

Artículo original

Posible anticipación genética en familias cubanas con acné conglobataRaquel Rojas Bruzón,¹ Guillermo Martínez Valdés,² Luis Almaguer Mederos³**RESUMEN**

Antecedentes: el acné conglobata es una variante grave de acné con un origen multifactorial. La identificación de cinco familias con acné conglobata en la región oriental de Cuba aportó evidencias de la existencia de anticipación genética. Sin embargo, no se conocen su frecuencia, magnitud, ni los factores que la influyen o determinan.

Objetivo: caracterizar el fenómeno de anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata.

Pacientes y método: estudio descriptivo de tipo transversal, realizado con 37 pacientes con acné conglobata. Se incluyeron en el estudio todos los enfermos con diagnóstico clínico de acné conglobata, en quienes fue posible precisar la edad de inicio de los primeros síntomas de la enfermedad. El diagnóstico se estableció con base en criterios clínicos. A partir de los 37 pacientes enfermos incluidos en el estudio, se conformaron 26 pares progenitor-descendiente. Se recopiló información relativa a la familia a la que pertenece cada caso, al sexo y edad conceptiva del progenitor transmisor de la enfermedad y al sexo del descendiente enfermo.

Resultados: hubo diferencias significativas para la edad de inicio de la enfermedad entre las generaciones ($\chi^2 = 12.8$; $p = 0.025$). La anticipación tuvo una frecuencia de 100% y su magnitud varió entre 2 y 32 años, con media de 13.04 ± 8.85 años. Ni el sexo del progenitor transmisor de la enfermedad ($p = 0.801$), ni su edad conceptiva ($p = 0.197$), ni el sexo del descendiente ($p = 0.20$) influyeron de manera significativa en la anticipación genética.

Conclusiones: se demostró la posible ocurrencia de anticipación genética en familias cubanas afectadas por acné conglobata, y que ésta no está influida por el sexo del progenitor transmisor de la enfermedad, la edad conceptiva o el sexo del descendiente.

Palabras clave: acné conglobata, anticipación genética, edad de inicio, mutaciones dinámicas.

ABSTRACT

Background: Acne conglobata is a serious variant of acne that has a multifactorial etiology. The identification of five affected families in the eastern part of Cuba contributed evidences regarding the occurrence of genetic anticipation. However, its frequency, magnitude and modifying factors are unknown.

Objective: To characterize the genetic anticipation in Cuban families affected by acne conglobata.

Patients and method: A descriptive, cross-sectional study was carried out in a sample of 37 individuals with acne conglobata. All patients with clinical diagnosis of acne conglobata were included into the study, in which it was possible to specify the age at onset of first symptoms of the disease. Diagnosis was established based on clinical criteria. From the 37 patients included into the study, 26 pairs progenitor-descendant were conformed. It was compiled information related to family each case belongs to, sex and conceptive age of progenitor transmitter of the disease, as well as the sex of the ill descendant.

Results: There were significant differences for the age at onset among generations ($\chi^2 = 12.86$; $p = 0.025$). Anticipation had a frequency of 100%, and varied between 2 to 32 years with a mean of 13.04 ± 8.85 years. Nor the sex of the transmitting parent ($p = 0.801$), neither their conceptive age ($p = 0.197$) nor the sex of the offspring ($p = 0.20$) had a significant influence on genetic anticipation.

Conclusions: It was proved the possible occurrence of genetic anticipation in Cuban families affected by acne conglobata, and it was not affected by the sex of the transmitting parent, neither their conceptive age nor the sex of the offspring.

Key words: acne conglobata, genetic anticipation, age at onset, dynamic mutations.

¹ Especialista de segundo grado en quemados y cirugía plástica. Profesora auxiliar.

² Especialista de primer grado en quemados y cirugía plástica. Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin, Holguín, Cuba.

³ Doctor en ciencias biológicas. Investigador auxiliar. Profesor auxiliar. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias Carlos J Finlay, Universidad Médica de Holguín, Holguín, Cuba.

Correspondencia: Dr. Luis Almaguer Mederos. Universidad Médica de Holguín. Edif. 7, Apto. 17, Rpto. CP 80100, Nuevo Holguín,

Holguín, Cuba. Correo electrónico: leam@cristal.hlg.sld.cu; luisalmaguer1976@yahoo.com

Recibido: marzo, 2013.

Aceptado: mayo, 2013.

