

ESTUDIO DE *HANTAVIRUS SEOUL* EN UNA POBLACION HUMANA Y DE ROEDORES EN UN ASENTAMIENTO PRECARIO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

ALFREDO SEIJO¹, NOEMI PINI², SILVANA LEVIS², HECTOR COTO³, BETTINA DEODATO¹,
BEATRIZ CERNIGOI¹, DIANA de BASSADONI⁴, DELIA ENRIA²

¹Servicio de Zoonosis, Hospital FJ Muñiz, Buenos Aires; ²Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas, INEVH Dr. Julio I. Maiztegui, Pergamino; ³Fundación Mundo Sano; ⁴Centro de Salud N° 18, Buenos Aires

Resumen Se realizó un estudio seroepidemiológico transversal para determinar la circulación de *Hantavirus seoul*, de distribución mundial y asociado con fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), en una población humana (n: 106) de un asentamiento precario de la ciudad de Buenos Aires y en una población de *Rattus norvegicus*, (n: 29) capturados en el peridomicilio. Se estudiaron además 35 personas, con igual relación epidemiológica, que eran asistidas por hipertensión arterial. La seroprevalencia de anticuerpos antihantavirus en los roedores fue del 31% mientras que no se encontraron indicios serológicos de infección en los humanos.

Palabras clave: hantavirus, virus Seoul, Buenos Aires, roedores

Abstract *Hantavirus seoul in a human and rodent population from a marginal area in Buenos Aires City.*

A sero-epidemiological survey was conducted to detect evidence of the circulation of *Hantavirus seoul*. This virus of worldwide distribution is associated with hemorrhagic fever with renal syndrome. A total of 106 samples from people who live in a marginal area in Buenos Aires City and 29 *Rattus norvegicus* captured in the surroundings of their houses were tested for specific antibodies. Thirty five samples from hypertensive patients undergoing a follow up health program, living in the same neighbourhood, were also tested. The antibody prevalence in rodents was 31% while no evidence of infection was found in the human samples.

Key words: hantavirus, Seoul virus, Buenos Aires, rodents

En las Américas se conoce la circulación de hantavirus en dos complejos eco-epidemiológicos: los virus americanos que tienen sus reservorios en roedores del Nuevo Mundo de la subfamilia Sigmodontinae y que están asociados al denominado síndrome pulmonar por hantavirus (SPH)^{1, 2, 3}, y los virus eurasiáticos cuyos reservorios son roedores del Viejo Mundo (Murinae) asociados a la fiebre hemorrágica con síndrome renal fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR)⁴. Los roedores del Viejo Mundo introducidos en las Américas como *Rattus norvegicus* y *R. rattus* son reservorios del virus Seoul^{2, 4}. Este causa una forma moderada de FHSR asociada a zonas urbanas, debido al sinantropismo de su reservorio. La infección en los roedores es asintomática y persistente⁴. La seroprevalencia encontrada en ratas en distintas ciudades americanas^{5, 6, 7} no difiere de los estudios en Europa y Asia^{4, 8, 9}, por lo que se considera al virus Seoul de distribución universal. La

seroprevalencia puede superar el 50% de la población de ratas estudiadas^{8, 10}.

En Argentina a partir de la década de 1980, se realizaron las primeras comunicaciones de infección por hantavirus en *R. norvegicus* del puerto de Buenos Aires y Mar del Plata con seroprevalencias del 11%^{10, 11}, y posteriormente en roedores silvestres (*Calomys musculinus*) 23.5% (por técnica de inmunofluorescencia) y *R. norvegicus* de bioterio 22.5% (por inmunofluorescencia y neutralización)¹². En este último caso se asoció a infección inaparente en personal de laboratorio¹³. En 1999, Levis y col. comunicaron la identificación molecular del virus Seoul en tejidos de dos *R. norvegicus* de los capturados en 1983 en el puerto de Buenos Aires¹⁴.

A diferencia de Europa y Asia, en las Américas la enfermedad clínica (FHSR y variantes) ha sido reconocida en pocas oportunidades^{15, 16}, y algunos autores han asociado la infección a enfermedad hipertensiva^{16, 17}, hecho bien conocido en Eurasia, especialmente en la nefropatía epidémica². En Argentina, estudios retrospectivos demostraron que casos con diagnóstico clínico de "fiebre hemorrágica" ocurridos en localidades del área endémica para Fiebre Hemorrágica Argentina de las provincias de Buenos Aires y Santa Fe entre 1987 y 1994,

