



Artículo Científico

Características clínicas y para clínicas de los pacientes con fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en Panamá (1950-1951; 2004-2017)Clinical and para clinical characteristics of patients with fever spotted by *Rickettsia rickettsii* in Panama (1950-1951; 2004-2017)

Daza T. Carlos*, Bermúdez C. Sergio**.

*Hospital Materno Infantil José Domingo De Obaldía, David, Chiriquí, Panamá. **Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Panamá y Estación Científica Coiba (Coiba AIP), Ciudad del Saber, Panamá.

Palabras claves:sospecha clínica,
diagnóstico diferencial,
rickettsiosis.**Key words:**clinical suspicion, diffe-
rential diagnosis, rickett-
siosis.**Correspondencia a:**Carlos Alberto Daza
Timaná.
carlosadazat@gmail.comSergio E. Bermúdez C.
sbermudez@gorgas.gob.pa**Declaración de conflicto
de interés:**Los autores declaran que
no existe conflicto de in-
terés relacionados con
este artículo.**Resumen**

La fiebre manchada causada por *Rickettsia rickettsii* es por mucho la enfermedad transmitida por garrapatas más importante en América Latina y una de las zoonosis más relevante del continente. En Panamá esto es notorio si se considera que los casos confirmados de la misma se han registrado en dos series: 1950-1951, donde se presentaron cinco casos, donde los dos primeros fueron resultado fatales, y de 2004-2017, donde se confirmaron 10 casos, con nueve fallecimientos. A pesar de lo anterior, la fiebre manchada causada por *R. rickettsii* es una enfermedad de baja prevalencia y está dentro de las enfermedades desatendidas. El diagnóstico oportuno de *R. rickettsii* en personas afectadas por la misma, incrementa la posibilidad de sobrevivencia del paciente; sin embargo, a pesar de su alto porcentaje de mortalidad, esta enfermedad es poco reconocida y no se cuenta con sospecha clínica. Con el objetivo de presentar sus características clínicas en Panamá, se analizan individualmente cada reportes de caso, incluyendo datos etarios, de localidad, síntomas descritos, análisis aplicados y tratamiento.

Abstract

The spotted fever caused by *Rickettsia rickettsii* is by far the most important tick-borne disease in Latin America and one of the most important zoonoses in the continent. In Panama this is notorious if it is considers that the confirmed cases have been registered in two series: 1950-1951, with five cases and two fatal; and 2004-2017, with 10 cases and nine deaths. Despite the above, spotted fever caused by *R. rickettsii* is a disease of low prevalence and is among the neglected diseases. The timely diagnosis of *R. rickettsii* in people affected by it, increases the possibility of survival of the patient; however, despite its high mortality rate, this disease is poorly recognized and there is no clinical suspicion. In order to present their clinical characteristics in Panama, each reports of case is analyzed individually, including age, location, symptoms described, applied analysis and treatment.

INTRODUCCIÓN

El género *Rickettsia spp.* incluye bacterias Gram negativas, intracelulares obligadas, que viven y son transmitidas por diferentes tipos de artrópodos: garrapatas en el caso de las fiebres manchadas, y pulgas y piojos en el caso del tifus murino y exantemático, respectivamente [1]. De las fiebres manchadas se conocen cerca de 18 especies que provocan patologías en humanos, mientras que hasta el momento solo dos agentes se reconocen para los tifus [2,3]. Dentro de las fiebres manchadas, *Rickettsia rickettsii* es considerada el agente más importante en las Américas, dado que con frecuencia provocan daños graves que pueden ser asociados con una elevada mortalidad en caso de no mantener un tratamiento oportuno [1,4,5,6].

