoria intensa que puede conllevar al empeoramiento clínico de las lesiones existentes junto con los tejidos sanos que la rodean o, bien, que aparezcan nuevas lesiones adyacentes a las lesiones previas. Esta reacción es transitoria y debe continuarse con el tratamiento farmacológico y posteriormente evaluar la necesidad de cirugía.⁴⁰⁻⁴⁴

La cirugía se ha indicado en algunas lesiones propias de estadios II y en las lesiones de categoría III, que a su vez requerirán tratamiento farmacológico conjunto. El tratamiento quirúrgico puede consistir en degranulación, desbridación o escisión de las lesiones cuando no responden

a tratamiento, así como la realización de injertos para minimizar la fibrosis y deformidad subsecuentes.^{31,33,36,44}

Se desaconseja la monoterapia con rifampicina, clofazimina o trimetoprim-sulfametoxazol.³¹

Pronóstico

El curso de la enfermedad tiende a la cronicidad, con la extensión constante de las úlceras, generando deformidades importantes y la necesidad de amputar los miembros afectados. Muestra buena respuesta al tratamiento farmacológico. Se asocia con alta tasa de morbilidad cuando el diagnóstico es tardío; su tasa de mortalidad es muy baja y prácticamente excepcional, ocurre en pacientes con sepsis o inmunosupresión. Al momento la única forma efectiva de prevención es la utilización de ropa protectora e insecticidas, así como evitar el contacto con agua en áreas endémicas.^{8,31}

CONCLUSIÓN

La infección por *Mycobacterium ulcerans* es la tercera micobacteriosis más prevalente del mundo, es importante conocer sus manifestaciones clínicas, pues el retraso en la identificación trae consigo aumento en las comorbilidades asociadas con la enfermedad.

En los casos confirmados de infección, el tratamiento farmacológico será mandatorio aunado al manejo de la herida.

Desde que la OMS la consideró enfermedad neglecta, ha habido avances en cuanto a la etiopatogenia y las opciones de tratamiento; no obstante, es imperativo continuar con la investigación en este campo e incrementar la conciencia de la enfermedad en todo el mundo, incluso en áreas no consideradas endémicas.

REFERENCIAS

1. Maroñas L, Postigo M. Micobacteriosis cutáneas: un reto diagnóstico. *Más Dermatología* [Internet]. 2018 [cited 7 May 2018];19(5):5-13.
2. Silva M, Portaels F, Pedrosa J. Pathogenetic mechanisms of the intracellular parasite *Mycobacterium ulcerans* leading to Buruli ulcer. *The Lancet Infectious Diseases*. 2009;9(11):699-710. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70234-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70234-8).
3. Merritt R, Walker E, Small P, Wallace J, et al. Ecology and transmission of Buruli ulcer disease: A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2010 [cited 7 May 2018];4(12):1-15. Available from: <http://journals.plos.org/plosntds/article/file?pid=10.1371/journal.pntd.0000911&type=printable>
4. Neglected tropical diseases [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 7 May 2018]. Available from: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/
5. Vigilancia y control de la enfermedad causada por *Mycobacterium ulcerans* (úlcer de Buruli). Informe de la Secretaría Salud. http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB113/seb11340.pdf.
6. Zingue D, Bouam A, Tian RM, et al. Buruli ulcer, a prototype for ecosystem-related infection, caused by *Mycobacterium ulcerans*. *Clin Microbiol Rev* 2017 Dec 13;31(1). pii: e00045-17. doi: 10.1128/CMR.00045-17.
7. Maccallum P, Tolhurst J, Buckle G, Sissons H. A new mycobacterial infection in man. *J Pathol Bacteriol* 1948;60(1):93-122.
8. Guarner J. Buruli Ulcer: Review of a neglected skin mycobacterial disease. *J Clin Microbiol* 56:e01507-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01507-17>.
9. Buruli ulcer - Epidemiology [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 7 May 2018]. Available from: <http://www.who.int/buruli/epidemiology/en/>
10. Wagner T, Benbow M, Brenden T, Qi J, Johnson R. Buruli ulcer disease prevalence in Benin, West Africa: associations with land use/cover and the identification of disease clusters. *International J Health Geograph* [Internet]. 2008 [cited 7 May 2018];7(1):7-25. Available from: <https://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-7-25>.
11. Stienstra Y, van der Graaf W, van der Werf T, Asamoah K. Beliefs and attitudes toward Buruli ulcer in Ghana. *Am J Trop Med Hyg* 2018;67(2):207-213. DOI: 10.4269/ajtmh.2002.67.207.
12. Peeters Grietens K, Toomer E, Um Boock A, Hausmann-Muela S, et al. What Role Do Traditional Beliefs Play in Treatment Seeking and Delay for Buruli Ulcer Disease?—Insights from a Mixed Methods Study in Cameroon. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 [cited 7 May 2018];7(5):e36954. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0036954>.
13. Mulder A, Boerma R, Barogui Y, Zinsou C, et al. Healthcare seeking behaviour for Buruli ulcer in Benin: a model to capture therapy choice of patients and healthy community members. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2008;102(9):912-920. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.05.026.
14. Zeeuw J, Omansen T, Douwstra M, Barogui Y, et al. Persisting social participation restrictions among former Buruli ulcer patients in Ghana and Benin. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2014 [cited 9 May 2018];8(11):e3303. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003303>.
15. Yotsu R, Suzuki K, Simmonds R, et al. Buruli ulcer: a review of the current knowledge. *Current Trop Med Rep* 2018;5:247-56. doi: 10.1007/s40475-018-0166-2.
16. Buruli ulcer - Diagnosis of *Mycobacterium ulcerans* disease [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 7 May 2018]. Available from: <http://www.who.int/buruli/information/diagnosis/en/index2.html>.
17. Lavalle, P. Infección humana por *Mycobacterium ulcerans*. Confirmación del primer caso observado en México. *Dermatol Rev Mex* 1956;1:5-15.
18. Novales-Santa Coloma J, Navarrete-Franco G, Iribe P et al. Ulcerative cutaneous mycobacteriosis due to *Mycobacterium ulcerans*: Report of two Mexican cases. *Int J Lepr* 2005;73(1):5-12. DOI: 10.1489/1544-581X(2005)73[5:UCMDTM]2.0.CO;2.
19. Sánchez-Cruz Y, Martínez-Villarreal A, Lozano-Platonoff A, et al. Epidemiología de las úlceras cutáneas en Latinoamérica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2016;44(3):183-197.
20. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martínez AF, Rodríguez-Morales AJ, Villamil-Gómez WE, Gotuzzo E, Bonifaz A. 2019. Cutaneous mycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev* 2018 Nov 14;32(1). doi: 10.1128/CMR.00069-18.
21. Wu J, Tschakert P, Klutse E, Ferring D, et al. Buruli ulcer disease and its association with land cover in Southwestern Ghana. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2015 [cited 7 May 2018];9(6):1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003840>.
22. O'Brien D, Comte E, Serafini M, Ehouou G, et al. The urgent need for clinical, diagnostic, and operational research for management of Buruli ulcer in Africa. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 [cited 7 May 2018];14(5):435-440. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70201-9.
23. Williamson H, Mosi L, Donnell R, Aqqad M, Merritt R, Small P. *Mycobacterium ulcerans* fails to infect through skin abrasions in a Guinea Pig infection model: Implications for transmission. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2014 [cited 7 May 2018];8(4):e2770. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002770>.
24. Kappagoda S, Ioannidis J. Neglected tropical diseases: survey and geometry of randomised evidence. *BMJ* [Internet]. 2012 [cited 7 May 2018];345(oct22 2):1-15. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6512>.
25. Stinear T, Hong H, Frigui W, Pryor M, et al. Common evolutionary origin for the unstable virulence plasmid pMUM found in geographically diverse strains of *Myco-*