Recibido: 24-II-2003

Aceptado: 7-IV-2003

Dirección Postal: Dr. Alfredo Seijo, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina
Fax; (54-11) 4304-2386 e-mail: ceijo@intramed.net.ar

pero con diagnóstico virológico negativo para virus Junín (Arenavirus) podían atribuirse a hantavirus¹⁸. Posteriormente se demostró que esos casos eran debidos al genotipo Lechiguanas¹⁹, virus del complejo americano asociado al SPH. En otro trabajo, utilizando antígenos de genotipos euroasiáticos, se detectaron anticuerpos en personas sin historia previa de enfermedad relacionada (infecciones inaparentes)²⁰. En la ciudad de Buenos Aires existen asentamientos humanos precarios con abundancia de *R. norvegicus*, que han sido señalados como reservorios de otras enfermedades²¹. El objetivo del presente trabajo fue determinar la infección por hantavirus en un grupo humano y en roedores capturados en el peridomicilio de los mismos, en un área de la ciudad de Buenos Aires con las características señaladas.

Materiales y métodos

El estudio se realizó en mayo de 2001, en una zona de la ciudad de Buenos Aires denominada Villa 20, ubicada en el barrio de Villa Lugano. Las características de urbanización y vivienda corresponden a las denominadas "villas de emergencia": casas precarias, calles sin asfaltar, acumulación de basura, hacinamiento y sectores que periódicamente sufren inundaciones. En un área de 27 manzanas viven 28 000 personas.

a) Roedores: en un estudio previo se calculó la densidad de roedores en la zona del asentamiento mediante el índice de Hayne²²: el valor numérico de roedores/m², debe interpretarse como un valor relativo de abundancia y en áreas urbanas no representa el número real de individuos). La abundancia relativa fue de 0.46²³. El valor umbral para considerar alta infestación se estima habitualmente en 0.30²². Para la captura de roedores se utilizaron trampas Tomahawk, distribuidas en sectores previamente seleccionados por la abundancia de madrigueras, visualización de los animales y/o de sus excretas. Se colocaron 12 trampas por noche durante tres noches, incluidas tres trampas intradomiciliarias. La identificación de la especie de roedor se realizó mediante técnicas morfométricas. Los animales fueron clasificados por sexo y edad, en este último caso considerando ejemplares adultos a los de peso igual o mayor a 200 gramos.

Los animales fueron anestesiados con éter en el laboratorio donde se les practicó punción cardíaca para obtener la muestra de sangre. El suero separado por centrifugación se guardó a -20°C hasta su procesamiento

b) Humanos: se tomaron muestras de sangre al azar, correspondientes a 106 personas relacionadas por su hábitat con el área de captura de roedores. Otras 35 muestras fueron obtenidas de personas con diagnóstico de hipertensión arterial que eran objeto de seguimiento clínico en el centro de salud local, y que también habitaban en el área de captura de roedores.

Estudios serológicos: En las muestras de suero obtenidas se determinó la presencia de anticuerpos IgG anti-hantavirus mediante un enzimo-inmuno ensayo (ELISA) utilizando antígenos del virus Seoul (lisado de células Vero E6 infectadas) y de virus Sin Nombre (recombinante de la nucleocápside)²⁴. Cada suero se procesó paralelamente con antígeno control no infectado. Una dilución fue considerada positiva cuando la densidad óptica fue mayor de 0.2 luego de la sustracción de la densidad con antígeno negativo. Se consideraron positivos los sueros con título mayor o igual a 1:400.

Resultados

a) Roedores: Fueron capturados 29 roedores, todos *R. norvegicus*; relación macho/hembra 12/17 y adultos/juveniles 17/12. Una captura se realizó en una trampa colocada intradomicilio.

Se detectaron anticuerpos anti-hantavirus en 9 (31%) de los roedores con antígeno de virus Seoul; 7 (22.6%) de éstos presentaron también resultado positivo con antígeno de virus Sin Nombre. En todos los resultados positivos para ambos antígenos, las densidades ópticas fueron mayores con antígeno de Seoul (Tabla 1).

En los roedores positivos la relación macho/hembra fue de 3/6 y adultos/juveniles de 8/1.

b) Todos los sueros humanos (n: 141), incluyendo los correspondientes a las personas hipertensas, fueron negativos.

Discusión

La seroprevalencia encontrada en *R. norvegicus* confirma la circulación de virus Seoul en Buenos Aires, dado que: a) los anticuerpos se encontraron en el reservorio cosmopolita del virus Seoul, *R. norvegicus*; b) hubo roedores positivos para antígeno de Seoul y negativos para Sin Nombre; c) las lecturas de las densidades ópticas y los títulos hallados fueron mayores para Seoul.