La fiebre manchada por *R. rickettsii* fue descrita entre finales del siglo 19 y principios del 20 por Howard Ricketts en EEUU, y desde entonces se ha reportado en México (ci. 1918), Brasil (ci. 1929), Colombia (ci. 1938), Canadá (ci. 1942), Panamá (1950), Costa Rica (1975) y Argentina (1999), además de tener sospechas en casos de Honduras, Guatemala y Nicaragua [7,8]. Aunque la enfermedad es principalmente denominada como fiebre de las Montañas Rocosas, también se conoce como fiebre de Tobia (Colombia), fiebre maculosa brasileña (Brasil), entre otros nombres regionales. Debido a las diferencias eco-epidemiológicas con otros países, en este trabajo nos referiremos a esta enfermedad como fiebre manchada por

Rickettsia rickettsii (FMRR). Su amplia distribución abarca varias ecorregiones en los tres bloques continentales, producto de una variable ecología que incluye varias especies de garrapatas como vectores confirmados, además de potenciales reservorios [1,7,8].

Es ampliamente conocido que la FMRR produce signos y síntomas similares a otras enfermedades como el dengue, fiebre tifoidea, sarampión, gastroenteritis aguda, infecciones por enterovirus, meningococcemia, infección gonocócica diseminada, sífilis secundaria, leptospirosis, vasculitis por complejos inmunes, púrpura trombocitopénica autoinmune, mononucleosis infecciosa, ehrlichiosis, anaplasmosis entre otras [8,9]. No obstante, los casos de fiebre manchada por *R. rickettsii* se distinguen por los severos efectos que provoca al endotelio de los vasos sanguíneos de pequeño calibre en forma generalizada, con graves consecuencias [10]. En este sentido, el médico Burt Wolbach fue el primero que demostró su presencia y efecto en las células endoteliales [11].

La lesión endotelial afecta las funciones de esta barrera (angiogénesis, hemostasia, intercambio de solutos, tono vascular, entre otros), siendo más lesionados el pulmón y cerebro, produciendo neumonía intersticial y edema cerebral, respectivamente. Otro órgano blanco son los riñones, donde pueden producir lesión renal aguda [12,13].

La progresión de la enfermedad puede producir severa neumonitis intersticial, síndrome de distrés respiratorio agudo, miocarditis, coagulopatía intravascular diseminada, meningoencefalitis, lesión renal aguda y gangrena. La fiebre manchada por *R. rickettsii* puede ser mortal en un 20-90% de los casos [6]. Por tanto, para evitar la progresión de la enfermedad se requiere la sospecha temprana de esta entidad e inicio de una terapia empírica con doxiciclina, idealmente en los primeros cinco días de inicio de los síntomas.

A pesar de los severos cuadros que produce la FMRR, y que la misma está entre la zoonosis más ampliamente distribuida e históricamente reconocida en América, en la actualidad sigue siendo considerada una enfermedad desatendida en la mayoría de los países [1,6]. Esto hace que se conozca poco sobre sus manifestaciones clínicas y exista una baja sospecha de casos, lo que conlleva a un tratamiento inadecuado o tardío que repercute en la muerte de pacientes, especialmente en niños, personas jóvenes, ancianos o inmunocomprometidos [14].

En Panamá, la FMRR es la zoonosis transmitida por garrapatas más importante; no obstante, otras se conocen en el país la existencia de casos de tifus murino (*R. typhi*) y hasta el momento se sabe sobre la circulación de *R. amblyommatis*, *R. felis* y *R. bellii* en garrapatas y pulgas, sin que se conozca si las mismas provocan algún tipo de alteración a la salud humana [15]. Por tanto, debido a la severidad de los efectos que produce *R. rickettsii* a los pacientes, el objetivo de este trabajo es brindar más información clínica sobre esta enfermedad en el país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un trabajo retrospectivo donde se consultó artículos científicos y expedientes médicos disponibles. Para la serie de casos confirmados en 1950-1952 se utilizaron los datos publicados por de Rodaniche y Rodaniche [16], de Rodaniche [17], Calero et al. [18]. Mientras que para la serie de casos confirmados entre 2004-2018 se consultaron los trabajos publicados por Estripeaut et al. [19], Tribaldos et al. [20], De Luca et al. [21], Martínez-Caballero et al. [22]. En este último trabajo, un caso fue tratado como un problema médico-legal [23].

