

# La Úlcera de Buruli

JOSE TERCENCIO DE LAS AGUAS

Director Médico Honorario de Fontilles

Maestro de la Dermatología Ibero Latino Americana

[drjosesterencio@hotmail.com](mailto:drjosesterencio@hotmail.com)

## España

Se exponen las características de la Úlcera de Buruli y su gran aumento en la última década, su ubicación en las zonas intertropicales húmedas y su tratamiento. Se comentan el diagnóstico diferencial con otras patologías tropicales.

**Palabras Clave:** Úlcera de Buruli. Situación actual. Diagnóstico diferencial. Terapéutica.

We expose the Buruli Ulcer characteristics and their great increase in the last decade, it's ubication in the intertropical damp zones and it's treatment. Differential diagnosis with other Tropical disease.

**Key Words:** Buruli Ulcer. Current situation. Diferential diagnosis. Treatment.

### Introducción:

La Úlcera de Buruli (UB) es una micobacteriosis grave y la más frecuente en el mundo después de otras infecciones producidas por micobacterias como son la tuberculosis y la lepra. La UB también llamado Úlcera de Bairnsdale está producida por una Mycobacteria atípica, el *Mycobacterium ulcerans* (MU) que fue descubierto por MacCallum y otros en 1948 en el distrito de Bairnsdale en el sureste de Australia y posteriormente se descubrieron varios casos en África, en Uganda en una región cercana del Río Nilo llamada Buruli, de donde viene la denominación actual, aunque históricamente la afección había sido descrita en Uganda en 1897 por Sir Albert Cook. Janssen entre 1942 y 1949 había observado 81 caso en el Congo y Van Oye y Ballion otro caso en 1950 y Lavallo en 1953 el primer caso en México

## Bacteriología

El agente etiológico, el MU es una micobacteria atípica alcohol-ácido-resistente y extracelular, no fotocromógena, de lento crecimiento, siendo la mejor temperatura de 29° a 33° y también crece en cultivos alterados con ultrasonidos.

Las colonias pueden tardar entre 5 semanas y nueve meses. Se cultiva también en medios de Lowenstein-Jansen y en los ricos en albúmina, medio de Sauton y libre de proteínas, siendo difícil de diferenciar de otras micobacterias, no observando Portaels posibilidad de cultivo en sangre.

La virulencia de MU es debida a que segrega un macrólido polipéptido tóxico, una exotoxina inmunodepresiva y se ha comprobado que este producto del filtrado lipídico del cultivo descubierto en 1999 llamado micolactona, está codificada por un plasmido extracromosómico llamado PMUMOO que es una toxina necrosante cutánea y ulcerativa con escasa inmunorespuesta, que tiene un efecto citolítico en los fibroblastos cultivados del ratón y tiene un poder bactericida que impide el desarrollo de otras bacterias, existiendo geográficamente varias micolactonas, siendo la más virulenta la africana .

Genéticamente es importante la contribución de Ablender en el estudio genético del MU ambiental que observa idéntico a la micobacteria humana al que se otorgo el premio Yourassvsty, existiendo también una relación con la endogamia étnica y desde 2007 se conoce el Genoma y Stinear y Stewart en el Instituto Pasteur de Paris han realizado el examen secuencial y presenta 6 megabases (6Mb) y Stinear demuestra en vegetales acuáticos el papel del gen SLC11 A1 (NRAMP1) en la susceptibilidad a la UB con un 13% de riesgo y su genoma está próximo al de *Micobacterium Marinum*.