- bacterium ulcerans*. J Bacteriol. 2005;187(5):1668-1676. DOI: 10.1128/JB.187.5.1668-1676.2005.
26. Pahlevan A, Wright D, Andrews C, Kathleen G, et al. The inhibitory action of *Mycobacterium ulcerans* soluble factor on monocyte/T cell cytokine production and NF- κ B function. J Immunol 1999;163(7):3928-3935.
 27. Torrado E, Adusumilli S, Fraga A, Small P, et al. Mycolactone-mediated inhibition of tumor necrosis factor production by macrophages infected with *Mycobacterium ulcerans* has implications for the control of infection. Infect Immun 2007;75(8):3979-88. DOI: 10.1128/IAI.00290-07.
 28. Stientra Y, van der Werf TS, Oosterom E, et al. Susceptibility to Buruli ulcer is associated with the SLC11A1 (NRAMP1) D543N polymorphism. Genes Immun 2006;7(3):185-9. DOI: 10.1038/sj.gene.6364281.
 29. Clancey J, Dodge O, Lunn H, Oduori M. Mycobacterial skin ulcers in Uganda. Lancet 1961;278(7209):951-954. DOI: 10.1016/S0140-6736(61)90793-0.
 30. Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection) [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 8 May 2018]. Available from: [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-\(mycobacterium-ulcerans-infection\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-(mycobacterium-ulcerans-infection)).
 31. Van der Werf TS, Stientra Y. Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection). Fordham von Reyn C, ed. UpToDate. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on February 20, 2019).
 32. Herbing K, Adjei O, Awua-Boateng N, Nienhuis W, et al. Comparative study of the sensitivity of different diagnostic methods for the laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease. Clin Infect Dis 2009;48(8):1055-1064. <https://doi.org/10.1086/597398>.
 33. Nakanaga K, Hoshino Y, Yotsu RR, Makino M, Ishii N. Nine-teen cases of Buruli ulcer diagnosed in Japan from 1980 to 2010. J Clin Microbiol 2011;49:3829-36. DOI: 10.1128/JCM.00783-11.
 34. Eyangoh S. Good data collection is essential for a better understanding of Buruli ulcer. The Lancet Global Health [Internet]. 2014 [cited 10 May 2018];2(7):e371-e372. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70257-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70257-8).
 35. Bretzel G, Beissner M. PCR detection of *Mycobacterium ulcerans*-significance for clinical practice and epidemiology. Expert Rev Mol Diagn 2018;1:1-12. doi: 10.1080/14737159.2018.1543592.
 36. Adu E, Ampadu E, Acheampong D. Surgical management of Buruli ulcer disease: A four-year experience from four endemic districts in Ghana. Ghana Medical Journal [Internet]. 2011 [cited 7 May 2018];45(1):4-9. DOI: 10.4314/gmj.v45i1.68914.
 37. Huang G, Johnson P. Epidemiology and management of Buruli ulcer. Expert Rev Antiinfec Ther 2014;12(7):855-865. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.910113>.
 38. ClinicalTrials.gov. WHO drug study for Buruli ulcer-Comparison of SR8 and CR8 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01659437> (Accessed on February 28, 2019).
 39. Nienhuis W, Stientra Y, Thompson W, Awuah P, et al. Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection: a randomised controlled trial. Lancet 2010;375:664-672. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61962-0.
 40. Friedman N, Athan E, Hughes A, Khajehnoori M, et al. *Mycobacterium ulcerans* disease: Experience with primary oral medical therapy in an Australian cohort. PLoS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 2013;7(7):e2315. doi: 10.1371/journal.pntd.0002315.
 41. Ruf M, Chauty A, Adeye A, Ardant M, et al. Secondary Buruli ulcer skin lesions emerging several months after completion of chemotherapy: paradoxical reaction or evidence for immune protection? PLoS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 2011 [cited 7 May 2018];5(8):e1252. doi: 10.1371/journal.pntd.0001252.
 42. Sarfo F, Phillips R, Ampadu E, Sarpong F, et al. Dynamics of the cytokine response to *Mycobacterium ulcerans* during antibiotic treatment for *M. ulcerans* disease (Buruli ulcer) in humans. Clin Vaccine Immunol 2008 16(1):61-65. doi: 10.1128/CVI.00235-08.
 43. O'Brien DP, Robson ME, Callan PP, McDonald AH. "Paradoxical" immune-mediated reactions to *Mycobacterium ulcerans* during antibiotic treatment: a result of treatment success, not failure. Med J Austral 2009;191(10):564-566.
 44. Wadagni A, Barogui Y, Johnson R, Sopoh G, et al. Delayed versus standard assessment for excision surgery in patients with Buruli ulcer in Benin: a randomised controlled trial. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. 2018 [cited 8 May 2018]. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30160-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30160-9).

