

## Cultura médica

## Mortalidad por el Chikungunya un aspecto aún descuidado

Ribas-Freitas A.R.(1); Castillo-Morán M.A. (2); Ureña-Carrillo L.E. (2)

(1) Facultad de Medicina São Leopoldo Mandic Campinas, Brasil, (2) CA Epidemiología y Política Social, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

## Epidemiología

El término Chikungunya en la lengua original africana macaba (lengua del grupo Banto) significa “aquello que vierte”, esto se debe al hecho de que el cuadro clínico de quien tiene esta enfermedad es dolor articular intenso y fiebre aguda.<sup>1,2</sup> La fiebre asociada a la artralgia incapacitante es la marca registrada de la enfermedad. El virus Chikungunya (CHIKV) fue aislado por primera vez en 1952, en la región de la actual Tanzania, durante una epidemia que inicialmente había sido atribuida al dengue. El CHIKV es un virus ARN de la familia Togaviridae y el género Alphavirus y por lo tanto no relacionado genéticamente con el virus del dengue, sino con el virus Mayaro, otro virus emergente en las Américas. Es clasificado como arbovirus (del inglés ARthropod-BORne VIRUS, virus transmitido por artrópodos), en las Américas es predominantemente transmitido por *Aedes aegypti*, aunque también puede ser transmitido por el *Aedes albopictus*. Hay tres linajes conocidos, siendo dos originarios de África (ECSA, East / Central / South African Genotype y WA, West Africa) y una de Asia (linaje Asiático).<sup>3</sup>

Hasta 2004 el Chikungunya era poco conocido y responsable sólo por pequeños brotes en localidades en Asia y África, con pacientes muy sintomáticos pero pocos casos graves y muertes. Las epidemias de Chikungunya llegan a alcanzar el 38% al 63% de la población de las localidades afectadas. A partir de 2004, el linaje ECSA inició una gran expansión geográfica que afectó por el África continental y luego hacia las islas del Índico, Pacífico y Asia continental. En la gran epidemia ocurrida en la Isla Reunión en 2006, ocurrieron los primeros casos graves y muertes bien documentadas por el Chikungunya. Hubo una gran epidemia en la India, con cerca de 1,4 millones de casos en 2010 y brotes en Francia.<sup>3</sup>

En diciembre de 2013, el virus Chikungunya del linaje asiático llegó a las Américas, con notificación de los

primeros casos en las islas del Caribe de San Martín, Martinica y Guadalupe.<sup>4</sup> A partir de allí se extendió rápidamente por el Caribe causando epidemias en varios países de la región como República Dominicana, Haití, Jamaica y Colombia entre otros. En octubre de 2014 fue documentada la transmisión autóctona linaje ECSA del Chikungunya en Brasil, desde entonces él ya se esparció por todos los estados. En el año 2016 hubo algunas epidemias significativas en el noreste del país, en capitales como Salvador, Recife, Natal y Fortaleza.<sup>5</sup> Actualmente los dos linajes ocurren en las Américas de manera independiente el linaje ECSA en Brasil y el linaje Asiático en el resto de las Américas.<sup>6</sup>

Se conocen los ciclos silvestres y urbanos, en las Américas está confirmado hasta el momento sólo el ciclo urbano, en que los humanos transmiten a los humanos por el vector *Aedes aegypti*. En Asia y África también hay el ciclo silvestre con la participación de primates no humanos, pero hay predominio del ciclo urbano desde los años 1980-1990.

La perspectiva en los próximos años es que este virus se vuelva endémico en las Américas causando epidemias esporádicas. Este comportamiento se debe al hecho de que sólo hay un serotipo, a diferencia del dengue, que presenta cuatro serotipos distintos que causan recirculación de virus y nuevas epidemias con mayor frecuencia. Desde el punto de vista de control, el desafío es el control del vector, pues aún no hay vacunas y no hay antivirales que tengan eficiencia comprobada.