Este artículo debe citarse como: Rojas-Bruzón R, Martínez-Valdés G, Almaguer-Mederos L. Posible anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata. Dermatol Rev Mex 2013;57:313-318.

www.nietoeditores.com.mx

El acné conglobata es una variante grave de acné. El término *conglobata* significa reunido en masa o montón.¹ Las lesiones predominantes son nódulos, quistes y abscesos que confluyen y secretan un líquido purulento y maloliente. Aun cuando el acné como entidad patológica se ha investigado de manera extensa, la variante conglobata es poco caracterizada, probablemente por su baja frecuencia.

Los estudios de prevalencia refieren que el acné severo en hombres y mujeres ocurre en edades de 15 a 44 años y que predomina en individuos de sexo masculino, en una proporción de 1.6:1.² En todo el mundo se han reportado casos de acné conglobata asociados con hidradenitis supurativa con una frecuencia menor de 1%; y en regiones industrializadas, esta asociación alcanza sólo una frecuencia de 0.3%.³ Aun cuando en Cuba no se han realizado estudios epidemiológicos sistemáticos que permitan conocer las tasas de incidencia y prevalencia de esta enfermedad, la identificación de cinco familias en la región oriental permitió establecer al grupo etario de 20 a 45 años y al sexo femenino como los más afectados.⁴

El origen del acné conglobata es multifactorial y puede tener una manifestación idiopática o familiar.⁵ Significativamente se ha encontrado mayor frecuencia de casos de acné conglobata en individuos afectados por el síndrome de Klinefelter (47,XXY) o el síndrome XYY (47,XYY).⁶ Además, se reportó un caso con el síndrome de queratitis, ictiosis y sordera (MIM 148210), que manifestó acné conglobata como parte del cuadro clínico. Este síndrome es causado por mutaciones en el gen de la conexina 26 (GJB2) (13q11-q12) y en este caso en particular se encontró la mutación D50N (148G>A). Se sugirió que mutaciones en este gen podrían estar asociadas con enfermedades de las glándulas sebáceas.⁷

Se reportaron dos familias euroasiáticas en las que varios de sus integrantes, en tres generaciones sucesivas, padecían acné conglobata asociado con hidradenitis supurativa, lo que sugiere un patrón de herencia autosómico dominante en la transmisión de acné conglobata.^{5,8} En la región oriental de Cuba se detectaron cinco grandes familias con un total de 177 individuos enfermos. La elaboración de los árboles genealógicos de estas familias permitió establecer un patrón de herencia autosómico dominante en la transmisión de la enfermedad y aportó evidencias de anticipación genética.⁴ Ésta se define como la tendencia de una enfermedad hereditaria a una aparición más temprana

y a un curso más severo en generaciones sucesivas de una familia afectada por la enfermedad.⁹ Por lo general, la anticipación genética es marcador de enfermedades causadas por mutaciones dinámicas, consistentes en la expansión intergeneracional de secuencias repetitivas de ADN, y puede estar influida por el sexo y la edad conceptiva del progenitor transmisor de la enfermedad y por el sexo del descendiente.⁹

Aun cuando existen evidencias de anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata,⁴ no se conoce su frecuencia, magnitud, ni los factores que la influyen o determinan. Por esta razón, este estudio se propuso caracterizar el fenómeno de anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata.

PACIENTES Y MÉTODO

Diseño del estudio

Estudio descriptivo de tipo transversal, realizado con una muestra de 37 pacientes con acné conglobata, seleccionados a partir de 117 enfermos diagnosticados, en el periodo comprendido entre mayo de 2003 y junio de 2005, en el Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin, en Holguín, Cuba. Todos los pacientes procedieron de las provincias de Holguín y Granma.⁴ Se incluyeron en el estudio todos los enfermos con diagnóstico clínico de acné conglobata, en quienes fue posible precisar la edad de inicio de los primeros síntomas de la enfermedad.

A partir de los 37 pacientes enfermos incluidos en el estudio, se conformaron 26 pares progenitor-descendiente. Se recopiló información relativa a la familia a la que pertenecía cada caso, al sexo y edad conceptiva del progenitor transmisor de la enfermedad y al sexo del descendiente enfermo. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las personas incluidas en el estudio.