RESULTADOS

Primera serie de casos (1950-1952)

Caso 1: Febrero 1950; procedente de La Chorrera. Hombre de 26 años. Historia de 8 días de evolución de fiebre y vómitos, al ingreso hospitalario se encontraba alerta, febril 39°C, frecuencia cardíaca de 140 por minuto, frecuencia respiratoria de 40 por minuto, ictericia conjuntival, erupción maculo petequeal generalizada. Fallece en las primeras 24 horas de su ingreso, no recibió terapia con tetraciclinas; biometría hemática 13.75×10^3 leucocitos/mm³, polimorfo nucleares 74% y mononucleares de 24%. La confirmación se logró mediante el aislamiento por cultivo en cobayo y en *Macacus rhesus* [16]. La sospecha inicial fue hepatitis parenquimatosa, fiebre amarilla o púrpura hemorrágica.

Caso 2: Mayo 1950, procedente de La Chorrera. Hombre de 13 años, agricultor. No consta de datos clínicos salvo el fallecimiento. La confirmación diagnóstica se logró por medio de fijación de complemento [16].

Caso 3: Febrero 1951, procedente de La Chorrera. Hombre de 26 años, agricultor. No se aportan datos clínicos, si bien se hace mención del diagnóstico mediante fijación de complemento. El paciente sobrevive luego de recibir terapia con antibióticos [17].

Caso 4: Enero, 1951, procedente de la Ciudad de Panamá. Mujer de 65 años, con historia de 6 días de fiebre, rinitis, cefalea, náuseas y vómitos. En el momento del ingreso se constató un exantema maculo papular en tórax, abdomen y extremidades que progresó al tercer día a exantema petequeal en piernas. La biometría hemática 10×10^3 leucocitos/mm³, polimorfo nucleares 70% y mononucleares de 30%. Fue tratada desde el ingreso con aureomicina al cuarto día se adicionó cloranfenicol. La paciente sobrevivió. El diagnóstico se realizó mediante fijación del complemento [18]. La sospecha inicial fue tifus murino, un tipo de rickettsiosis asociada con pulgas y que previamente había sido reportada en Panamá [15].

Caso 5: Abril, 1951, procedente de la Transistmica con una ubicación cercana a una fábrica de cemento. Hombre de 28 años, con historia de 5 días de evolución de

fiebre, cefalea, mialgias generalizadas y escalofríos. Al ingreso hospitalario se encontró palidez y esplenomegalia. Durante su evolución presentó progresión de la fiebre, aparición de tos y erupción maculo hemorrágica generalizada, menos intensa en cara, palmas y plantas. La biometría hemática 7.8×10^3 leucocitos / mm^3 , polimorfos nucleares 58% y mononucleares de 35%. Al tercer día de ingreso, se inició tratamiento con aureomicina el paciente sobrevive. Diagnóstico mediante fijación del complemento [18]. La sospecha al momento de la hospitalización fue malaria y posteriormente tífus murino.

Segunda serie de casos (2004-2017)

Caso 1: Diciembre 18, 2004, procedente de Capira. Niña de 4 años, con historia de 8 días de evolución de fiebre, cefalea, malestar general, mialgias y artralgias generalizadas. Tres días antes de su ingreso presentó una erupción petequeal generalizada. Biometría hemática 7.8×10^3 leucocitos / mm^3 con 58% polimorfo nucleares (26% formas inmaduras) y 35% mononucleares, 48.000 plaquetas, Na 126 mEq/L, hipoalbuminemia 2 g/d L, AST 325 U/L, ALT 137 U/L. El día de su ingreso hospitalario presentó convulsiones que ameritó ingreso a la unidad de terapia intensiva, sin lograr el control del cuadro fallece en el día. Bajo la sospecha inicial de meningococcemia la terapia antibiótica empleada fue ceftriaxona. Se realizaron pruebas serológicas para encefalitis equina, dengue, hantavirus y calicivirus, además de cultivos bacterianos que resultaron negativos. La confirmación diagnóstica se logró por medio de PCR y secuenciación de ADN de los tejidos obtenidos durante la autopsia. También se logró el aislamiento de *R. rickettsii* de muestras de tejido cerebral cultivadas en células vero [19].