## Aspectos clínicos

El virus Chikungunya es introducido por la piel, migra a los ganglios linfáticos regionales, entra en la circulación sanguínea y se difunde a todos los tejidos. Al infiltrarse en las articulaciones promueve la artritis, con edema y

mucho dolor local que son el síntoma más importante de la enfermedad. El virus puede afectar al sistema nervioso central causando encefalitis y otros cuadros neurológicos y afectar a órganos como el corazón y el hígado, llevando a cuadros de miocarditis y hepatitis viral.<sup>7-9</sup> Se cree que la infección induce inmunidad duradera, pero todavía no hay vacuna. El período de incubación es muy corto, de dos a tres días. La viremia es muy precoz, así como la respuesta inmune, con niveles importantes de IgM a partir del cuarto día.<sup>2</sup>

Los cuadros de Chikungunya se caracterizan por fiebre, generalmente alta, que dura por tres a diez días (pudiendo llegar a  $> 39^{\circ} \text{C}$ ), poliartralgia generalmente simétrica que alcanza pequeñas articulaciones como dedos, puños, tobillos, codos y rodillas, pero puede afectar cualquier articulación. Las articulaciones presentan dolor intenso y edema, muchas veces sin enrojecimiento. La infección asintomática es inusual (3% a 28%).<sup>1,2</sup>

En la piel puede haber manifestaciones como exantema macular o maculopapular (3<sup>o</sup> a 5<sup>o</sup> día) y prurito (25% a 50%). En algunas situaciones puede haber lesiones cutáneas bullosas (principalmente en niños) y exantema petequeal.<sup>10</sup> Se describen, también, manifestaciones atípicas oculares (uveítis, ceratitis, retinitis, conjuntivitis) e incluso cardíacas, pudiendo llevar a la disfunción miocárdica. En relación al cuadro neurológico, puede haber encefalopatía, encefalitis, meningoencefalitis, mielitis, parálisis facial y síndrome de Guillain-Barré.<sup>9</sup> La encefalitis causada por el CHIKV puede ser fatal y ocurre principalmente en los extremos de edad (menores de 1 año y mayores de 60 años).<sup>11</sup>

La Chikungunya neonatal es una enfermedad que puede ser muy grave, incluso fatal. Cerca del 50% de las mujeres que presentan el cuadro clínico de la enfermedad entre cinco días antes hasta algunos días después del parto transmiten la enfermedad al concepto. De estos conceptos, el 50% presenta infección con cuadro clínico grave y una proporción significativa evoluciona con secuelas. Entre estas secuelas, están la microcefalia posnatal, con retraso en el crecimiento del perímetro cefálico en el primer año de vida, y el retraso en el desarrollo neuropsicomotor.<sup>12</sup>

El diagnóstico de Chikungunya puede realizarse por métodos directos hasta el día 8 (RT-PCR o aislamiento viral) o por métodos indirectos con identificación de IgM e IgG a partir del 4<sup>o</sup> día de síntoma. Dengue debe ser siempre un diagnóstico diferencial a ser pensado, así como zika virus.<sup>1,2</sup>

El tratamiento es sintomático y de soporte. Se indican analgésicos y antitérmicos, como paracetamol o dipirona. Es necesario evitar el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos hasta descartar la posibilidad de dengue. El uso de paracetamol asociado a la codeína o incluso a tramadol puede ser necesario para el control del dolor. En cuadros más graves, como encefalitis, puede ser necesario internación e incluso soporte de Unidad de Terapia Intensiva.<sup>8</sup>

Los trabajos son muy discrepantes sobre cuál la proporción de pacientes evolucionará hacia cuadros articulares crónicos. En una revisión sistemática publicada recientemente, el 32% desarrolló cuadros inflamatorios crónicos con una duración de hasta 18 meses - 25% por tiempo aún mayor -, y el 14% desarrolló artritis crónica.<sup>2,13</sup> Son cifras significativas que pueden tener un gran impacto en la salud pública. Los cuadros crónicos son polimórficos, con artritis y artralgia, tenosinovitis, síndrome del túnel carpiano, dolor neuropático, poliartritis diferenciada y complicaciones reumatológicas (artritis reumatoide y espondiloartritis post-CHIKV), pudiendo llevar a secuelas importantes, incluso con necesidad de prótesis articulares.<sup>14</sup>