Esta prevalencia es mayor a la detectada en estudios realizados en el puerto de Buenos Aires a comienzos de la década de 1980^{10, 25} que fue del 11%. La seroprevalencia informada en distintas ciudades del mundo es variable pero consistentemente positiva, lo cual

TABLA 1.- Título y densidades ópticas de detección de IgG por técnica de ELISA con antígenos de Hantavirus Sin Nombre y Seoul en *R. norvegicus* positivos de la Villa 20, Buenos Aires

Suero N°	Virus Seoul Título/Densidad óptica	Virus Sin Nombre Título/Densidad óptica
4220	>6400/ 3.46	1600/ 2.86
4233	400 / 0.76	<100
4234	>6400/ 4.77	>6400/ 4.11
4235	>6400/ 4.74	1600/ 2.28
4236	>6400/ 4.09	<100
4238	>6400/ 4.22	>6400/ 3.82
5458	>6400/ 2.99	400/ 0.73
5461	>6400/ 4.98	1600/ 3.14
5462	>6400/ 4.85	>6400/ 3.15

indica la amplia distribución del virus Seoul. La mayor prevalencia encontrada en ratas adultas respecto de jóvenes es similar a las de otros estudios^{8, 26, 27}. Fue mayor la positividad en ratas hembras (66%), pero también fue mayor la captura de ejemplares de ese sexo (59%).

Existe una diferencia marcada en cuanto a la expresión clínica del virus Seoul entre Eurasia y América, donde la infección humana es baja o bien no es reconocida.

La búsqueda retrospectiva de infecciones por hantavirus indicaría en la Argentina por lo menos tres situaciones: 1) cuadros de fiebre hemorrágica de carácter moderado, no diagnosticados en la fase aguda¹⁸, los cuales fueron atribuidos posteriormente al genotipo Lechiguanas¹⁹, 2) infecciones sin enfermedad reconocida, detectadas por estudios de seroprevalencia y que varían entre 0.13% a 3.8%^{18, 20}, incluido personal de laboratorio relacionado con roedores (16.6%)¹³. En ninguno de estos casos se pudo deducir el virus infectante por el estudio serológico, y 3) casos de SPH.

En EE.UU. la infección por Seoul también se relacionó con la hipertensión arterial^{16, 17}. En nuestro trabajo no hemos encontrado evidencia de infección en la población humana relacionada con los roedores, incluyendo aquellos que padecían hipertensión arterial. Esto es llamativo teniendo en cuenta que este es el primer estudio de corte transversal referido al virus Seoul en Argentina, donde se comparan dos poblaciones relacionadas: humana y roedores, relación caracterizada por: 1) alta infestación de *R. norvegicus*, 2) convivencia estrecha de las personas con los roedores, con captura y visualización de madrigueras dentro del domicilio, hecho inusual para esta especie a diferencia de *R. rattus*²⁸, y 3) una seroprevalencia importante en los roedores, donde además, distintos estudios han demostrado que los hantavirus infectan en forma persistente a *R. norvegicus*, aún en presencia de anticuerpos neutralizantes^{8, 26}.

Estos hallazgos indican la necesidad de prolongar los estudios a otras áreas similares de la ciudad, e implementar en el primer nivel de atención vigilancia clínica y de laboratorio por la posible aparición de casos, los cuales pueden confundirse con otros tipos de enfermedades¹⁵.