Caso 2: Octubre 2007, procedente de Pedregal, Ciudad de Panamá. Mujer de 22 años, en estado de gestación. Evaluada en un Centro de Salud por historia de fiebre, cefalea, mialgias, dolor retro ocular y tos de 1 día de evolución. Durante su evaluación se encontró una garrapata en el miembro inferior izquierdo, que fue removida. La paciente fue enviada a casa con amoxicilina. Dos días más tarde la paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos por un cuadro de distrés respiratorio, acompañada de una erupción maculo papular generalizada en tórax y extremidades. Además, presentaba una escara en el sitio donde fue removida la garrapata. La biometría hemática 12.4×10^3 leucocitos/ mm^3 , polimorfo nucleares 97% y 32×10^3 plaquetas/ mm^3 , albúmina 2.2 g/dl, bilirrubinas 8.1mg/ dl, ALT 112 U/L, LDH 1517 U/l. La paciente falleció al segundo día de hospitalización. La confirmación diagnóstica se logró por medio de PCR de los tejidos de autopsia y secuencia de ADN [20].

Caso 3: Finales de noviembre 2007, procedente de Pedregal, Ciudad de Panamá. Niña de 5 años, sobrina del caso 4. Presenta una historia de 3 días de evolución de fiebre, náusea, y dolor abdominal. En un principio se manejó en forma ambulatoria con diclofenaco. Al día siguiente vuelve a consultar por empeoramiento del dolor abdominal. A su ingreso se constató leve deshidratación

y dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Se inició tratamiento empírico con ampicilina y líquidos endovenosos. Ese mismo día desarrolló petequias en tórax, extremidades y paladar, 4 horas más tarde se torna desorientada con petequias generalizadas, cianosis, pulso débil. El examen de laboratorio mostró trombocitopenia (15.0×10^3 plaquetas / mm^3) y leucocitosis (10.4×10^3 células / mm^3) con 49% de blastos y granulaciones tóxicas en los neutrófilos. Al segundo día de hospitalización la paciente presentó convulsiones tónico-clónicas generalizadas y fallece. La confirmación diagnóstica se logró por medio PCR de tejidos de autopsia y secuencia de ADN [20].

Caso 4: Finales de noviembre 2007, procedente de Pedregal, Ciudad de Panamá. Niña de 2 años, hermana del caso 3. Presenta historia de 2 días de evolución de fiebre, exantema y disminución del estado de alerta. En el momento del ingreso se constata fallecimiento. La confirmación diagnóstica se logró por medio PCR de tejidos de autopsia y secuencia de ADN (20).

Caso 5: Año 2006, procedente de El Macano, provincia de Coclé, no se tienen datos. Comunicación del Ministerio de Salud de Panamá.

Caso 6: Año 2006, provincia de Coclé, no se tienen datos. Comunicación del Ministerio de Salud de Panamá.

Caso 7: Junio 2012, procedencia residencia barrio 24 de Diciembre de Ciudad de Panamá, con área de trabajo en el Monumento Nacional de Barro Colorado. Mujer de 28 años, con historia de 13 días de evolución de cefalea, mialgias y malestar general asociado a picaduras de garrapatas. Al 6 día de evolución se adicionó artralgias en rodillas, codos, hombros, manos y escalofríos. Durante su hospitalización presentó fiebre y erupción eritematosa nodular dolorosa, que inició en miembros inferiores y se extendió a brazos y tronco. La biometría hemática mostró leucocitos de $11.5 \times 10^3 \text{ mm}^3$, con 73.8% polimorfo nucleares, hemoglobina 14.3 g/dl y 322×10^3 plaquetas/ mm^3 . Desde el ingreso se indicó doxiciclina. La paciente sobrevive. La confirmación diagnóstica se logró por medio de la observación de seroconversión mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFI). Posterior a su recuperación, la paciente manifestó presentar secuelas como dolor muscular, articular, fatiga generalizada y disminución de la movilidad en los seis meses siguientes a su salida del hospital [21].