Se inocula en el ratón donde es letal, se reproduce la enfermedad en el cobaya y también es susceptible el armadillo de nueve bandas, donde Walsh y Meyers inoculan MU en 19 animales apareciendo en 9 de ellos ulceraciones. El MU se ha observado espontáneamente en caballos, gatos, opossum y Koalas en Australia. Inmunológicamente hay una anergia de los linfocitos T con alteración de la inmunidad celular con una respuesta TH2, IL4, IL5 e IL10 y los TH1 disminuidos con baja producción de IFN Gamma e IL2, estando el Interferón Gamma más alto en los nódulos que en las úlceras. Estudios en el ratón han

demostrado que el MU puede producir lisis de las células huésped infectadas y volver a nivel extracelular, lo que hace pensar de que actúe el macrófago como vector de la micobacteria por vía sanguínea y linfática . Asiedu ha demostrado por inmunohistoquímica la presencia del glicolípidio fenólico GLP1.

## **Epidemiología**

La enfermedad afecta preferentemente a niños y jóvenes un 50% de menos 15 años que habitan cerca de los ríos, lagos o pantanos en las selvas húmedas tropicales e intertropicales donde el MU se encuentra como saprofito en el suelo y en el lecho de ríos y pantanos pues es una micobacteria acuática e igualmente en la vegetación exuberante y una forma de transmisión podría ser por heridas producidas con estas plantas siendo las profesiones más afectadas agricultores y pescadores.

Prueba de ello la aparición en Australia en Phillip Islands cerca de Melbourne y en las proximidades de un campo de golf en cuya conducción de agua se encontró PCR positivo al MU. También se dieron nuevos casos después de la construcción de un lago artificial en Nigeria en un campo Universitario, habiendo una clara influencia del ecosistema acuático en la distribución de la Úlcera de Buruli.

Igualmente es atribuido a picaduras de insectos acuáticos unos hemipteros agresivos como huésped intermediario el Naucoris Cimicoides albergándose el MU en las glándulas salivales y así mismo se ha observado en moluscos y peces, infectándose los moluscos a partir del biofilm con MU en los vegetales acuáticos siendo rara la transmisión persona a persona aunque se ha observado un caso en Ghana en un cirujano plástico en la mano que trataba enfermos de UB, aunque verdaderamente la forma de transmisión no es bien conocida.

Se ha comprobado que los insectos positivos están directamente relacionados con las zonas donde es más frecuente la enfermedad.

Marsollier en 1999 y otros han demostrado experimentalmente en ratones anestesiados sumergiendo su cola en recipientes de agua con Naucoris que la picadura de los insectos da lugar a las lesiones .

Aparte de la preferencia en niños y jóvenes inmunodeprimidos es más frecuente en comunidades pobres y con deficientes servicios sanitarios y con suministro doméstico del agua de los ríos.

En 1993 en Ghana se descubrieron 90 casos, un 49% de menos de 15 años y Aguiar y Stendoc en 1997 en Benin en 635 casos, un tercio de ellos eran niños o adolescentes y el aumento en la incidencia de esta micobacteria puede estar relacionado con cambios en el ecosistema natural.

En cuanto a la relación con el sexo no aparecen diferencias notables entre mujeres y hombres.

### **Distribución geográfica**

La enfermedad se ubica en las zonas intertropicales, sobre todo en África del oeste: Costa de Marfil 16% en algunas localidades, Ghana, Benin, Togo, Nigeria, Sierra Leona y Liberia y otras naciones africanas como Angola, Camerún, Gabón, Burkina Faso, Guinea, Guinea Ecuatorial, Sudán, donde se han encontrado casos en un campo de refugiados, Uganda, R. Democrática del Congo. En África sobre todo en la occidental han aumentado los casos y actualmente hay más de 40.000 siendo el más afectado Costa de Marfil con 24.000 entre 1972 y el 2006, Ghana que entre 1993 al 2006 se han descubierto 11.000 afectados y Benin con 7.000 entre 1978 y 2006 habiendo casos en 8 de los 12 departamentos donde existe un importante centro de referencia en Pobe habiendo en la comarca de Ze en el 2004 registrado 52 casos por 10.000 habitantes. El aumento de la incidencia de esta micobacteriosis puede estar relacionado con cambios en el ecosistema natural y en Ghana, Benin y Costa de Marfil los nuevos casos de UB son superiores a los de Lepra.