Agradecimientos: a la Fundación Mundo Sano por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Childs JE, Ksiazek TG, Spiropoulou CF, et al. Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the Southwestern United States. *J Infect Dis* 1994; 169: 1271-80.
- Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerging Infectious Diseases* 1997; 3: 1-11.
- Calderón G, Pini N, Bolpe J, et al. Hantavirus reservoir host associated with peridomestic habitats in Argentina. *Emerging Infectious Diseases* 1999; 6: 792-7.
- Lee HW, Dalrymple JM. Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. WHO Collaborating Center for Virus Reference and Research. Institute for Viral Diseases, Korea University, 1989; 39-48.
- Korch GW, Childs JE, Glass GE, Rossi C A, LeDuc JW. Serologic evidence of hantaviral infections within small mammal communities of Baltimore, Maryland: spatial and temporal patterns and host range. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 230-40.
- LeDuc JW, Smith GA, Johnson KM. Hantaan-like viruses from domestic rats captured in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33: 992-8.
- Yanagihara R. Hantavirus infections in the United States: epizootiology and epidemiology. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 449-57.
- Arikawa J, Ito M, Yao JS, Kariwa H, Takashima I, Hashimoto N. Epizootiological studies of hantavirus infection among urban rats in Hokkaido, Japan: evidences for the persistent infection from the sera - epizootiological surveys and antigenic characterizations of hantavirus isolates. *J Vet Med Sci* 1994; 56: 27-32.
- McKenna P, Clement J, Matthys P, Coyle PV, McCaughey C. Serological evidence of hantavirus disease in Northern Ireland. *J Med Virol* 1994; 43: 33-8.
- LeDuc JW, Smith GA, Childs JE, et al. Global survey of antibody to Hantaan - related viruses among peridomestic rodents. *Bull WHO* 1986; 64: 139-44.
- LeDuc JW, Smith GA, Pinheiro FP, Vasconcelos PFC, Rosa EST, Maiztegui J. Isolation of Hantaan - related virus from Brazilian rats and serologic evidence of its widespread distribution in South America. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 810-5.
- Weissenbacher M, Merani MS, Hodara VL, et al. Hantavirus infection in laboratory and wild rodents in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 43-6.
- Weissenbacher M, Merani MS, Hodara VL, Lee HW. Hantavirus infection among laboratory personnel and experimental rodents in Argentina. 2da Conferencia Internacional sobre el impacto de las enfermedades virales en el desarrollo de países de Latinoamérica y la región del Caribe. Organizado por International Comparative Virology Organization y Sociedad Argentina de Virología (AAM). Mar del Plata 20 al 26 de Marzo 1988, p110.
- Levis S, Rowe J, StJeor S, Enría DA. Caracterización genética de virus Seoul en *Rattus norvegicus* del puerto de Buenos Aires. VI Congreso Argentino de Virología. Buenos Aires, Agosto 29-31, 1999, p 98.
- Butler JC, Peters CJ. Hantaviruses and Hantavirus Pulmonary Syndrome. *CID* 1994; 19: 387-94.
- Glass GE, Watson AJ, LeDuc JW, Kelen GD, Quinn TC, Childs JE. Infection with a ratborne hantavirus in US residents is consistently associated with hypertensive renal disease. *J Infect Dis* 1993; 167: 614-20.
- Glass GE, Watson AJ, LeDuc JW, Childs JE. Domestic cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in the United States. *Nephron* 1994; 68: 48-51.
- Parisi MN, Enría DA, Pini NC, Sabattini MS. Detección retrospectiva de infecciones clínicas por hantavirus en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 1-13.
- Levis SC, Morzunov SP, Rowe JE et al. Genetic diversity and epidemiology of hantaviruses in Argentina. *J Infect Dis* 1998; 177: 529-38.
- Weissenbacher M, Cura E, Segura E, et al. Serological evidence of human hantavirus infection in Argentina, Bolivia and Uruguay. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 7-22.

21. Seijo A, Coto H, San Juan J, et al. Distrés respiratorio debido a hemorragia pulmonar por leptospirosis. Una modalidad clínica no habitual en Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 135-40.
22. Hayne D. Two methods for estimating population from trapping records. *Journal of Mammalogy* 1949; 30: 399-411.
23. Coto H. Estimación de la densidad poblacional de ratas sinantrópicas en la ciudad de Buenos Aires (República Argentina). Tesis de la Maestría en Control de Plagas y su Impacto Ambiental. CIPEIN, CITEFA, Universidad Nacional de San Martín 2001.
24. Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, et al. Identification of a new North American Hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 117-23.
25. Maiztegui J, Becker JL, LeDuc JW. Actividad del virus de la fiebre hemorrágica de Corea o virus hantaan en ratas del puerto de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1983; 43: 871.
26. Sugiyama K, Minaba K, Morita C, et al. Epizootiological study of hantavirus infection among *Rattus norvegicus* in Tokyo May area, Japan. *JPN J Med Sci Biol*. 1993; 46: 75-86.
27. McCaughey C, Montgomery WI, Twomey N, Addley M, O'Neill HJ, Coyle PV. Evidence of hantavirus in wild rodents in Northern Ireland. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 361-5.
28. Dennis D, Cage K, Gratz N, Poland J, Tkhomirov E. *Plague Manual*. Geneva, World Health Organization editor. 1999;105-6.

LA PORTADA

Jorge Demirjián. Profesor X, 1988

Oleo sobre tela, 142 x 162 cm. Colección del Museo Nacional de Bellas Artes, Buenos Aires

Medicina (Buenos Aires) ya reprodujo, en una de sus tapas, otra obra del mismo autor, en el Nº 5/1, del Volumen 61, 2001. En la página 534 de ese número se encuentran los datos biográficos del artista. Agregamos que en el año 2000 realizó una muestra individual de pinturas, *Demirjián 1995-2000*, en la Sala Cronopios del Centro Cultural Recoleta (Buenos Aires), y en el año 2002 la muestra individual retrospectiva *Demirjián 1964-2002*, en el Museo Nacional de Bellas Artes (Buenos Aires).