Caso 8: Febrero 2017, procedente del Valle provincia de Coclé. Varón de 8 años, con historia de 5 días de evolución de fiebre, cefalea, diarrea, vómito y dolor abdominal. Al tercer día de evolución presentó una erupción generalizada. La biometría hemática mostraba leucocitos de $5 \times 10^3 \text{ mm}^3$, polimorfo nucleares 93%, hemoglobina 10.3 g/dl y 40×10^3 plaquetas/ mm^3 . Se ingresa como sospecha de dengue y se manejó con antipiréticos y amoxicilina. Al día siguiente fue transferido al hospital de especialidades pediátricas por inestabilidad hemodinámica. La biometría hemática 5.8×10^3 leucocitos/ mm^3 , polimorfo nucleares

88%, hemoglobina 9.5 g/dl y 22×10^3 plaquetas/mm³. Radiografía con infiltrado alveolar. La paciente desarrolló un síndrome de distrés respiratorio y falla cardiaca, no se logró estabilizar y falleció al segundo día de su ingreso. La confirmación diagnóstica se logró por PCR de autopsia tejido hepático y secuenciación de ADN [22].

Caso 9: Marzo 2017, procedente de Ciudad de Panamá. Un varón de 15 años con historia de 8 días de evolución de fiebre, cefalea, malestar general, mialgias y dolor abdominal, consulto a centro de atención primaria donde se dio tratamiento sintomático por sospecha clínica de dengue. Dos días antes de su ingreso presentó convulsiones. A su ingreso hospitalario presentó 6.9×10^3 leucocitos/mm³, polimorfonucleares 90.4% y 42×10^3 plaquetas/mm³. Creatinina de 5.28 mg/dl, proteínas séricas totales 5.5 mg/gl, albumina 2.8 mg/dl, bilirrubina total 3.93 mg/dl, bilirrubina directa 3.3 mg/dl, aspartato aminotransferasa 219 U/l, alanina aminotransferasa 87 U/l. No se logró estabilizar al paciente y fallece 2 días de ingreso hospitalario. La confirmación diagnóstica por PCR de autopsia en tejido hepático y secuencia. En la casa de este paciente se encontraron garrapatas que fueron identificadas como *R. sanguineus s.l.* que analizadas por PCR mostraron DNA de *R. rickettsii* [22].

DISCUSIÓN

En términos generales el comportamiento epidemiológico de la FMRR en Panamá es similar a lo reportado en otros países como Estados Unidos, Brasil, Colombia o México, el cual está caracterizado por una re-emergencia luego de décadas de no confirmarse o sospecharse de casos [5,24]. Otra semejanza es que la confirmación se dio, en la mayoría de las veces, en casos fatales; es decir, sin que se tenga datos de la incidencia nacional o estadísticas sobre pacientes sospechosos que sobrevivieron a la infección. Esto fue notorio en la paciente del caso 7, ya que el diagnóstico serológico señaló una rickettsiosis severa, sin lograr confirmarse una infección por *R. rickettsii*.

Desde el punto de vista epidemiológico, un aspecto a resaltar es que la incidencia de los casos en los países arriba mencionados es altamente variable y dependiente de las características ambientales y sociales de cada región donde es considerada endémica [5,25]. En Panamá los datos confirmados de esta enfermedad se presentan principalmente en poblaciones rurales (casos 1, 2, 3, 5 de la primera serie y 1-6, 8 de la segunda serie), y en menor grado en áreas urbanas de Ciudad de Panamá (caso 4 de la primera serie y 9 de la segunda serie) o boscosas (caso 7). Esto responde a la dispersión de sus potenciales vectores, las garrapatas *Amblyomma mixtum* y *Rhipicephalus sanguineus s.l.*, las que se distribuyen alrededor de la mayoría de los poblados del país, sean rurales o urbanos [15, 22,26]. De forma específica, la participación de ambos vectores diferencia la condición epidemiológica, ya que el hábitat de *A. mixtum* está determinado a áreas rurales, zonas arbustivas y potreros y