Son cifras significativas que pueden tener un gran impacto en la salud pública. Los cuadros crónicos son polimórficos, con artritis y artralgia, tenosinovitis, síndrome del túnel carpiano, dolor neuropático, poliartritis diferenciada y complicaciones reumatológicas (artritis reumatoide y espondiloartritis post-CHIKV), pudiendo llevar a secuelas importantes, incluso con necesidad de prótesis articulares.<sup>14</sup> En el tratamiento de cuadros crónicos no específicos se utilizan los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que deben ser asociados con corticoide si no hay respuesta. En casos más graves, el metotrexato está indicado. En la artritis reumatoide post-CHIKV, el metotrexato es la primera elección, y las alternativas son leflunomida y sulfasalazina. Puede ser necesaria la asociación con anti-TNF (bloqueadores del factor de necrosis tumoral). En los casos de espondiloartritis post-CHIKV, se indican los AINEs y, si no hay respuesta adecuada a los AINEs, el metotrexato.<sup>14</sup>

## Mortalidad por chikungunya

La fiebre de Chikungunya siempre fue caracterizada por una condición aguda con dolores articulares intensos acompañados de fiebre generalmente alta y, hasta el inicio del siglo 21, fue considerada una enfermedad benigna con casos muy raros de muerte descritos en la literatura médica.<sup>3,15</sup> Esta concepción comenzó a cambiar con una epidemia ocurrida en las Islas Reunión entre 2005 y

2006, cuando se detectó un gran número de casos graves, incluyendo 254 muertes en una población de 780.000 habitantes (32,36 por 100 000 habitantes).<sup>15-18</sup>

Existen razones sólidas para creer que en algunas situaciones existe una baja capacidad de diagnóstico para formas graves. En la República de Mauricio, en 2006 hubo un aumento de la mortalidad general coincidiendo con la curva epidémica de CHIK, sugiriendo asociación intrínseca entre ambos eventos<sup>19</sup> aunque por los datos oficiales ninguna muerte fue atribuida al Chikungunya. En Ahmedabad en la India Mavalankar et al. (2008) reportaron un aumento en las tasas de mortalidad entre agosto y noviembre de 2006 (cuando ocurrió una epidemia de CHIK) comparando con los mismos meses en los últimos 4 años.<sup>20</sup> Otro estudio indio realizado en Port Blair mostró que hubo un aumento significativo en el número de muertes ocurridas entre agosto y octubre de 2006, coincidiendo con el pico de la epidemia de CHIK, aunque ninguna muerte atribuida a la enfermedad se registró oficialmente en la India ese año.<sup>21</sup>

Desde la introducción del Chikungunya en las Américas hubo una diferencia muy grande entre los indicadores de mortalidad y letalidad en los diferentes países. La letalidad en la República Dominicana fue 100 veces más baja que en Guadalupe y Martinica (tabla 1). Los datos oficiales de las áreas más afectadas de Brasil (Rio Grande do Norte y Pernambuco) indican que la mortalidad fue cerca de 20 veces menor que el observado en las islas francesas (tabla 1). Pero estudios recientes en Brasil encontraron un exceso de muertes asociadas a la epidemia de Chikungunya mucho mayor que las muertes oficialmente relatadas,<sup>22-24</sup> considerando estos hallazgos el número de muertes por Chikungunya en Rio Grande do Norte fue estimado en 1.478 en lugar de las 37 muertes oficialmente confirmadas. En el estado de Pernambuco se estima un total de 4.505 muertes, en lugar de los 58 oficialmente confirmados.<sup>22</sup> Sugerimos que la ausencia de la causa del CHIK como causa de la muerte puede ser debido a la dificultad de diagnóstico en esas localidades. En las islas de Guadalupe y Martinica, parece haber habido una mortalidad 4 veces mayor asociada a la epidemia de Chikungunya que lo que fue identificado por la vigilancia de los casos.<sup>25</sup>

