



Trichinellosis: Respuesta Inmune y actualización en el diagnóstico inmunoserológico

MANLAB[®]
Diagnóstico Bioquímico

 15 min.



En el siguiente artículo el Dr. Guillermo G. Nuñez, docente e investigador de la Cátedra de Inmunología, de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (UBA) nos describe el ciclo evolutivo del parásito de la trichinella, una enfermedad parasitaria transmitida por la ingesta de carne cruda o insuficientemente cocida de animales domésticos, y destaca la importancia que tiene el uso simultáneo de dos técnicas inmunoserológicas que emplean diferentes antígenos para arribar a un diagnóstico precoz de esta peligrosa enfermedad ya que permitirían aplicar una terapia antiparasitaria más eficiente. También nos detalla los resultados prometedores que se han logrado al desarrollar metodologías que permiten la detección de coproantígenos, coproanticuerpos e inmunocomplejos en materia fecal, tanto en modelos experimentales como en pacientes provenientes de brotes epidémicos y el desarrollo también de una técnica de Inmunoperoxidasa (IPO), como una alternativa para aquellos laboratorios que no cuentan con microscopio de fluorescencia y personal entrenado para tal fin (aunque no disponible en el mercado).



Dr. Guillermo G. Nuñez

Bioquímico. Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Docente Autorizado e

Investigador de la Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica-UBA.

Bioquímico de Planta MANLAB, Área Inmunoserología y Autoinmunidad.



E-mail:
guillermo.nunez@genesis-manlab.com.ar



Introducción

La trichinellosis es una infección parasitaria ampliamente distribuida en el mundo producida por nematodos del género *Trichinella* y cuya enfermedad en el hombre se caracteriza por un síndrome febril, mialgias, eosinofilia elevada, edema periorbital, síndrome oculopalpebral, edema facial y ocasionalmente diarrea. Esta enfermedad es una zoonosis parasitaria transmitida por alimentos, específicamente por carne de animales domésticos. En Argentina, se produce principalmente por el consumo de carne de cerdo o jabalí cruda o insuficientemente cocida y sin el adecuado control sanitario o no tratada por métodos que podrían prevenir la transmisión del parásito (cocción, congelación, irradiación). Diferentes especies de *Trichinella* están comprometidas en la enfermedad en el mundo, pero en la Argentina, la especie encontrada hasta el momento es *Trichinella spiralis* (Venturiello y col., 2007).

Ciclo evolutivo del parásito

El hombre consume la larva infec-

tiva encapsulada en el músculo del animal infectado. Estas larvas infectivas o musculares (LM) son liberadas en el estómago por acción de las enzimas digestivas y transportadas al intestino delgado en donde penetran en las vellosidades. Allí, estas larvas se transforman en vermes adultos (VA) machos y hembras, los cuales copulan y al cabo del cuarto o quinto día post-ingesta la hembra comienza a eliminar pequeñas larvas vivas (larvas recién nacidas, LRN), que por vía circulatoria sanguínea y linfática llegan a los músculos estriados en donde crecen y se desarrollan para dar lugar a la LM encapsulada en la denominada célula nodriza. Este ciclo se completa luego de los 20 días post-infección. Las LM encapsuladas pueden así vivir durante años, habiéndose observado en algunos casos, la calcificación de la cápsula y la muerte de la larva (Villella, 1970). El ciclo de vida se esquematiza en la Figura 1.

Respuesta inmune

Dado que el ciclo de vida del parásito posee tres fases (intestinal, sistémica y muscular), se evidenciarán distintos fenómenos inmunológicos en las tres fases, a saber:

Fase intestinal:

La respuesta inmune montada contra *T. spiralis* es una combinación de respuestas dirigidas contra los diferentes estadios del parásito los cuales son antigénicamente diferentes (Philipp y col., 1981). Numerosos cambios celulares tienen lugar en el intestino produciéndose un aumento