está mayormente distribuida en la vertiente del Pacífico en alturas hasta 900 msnm. *Rhipicephalus sanguineus s.l.* habita poblados rurales y urbanos, con la posibilidad de convivir dentro de las casas, esto hace que pueda alcanzar poblados por encima de los 1000 msnm (15); consecuentemente, se han asociado casos familiares de FMRR en la eco-epidemiología de esta especie. Por otra parte, la presencia de los vectores en poblados hace que la sospecha epidemiológica se confunda con enfermedades más prevalentes como dengue, Chikungunya o Zika, además de leptospirosis. En la primera serie de casos la fiebre amarilla y la malaria eran parte de la sospecha clínica.

Un aspecto para considerar en Panamá es la existencia de investigaciones serológicas posteriores a la aparición de casos. En este sentido, un estudio de seroprevalencia desarrollado por Calero y Silva-Goytía [27] demostró que de 1,400 muestras analizadas por fijación de complemento con antígeno de *R. rickettsii*, entre 5.4% y 15.2% resultaron positivas, con una presencia en todas las provincias del país. Un estudio más reciente presentó, por medio de IFI, una positividad del 29-31% en voluntarios de áreas rurales con circulación de Rickettsia en garrapatas [28].

Estos estudios sugieren que la exposición a Rickettsia del grupo de las fiebres manchadas está ampliamente distribuida en el país y plantea la posibilidad de existencia de sub-registros en pacientes que sobrevivieron a una infección por *R. rickettsii* o que fueron infectados por otra especie del grupo menos patogénicas. En ambas posibilidades se asume la existencia de una subestimación de la morbilidad de los casos de fiebres manchadas en Panamá.

Desde el punto de vista clínico, la serie de casos ocurridos entre el 2004-2017 coinciden parcialmente con las descripciones clásicas, que tienden a cursar con leucocitos normales, tendencia a la neutrofilia, trombocitopenia, asociado con una leve a moderada transaminasemia e hiponatremia. Aunque estos datos son inespecíficos, pueden ayudar a considerar esta posibilidad diagnóstica [6,24].

El antecedente de picadura de garrapata sólo fue presentado en los casos 2 y 7; mientras que la presencia de escara se halló en el caso 2 y exantema en los casos 1, 2, 3, 4 y 6. Es importante señalar que la presencia de escaras son poco reportadas bajo infecciones por *R. rickettsii* y son parte de la signos que se manifiestan en otros tipos de rickettsiosis. Estos datos coinciden con los reportes de otros países, donde se señala que la ausencia del antecedente de picadura o escara de inoculación no debe disuadir diagnóstico diferencial de esta enfermedad [29].

Un factor que diferencia las dos series de casos en Panamá es la sospecha clínica y el tratamiento oportuno. Tras la confirmación de los dos primeros casos fatales en el país, se incluyó a *R. rickettsii* en el diagnóstico diferencial y se sugirió el inicio de una terapia empírica con te-

traciclina. Con esta medida se favoreció el tratamiento y no se reportaron más decesos. Por el contrario, en la segunda serie de casos la sospecha clínica se dio en la paciente del caso 7 y se inició terapia empírica con doxiciclina lo que repercutió en la sobrevivencia de la paciente.

Esto es importante si se considera que algunos pacientes visitaron instalaciones médicas al menos dos veces antes de fallecer y sugiere una tendencia a la disminución de la sospecha diagnóstica, aun cuando se tenían casos que confirmaban la enfermedad entre 2004-2017 [23]. Este hecho resalta la necesidad de iniciar la terapia con doxiciclina en forma empírica, en los primeros 5 días de inicio de síntomas clínicos [5,29].