**Tabla 1.**  
**Datos oficiales sobre mortalidad en localidades de América**

Local (año)	Población x1000	Casos	Muertos	Letalidad (/1.000casos)	Mortalidad (/100.000hab)	Coef Incid (100.000hab)
Martinica (2014) <sup>[1]</sup>	404	73.500	83	1,13	20,54	18.193,1
Guadalupe (2014) <sup>[1]</sup>	466	82.000	67	0,82	14,38	17.596,6
República Dominicana (2014) <sup>[1]</sup>	10.400	524.000	6	0,01	0,06	5.038,5
Rio Grande do Norte (2016) <sup>[2]</sup>	3.409	24.892	37	1,48	1,08	634,7
Pernambuco (2016) <sup>[2]</sup>	9.278	48.814	58	1,19	0,62	437,9

<sup>[1]</sup>Datos de la Organización Panamericana de la Salud (28), <sup>[2]</sup>Datos del Ministerio de Salud de Brasil<sup>5</sup>

En la tabla 2 se presenta una comparación entre el número de muertes notificadas oficialmente y las estimaciones utilizando metodologías similares. Las tasas de mortalidad atribuibles al Chikungunya en Mauricio (2006, 59,44 por 100,000 habitantes), Ahmedabad (2006, 77,47 por cada 100,000 habitantes) y Port Blair (2006, 57,35 por 100 mil habitantes) fueron relativamente próximas y extremadamente altas aunque no tuviera ningún óbito notificado oficialmente en estas localidades.

Estos estudios ecológicos quizá por sí solos no fueran capaces de garantizar que el exceso de muerte haya sido consecuencia de las infecciones por el CHIKV. Pero la fuerte correlación temporal, el hecho de que ningún otro evento ocurrió en estas localidades región que podrían explicar el exceso de muertes y principalmente el mismo patrón repetido en varios lugares en años diferentes con resultados similares durante las epidemias de CHIKV nos permite estar convencidos de que estos excesos de muertes deben ser atribuidos al Chikungunya.

**Tabla 2.**  
**Datos oficiales y estimados sobre mortalidad en localidades de América**

Epidemias	Muertes oficiales	Muertes estimadas	Mortalidad estimada (muertes/100.000 habitantes)	Fuente
Isla Reunion, 2006	255	260	33,8	(17,18)
Isla Maurício, 2006	0	746	62,2	(19)
Ahmedabad, 2006	0	3.056	77,4	(20)
Port Blair, 2006	0	78	57,4	(21)
Rio Grande do Norte, 2016	37	1.478	43,4	(22)
Pernambuco, 2016	58	4.505	48,6	(22)
Martinica and Guadalupe, 2014	150	639	81,5	(25)
República Dominicana, 2014	6	4.925	60,6	(29)

El concepto de exceso de muertes ha sido utilizado por muchos años para describir la mortalidad asociada a la gripe y los desastres naturales (huracanes, terremotos, olas calientes y frías)(26,27). Creemos que este concepto debe ser usado para evaluar el impacto del Chikungunya en la salud de la población. Debido a la evidencia sustancial de mortalidad inducida por el CHIKV en nuestra opinión la infección por CHIKV ya no puede ser considerada una enfermedad benigna y no fatal. Por lo tanto, es necesario revisar protocolos y manuales para casos de fiebre Chikungunya e investigar las causas asociadas a las muertes en tiempo de epidemias, a fin de identificar complicaciones clínicas de la infección, influencia del

sistema inmunológico y marcadores inflamatorios en casos y mecanismos severos por lo que ocurre el agravamiento de las enfermedades crónicas anteriores. Los profesionales de la salud y las autoridades de salud pública deben reconocer al Chikungunya como un virus potencialmente mortal para calificar el enfoque clínico y reevaluar las prioridades de inversión en prevención.