En Asia los países más afectados son India, Indonesia, Malasia, Sri Lanka y China.

En Australasia: Papua-Nueva Guinea y en Australia con 25 casos en el 2004, 47 en el 2005 y 72 en el 2006.

En América: Surinam, Guayana francesa, que es el foco más importante donde entre 1969 y 2005 se han diagnosticado 217 enfermos. Perú con 8 casos en el 2008, Bolivia y en México donde Lavalle y Navales descubrieron en 1953 el primer caso en América y posteriormente otros cuatro.

### **Anatomía Patológica**

Hay un granuloma con necrosis del colágeno y del tejido adiposo subcutáneo, observándose histiocitos abundantes micobacterias a veces agrupadas en formas de globos, neutrofilos, linfocitos,

plasmocitos e hiperplasia epidérmica y periférica y es una Paniculitis Necrosante

## **Clínica**

En la evolución hay tres periodos preulceroso , ulcerativo y cicatricial y después de un período de incubación que puede ser de seis meses a dos años, la lesión inicial es un nódulo duro y móvil, indoloro, desplazable de intenso carácter inflamatorio, de localización más frecuente en las piernas, después brazos, y menos en tronco y mano y de acelerada extensión centrífuga, pero estas formas precoces se diagnostican solo en un 10% de los casos . Rápidamente la lesión que afecta sobre todo dermis y tejido subcutáneo, se transforma en una ulceración de bordes despegados y dolorosos que se extiende con rapidez en el sentido de la gravedad, a zonas declives y afectándose amplias superficies con carácter necrotizante progresivo y la enfermedad progresa sin dolor ni fiebre correspondiendo a un 50% de los diagnosticos .

Frecuentemente hay una imagen de celulitis difusa y un intenso edema (forma edematosa) y las ulceraciones pueden afectar planos más profundos, fascias, músculos, articulaciones y huesos y también existen formas multifocales por diseminacion hematogena y la hipooxigenación por los microinfartos y microtrombosis de los tejidos favorece la difusion hematogena del MU dando lugar a formas sistémicas.

El hallazgo de bacilos alcohol-acido resistentes se presentan en un 76% y con una positividad al PCR del 85%, favoreciendo estas lesiones óseas la diseminación.

En las ulceraciones se encuentran micobacterias y hay necrosis de la grasa subcutánea y oclusión de vasos y trombosis producidas por la exotoxina.

Las ulceraciones pueden presentar gran tamaño hasta más de 25 cm., de diámetro. Las lesiones ulcerosas pueden fusionarse hasta afectar amplias zonas, a veces todo un miembro inferior o superior y aparecen lesiones satélites alrededor y en algún caso una sola ulceración puede afectar un 15% del tegumento.

Cuando aparecen en zonas articulares de la rodilla, codo o pie produce al curarse contracturas dolorosas, retracciones tendinosas y calcificaciones que son causa de importantes discapacidades.

(figuras 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 y 11)

Las complicaciones más frecuentes son la infección de las úlceras por otros gérmenes, las septicemias y tétanos que pueden motivar un fatal desenlace.

La afectación ósea es mas frecuente en niños con una media de 12 años, clínicamente se observa tumefacción local no inflamatoria en un 80%, poco dolorosa conservación del estado general, apareciendo en un 64% en el primer año de enfermedad variando, los huesos afectados de 1 a 5 y subyacentes a úlceras cutáneas siendo en un 59% de origen metastásico y predominando en extremidades en un 70% (muñeca, pie y tobillo).

Otro estudio sobre osteomielitis de Lagarrigue y colaboradores en Benin en 33 casos con localizaciones en tobillos, pies, muñeca, mano pierna y rodilla y menos en brazos y antebrazos, siendo el PCR sensible en el 85% de los casos y se pueden producir amputaciones. Otro trabajo es el de Portaels y Meyers también en Benin que entre 1996 y 2007 en un total de 930 enfermos observa 106 lesiones óseas (11,4%) observando el MU en médula ósea en 90% que necesitaron una hospitalización media de 56 días.