Examen clínico y reconstrucción genealógica

El diagnóstico clínico de acné conglobata se realizó con la identificación de formaciones nodulares severas, celulitis desecante del cuero cabelludo, hidroadenitis supurativa y fístula pilonidal.¹⁰ La edad de inicio de la enfermedad se definió como el momento a partir del cual el individuo comenzó a manifestar síntomas característicos de acné conglobata y que representaron un cambio permanente en su estado de salud; esta información se obtuvo a través de un interrogatorio al individuo enfermo o a sus familiares.

Se elaboraron los árboles genealógicos correspondientes a cada una de las familias identificadas a partir del diagnóstico clínico de acné conglobata en los casos índice. Se obtuvo información de las relaciones de parentesco y estado clínico a través de una entrevista realizada a los casos índice y a familiares cercanos. Los árboles genealógicos resultantes se digitalizaron con el programa *Cyrillic 3.0* (*Cyrillic Software*, Reino Unido).

Anticipación genética

La frecuencia de la anticipación se definió como el número de ocasiones en que se observa anticipación con respecto al total de transmisiones estudiadas. La magnitud de la anticipación genética se definió como la diferencia en las edades de inicio de la enfermedad entre pares progenitor-descendiente o entre pares de hermanos.

Procesamiento estadístico

Se realizaron análisis de frecuencia para las variables incluidas en el estudio. Se utilizaron estadígrafos de tendencia central y de dispersión para la descripción de las variables estudiadas. Las comparaciones de medias para la edad de inicio entre las diferentes generaciones y entre las diferentes familias estudiadas se realizaron con la prueba de Kruskal-Wallis. La posible influencia del sexo del progenitor transmisor de la enfermedad y del sexo del descendiente afectado se evaluaron con la prueba U de Mann-Whitney. La posible influencia de la edad conceptiva en la anticipación se evaluó con el coeficiente de correlación de Spearman. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Statistica versión 6.0.¹¹

RESULTADOS

Edad de inicio

La edad de inicio de la enfermedad varió entre 3 y 45 años, con media de 21.6 ± 10 años. La distribución de la edad de inicio de la enfermedad en las familias incluidas en el estudio no siguió una distribución normal y fue multimodal, con modas en los 12, 14, 18, 20 y 30 años. La asimetría fue de 0.54 ± 0.38 unidades, mientras que la curtosis fue de -0.44 ± 0.75 unidades. El 57.9% correspondió a individuos con edad de inicio anterior a 21 años. No hubo diferencias significativas entre individuos de sexo masculino y femenino para la edad de inicio de la enfermedad ($U = 173.5$; $p = 0.84$). Tampoco hubo diferencias

significativas entre las familias estudiadas en cuanto a la edad de inicio de la enfermedad ($\chi^2 = 4.45$; $p = 0.35$). Los árboles genealógicos de las cinco familias estudiadas se muestran en la Figura 1.

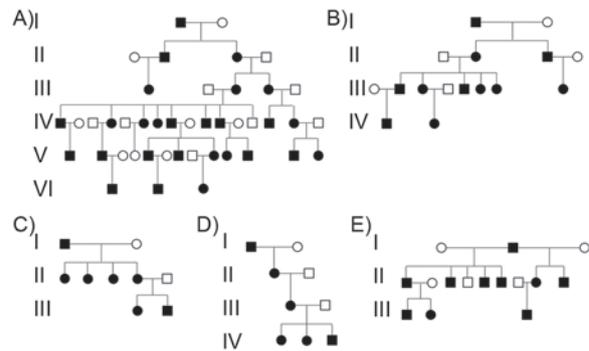


Figura 1. Árboles genealógicos correspondientes a las familias con acné conglobata incluidas en el estudio.

Anticipación genética

El análisis de la distribución de la edad de inicio de la enfermedad por generación en las cinco familias incluidas en el estudio arrojó que existe una tendencia de la edad de inicio a disminuir a medida que la enfermedad es transmitida de generación en generación. El único individuo perteneciente a la primera generación tuvo una edad de inicio de 45 años. La edad de inicio promedio de la enfermedad de la segunda a la sexta generaciones fue: 25.2 ± 8.6 , 22.9 ± 8.6 , 23.6 ± 9.2 , 15.1 ± 3.4 y 6 ± 4.2 años, respectivamente. Hubo diferencias significativas de la edad de inicio de la enfermedad entre las generaciones ($\chi^2 = 12.8$; $p = 0.025$). Figura 2