#### Autor para correspondência

Andre Ribas Freitas

Facultad de Medicina São Leopoldo Mandic Campinas, Brasil.

Email: andre.freitas@slmandic.edu.br

## Referencias bibliográficas

1. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde do Brasil. *Preparação e Resposta à Introdução do Vírus Chikungunya no Brasil*. 1a Ed. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil; 2014. 100 p.
2. Pan American Health Organization. *Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases* [Internet]. 1st ed. Pan American Health Organization. Washington, D.C.: PAHO; 2017. 102 p. Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/33895>
3. Weaver SC, Forrester NL. *Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. Antiviral Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;120:32–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354215001084>
4. PAHO. PAHO WHO | *Chikungunya* | *Datos estadísticos* [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 1]. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=readall&cid=5932&Itemid=40931&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=5932&Itemid=40931&lang=es).
5. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde do Brasil. *Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016*. Bol Epidemiológico [Internet]. 2017;48(3):1–11. Available from: [http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/05/2017\\_002-Dengue SE52\\_corrigido.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/05/2017_002-Dengue SE52_corrigido.pdf)
6. Charlys da Costa A, Thézé J, Komninakis SCV, Sanz-Duro RL, Felinto MRL, Moura LCC, et al. *Spread of Chikungunya Virus East/Central/South African Genotype in Northeast Brazil. Emerg Infect Dis* [Internet]. Wingers Publishing; 2017 Oct [cited 2017 Sep 26];23(10):1742–4. Available from: <http://avianmedicine.net/content/uploads/2013/03/33.pdf>
7. Gérardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebize P, Renouil M, Lémant J, et al. *Chikungunya virus-associated encephalitis: A cohort study on La Réunion Island, 2005-2009*. *Neurology* [Internet]. 2016 Jan 5 [cited 2015 Dec 5];86(1):94–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26609145>
8. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. *Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive*