La fase inicial de nódulos es el momento crucial para curar la enfermedad mediante la escisión quirúrgica antes de su rápida ulceración y extensión, por lo que el diagnóstico precoz es fundamental.

En Australia la lesión inicial es más discreta y puede ser una pápula similar a la picadura de insecto.

Cuando coincide la UB con enfermos de sida como en un caso en la República Democrática del Congo observado en 1994 por Savage, no se modificó el curso de la UB igualmente el aumento de ella no está relacionado el de HIV. En Benin en 2008 entre 426 enfermos se dieron 11 casos de HIV positivos, un 2,6% ante un 0,3% en los controles. También se ha descrito el síndrome Inflamatorio de reactivación inmunológica (IRIS) en pacientes con VIH y UB a las 8 semanas del tratamiento antirretroviral .

Una nueva clasificación del 2006 es lesiones precoces de menos de 5 cm. de diametro (nódulos, placas y úlceras) lesiones avanzadas de mas de 5 cm. placas, edemas, ulceraciones y formas difusas osteomielitis y coinfección HIV.

## **Diagnóstico**

Clínicamente sobre todo en las zonas endémicas las características de la ulceración, su rápida evolución necrótica precedida de un nódulo indoloro, hacen fácil el diagnóstico. Pero la existencia de otras ulceraciones tropicales pueden dar lugar a dudas.

Para ello es necesario el examen bacteriológico buscando el MU en frotis con el método de Zihel-Neelsen que no siempre es fácil. Los cultivos son difíciles y son necesarias técnicas especiales y tardan de 6 a 8 meses con una sensibilidad del 20 al 60% por lo tanto es necesario un test inmunológico rápido y barato sobre el terreno para un diagnóstico precoz. El PCR puede ser en estos casos la prueba más segura pero en los países endémicos es una técnica cara y no habitual aunque tiene una sensibilidad de 74% y el inconveniente de la lejanía de los laboratorios.

### **Diagnostico Diferencial**

La fase inicial hay que hacerlo con Oncocercosis, Esporotricosis, Leishmaniasis, Lepra, Actinomicosis y Amebiasis y en el periodo ulcerativo diferenciar de Ulcera fagedémica tropical, Pioderma gangrenoso, Escrofulodermia, Sarcoma de Kaposi y Noma.

### **Tratamiento**

En Africa han sido muy partidarios de tratamientos tradicionales por la creencia del origen sobrenatural de la enfermedad o una maldición mediante plantas, practicas religiosas, sacrificio de animales exorcismo y brujerías.

El tratamiento más eficaz es el quirúrgico y en la fase inicial del nódulo indoloro su exéresis es definitiva y evita la progresión de la infección. Incluso cuando existen ya ulceraciones extensas el desbridamiento quirúrgico y la escisión de las zonas necróticas es necesaria y completada con la aplicación de injertos cuando la infección y el progreso de la ulceración están controladas.

Como en las otras micobacteriosis como la tuberculosis y lepra, se han utilizado medicaciones como la Rifampicina, Clofazimina con resultados poco eficaces en la fase ulcerosa e igualmente se ha utilizado Estreptomina, Etambutol y Clotrimoxazol, etc.

La medicación mas eficaz es la asociación de Rifampicina 10 mg/kg. y Estreptomina 15 mg/kg. durante 8 semanas, atribuyéndose la poca eficacia de la terapéutica a los fallos de difusión de la

medicación en los tejidos infectados, la trombosis de los vasos dérmicos y la necrosis isquémica, por lo que se ha experimentado la asociación Rifampicina con Heparinoterapia por Kanga y otros en Costa de Marfil para producir trombolisis y evitar la isquemia.