El análisis de la edad de inicio en pares progenitor-descendiente arrojó que hubo anticipación en 100% de las transmisiones. La magnitud de la anticipación varió entre 2 y 32 años, con media de 13 ± 8.8 años. De los pares progenitor-descendiente, 50% correspondió a transmisiones paternas de la enfermedad. La magnitud promedio de la anticipación genética en las transmisiones maternas fue mayor que la encontrada en transmisiones paternas; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($U = 79.5$; $p = 0.801$). Cuadro 1

En pares progenitor-descendiente no hubo correlación significativa entre la anticipación genética y la edad conceptiva ($r = 0.26$; $p = 0.197$). A medida que avanzó la edad conceptiva en transmisiones paternas, disminuyó la

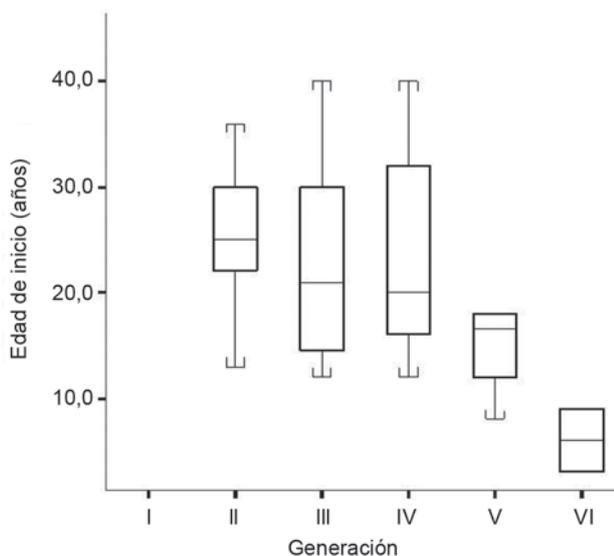


Figura 2. Distribución de la edad de inicio por generación en las cinco familias incluidas en el estudio. El número de individuos incluidos por generación es como sigue: I ($n = 1$); II ($n = 5$); III ($n = 8$); IV ($n = 19$); V ($n = 10$); VI ($n = 2$).

Cuadro 1. Anticipación genética en pares progenitor-descendiente con acné conglobata

	Total	Vía de transmisión	
		Paterna	Materna
Número de transmisiones (%)	26 (100)	13 (50)	13 (50)
Anticipación			
Límites	2-32	2-32	2-26
Media	13.04	12.46	13.62
Desviación estándar	8.85	8.67	9.34

magnitud de la anticipación genética ($r = -0.093$; $p = 0.762$). En las transmisiones maternas se obtuvo lo opuesto ($r = 0.489$; $p = 0.09$).

La magnitud de la anticipación tuvo media de 14.6 ± 8.8 años en descendientes de sexo masculino y de 10.1 ± 8.5 años en los de sexo femenino. Aun cuando la anticipación fue mayor en los descendientes de sexo masculino, no fue significativamente diferente a la encontrada en los de sexo femenino ($U = 53$; $p = 0.2$).

DISCUSIÓN

La anticipación genética como fenómeno biológico se ha confirmado en numerosas enfermedades de distinta natura-

leza. Entre éstas se incluyen las neurológicas o psiquiátricas, como la epilepsia, la distrofia miotónica,¹²⁻¹⁵ la enfermedad de Huntington y el trastorno bipolar.¹³⁻¹⁵ También se ha encontrado anticipación en formas de cáncer familiar, como el síndrome de Lynch,¹⁶ el cáncer de mama¹⁷ y el cáncer de colon no polipósico familiar;¹⁸ en enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn,¹⁹ la artritis reumatoide²⁰ y la enfermedad de Behçet;²¹ así como en la sordera hereditaria no sindrómica²² y en malignidades hematológicas familiares.²³

A partir del estudio de cinco familias cubanas afectadas por el acné conglobata se obtuvieron evidencias de la posible anticipación genética. La edad de inicio de la enfermedad tendió a disminuir a medida que la enfermedad se transmitía de generación en generación; esta tendencia fue más evidente en las generaciones recientes. Asimismo, en todos los pares progenitor-descendiente estudiados se observó anticipación genética. Nunca se había demostrado la posible anticipación genética en familias afectadas por el acné conglobata.