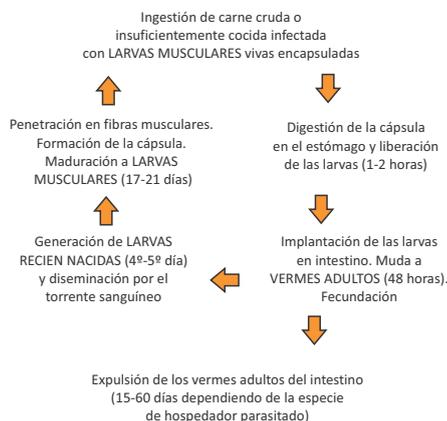
significativo en el número de células caliciformes, mastocitos y eosinófilos, junto con una alteración y pérdida de células epiteliales y alteraciones morfológicas de las vellosidades intestinales (Weatherly, 1983). Los cambios celulares, junto con el desarrollo de inmunidad, son dependientes de linfocitos T (Perrudet-Bandoux y col., 1980). Dentro de las modificaciones que sufre la mucosa intestinal durante la infección, se describe también una variación en el número de células de Paneth (Kamal y col., 2001). Estas células secretoras se encuentran en la base de las criptas de Lieberkühn y se caracterizan por poseer gránulos con alto contenido de lisozima, criptidinas, IgG e IgA. Debido a estas características se les ha otorgado a estas células un efecto antibacteriano aunque su rol en las parasitosis es aún desconocido.

Numerosos estudios se han llevado a cabo para dilucidar cuáles son los eventos inmunoregulatorios que conducen al rechazo del verme del intestino. Durante las primeras horas de la infección se produce una respuesta con citoquinas de tipo Th0 y Th1 tanto en ratas (Ramaswamy y col., 1996) como en ratones (Ishikawa y col., 1998), sin embargo, poco tiempo después comienza a predominar una respuesta de tipo Th2, la cual es esencial para dar fin a la fase intestinal de la infección. Tanto la IL-4 como la IL-13 son suficientes para facilitar el desarrollo de una respuesta inmune de tipo protectora (Urban y col., 2000). No está aún claro cómo las células Th2 promueven el rechazo de los vermes de la mucosa intestinal aunque las citoquinas y otros mediadores solubles liberados por los mastocitos podrían ser los responsables. Lawrence y col. (2000) demostraron que el óxido nítrico participa en el mecanismo de inflamación del epitelio intestinal,

observándose cambios en las poblaciones celulares incluyendo la mastocitosis e hiperplasia críptica. Sin embargo se ha descrito que cuando se trabaja con ratones knock out para la iNOS la expulsión de los vermes de la mucosa se produce en forma normal.



FIGURA 1: Ciclo biológico de *Trichinella spiralis*



Además de los cambios celulares a nivel del epitelio intestinal existe un aumento en la síntesis de IgA e IgE en fluido intestinal. Se postula a la IgA como una inmunoglobulina fundamental en la fase intestinal de la parasitosis ya que actuaría disminuyendo la fecundidad de los VA hembra y a la IgE como inmunoglobulina responsable del rechazo de los VA (Bell, 1998).

A pesar de que se desencadena una respuesta inmune celular y humoral, proceso multifactorial que incluye varios isotipos de anticuerpos, factores del complemento y mediadores solubles, la

respuesta no es totalmente efectiva debido a la rápida evolución de los estadios parasitarios y a su reclusión final en músculo esquelético, evadiendo de esta manera la respuesta inmune efectora (Venturiello y col., 2007).

Fase sistémica:

Se ha demostrado que durante la primoinfección por *T. spiralis* se produce una modificación en la proporción de diferentes poblaciones celulares del hospedador y se sintetizan secuencialmente anticuerpos específicos para los tres estadios del parásito (Ogilvie y De Savigny, 1982). Las características inmunológicas más importantes de la infección son el aumento de los niveles séricos de inmunoglobulinas, particularmente de IgE, y la eosinofilia, siendo estos dos últimos parámetros consecuencia de la polarización y mantenimiento de la respuesta inmune hacia el fenotipo Th2.

Se sabe que sueros obtenidos luego de pocas semanas de infección presentan anticuerpos dirigidos contra la cutícula de la LRN. Estos anticuerpos son capaces de opsonizar a la larva activando células efectoras que dan muerte a la misma mediante el mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA) mediante la secreción, por parte de células efectoras (e.g. eosinófilos) de proteínas tóxicas y radicales libres del oxígeno (Gansmüller y col., 1987). Trabajos recientes han demostrado también al pulmón como un sitio de retención y muerte parasitaria (Gentilini y col., 2011).

Fase muscular:

Durante la fase muscular de la

DIAGNOS MED S.R.L.