Finalmente, los estudios prospectivos deben buscar si hay cepas altamente virulentas o comorbilidades como deficiencia de glucosa 6-fosfato que puedan explicar la alta mortalidad en Panamá [5,30,31].

Al momento de enviar este manuscrito a revisión, 10 nuevos casos se dieron en 2019, en la comarca Ngäbe Buglé y dos en el área del Canal. De éstos, cinco fallecieron en la comarca [32]. La sintomatología de estos casos será descrita en posteriores trabajos.

CONCLUSIÓN

Las dos principales hipótesis a la alta mortalidad en Panamá por la fiebre manchada parecen corresponder:

- 1) La notable baja sospecha diagnóstica a pesar de presentar formas severas y avanzadas de infección (compromiso del estado general, lesión renal, compromiso del SNC) el diagnóstico solo fue considerado en un paciente al ingreso hospitalario en el nuevo siglo.
- 2) Falta de inicio de terapia empírica con doxiciclina.

Otros factores que pueden también estar asociados son la ausencia de disponibilidad de doxiciclina en forma endovenosa en el país para manejo de las formas graves, compromiso de poblaciones marginales, niños y adultos mayores.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la revisión del manuscrito y los comentarios al Dr. José Antonio Oteo Revuelta (Departamento de Enfermedades Infecciosas y Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores, La Rioja, España).

REFERENCIAS

- [1] Oteo J, Nava S, de Souza R, Mattar S, Venzal J et al. Guías Latinoamericanas de la RIICER para el diagnóstico de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas. *Rev. Chil. Infec.* 2014; 31: 54-65.
- [2] Fournier P, Raoult D. Bacteriology, taxonomy, and phylogeny of Rickettsia. In: Raoult, D., Parola, P. (Eds.), *Rickettsial diseases*. D. Informa Healthcare, 2007: 1-14.
- [3] Fang R, Blanton LS, Walker DH. Rickettsiae as emerging infectious agents. *Clin Lab Med.* 2017, 37(2): 383-400.
- [4] Bermúdez, S. E., Eremeeva, M. E., Karpathy, S. E., Samudio, F., Zambrano, M. L., et al. Detection and identification of rickettsial agents in ticks from domestic mammals in eastern Panama. *J. Med. Entomol.* 2009, 46(4): 856-861.
- [5] Paddock C, Deninson A, Lash R, Liu, Bollweg B, et al.. Phylogeography of Rickettsia rickettsii genotypes associated with fatal Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 91(3):589-97.
- [6] Alvarez-Hernandez G, Candia-Plata MC, Bolado-Martínez E, Delgado-de la Mora J, Soto-Guzmán A, López-Soto LF. Clinical profile and predictors of fatal rocky mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. *J. Ped. Infect. Dis.* 2015; 34: 125-130.
- [7] Labruna M, Mattar S, Nava S, et al. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. *Revista MVZ.* 2011; 16(2): 2435-2457.
- [8] Bermudez SE, Troyo A. A review of the genus Rickettsia in Central America. *Res. Rep. Trop. Med.* 2018; 9: 103-112.
- [9] Razzaq, S., & Schutze, G. E. Rocky Mountain spotted fever: a physician's challenge. *Ped. Rev.*, 2005; 26(4): 125-130.
- [10] Harrel, G, Aikawa, JK. Pathogenesis of circulatory failure in Rocky Mountain spotted fever: alterations in the blood volume and the thiocyanate space at various stages of the disease. *Arch. Inter. Med.* 1949. 83(3), 331-347.
- [11] Harden VA. Rocky Mountain spotted fever: History of a Twentieth Century Disease. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1990.
- [12] Valbuena G. Patogénesis de las rickettsiosis en las Américas. *Rev MVZ.* 2010; 15(1): 2004-2006.
- [13] Hun L. Rickettsiosis en Costa Rica. *Acta Med Costaricensis.* 2013; 55(Suppl 1): 25-28.
- [14] Walker, D. H. Rickettsia rickettsii and other spotted fever group rickettsiae (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fevers). *Principles and practice of infectious diseases.* 2015
- [15] Bermúdez S, Domínguez L, Suárez J, Daza C, Cumbera A, González, J. Presente y pasado de las rickettsiosis en Panamá. 2018. ISBN 978-9962-699-26-2. 30 pp.
- [16] de Rodaniche EC, Rodaniche A. Spotted fever in Panama; isolation of the etiologic agent from a fatal case. *Am J Trop Med Hyg.* 1950; 30(4):511-517.