En varias enfermedades en que se confirmó la anticipación genética, se comprobó que ésta depende del sexo del progenitor de la enfermedad y que puede ser influida por la edad conceptiva y por el sexo del descendiente.¹⁴ En el caso de las familias cubanas con acné conglobata, no se comprobó que alguno de estos factores tuviera influencia significativa en la anticipación genética. Este resultado podría derivar de la falta de potencia estadística asociada con el reducido tamaño muestral utilizado en el estudio. En consecuencia, sería de importancia ampliar este estudio a partir de la incorporación de nuevos casos.

En varias enfermedades asociadas con la anticipación genética se esclarecieron los fundamentos moleculares de este fenómeno. En enfermedades neurodegenerativas se demostró que la anticipación se debe a la expansión intergeneracional de secuencias repetitivas de ADN, situadas en regiones codificadoras o no codificadoras de los genes implicados; el incremento intergeneracional en el número de repeticiones implica la aparición más temprana de la enfermedad a medida que se avanza en las generaciones en las familias afectadas.¹⁴ Recientemente se encontró que la anticipación genética en el cáncer de mama familiar y en la disqueratosis congénita se asocia con el acortamiento de secuencias repetitivas de TTAGGG en los telómeros de los cromosomas.^{17,24} En este caso, el acortamiento de los telómeros se debe

a mutaciones en genes que codifican componentes del complejo enzimático de la telomerasa.

Es posible que la anticipación genética observada en familias con acné conglobata se deba a alguno de los mecanismos anteriormente apuntados. En la actualidad se conoce poco acerca de las mutaciones asociadas con enfermedades de las glándulas sebáceas, probablemente por el escaso número de familias afectadas identificadas y bien caracterizadas. Quizá la enfermedad más estudiada en este sentido sea el acné inverso o hidradenitis supurativa. Está comprobado que mutaciones en los genes NCSTN, PSENEN y PSEN1 que codifican componentes del complejo de la γ -secretasa se asocian con variantes poco frecuentes de hidradenitis supurativa.²⁵ En relación con el acné conglobata, recientemente se reportó que los polimorfismos de un solo nucleótido Asp299Gly y Thr399Ile en el gen que codifica para el receptor-4 tipo toll protegen contra esta enfermedad.²⁶ En este contexto, las familias cubanas afectadas por acné conglobata representan una oportunidad para la exploración de sus fundamentos genético-moleculares y fisiopatológicos, conducentes a implantar programas de diagnóstico molecular confirmatorio y predictivo y al desarrollo de ensayos clínicos, en busca de opciones terapéuticas efectivas.

La incorporación de la información aquí presentada a los servicios de asesoramiento genético es vital para la correcta orientación a los pacientes afectados y familiares implicados. La ocurrencia de una elevada proporción de casos juveniles junto con la severidad del cuadro clínico y el reducido número de opciones diagnósticas y terapéuticas disponibles revelan la existencia de un serio problema de salud que requiere un abordaje multidisciplinario e integrador.

En conclusión, se demostró la posible anticipación genética en familias cubanas afectadas por el acné conglobata, y que ésta no es influida por el sexo del progenitor transmisor de la enfermedad, la edad conceptiva o el sexo del descendiente. Se necesitan nuevos estudios para profundizar en el conocimiento de los factores genéticos y ambientales causantes o modificadores de la anticipación genética en estas familias.