Conesa 859 (C1426AQR) CABA
Tel. 011 4552-2929 (Rot.) - Fax 011 4551-5296
info@diagnosmed.com - www.diagnosmed.com

**25 (OH) Vitamina D total
automatizable en instrumentos de
química clínica (Diazyme www.diazyme.com)**

www.diasource-diagnostics.com



- 1,25(OH) 2 Vitamina D, RIA CT
- 25 (OH) Vitamina D total (D2 + D3) elisa y
proximamente ria fase sólida
- 25 (OH) Vitamina D3 ria fase sólida

full spectrum cell analysis
eBioscience Immunoassays
www.ebioscience.com

We have your solution...
Bead-Based Multiplexing

- FlowCytomix™ Multiple Analyte Detection System Comprehensive, Validated ELISA
- Platinum ELISA Kits
- Instant ELISA® Kits
- High Sensitivity ELISA Kits Coat-It-Yourself ELISA Products
- Ready-SET-Go!® ELISA Sets
- Ready-SET-Go!® ELISPOT
- ELISA Antibodies & Recombinants
- Cytokine elisa kits Th 17 Cell products.



www.diazyme.com



www.elisa.co.uk



www.molecularmd.com



www.biovision.com



www.insitus.com



www.alpco.com



www.salimetrics.com



www.quidel.com



www.rsrlltd.com



www.bendermedsystems.com



www.raybiotech.com

parasitosis humana se producen cambios fenotípicos en la población de linfocitos T. Las células mononucleares de sangre periférica secretan citoquinas de tipo Th2 e IFN cuando éstas son estimuladas con un extracto crudo de LM. Los linfocitos presentes en esta población celular son predominantemente CD8+, produciéndose además un descenso concomitante del recuento de linfocitos T CD4+ (Gomez Morales y col., 2002).

Antígenos parasitarios

Los anticuerpos sintetizados durante las diferentes fases de la infección por *T. spiralis* están dirigidos contra dos grupos diferentes de proteínas obtenidas de homogenatos larvales (Takahashi, 1997). Un grupo de antígenos que contienen fosforilcolina (FC) induce una respuesta durante la fase intestinal tardía, aproximadamente dos semanas p.i. mientras que el segundo grupo de antígenos induce una respuesta cuatro o cinco semanas p.i., cuando las LM ya se encuentran en músculo esquelético. Este último grupo de antígenos ha sido denominado TSL-1 (Appleton y col., 1991), siendo los anticuerpos anti-TSL-1 relevantes para el serodiagnóstico (Denkers y col., 1991). Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que los antígenos TSL-1 se encuentran presentes en la cutícula de la LM, en los gránulos de los esticocitos así como también en los productos de excreción-secreción del parásito (PES). El rol de estos antígenos en el parasitismo por *T. spiralis* aún no ha sido totalmente dilucidado.

Los antígenos TSL-1 comparten un epítipo glucídico al cual se le atribuye su inmunodominancia (Denkers y col., 1991). Este epítipo se encuentra formado por una familia de estructuras tri- y tetraanténarias N- unidas con residuos subterminales de N-acetil galactosamina (GalNAc) que se encuentra unida por uniones tipo a N-acetilglucosamina (GlcNAc) (Reason y col., 1994). Todas las antenas poseen un residuo terminal de 3,6-dideoxi-D-arabinohexosa, denominada tivelosa (Wisniewski y col., 1993). Contrariamente a los antígenos que poseen tivelosa, los antígenos que poseen FC en su estructura no se encuentran en los PES sino en las estructuras internas del parásito.

Diagnóstico

El diagnóstico de casos aislados de trichinellosis humana resulta difícil dado que las manifestaciones clínicas son comunes a otras enfermedades (intoxicación alimentaria, gripe, reumatismo, dermatomiositis, etc.).

En trichinellosis podemos hablar de tres tipos de diagnóstico, a saber:

-Diagnóstico de sospecha: dado por el contexto epidemiológico, clínico y los datos de laboratorio como la leucocitosis (15.000-50.000/mm³), la hipereosinofilia (mayor a 500 eosinófilos/mm³), la hipergammaglobulinemia y la elevación de enzimas musculares como la creatinofosfoquinasa, la lactato dehidrogenasa y la aldolasa (Murrell y Bruschi, 1994).

-Diagnóstico confirmatorio: se basa en la detección de anticuerpos séricos dirigidos contra el estadio parasitario de LM. Los métodos actualmente empleados son la inmunofluorescencia indirecta (IFI), el ELISA y la inmunoelectrotransferencia (IET) (Nuñez y col., 2000; Costantino y col., 2001).