EVALUACIÓN

1. En África ¿cuál de los siguientes grupos tiene mayor incidencia de infección por *Mycobacterium ulcerans*?
 - a) mujeres
 - b) hombres en la cuarta década de la vida
 - c) menores de 15 años de edad
 - d) mayores de 15 años de edad
2. ¿Cuál es la forma de transmisión elucidada hasta el momento?
 - a) inoculación o contaminación de heridas preexistentes con la micobacteria
 - b) esputo
 - c) ingesta de algas contaminadas
 - d) consumo de alimentos contaminados
3. ¿En qué tipo de clima predomina esta infección?
 - a) climas fríos y subtropicales
 - b) climas templados
 - c) climas húmedos, en regiones tropicales y subtropicales
 - d) climas secos y playas
4. ¿De dónde proviene evolutivamente *Mycobacterium ulcerans*?
 - a) *Mycobacterium tuberculosis*
 - b) *Mycobacterium marinum*
 - c) *Mycobacterium leprae*
 - d) *Mycobacterium avium*
5. ¿Cuál es el principal factor de virulencia de *Mycobacterium ulcerans*?
 - a) capacidad de vida acuática
 - b) desarrollo de osteomielitis
 - c) producción de micolactona
 - d) crecimiento y reproducción rápidos
6. Efecto de la micolactona en los tejidos:
 - a) opsonización de células del estrato basal
 - b) activación de células NK
 - c) osteomielitis
 - d) citotoxicidad, inmunosupresión y efecto analgésico
7. Estudio más sensible y específico para diagnosticar la infección por *Mycobacterium ulcerans*:
 - a) PCR IS2404
 - b) PCR 16S-RRNA
 - c) PCR 28s RRNA
 - d) examen microscópico
8. Tratamiento vía oral recomendado actualmente
 - a) rifampicina en monoterapia
 - b) rifampicina e isoniazida
 - c) rifampicina y eritromicina
 - d) rifampicina y claritromicina
9. ¿En qué consiste el tratamiento quirúrgico recomendado?
 - a) amputación inmediata
 - b) degranulación, desbridación o escisión de las lesiones
 - c) el tratamiento quirúrgico nunca es recomendable
 - d) escisión de borde activo de las lesiones ulcerativas y drenaje de abscesos
10. Importancia del diagnóstico temprano:
 - a) curación, disminución de comorbilidades y costos
 - b) evitar el contagio humano-humano
 - c) disminuir la tasa de mortalidad generada por esta enfermedad
 - d) disminuir el tiempo necesario para tratamiento