Experimentalmente Grosset y Carbonelle han inoculado en ratones consanguíneos (Balb C) con 50.000 bacilos produciendo la infección y divididos en tres grupos tratados con claritromicina, otro con amikacina y otro grupo con la asociación de ambos, los mejores resultados se consiguieron en ratones infectados tratados con la asociación amikacina-claritromicina que podía ser el tratamiento de elección en la UB. Portaels y colaboradores en 1998 también han experimentando in Vitro la Claritromicina con buenos resultados y la consideran prometedora combinada con otras drogas como la rifampicina y ethambutol, como preventiva de la diseminaciones hematógica de las infecciones bacterianas secundarias y las osteomielitis.

También se ha recomendado el oxígeno hiperbárico, tratamiento de difícil aplicación por su elevado coste y el creciente aumento de esta infección.

Pluschke y Jhonson estudian producir anticuerpos policlonales dirigidos contra la Micolactona y Schülte observa que después de varias semanas de tratamiento con Rifampicina-Estreptomina se produce fagocitosis del MU con numerosas micobacterias en los macrófagos incluso en forma de globos. En cuanto a la profilaxis el BCG parece según los ensayos realizados en Uganda tener un significativo efecto protector, opinando Jhonson que una segunda dosis de BCG reforzaría la prevención .

### **Analogías y diferencias entre Úlcera de Buruli y lepra**

La mención frecuente de ambas enfermedades, el ser patrocinadas ambas por la OMS, su coincidencia geográfica y la definición poco acertada de alguna ONG de que “la Úlcera de Buruli es la Lepra del siglo XXI” que ciertamente no ayuda a desterrar el estigma , nos ha conducido a aclarar sus diferencias y analogías.

Este estudio comparativo de ambas micobacteriosis demuestra que hay analogías en algunos aspectos por pertenecer a la misma familia y género con coincidencias en morfología y tinción bacteriana, así como por afectar a grupos con deficiente calidad de vida y misma ubicación geográfica.

Pero hay también profundas diferencias en Incubación, clínica, histopatología, e inmunología, así como en la terapéutica.

### Analogías y diferencias entre Úlcera de Buruli y lepra

<b>Úlcera de Buruli</b>	<b>Lepra</b>
Mycobacterium ulcerans	Mycobacterium leprae
Micobacteria. Atípica	Micobacteria
MacCallum 1948	Hansen 1873
Cultivable	No se cultiva
Exotoxina	No toxina
Extracelular	Endomacrofágico
Incubación 6-12 semanas	2 -10 Y 20 años
Emisión: piel piel	Emisión: mucosa nasal-oral,
Entrada piel	Entrada piel y mucosas altas
Localización piel, subcutáneo, hueso periféricos, vísceras, ojo,	Mucosas, piel, nervios hueso, articulaciones, testículo
Zonas tropicales y subtropicales: y subtropicales:	Zonas tropicales ratón, ratón desnudo
Armadillo	Armadillo, Primates
Terapéutica: Cirugía rifampicina, ofloxacino,	Sulfonas, clofazimina, minociclina, claritromicina
BCG: Discreta protección	BCG: Protección desigual
Malas condiciones Socio-Económicas Económicas	Malas condiciones Socio-

## Comentarios

La UB constituye la micobacteriosis patógena más frecuente después de la tuberculosis y la lepra y en la última década su considerable aumento la ha convertido sobre todo en África Occidental en un importante problema de salud pública.

Esto motivó que en julio de 1998 tuviera lugar en Yamaussoukro (Costa de Marfil) la primera Conferencia Internacional sobre la Úlcera de Buruli, con amplia participación de países africanos y pidiendo ayuda a la comunidad internacional para la lucha contra la UB .

Este interés de la OMS se ha visto reflejada en la III Conferencia Internacional para la eliminación de la lepra celebrada en Abidjan (Costa de Marfil) en Noviembre de 1999, para formar una gran alianza mundial con el ILEP, Banco Mundial, Laboratorio Novartis, Sasakawa y Nippon Foundation para la eliminación de la lepra en el año 2005 ayudando a los doce países más endémicos que reúnen el 90% de los casos del mundo que puede ser el empujón final para conseguir un mundo sin lepra.