-Diagnóstico de certeza: basado en la detección de las LM en músculo mediante biopsia y técnicas histoquímicas. Cabe destacar que esta metodología posee baja sensibilidad (Murrell y Bruschi, 1994).

Los métodos inmunoserológicos antiguamente empleados incluían a la Hemaglutinación Indirecta (HAI), la Floculación de la Bentonita (FB) y la Contraelectroforesis (CIEF). Estas reacciones utilizaban como antígeno parasitario un homogenato total de la LM (único estadio adecuado para realizar el diagnóstico de esta parasitosis). Estos métodos poseían una sensibilidad epidemiológica y analítica limitadas dado que se trata de reacciones de interacción secundaria, donde el nivel de anticuerpos circulantes requeridos para que dichas reacciones sean positivas debe ser elevado. Por otra parte, al emplearse extractos crudos de la LM, la especificidad tendía a ser baja debido a fenómenos de inmunoreactividad cruzada con otros agentes infecciosos.

En la actualidad, las reacciones empleadas para la detección de la parasitosis son la Inmunofluorescencia

Indirecta (IFI), que emplea como antígenos cortes de crióstato de LM, el ELISA y la Inmunoelectrotransferencia (IETB). Estas dos últimas metodologías emplean como antígeno los denominados Productos de Excreción-Secreción de la LM (PES), que son obtenidos mediante cultivos in vitro del parásito. Al ser los PES una preparación antigénica de mayor pureza, la especificidad de estas técnicas resulta ser mayor. Asimismo, la sensibilidad de estas técnicas es superior ya que se trata de reacciones inmunológicas de interacción primaria, donde, el empleo de sistemas de alta afinidad como el sistema avidina-biotina empleado en la IET logra incrementar aún más la sensibilidad analítica de la técnica (Nuñez y col., 2000).

Dado que cuando el paciente acude a la consulta médica y hay sospecha clínica de trichinellosis (presencia de mialgias, eosinofilia, elevación de enzimas musculares) ya han transcurrido al menos 20 días post-infección, a diferencia de otras enfermedades infecciosas, no resulta imprescindible la detección de IgM específica ya que al momento, el switch de inmunoglobulinas ya ha tenido lugar y encontraremos en el suero altos niveles de IgG específica. En aquellos casos en donde haya una fuerte sospecha clínica y epidemiológica (e.g. ingesta de derivados de cerdo) y los anticuerpos aún no sean detectables se recomienda la toma de una segunda muestra a los 15 días a los efectos de evaluar una posible seroconversión. En la TABLA 1 se indican los valores de desempeño de las técnicas actualmente empleadas. Cabe destacar, finalmente, que se ha demostrado que el uso simultáneo de dos técnicas inmunoserológicas que empleen diferentes antígenos, permite arribar a un diagnóstico más precoz, permitiendo así el establecimiento de una terapia antiparasitaria más eficiente, que si bien no logrará erradicar las larvas que ya se encuentren en músculo estriado, tenderá a reducir la carga parasitaria de los vermes a nivel intestinal.

En un intento por arribar a un diagnóstico temprano de la parasitosis (esto es, antes de que las LM alcancen el músculo estriado, donde los antiparasitarios no tienen efecto) se ha intentado desarrollar técnicas para la detección de antígenos circulantes por diversas metodologías (ELISA, DELFIA, etc), sin embargo, las



La vida es más fácil cuando tenemos en quién confiar.

A la hora de prevenir, detectar y monitorear enfermedades se requieren resultados en los que se pueda confiar y... "rápidamente".

Roche pone a su disposición la más amplia gama de productos y servicios. Los innovadores productos de la línea Cobas lo ayudarán en el diagnóstico y el seguimiento ofreciéndole las mejores soluciones. Porque la vida necesita respuestas.