- [17] de Rodaniche EC. Natural infection of the tick, *Amblyomma cajennense*, with *Rickettsia rickettsii* in Panama. *Am J Trop Med Hyg.* 1953; 2(4):696–699.
- [18] Calero C, Nuñez JM, Silva-Goytía R. Rocky Mountain spotted fever in Panama; report of two cases. *Am J Trop Med Hyg.* 1952; 1(4):631–636.
- [19] Estripeaut D, Aramburú MG, Sáez-Llorens X, et al. Rocky Mountain spotted fever, Panama. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(11):1763–1765.
- [20] Tribaldos M, Zaldivar Y, Bermudez S, et al. Rocky Mountain spotted fever in Panama: A cluster description. *J Infect Dev Ctries.* 2011; 5:737–741.
- [21] De Lucas J, García E, García G, et al. Nuevo caso de rickettsiosis humana en Panamá, a partir de evidencia serológica y clínica. *Rev Méd Pan.* 2013; 34:40–43.
- [22] Martínez-Caballero, Moreno B, González C. et al. Descriptions of two new cases of Rocky Mountain spotted fever in Panama, and coincident infection with *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus sanguineus* s.l. in an urban locality of Panama City, Panama. *Epi Infect.* 146 (7): 875-878.
- [23] Pachar-Lucio JV, Ruiz-Arango JA, Bermúdez Castillero SE, Rodríguez de Pachar G. Muerte inesperada por rickettsiosis: implicaciones médico-legales y epidemiológicas. *Colomb Forense.* 2017; 4(2): 91-98.
- [24] Álvarez-Hernández G, et al. Rocky Mountain spotted fever in Mexico: past, present, and future. *Lancet Infect Dis.* 2017, p. e189–e196.
- [25] SzabóM, Pinter A, Labruna M. 2013. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 3:27
- [26] Bermúdez SE, Castro AM, Trejos D, et al. Distribution of spotted fever group rickettsiae in hard ticks (*Ixodida: Ixodidae*) from Panamanian urban and rural environments (2007–2013). *EcoHealth.* 2016; 13(2): 274–284.
- [27] Silva-Goytia R, Calero C. Estudio sobre fiebre manchada, fiebre Q y tífus exantemático en el istmo de Panamá. *Arch Med Panam.* 1956; 5:99–106.
- [28] Bermúdez S, Lyons C, Garcia G, Saldívar Y, Gabster A, Arteaga G. Serologic evidence of human *Rickettsia* infection found in three locations in Panama. *Biomédica.* 2013; 33(Suppl 1):31–37.
- [29] Biggs, H. M., Barton Behravesh, C., Bradley, K. K., Dahlgren, F. S., et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States: a practical guide for health care and public health professionals. 2016.
- [30] Walker DH, Hawkins HK, Hudson P Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Its pathologic characteristics associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1983, 107: 121-125.
- [31] de Gurrola GC, Arauz JJ, Duran E, Aguilar-Medina M, Ramos-Payan R, et al. Kernicterus by glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* 2008; 2: 146.
- [32] MINSa. Ministerio de Salud informa sobre brote febril exantemático de la Comarca Ngäbe Buglé 2019. <http://www.minsa.gob.pa/noticia/ministerio-de-salud-informa-sobre-brote-febril-exantemático-de-la-comarca-ngabe-bugle>