También en esta importante conferencia en la que tuvimos ocasión de participar, la OMS incluyó a la UB en su programa y ha tomado la iniciativa de control e investigación sobre esta micobacteriosis ante su dramático aumento en los últimos años siendo además Costa de Marfil uno de los países afectados.

Tuvimos ocasión de visitar el Instituto Raoul Follereau de Adzopé situado a 130 km. de Abidjan donde la Fundación Follereau realiza desde 1940 una magnífica labor en el diagnóstico y tratamiento de la lepra junto a otras dos Instituciones de la Fundación, como son el Centro de Manikró y las Villas Marchou.

Nos acompañó el Dr. Bobin secretario de la Asociación de Leprolólogos de Lengua francesa a este gran centro para asistencia y formación con un importante laboratorio de investigación en lepra experimental, donde trabajan los prestigiosos microbiólogos Profesores Grosset y Carbonelle. El Hospital asiste a 130 enfermos de lepra y posee un importante Servicio de Rehabilitación y de Prótesis y sobre todo de Cirugía que dirige el Dr. Assé junto a otros cinco cirujanos. (figuras 12,13 y 14)

Este centro trata también los afectados por UB y pudimos observar

unos cuarenta casos, la mayoría niños y adolescentes que reciben asistencia y tratamiento quirúrgico en este hospital que funciona como centro de referencia quirúrgico de la zona, existiendo otros como el ya citado de Pobé en Benin, el Hospital de Aynos en Camerun y el centro de Treichville en Costa de Marfil.

El aumento de esta micobacteriosis ha implicado a la OMS a un gran interés y a continuar realizando reuniones anuales la mayoría en Ginebra y algún país africano, como el 2008 en Cotonou en Benin .

## **Conclusiones**

En resumen la Úlcera de Buruli es una micobacteriosis medioambiental, hidrotelúrica y evidentemente emergente, por su crecimiento en los últimos años y su coincidencia en su ubicación geográfica con otras micobacteriosis como lepra y tuberculosis y otras importantes enfermedades tropicales como paludismo, tripanosomiasis, oncocercosis, sida y el agravante de su coincidencia con las áreas de pobreza y subdesarrollo, junto a su gravedad por las discapacidades que produce y la posibilidad de aparecer en países no endémicos.

Por ello la OMS planea intensificar la investigación sobre la toxina, el desarrollo de una vacuna y de medicaciones más eficaces, junto al estudio epidemiológico de las fuentes de infección, formas de transmisión y educación sanitaria para alcanzar un diagnóstico precoz que detecte los enfermos que actualmente son diagnosticados tardíamente y con secuelas importantes, reforzando los sistemas de vigilancia, potenciar y aumentar los centros de referencia quirúrgicos , colaborando con los programas de lucha contra la lepra y la tuberculosis y ésta será la única forma de ganar la batalla contra esta enfermedad, la Úlcera de Buruli.

## **Bibliografía**

- Aguiar J, Stenou C. Buruli ulcer in rural areas of Benin management of 635 cases. *Med Trop Mars* 1997; 57 (1): 83 - 98.
- Asiedu K, Etuaful S. Socioeconomic implications of Buruli ulcer in Ghana a three year review. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 1015-1022.
- Clancey JK, Dodge OG, Lunn HF, Oduori ML. Mycobacterial skin ulcers in Uganda. *Lancet* 1961; ii: 951-54.

- Comte E, Osteomielitis por M.Ulcerans. Bull. ALLF, 2009,24,88-92
- Chauty Anick. Papel antibioticos en la U. Buruli en el centro de Pobe (Benin). Bull.ALLF 2004,15,37-38
- Exner K, Lemperle G. Buruli-Ulkus Nekrotisierende Infektion an der Hand eines Plastischen Chirurgen. Handchir Mikrochir Plast Chir 1987; 19: 230-32.
  - George KM, Barker LP, Welty DM, Small PL. Partial purification and characterization of biological effects of lipid toxin produced by M. ulcerans. Infect Immun 1998; 66 (2): 587-93.
  - Grosset J, Ensayo clinico Ulcera Buruli asociación Rifampicina-Estreptomicina. Bull. ALLF 2004, 14,37-38
  - Johnson Rc, Douti KM, Sopoh G, Barougi Y, Dossou A, Malda V, Diez G, Asiedu K, Evaluacion Lucha U. Buruli en Benin. Bull. ALLF 2009,24,65-81
  - Lagarrigue V, Portaels F, Abalos F, Meyers WM, Aguiar J. Ulcera de Buruli. Atención a las lesiones óseas. Le Bulletin de ALLF 2000; n° 6: 33-34.
  - MacCallum P, Tolhurst JC, Buckle G, Sissons HA. A new mycobacterial infection in man. J Pathol Bacteriol 1948; 60: 92-122.
  - Marsollier L, Eyangoh S, Reunion Grupo OMS-Ulcera Buruli, Bull. ALLF, 2004, Marzo, 36-38
- Meyers WM, Shelly WM, Connor DH, Meyers EK. Human Mycobacterium ulcerans infections developing at sites of trauma to skin. Am J Trop Med Hyg 1974; 23: 919-23.
- Nzi KP, N'Dri K, Aka BR, Viabate AS, Ovattara DN, Djedje AT. Aspectos radiográficos osteo-articulares en la úlcera de Buruli. J Bull 50c Pathol Exot 1998; 91: 229-231.
- Palomino JC, Obiang AM, Realini L, Meyers W, Portaels E. Efecto del oxígeno en el crecimiento del M. ulcerans en el sistema BACTEC. J Clin Microbid 1998; 36: 3420-3422.
- Palomino JC, Portaels F. Effects of decontamination methods and culture conditions on viability of Mycobacterium ulcerans in the

BACTEC system. J Clin Microbiol 1998; 36: 402-08.

- Portaels F, Traore H, De Rieder R, Meyers WM. In vitro susceptibility of *Mycobacterium ulcerans* to clarithromycin. Antimicrob-Agents-Chemother. 1998; 42 (8): 2070.
- Portaels F, Afectacion ósea en la Ulcera de Buruli estudio microbiológico y de factores de riesgo. Bull. ALLF, 2004,15,39-42

Semret M, Koromihis G, Maclena JD, Libman N, Ward BJ. *Mycobacterium ulcerans* infection first reported case in a traveler. Microb and Infec. Disease Mc Gill University, Montreal. Canada.

- Suuchet JL, Dega H, Marsollier L, Carbonelle B, Grosset J. Ulcera de Buruli. Un año después de la Conferencia de Yamoussoukro. ¿Una esperanza de Tratamiento Médico? Bulletin de ALLF 2000; 6: 35-36.
- Terencio de las Aguas J, Ulcera de Buruli y Lepra. Micobacteriosis Diferentes. Rev Dermatologia Int. Cosm. 2000.vol. 3,3,182-188
- 
- Teugels G, Eadyant M, De Weurdt D, Buakye D, Meyers W, Partaels F, Papel potencial de los peces en la transmision M. *Ulceraans* estudio ambiental. Microbiolology 2004, 5679-5681
- 
- Valsh D5, Meyers WM, Krieg RE, Wash GD. Transmission of *Mycobacterium ulcerans* in the nine banded armadillo. J. Top. Med. Hyg. 1999; 615634.
- Van der Graaf WT, Scherpier RW, Van der Werf TS. Buruli ulcer report from the International Congress in Yamoussoukro Ivory Cost. 1998
- Van der Werf TS, Van der Graft WT, Tapperl DW, Asiedui K, *Mycobacterium ulcerans* infection. Groningen University. Netherlands.