Productos Roche S.A.Q. e I.
División Diagnóstica
Rawson 3150 - Ricardo Rojas
Tigre - Buenos Aires

cobas[®]

Life needs answers

sensibilidades obtenidas no han sido óptimas debido principalmente a la dependencia de la respuesta de la técnica con la carga parasitaria, la formación de inmunocomplejos, etc. Prometedores resultados fueron obtenidos sin embargo, al desarrollar metodologías que permitan la detección de coproantígenos, coproanticuerpos e inmunocomplejos en materia fecal, tanto en modelos experimentales como en pacientes provenientes de brotes epidémicos (Nuñez y col., 2003; Nuñez y col., 2006). Finalmente, se ha desarrollado también (aunque no disponible en el mercado) una técnica de Inmunoperoxidasa (IPO), como una alternativa para aquellos laboratorios que no cuentan con microscopio de fluorescencia y personal entrenado para tal fin (Ben y col., 1997). Cabe destacar, que la IFI no es un método comercial y que solo se practica en centros de referencia especializados que cuentan con bioterios y la cepa parasitaria para la preparación de las improntas.



TABLA 1: Performance de los métodos inmunoserológicos más empleados para la detección de trichinellosis

	ELISA	IFI	IET
Sensibilidad (%)	96.0	96.3	93.5
Especificidad (%)	99.0	96.0	100
Índice Youden	0.950	0.893	0.935

Bibliografía

- Appleton J.A., Bell R.G., Homan W., van Knapen F. (1991). Consensus on Trichinella spiralis antigens and antibodies. Parasitology Today 7:190.
- Bell R.G. (1998). The generation and expression of immunity to Trichinella spiralis in laboratory rodents. Advances in Parasitology 41:149.
- Ben G.J.M., Malmassari S.L., Nuñez, G.G., Costantino S.N., Venturiello S.M. (1997). Evaluation of an enzymatic immunohistochemical technique in outbreaks of human trichinellosis. Journal of Helminthology 71(4), 299.
- Costantino S.N., Malmassari, S.L., Dalla Fontana,

M.L., Diamante, M.A., Venturiello, S.M. (2001). Diagnosis of human trichinellosis. Pitfalls in the use of a unique immunoserological technique. Parasite(8):2:S144.

- Denkers E.Y., Hayes C.E., Wassom D.L. (1991). Trichinella spiralis: Influence of an immunodominant, carbohydrate-associated determinant on the host antibody response repertoire. Experimental Parasitology 72:403.
- Gansmüller A., Antenuis A., Venturiello S.M., Bruschi F., Binaghi R.A. (1987). Antibody-dependent in vivo cytotoxicity of newborn Trichinella spiralis: nature of the cells involved. Parasite Immunology 9:281.
- Gentilini M.V., Nuñez G.G., Roux M.E., Venturiello, S.M. Trichinella spiralis infection rapidly induces lung inflammatory response. The lung as the site of helminthocytotoxic activity. Immunobiology 2011. En prensa.
- Gomez Morales M.A., Mele R., Sanchez M., Sachinni D., De Giacomo M., Pozio E. (2002). Increased CD8+ T-cell expression and a type Th2 cytokine pattern during the muscular phase of Trichinella infection in humans. Infection and Immunity 70:233.
- Ishikawa N. Goyal P.K., Mahida Y.R., Li K.F., Wakelin D. (1998). Early cytokine response during intestinal parasitic infections. Immunology 93:257.
- Kamal M., Wakelin D., Mahida Y. (2001). Mucosal responses to infection with Trichinella spiralis in

DIAGAM

INMUNOTURBIDIMETRIA

DIAGAM

Empresa de origen belga, líder en el desarrollo de reactivos para inmunoturbidimetría, tecnología basada en el uso de oro coloidal. Apto para uso manual o automatizable.

KIT DE REACTIVOS, CALIBRADORES Y CONTROLES:

Albumina	Complemento C3	Immunoglobulina A	Microalbuminuria
Alpha1 glicoproteína ácida	Complemento C4	Immunoglobulina G	Lipoproteína (a)
Alpha1-antitripsina	CRP (Proteína C Reactiva)	Immunoglobulina M	Fibrinogeno
Alpha2-macroglobulina	CRP XL Amplio rango	Lipoproteína (a) (Lpa)	Ferritina
Antitrombina III	CRP XS Cardio NanoGold	Microalbuminuria	Proteína C reactiva
Apolipoproteína A1	Ferritina	Prealbumina	Apolipoproteína A1 y B
Apolipoproteína B	Fibrinogeno	Factor reumatoideo	Factor reumatoideo
Ceruloplasmina	Haptoglobina	Transferrina	Calibrador multiparamétrico



mice. Parasite 8:S110.