- care during the reunion island outbreak in 2005–2006\*. Crit Care Med [Internet]. 2008 Sep [cited 2014 Oct 27];36(9):2536–41. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200809000-00008>
9. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. *Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion*. Epidemiol Infect [Internet]. 2009 Apr [cited 2014 Jul 14];137(4):534–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18694529>
  10. Robin S, Ramful D, Zettor J, Benhamou L. *Severe bullous skin lesions associated with Chikungunya virus infection in small infants*. 2010;67–72.
  11. Gérardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebize P, Renouil M, Lémant J, et al. *Chikungunya virus-associated encephalitis*. Neurology [Internet]. 2016 Jan 5 [cited 2016 Dec 13];86(1):94–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26609145>
  12. Gérardin P, Sampéris S, Ramful D, Boumahni B, Bintner M, Alessandri J-L, et al. *Neurocognitive Outcome of Children Exposed to Perinatal Mother-to-Child Chikungunya Virus Infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island*. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Jul 21];8(7):e2996. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25033077>
  13. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón SF, Hurtado-Zapata JS. *Prevalence of post-Chikungunya Chronic Inflammatory Rheumatism: A Systematic Review and Meta-Analysis*. [Internet]. Arthritis care & research. 2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27015439>
  14. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. *French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014*. Médecine Mal Infect [Internet]. 2015 Jul [cited 2015 Aug 25];45(7):243–63. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X15001444>
  15. Pialoux G, Gaüzère B, Jauréguiberry S, Strobel M. *Chikungunya, an epidemic arbovirolosis*. Lancet Infect. 2007;7:319–27.
  16. Renault P, Solet J, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Lileuil L, et al. *A Major Epidemic of Chikungunya Virus Infection on Réunion Island, France, 2005-2006*. Am J Trop Med Hygiene. 2007;77(4):727–31.
  17. Renault P, Sissoko D, Ledrans M, Pierre V, Brücker G. *L'épidémie de chikungunya à La Réunion et à Mayotte, France, 2005-2006 : le contexte et les questions de surveillance et d'évaluation posées*. Bull Épidémiologique Hebd - Thématique [Internet]. 2008 [cited 2017 Sep 18];21(38-39-40):343–6. Available from: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=2944](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=2944)
  18. Jossier L, Paquet C, Zehgnoun A, Caillere N, Tertre A Le, Solet J-L, et al. *Chikungunya Disease Outbreak, Reunion Island*. Emerg Infect Dis. 2006;12(12):1994–5.
  19. Beesoon S, Funkhouser E, Kotea N, Spielman A, Robich RM. *Chikungunya Fever, Mauritius, 2006*. Emerg Infect Dis. 2008;14(2):337–8.
  20. Mavalankar D, Shastri P, Bandyopadhyay T, Parmar J, Ramani K V. *Increased Mortality Rate Associated with Chikungunya Epidemic, Ahmedabad, India*. Emerg Infect Dis. 2008;14(3):412–5.
  21. Manimunda SP, Mavalankar D, Bandyopadhyay T, Sugunan AP. *Chikungunya epidemic-related mortality*. Epidemiol Infect [Internet]. Cambridge University Press; 2011 Sep 15 [cited 2014 Aug 8];139(9):1410–2. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0950268810002542](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0950268810002542)
  22. Freitas ARR, Cavalcanti L, Zuben AP Von, Donalisio MR. *Excess Mortality Related to Chikungunya Epidemics in the Context of Co-circulation of Other Arboviruses in Brazil*. PLOS Curr Outbreaks [Internet]. Public Library of Science; 2017 [cited 2017 Nov 23]; Available from: <http://currents.plos.org/outbreaks/article/excess-mortality-related-to-chikungunya-epidemics-in-the-context-of-co-circulation-of-other-arboviruses-in-brazil/>
  23. Brito ACA, Teixeira MG. *Increased number of deaths during a chikungunya epidemic in Pernambuco, Brazil*. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 19];112(9):650–1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572452/pdf/0074-0276-mioc-112-9-0650.pdf>
  24. Cavalcanti LP de G, D'angelo SM, Lemos DRQ, Barreto FK de A, Siqueira AM, Miyajima F. *Is the recent increment in attributable deaths to type-2 diabetes (T2D) associated with the latest chikungunya outbreak in a major epidemic area in Brazil?* Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2018;51(1):63–5. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822018000100063&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822018000100063&lng=en&tlng=en)
  25. Freitas ARR, Alarcon-Elbal PM, Donalisio MR. *Excess mortality in Guadeloupe and Martinique, islands of the French West Indies, during the chikungunya epidemic of 2014*. bioRxiv [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 2017 Dec 8 [cited 2017 Dec 8];228445. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/early/2017/12/08/228445>
  26. Collins SD. *Influenza and Pneumonia Excess Mortality at Specific Ages In The Epidemic of 1943-44, With Comparative Data For Preceding Epidemics*. Public Health Rep. 1945;60(29):821–52.
  27. Pirard P, Vandentorren S, Pascal M, Laaidi K, Le Tertre A, Cassadou S, et al. *Summary of the mortality impact assessment of the 2003 heat wave in France*. Euro Surveill [Internet]. 2005 Jul [cited 2016 Dec 13];10(7):153–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16088047>
  28. Pan American Health Organization. *Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory Cumulative cases 2013-2014 (Updated 15 Oct 2015)* [Internet]. Washington, D.C. 2014; 2014. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&Itemid=270&gid=30198&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=30198&lang=en)
  29. Freitas ARR, Alarcón-Elbal PM, Paulino-Ramírez R, Donalisio MR. *Excess mortality profile during Asian genotype Chikungunya epidemic in Caribbean, Dominican Republic, 2014*. Under Rev. 2018;1–15.