REFERENCIAS

1. Del Castillo AL, Quezada VD, De Bernard C, Rodríguez P. Acné conglobata con hidradenitis supurativa en región glútea. *Dermatología venezolana [en línea]* 2001 [citada 12 abr 2009];39. URL disponible en svdcd.org.ve/revista/2001//02/DV-2-2001-Acne.pdf.
2. Stern RS. The prevalence of acne on the basis of physical examination. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:931-935.
3. Leybiskis B, Fasseas P, Ryan KF, Roy R. Hidradenitis suppurativa and acne conglobata associated with spondyloarthropathy. *Am J Med Sci* 2001;321:195-197.
4. Valdez Martínez G, Rojas Bruzón R, Ramírez Martínez JR. Estudio clínico epidemiológico del acné conglobata en cinco familias cubanas. *Dermatología venezolana [en línea]* 2006 [citada 12 abr 2009]. URL disponible en <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEFLPVUPFKXHZIDQIO.php>.
5. Fitzsimmons JS, Fitzsimmons EM, Gilbert G. Familial hidradenitis suppurativa: evidence in favour of single gene transmission. *J Med Genet* 1984;21:281-285.
6. Wollenberg A, Wolff H, Jansen T. Acne conglobata and Klinefelter's syndrome. *Br J Dermatol* 1997;136:421-423.
7. Maintz L, Betz RC, Allam JP, Wenzel J, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome in association with follicular occlusion triad. *Eur J Dermatol* 2005;15:347-352.
8. Prasad PVS, Kaviarasan PS, Joseph JM, Madhuri S, Viswanathan P. Familial acne inversa with acne conglobata in three generations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:283-285.
9. Friedman J. Anticipation in hereditary disease: the history of a biomedical concept. *Hum Genet* 2011;130:705-714.
10. Shalita AR. Acne: clinical presentations. *Clin Dermatol* 2004;22:385-386.
11. StatSoft, Inc. 2003. STATISTICA (data analysis software system) versión 6. URL disponible en <http://www.statsoft.com>.
12. Basel-Vanagaite L, Dokal I, Tamary H, Avigdor A, et al. Expanding the clinical phenotype of autosomal dominant dyskeratosis congenita caused by TERT mutations. *Haematologica* 2008;93:943-944.
13. Cvetkovska E, Panov S. Possible genetic anticipation in families with idiopathic generalised epilepsy. *Epileptic Disord* 2011;13:150-154.
14. Pearson CE, Edamura KN, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet* 2005;6:729-742.
15. Grigoriou-Serbanescu M, Wickramaratne PJ, Hodge SE, Milea S, et al. Genetic anticipation and imprinting in bipolar I illness. *Br J Psy* 1997;170:162-166.
16. Bozzao C, Lastella P, Stella A. Anticipation in Lynch syndrome: Where we are where we go. *Current Genomics* 2011;12:451-465.
17. Martínez-Delgado B, Yanowsky K, Inglada-Pérez L, Domingo S, et al. Genetic anticipation is associated with telomere shortening in hereditary breast cancer. *PLoS Genet* 2011;7:e1002182.
18. Westphalen AA, Russell AM, Buser M, Berthod CR, et al. Evidence for genetic anticipation in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Hum Genet* 2005;116:461-465.
19. Polito II JM, Rees RC, Childs B, Mendeloff AI, et al. Preliminary evidence for genetic anticipation in Crohn's disease. *Lancet* 1996;347:798-800.
20. McDermott E, Khan MA, Deighton C. Further evidence for genetic anticipation in familial rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:475-477.
21. Gülbay B, Acıcan T, DikenOE, Önen ZP. Familial Behçet's disease of adult age: A report of 4 cases from a Behçet family. *Intern Med* 2012;51:1609-1611.

22. Falah M, Houshmand M, Mahmoudian S, Emamdjomeh H, et al. The anticipation and inheritance pattern of c.487A>G mutation in the GJB2 gene. Arch Iran Med 2012;15:49-51.
23. Tegg EM, Thomson RJ, Stankovich JM, Banks A, et al. Anticipation in familial hematologic malignancies. Blood 2011;117:1308-1310.
24. Armanios M, Chen JL, Chang YP, Brodsky RA, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:15960-15964.
25. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou N, et al. Mutations in the γ -secretase genes NCSTN, PSEEN and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). J Invest Dermatol 2012;132:2459-2461.
26. Grech I, Giatrakou S, Damoraki G, Pistiki G, et al. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptor-4 protect against acne conglobata. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;26:1538-1543.



LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE MICOLOGÍA MÉDICA A.C.
y la
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



Invitan a participar en el
VII Congreso Nacional de Micología Médica
Dr. Rubén López Martínez
Que se realizará en la Ciudad de Puebla, Puebla
del 17 al 19 octubre de 2013

INFORMES

ammm_ac@yahoo.com.mx
www.asociacionmexicanademicologiamedica.com.mx

COSTOS

Inscripción al congreso

Asociados al corriente de sus cuotas:
\$800.00 hasta el 30 de mayo de 2013;
\$ 1,000.00 a partir del 1 de junio de 2013

Estudiantes con comprobante escolar:
\$500.00 hasta el 30 de mayo de 2013;
\$800.00 a partir del 1 de junio de 2013

CURSOS PRECONGRESO (cupo máximo de 30 alumnos)

- Diagnóstico de micosis superficiales y subcutáneas: \$1,500.00
- Biología molecular aplicada a la Micología Médica: \$2,000.00