- Lawrence C.E., Paterson J.C., Wei, X.Q., Liew F.Y., Garside P., Kennedy M.W. (2000). Nitric oxide mediates intestinal pathology but not immune expulsion during *Trichinella spiralis* infection in mice. *Journal of Immunology* 164:4229.

- Murrell K.D., Bruschi F. (1994). Clinical Trichinellosis. En: *Progress in Clinical Parasitology*. Ed.: Tsieh M.D. CRC Press, New York, p. 117.

- Nuñez G.G., Costantino S.N., Venturiello S.M. (2003). Immunoparasitological parameters of the intestinal phase of trichinellosis in rats. *Parasitology*, 126:321.

- Nuñez G.G., Costantino S.N., Venturiello S.M. (2006). Detection of coproantibodies and faecal immune complexes in human trichinellosis. *Parasitology* 134(5):723.

- Nuñez G.G., Malmassari S.L., Costantino S.N., Venturiello S.M. (2000). Immunoelectrotransfer blot assay in acute and chronic human trichinellosis. *Journal of Parasitology* 86 (5): 1121.

- Ogilvie B.M., De Savigny D. (1982). Immune response to nematodes. En: *Immunology of parasitic infections*. Eds.: Cohen, Warren. p. 265.

- Perrudet-Badoux A., Boussac-Aron Y., Ruitenberg E.J., Elgersma A. (1980). Preliminary studies on the course of *Trichinella spiralis* infection in athymic, nude rats. *Journal of*

Parasitology 66:671.

- Philipp M., Taylor P.M., Parkhouse R.M., Ogilvie B.M. (1981). Immune response to stage-specific surface antigens of the parasitic nematode *Trichinella spiralis*. *Journal of Experimental Medicine* 154:210.

- Ramaswamy K., Negrao-Correa D., Bell R. (1996). Local intestinal immune responses to infections with *Trichinella spiralis*. Real-time, continuous assay of cytokines in the intestinal (afferent) and efferent thoracic duct lymph of rats. *Journal of Immunology* 156:4328.

- Reason A.J., Ellis LA, Appleton J.A., Wisniewski N, Grieve R.B., McNeil M., Wassom D.L., Morris H.R., Dell A. (1994). Novel tyvelose-containing tri- and tetraantennary N-glycans in the immunodominant antigens of the intracellular parasite *Trichinella spiralis*. *Glycobiology* 4:593.

- Takahashi Y. (1997). Antigens of *Trichinella spiralis*. *Parasitology Today* 13:104.

- Urban Jr. J.F. Urban J.F. Jr, Schopf L., Morris S.C., Orekhova T., Madden K.B., Betts C.J., Gamble H.R., Byrd C., Donaldson D., Else K., Finkelman F.D. (2000). Stat6 signaling promotes protective immunity against *Trichinella spiralis* through a mast-cell and T-cell-dependent mechanism. *Journal of Immunology* 164:2046.

- Venturiello S.M., Costantino S.N., Nuñez G.G. (2007). Alteraciones fisiopatológicas y relación inmunológica hospedador-parásito en

trichinellosis. *Revista Farmacéutica Reviews* 149(2): 35.

- Vilella J.B. (1970). Life cycle and morphology. En: *Trichinosis in Man and Animals*. Ed.: Gould S.E. Springfield, IL, p. 19.

- Weatherly N.F. (1983). Anatomical pathology. En: *Trichinella and trichinosis*. Ed.: Campbell W.C. Plenum Press. New York, p. 173.

- Wisniewski N. McNeil M., Grieve R.B., Wassom D.L. (1993). Characterization of novel fucosyl- and tyvelosyl-containing glycoconjugates from *Trichinella spiralis* muscle stage larvae. *Molecular and Biochemical Parasitology* 61:25.



Unica

Electroforesis Totalmente Automatizada



Ideal para laboratorios pequeños y medianos

Genio S

Acetato de Celulosa

- Corridas adaptables de 1 a 8 muestras
- Densitómetro incorporado
- Peine de siembra calibrado
- Tiempo y voltaje de migración regulables
- Ajuste de curvas y puntos de integración
- Informes individuales y colectivos
- Software amigable de fácil manejo
- Totalmente automático

Para electroforesis de:

Seroproteínas – Lipoproteínas

Hemoglobina – Proteínas Urinarias



G26

Gel de Agarosa

Ideal para laboratorios medianos y grandes

BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +5411 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar