

Riesgo de muerte por COVID-19 en comparación con las muertes por enfermedades respiratorias, período de 2015-2019, Chile

JULIO A. ORELLANA-BELTRÁN^{1,2,a}, OLIVIA J. HORNA-CAMPOS^{1,b}, LAURA MENDOZA I.^{3,4,c}, ANA M. HERRERA G.^{5,d} y GABRIEL CAVADA CH.^{1,e}

Risk of death from COVID-19 compared to deaths from respiratory diseases, 2015-2019, Chile

Objective: Determine when the risk of death from COVID-19 in 2020-2023 differs from the risk of death from viral respiratory illness in 2015-2019. **Materials and Methods:** Ecological time series study. Deaths due to COVID-19 were obtained from the Ministry of Health and deaths due to viral diseases (ICD-10 code: J09X, J100, J101, J108, J110, J111, J118, J120, J121, J122, J123, J128, J129 and J189) from the "Departamento de Estadísticas e Información de Salud". For the analysis, the pre-pandemic period (2015-2019) was generated by calculating the median number of deaths and inhabitants per month and year due to viral respiratory diseases. Then, the annual overall mortality rate was calculated using as numerator the annual deaths and denominator the population of the country as of June 30 of each year. The Poisson regression model was used to compare the pre-pandemic and pandemic periods by month and year. Incidence Rate Ratio (IRR) and 95% confidence intervals are reported. **Results:** Between 2015-2019 there were 15081 deaths due to viral respiratory diseases and from March-2020 to August-2023 there were 53376 deaths due to COVID-19. The highest mortality due to COVID-19 was in 2020, 2021 and 2022, IRR: 5.57, 7.18 and 4.07 respectively. Since 2023, the highest mortality is due to viral respiratory diseases (IRR: 0.93, 95%CI: 0.88-0.99). **Conclusion:** The analysis of mortality incidences can be a useful criterion for the management of epidemics, since it is a way to approximate that the severity of the COVID-19 pandemic could be coming to an end.

Key words: Pandemics; COVID-19; Virus diseases; Risk of death; Respiratory tract diseases; Humans.

Resumen

Objetivo: Determinar cuando el riesgo de muerte por COVID-19 durante el 2020-2023 difiere del riesgo de muerte por enfermedades respiratorias virales ocurridas durante 2015-2019. **Materiales y Métodos:** Estudio ecológico de series de tiempo. Las muertes por COVID-19 se obtuvieron del Minis-

Financiación: Autofinanciado.

Conflictos de interés: Ninguno.

¹ Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

² Hospital Nacional San Bartolo, Ministerio de Salud. Ilopango, El Salvador.

³ Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

⁴ Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁵ Clínica Santa María de Santiago. Santiago, Chile.

^a Médico, Magíster en Epidemiología y Salud Pública. <https://orcid.org/0000-0003-1338-6267>

^b Enfermera, Doctora y Magister en Salud Pública. <https://orcid.org/0000-0001-8124-467X>

^c Médico especialista en Medicina Interna y Broncopulmonar, Magíster de Epidemiología. <https://orcid.org/0000-0001-5426-0439>

^d Médico especialista en Pediatría y Broncopulmonar infantil. <https://orcid.org/0009-0004-2751-4092>

^e Bioestadístico Doctorado en Biometría y Estadística. <https://orcid.org/0000-0002-3558-0266>

terio de Salud y las muertes por enfermedades virales (códigos CIE-10 J09X, J100, J101, J108, J110, J111, J118, J120, J121, J122, J123, J128, J129 y J189) del Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Para el análisis, se generó el período pre-pandémico (2015-2019) calculando la mediana de muertes y de habitantes por mes y año por enfermedades respiratorias virales. Luego se calculó la tasa de mortalidad general anual usando como numerador las muertes anuales y denominador la población del país al 30 de junio de cada año. Para la comparación del período pre-pandémico y pandémico según mes y año, se utilizó el modelo de regresión Poisson. Se reporta Incidence Rate Ratio (IRR) e Intervalos de confianza al 95%. **Resultados:** Entre 2015-2019 se registraron 15081 defunciones por enfermedades respiratorias virales y desde marzo-2020 hasta agosto-2023 se registraron 53376 por COVID-19. La mayor mortalidad por COVID-19 fue el 2020, 2021 y 2022, IRR: 5,57, 7,18 y 4,07 respectivamente. Desde el 2023 la mayor mortalidad es mayor por enfermedades respiratorias virales (IRR: 0,93, IC95%: 0,88-0,99). **Conclusión:** El análisis de incidencias de mortalidad, puede ser un criterio útil para el manejo de epidemias, ya que es una manera de aproximarnos a inferir que la gravedad de la pandemia de COVID-19 podría estar concluyendo.

Palabras clave: Pandemias; COVID-19; Enfermedades virales; Riesgo de muerte; Enfermedades del trato respiratorio; Seres humanos.

Introducción

El registro de eventos vitales (defunciones) es importante para el diseño, desarrollo e implementación de las políticas públicas¹ y es un indicador útil clave para evaluar las medidas adoptadas en el control de una emergencia sanitaria².

La pandemia de COVID-19 por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 generó un importante problema de salud pública por el aumento de la morbilidad y mortalidad a nivel mundial^{3,4}. Este incremento fue muy notorio durante el año 2020 y disminuyó paulatinamente con la introducción de las vacunas, finalizando la emergencia sanitaria el 5 de mayo de 2023 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵.

Según la OMS, hasta mayo 2023 a nivel mundial se reportaron 6 938 207 muertes por COVID-19, con una línea de tendencia hacia la baja. En la región de las Américas se calcula que hubo 2.954.589 defunciones, lo que corresponde a un 43% de la mortalidad global⁴. En relación a las causas de muerte por infecciones de las vías respiratorias inferiores en el mundo, en el año 2019 se registraron 2,6 millones, 460 000 menos muertes comparado con el año 2000⁶.

La mortalidad es un indicador que mide a nivel poblacional el impacto de gravedad de un determinado evento de salud. Durante la pandemia se pudo comparar la mortalidad observada de COVID-19 con la mortalidad esperada en el mismo período de tiempo, determinando la existencia de exceso de mortalidad atribuible a COVID-19⁷. Para éste cálculo se comparó medidas de diferencia y razón, entre las muertes observadas con la mediana o promedio de muertes esperadas en un período de tiempo determinado, habitualmente, de tres a 10 años⁷.

Chile cuenta con un sistema de vigilancia en salud continuo, actualizado y estandarizado, altamente confiable, lo que permite realizar comparaciones internas y externas con un margen de error no mayor al 14%⁸. Esta ventaja en la calidad de los registros permite observar los cambios a través de los años, la evolución de la pandemia y efectuar comparaciones con el resto de las enfermedades respiratorias. Este trabajo compara el riesgo mensual de muerte por COVID-19 (marzo del año 2020 hasta agosto 2023) con la mediana de muertes por las enfermedades respiratorias virales ocurridas en el período 2015-2019, con la finalidad de identificar cuando el riesgo de muerte por COVID-19 fue diferente al riesgo de morir por enfermedades respiratorias virales.

Materiales y Métodos

Diseño de estudio

Diseño ecológico de base poblacional de serie de tiempo. Este diseño permite comparar muertes observadas mensuales desde marzo del 2020 hasta agosto 2023, con la mediana de muertes mensuales por enfermedades respiratorias virales en el período 2015-2019.

Datos y variables de estudio

Las muertes por COVID-19 se obtuvieron del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), Ministerio de Salud (MINSAL) y Ministerio de Ciencia. Los códigos utilizados según la 10^o Clasificación Internacional de Enfermedades relacionados con muertes debida a COVID-19 fueron U07.1, U07.2⁹. Los registros de mortalidad por enfermedades respiratorias virales se extrajeron de la base de mortalidad

del DEIS, fuente de información de libre acceso global, cuyos diagnósticos seleccionados fueron J09X, J100, J101, J108, J110, J111, J118, J120, J121, J122, J123, J128, J129 y J189 del código CIE-10, años 2015-2019. Se excluyeron del estudio los códigos de neumonía bacteriana (J13-J18), otras infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores (J20-J22), otras enfermedades de las vías respiratorias superiores (J30-J39), enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores (J40-J47), enfermedades del pulmón debidas a agentes externos (J60-J70), otras enfermedades respiratorias que afectan principalmente el intersticio (J80-J84), afecciones supurativas y necróticas de las vías respiratorias inferiores (J85-J86), otras enfermedades de la pleura (J90-J94), otras enfermedades del sistema respiratorio (J95-J99)¹⁰.

La información sobre la población para cada año se obtuvo de las Proyecciones de Población del Instituto Nacional de Estadísticas (INE), basado en datos del censo 2017¹¹. Las variables que se recogieron en la base de datos fueron la fecha de defunción y la causa básica de muerte.

Análisis estadístico

Para comparar las muertes por COVID-19 y las muertes por enfermedades respiratorias virales, se calculó la mediana del número de muertes y de habitantes por mes y año por enfermedades respiratorias virales y se generó el período de comparación basal o pre-pandémico (2015-2019).

El período pre y pandémico se diferenció por la variable binaria "COVID-19" que fue codificada según 0: período pre-pandémico (2015-2019) y 1: período pandémico, la estimación de riesgo asociada a esta categoría muestra la incidencia de muerte con el período estudiado. Luego, se calculó la mortalidad general anual teniendo como numerador las muertes anuales y denominador la población estimada por el INE para el país al 30 de junio de cada año¹¹ para el período pre pandémico y de los años de curso pandémico. Las tasas de mortalidad se presentan por 100.000 habitantes.

Para estimar el riesgo de muerte por COVID-19 en relación a las enfermedades respiratorias virales, se utilizó el modelo de regresión de Poisson. Éste modelo utilizó la variable binaria COVID-19 (0: pre pandémico y 1 pandémico) y como variables independientes el mes y año. Se obtuvo los IRR Incidence Rate Ratio (IRR) o Razón de Tasas de Incidencia (RTI) e Intervalos de confianza al 95%. El modelo

utilizado fue:

$$\ln\left(\frac{\text{número de fallecidos}}{\text{total de habitantes}}\right) = \alpha + \sum_{i=1}^4 \beta_i \text{año}_i + \sum_{j=2}^{12} \gamma_j \text{mes}_j$$

Donde el subíndice *i* es el indicador del año (*i* = 0 indica año previo a la pandemia, *i*=1 indica año 2020, ..., *i* = 4 indica año 2023), mientras el subíndice *j* es el indicador de mes (*j* = 1 indica el mes de enero, *j* = 2 indica el mes de febrero, ..., *j* = 12 indica el mes de diciembre). Así, la constante α hace referencia al mes de enero del período de comparación. Tanto los años y meses fueron tratados como variables indicatrices (dummies) en el modelo de Poisson.

Finalmente, los resultados se presentaron en tablas y gráficos de series de tiempo. Los RTI se mostraron acompañados de su IC 95%. Todos los análisis se realizaron utilizando Stata versión 18.

Aspectos éticos

El presente estudio utilizó información proveniente de fuentes secundarias y de acceso público, que garantizan la confidencialidad. Además, fue eximido de evaluación por parte del Comité de Ética Científico de la Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, ya que consiste en el análisis de datos secundarios y es un estudio No-experimental.

Resultados

Desde 2015 hasta 2019 se registraron 15.081 defunciones por enfermedad respiratoria viral y desde marzo 2020 hasta 31 de agosto 2023 se registraron 53.376 muertes por COVID-19.

En el período pre-pandémico, se pueden observar las muertes mensuales por enfermedades respiratorias virales en los años 2015-2019 (Figura 1). Los meses que presentaron mayores fluctuaciones en el número de muertes fueron mayo, junio, julio y agosto, mostrando una clara curva unimodal asociada a meses invernales. La línea negra representa la mediana de muertes por mes para todo el período.

En la Figura 2, muestra las tasas de mortalidad del período pre-pandémico y pandémico. La línea azul, representa la mediana de las tasas de mortalidad del quinquenio 2015-2019. En el 2020 (línea roja), se observa una tendencia al alza desde abril hasta agosto, alcanzando su punto máximo en el mes de junio con 23,8 muertes por cada 100.000 habitantes.

En el año 2021 (línea verde), las tasas de mor-

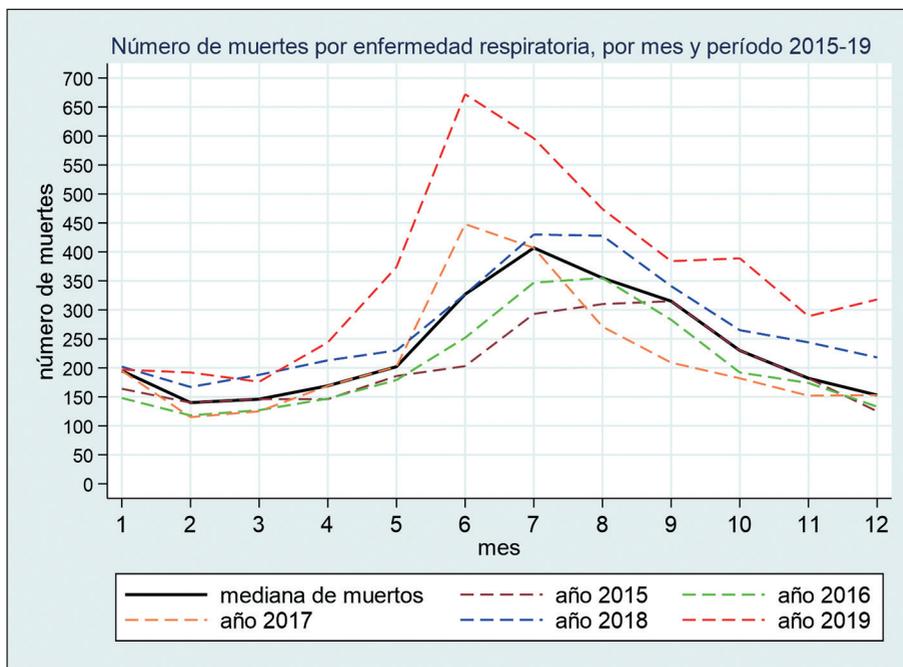


Figura 1. Muertes por enfermedades respiratorias virales por mes y año, Chile. 2015-2019.

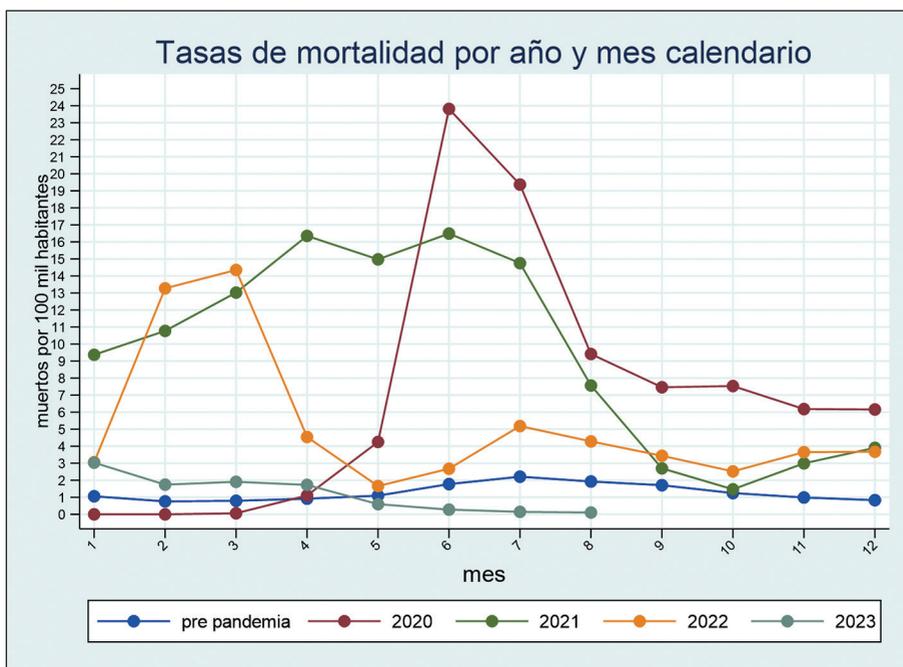


Figura 2. Tasas de mortalidad del periodo comparación (prepandémico) y pandémico por mes y año, Chile, 2020-2023.

alidad comenzaron con valores de 9,3 muertes por cada 100.000 habitantes y aumentaron hasta 16 muertes en julio, luego descendieron alcanzando el valor más bajo en octubre (1,47 muertes). En el año 2022 (línea amarilla), se observó entre febrero y marzo tasas de 13,2 y 14,3 muertes por cada 100.000 habitantes, respectivamente. Luego,

disminuyeron y se mantuvieron inferiores a 5 muertes por cada 100.000 habitantes. En el año 2023, se observó una tendencia a la baja, y en el mes de mayo se registró la tasa de mortalidad más baja del periodo, correspondiente a 0,6 muertes por cada 100.000 habitantes.

En la Tabla 1, se presentan las incidencias

anuales de muerte por año de estudio. Durante el período prepandémico 2015-2019, se registraron una mediana de 235,1 muertes, al comparar las muertes de COVID-19 por año con la mediana del período pre-pandémico, el año con mayor número de muertes por COVID-19 y mayor IRR fue el año 2021, seguido del 2020. En términos porcentuales la sobremortalidad en los años 2020, 2021 y 2022 fue 457%, 647% y 307% respectivamente. En el año 2023, hasta agosto se había registrado un IRR de 0,93, lo que indica una reducción de muertes del 7,5%

en comparación con el período prepandémico ($1/0,93 = 1,075$).

En la Tabla 2, se muestra las tasas de mensuales y razón de tasas por año calendario y período prepandémico. La tasa de mortalidad por COVID-19 más elevada fue en el mes de junio del 2020 con 23,84 por 100.000 habitantes y la menor tasa de mortalidad en agosto del 2023 con 0,11 por 100.000 habitantes. La figura 3, muestra la representación gráfica de los RTI por mes y año.

Tabla 1. Incidencia anual de muertes y riesgo de morir por COVID-19 según año en Chile 2020-2023, en relación al período prepandémico

Año	Número de meses	Promedio de muertes	IRR	IC95%	
Período pre pandémico	12	235,1	1		
2020	12	1384,0	5,57	5,35	5,80
2021	12	1875,6	7,47	7,18	7,77
2022	12	1029,8	4,07	3,91	4,24
2023	8	238,0	0,93	0,88	0,99

Para analizar los recuentos y la determinación de los IRR (*Incidente Rate Ratio*) e intervalos de confianza se utilizó el método de regresión de Poisson.

Tabla 2. Razón de Tasas de mortalidad por COVID-19 en comparación con las tasas mensuales del período prepandémico, Chile, 2020-2023

Período	Período pandémico								
	Año								
Prepandémico	2020	2021	2022	2023	2020	2021	2022	2023	
Mes	Tasa	Tasa	Tasa	Tasa	Tasa	RTI	RTI	RTI	RTI
1	1,06		9,38	3,06	3,04		8,85	2,89	2,87
2	0,76		10,79	13,29	1,75		14,17	17,46	2,29
3	0,79	0,06	13,04	14,37	1,91	0,08	16,43	18,11	2,41
4	0,92	1,11	16,37	4,55	1,73	1,20	17,82	4,95	1,88
5	1,10	4,26	14,99	1,66	0,60	3,88	13,66	1,51	0,54
6	1,78	23,84	16,51	2,68	0,28	13,41	9,29	1,51	0,16
7	2,21	19,39	14,77	5,19	0,15	8,77	6,68	2,35	0,07
8	1,93	9,43	7,58	4,29	0,11	4,88	3,93	2,22	0,05
9	1,71	7,47	2,70	3,44		4,36	1,58	2,01	
10	1,25	7,54	1,47	2,52		6,03	1,18	2,02	
11	0,99	6,19	3,00	3,66		6,26	3,03	3,70	
12	0,83	6,16	3,91	3,68		7,41	4,70	4,43	

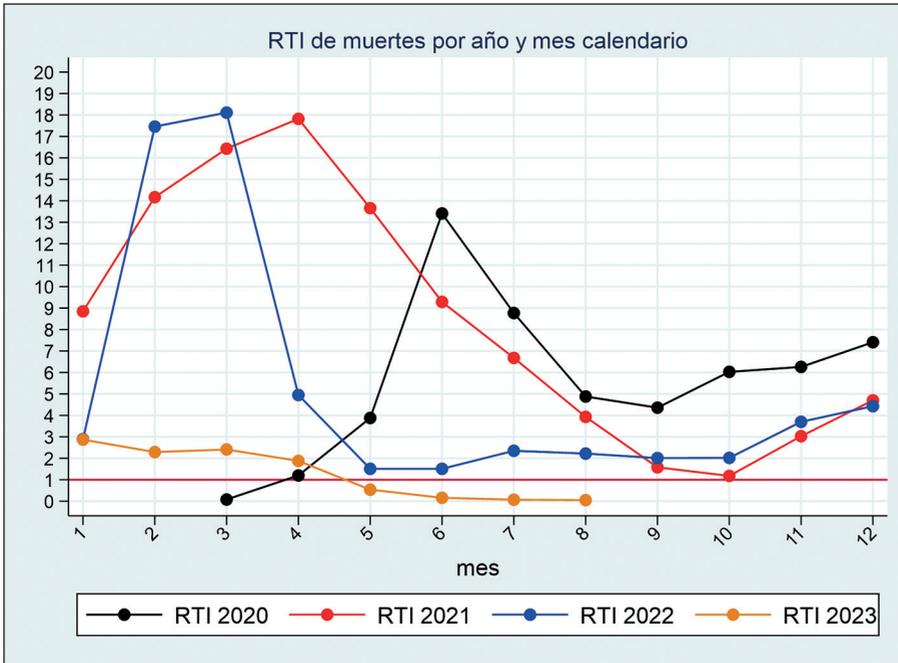


Figura 3. Razón de tasas de incidencia (RTI) de muertes por mes y año, Chile, 2020-2023.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que la tendencia de mortalidad por enfermedades respiratorias virales sigue un patrón estacional, aumentando en los meses invernales. En COVID-19 se observa un comportamiento heterogéneo de la mortalidad mensual independiente del año. El riesgo de morir por COVID-19 se mantiene elevado (mayor a 1) desde el inicio de la pandemia en abril del 2020 hasta abril del 2023, cuando empieza a disminuir (menor a 1).

Chile, al igual que la mayoría de países de ingresos medios-altos, reporta bajas tasas de mortalidad global por virus respiratorios, afecta mayoritariamente a las edades extremas de la vida y sigue un comportamiento estacional, aumentado en los meses de invierno^{12,13,14}. Los virus circulantes más frecuentes suelen ser Influenza A y B y Virus Sincitial Respiratorio¹⁴.

La elevada mortalidad por COVID-19, puede interpretarse como resultado de la susceptibilidad de la población ante un nuevo agente infeccioso emergente¹⁵. Además, en Chile la alta mortalidad podría también estar relacionado con la edad, dado que el 20% de su población es igual o mayor de 60¹¹, concentrándose el 82% de muertes por COVID-19 en ese grupo de edad¹⁶. A ello, se suma la elevada prevalencia de patologías crónicas subyacentes como diabetes (12,3%) e hipertensión arterial (27,6%)¹⁷, que son patolo-

gías consideradas factores de riesgo de muerte por COVID-19^{18,19}. También en algunos de los casos, la saturación de los servicios sanitarios a nivel nacional y la presentación inespecífica del COVID-19 pudo haber influido indirectamente en el aumento de la mortalidad, especialmente en pacientes con patologías subyacentes²⁰.

Otro factor relevante en este análisis fue la actualización dinámica en los criterios utilizados en la definición de muerte por COVID-19 y la búsqueda Intencionada de Defunción por COVID-19 (BIRD), lo cual pudo haber generado una sobreestimación de muertes en el periodo 2020 y principios del 2021, donde las muertes con signos y síntomas compatibles fueron atribuidas a COVID-19²¹.

Respecto a las diferencias observadas entre los meses y años del periodo pandémico, esto está influenciado por el proceso de vacunación para COVID-19²² y la evolución biológica del virus que ha llevado al surgimiento de nuevas variantes de serotipos de coronavirus circulantes^{23,24}, los cuales han tenido un impacto en el aumento de casos y en la disminución de la mortalidad. El calendario de vacunación de COVID-19 inició en Chile el 24 de diciembre del 2020 administrando la vacuna a los grupos de mayor edad y se fue extendiendo a toda la población alcanzando en julio del 2021 la vacunación del 80% de la población²⁵. Aquello pudo haber tenido un impacto en la mortalidad, dado

que en nuestros resultados muestran en junio del 2021 una tasa de mortalidad de 16 muertes por cada 100.000 habitantes, la cual disminuye a 1,4 muertes por cada 100.000 habitantes en el mes de octubre del mismo año, con un RTI de 1,18, el riesgo más bajo en los tres primeros años de la pandemia. Diversos estudios han reportado el efecto protector de las vacunas en la reducción de los casos graves, hospitalizaciones y muertes en países como Colombia, EE.UU y Chile^{22,25-27}. Un estudio reciente de la OMS estimó que las vacunas redujeron globalmente la mortalidad en un 57% en general (rango 15% - 75%), lo que representa aproximadamente 1,4 millones de vidas salvadas en personas de ≥ 25 años (rango: 0,7 millones-2,6 millones)²⁷.

En relación a las variantes del SARS-CoV-2, éstas pueden otorgar ventajas evolutivas al virus, como un aumento en la transmisibilidad, enfermedad grave y reducir la efectividad de las vacunas²³. Las mutaciones en la proteína Spike aumentan su infectividad y aporta una ventaja competitiva frente a otras cepas²⁸. Las variantes reportadas fueron Alpha, Beta, Gamma y Delta, ésta última fue la que predominó en el 2021 en casi el 90% de los casos. Por otro lado, en el año 2022, la variante Ómicron cubrió a nivel mundial el 98% de los casos debido a su mayor capacidad de transmisión y capacidad de evasión de la acción del sistema inmunológico^{29,30}.

En Chile la variante Ómicron ingresó en diciembre de 2021 y predominó en el año 2022, representando un 51,2% de los casos, generando una gran cantidad de contagios en comparación con la variante Delta³¹. Se caracterizó por una transmisibilidad tres veces mayor que la Delta²⁹ y causó más contagios en personas menores de 60 años¹⁶. En este análisis, se observaron tasas de mortalidad elevadas en febrero del 2022, alcanzando 13,2 muertes por cada 100.000 habitantes, con una RTI en febrero y marzo de 17,46 y 18,11, respectivamente. Algunos estudios han reportado que la variante Ómicron generó una elevada cantidad de casos, pero tuvo menos efecto en las tasas de mortalidad³⁰.

La mayoría de los estudios han evaluado el impacto en la salud a través del exceso de mortalidad por todas las causas, proporcionando una visión general de la carga de la enfermedad. Sin embargo, no han tenido necesariamente en cuenta los cambios temporales en el riesgo. Este estudio además compara solo con enfermedades respiratorias similares a COVID-19 lo que da cuenta de riesgo mayores a 1.000% en junio del 2020, febrero a mayo del 2021 y en febrero y marzo del 2022 (Tabla 2).

La mortalidad a partir de mayo del año 2023, puede interpretarse como una transición hacia la condición de endemicidad del COVID-19 en Chile. La fase endémica está relacionada con varios factores, como ser un bajo valor de R_0 , el progreso de la vacunación y una disminución gradual de la inmunidad³². Esta fase se caracteriza por un equilibrio dinámico en la cual los individuos susceptibles surgen por nacimiento, por inmigración o por la disminución o pérdida de la inmunidad en individuos previamente inmunes. Además, las fluctuaciones estacionales en la transmisión pueden conducir a oscilaciones en el número de infecciones^{33,34}.

La fortaleza de este estudio es la utilización de datos provenientes de estadísticas nacionales, que abarcan todo el territorio de Chile. No obstante, puede existir sesgo de información generado principalmente en el proceso de registro. Otra limitación fue la falta de validación de las defunciones correspondientes a los años 2021, 2022 y 2023 al momento de la realización de este estudio, lo cual podría resultar en sobreestimaciones de la mortalidad por COVID-19²¹. Sin embargo, los autores consideran estos factores no debiesen cambiar la dirección de los resultados, dado el margen de error relativamente bajo. Finalmente, se debe tener en cuenta el fenómeno de la falacia ecológica que surge en este tipo de estudios lo que limita el inferir los hallazgos observados del nivel de agregado poblacional al nivel individual.

En conclusión, este estudio contribuyó en la generación de conocimiento sobre el riesgo de muerte por COVID-19 por mes y año en relación a las enfermedades respiratorias. Este análisis basado en incidencias de mortalidad puede constituir un criterio útil para el manejo de epidemias/pandemias, al proveer una aproximación a inferir que la gravedad del evento podría estar concluyendo, lo que lo convierte en una herramienta para la toma de decisiones en gestión de programas, servicios de salud, priorización de los recursos sanitarios y vigilancia de la salud pública.

Referencias bibliográficas

- 1.- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Registro civil: por qué es importante contabilizar los nacimientos y las defunciones [Internet]. [citado 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/civil-registration-why-counting-births-and-deaths-is-important>
- 2.- MCLAUGHLIN D, LOPEZ AD. Strengthening mortality data for health policy and planning: the Bloomberg Data for Health Initiative in Latin America. *Rev bras*

- epidemiol. 5 de diciembre de 2019;22:e190016. doi: 10.1590/1980-549720190016.supl.3
- 3.- JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado 21 de junio de 2023]. COVID-19 Map. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
 - 4.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 June 2023 [Internet]. [citado 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2023>
 - 5.- OPS/OMS | ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Se acaba la emergencia por la pandemia, pero la COVID-19 continúa [Internet]. [citado 22 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/6-5-2023-se-acaba-emergencia-por-pandemia-pero-covid-19-continua>
 - 6.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. The top 10 causes of death [Internet]. [citado 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
 - 7.- PESCI S, VARELA T, MARÍN L, WRIGHT R, KREPLAK N, BOLZAN AG. Impacto de la pandemia Covid-19 en indicadores de mortalidad. Provincia de Buenos Aires (Argentina) [Internet]. 2020 [citado 3 de julio de 2023]; Disponible en: <https://www.margen.org/pandemia/textos/impacto.pdf>
 - 8.- RIBOTTA B. Evaluación de la exactitud de los datos sobre la causa básica de muerte en América Latina. Revista Peruana de Epidemiología. 2014;18(3):1-9.
 - 9.- MINISTERIO DE CIENCIA, TECNOLOGÍA, CONOCIMIENTO E INNOVACIÓN. Datos-COVID19 [Internet]. 2023 [citado 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://github.com/MinCiencia/Datos-COVID19>
 - 10.- MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Departamento de Estadísticas e Información de Salud [Internet]. [citado 3 de julio de 2023]. Disponible en: <https://deis.minsal.cl/#tableros>
 - 11.- INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICAS DE CHILE. Instituto Nacional de Estadísticas de Chile. [citado 4 de julio de 2023]. Proyecciones de Población. Disponible en: <http://www.ine.gov.cl/estadisticas/sociales/seguridad-publica-y-justicia/estadisticas-policiales-y-judiciales/proyecciones-de-poblacion>
 - 12.- ARANCIBIA HF, ANDINO SP, GUTIÉRREZ-ARIAS R, PARRAGUEZ DC, ASTORGA CF, FUENTE L. ADL, et al. Tendencias en la mortalidad por neumonía en adultos en Chile, 2000-2016. Rev Chi Enferm Respir.. 2022;38(3):151-9. doi: 10.4067/s0717-73482022000400151.
 - 13.- MCDONALD SA, TEIRLINCK AC, HOOIVELD M, VAN ASTEN L, MEIJER A, DE LANGE M, et al. Inference of age-dependent case-fatality ratios for seasonal influenza virus subtypes A(H3N2) and A(H1N1)pdm09 and B lineages using data from the Netherlands. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2023;17(6):e13146. doi:10.1111/irv.13146.
 - 14.- NEUMANN G, KAWAOKA Y. Seasonality of influenza and other respiratory viruses. EMBO Molecular Medicine. 2022;14(4):e15352. doi:10.15252/emmm.202115352.
 - 15.- GOSTIN LO, GRONVALL GK. The Origins of Covid-19 — Why It Matters (and Why It Doesn't). New England Journal of Medicine. 2023;388(25):2305-8. doi:10.1056/NEJMp2305081.
 - 16.- GUZMÁN MONTES R, SARMIENTO LOAYZA L, BONATTI PAREDES C, GALLEGOS CÁRDENAS A, VILLALOBOS DINTRANS P. COVID-19 y personas mayores en Chile: lecciones de dos años de pandemia. Rev. méd Chile. 2022;150(12):1664-73. doi:10.4067/s0034-98872022001201664.
 - 17.- MARGOZZINI P, PASSI Á. Encuesta Nacional de Salud, ENS 2016-2017: un aporte a la planificación sanitaria y políticas públicas en Chile. ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas. 2018;43(1):30-4. doi:10.11565/arsmed.v43i1.1354.
 - 18.- ZHENG Z, PENG F, XU B, ZHAO J, LIU H, PENG J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. The Journal of Infection. 2020;81(2):e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
 - 19.- WU ZH, TANG Y, CHENG Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. Acta Diabetologica. 2021;58(2): 139–144. doi: 10.1007/s00592-020-01546-0.
 - 20.- PRIZZI A, WHITTAKER C, SERVO LMS, HAWRYLUK I, PRETE CA, DE SOUZA WM, et al. Spatial and temporal fluctuations in COVID-19 fatality rates in Brazilian hospitals. Nature Medicine. 2022;28(7):1476-85. doi: 10.1038/s41591-022-01807-1.
 - 21.- INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA, DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICAS E INFORMACIÓN DE SALUD. Impactos del Covid-19 en la mortalidad de Chile durante 2020 [Internet]. Chile: Instituto Nacional de Estadística, Departamento de Estadísticas e Información de Salud MINSAL; 2023 mar. Disponible en: <https://repositoriodeis.minsal.cl/ContenidoSitioWeb2020/EstandaresNormativa/impactos-del-covid-19-en-la-mortalidad-de-chile-durante-2020.pdf>
 - 22.- MOHAMMED I, NAUMAN A, PAUL P, GANESAN S, CHEN KH, JALIL SMS, et al. The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 18(1): 2027160. doi: 10.1080/21645515.2022.2027160.
 - 23.- CHEN Z, AZMAN AS, CHEN X, ZOU J, TIAN Y, SUN R, et al. Global landscape of SARS-CoV-2 genomic surveillance and data sharing. Nature Genetics. 2022;54(4):499-507. doi: 10.1038/s41588-022-01033-y.
 - 24.- SUZUKI R, YAMASOBA D, KIMURA I, WANG L, KISHIMOTO M, ITO J, et al. Attenuated fusogenicity

- and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature*. 2022;603(7902):700-5. doi: 10.1038/s41586-022-04462-1.
- 25.- MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Departamento de Epidemiología. [citado 13 de enero de 2024]. Informe Epidemiológico No 229 enfermedad por Sars-Cov-2 (COVID-19) Chile 13 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-epidemiologico-covid-19/>
- 26.- JARQUIN C, QUEZADA LF, GOBERN L, BALSELLS E, RONDY M. Early impact of COVID-19 vaccination on older populations in four countries of the Americas, 2021. *Rev Panam Salud Publica*. 10 de agosto de 2023;47:e122. doi:10.26633/RPSP.2023.122.
- 27.- Network TWERS. Estimated number of lives directly saved by COVID-19 vaccination programs in the WHO European Region, December 2020 to March 2023 [Internet]. medRxiv; 2024 [citado 26 de enero de 2024] 2024.01.12.24301206. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.01.12.24301206v1> doi: 10.1101/2024.01.12.24301206.
- 28.- PASTRIAN-SOTO G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International journal of odontostomatology*. 2020;14(3):331-7. doi: 10.4067/S0718-381X2020000300331.
- 29.- DHAMA K, NAINU F, FREDIANSYAH A, YATOO MI, MOHAPATRA RK, CHAKRABORTY S, et al. Global emerging Omicron variant of SARS-CoV-2: Impacts, challenges and strategies. *Journal of Infection and Public Health*. 2023;16(1):4-14. doi: 10.1016/j.jiph.2022.11.024.
- 30.- DAVIES M, KASSANJEE R, ROUSSEAU P, MORDEN E, JOHNSON L, SOLOMON W, et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in the Omicron-driven fourth wave compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *Tropical Medicine & International Health*. 2022;27(6):564-73. doi: 10.1111/tmi.13752.
- 31.- INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE. Variantes SARS-CoV-2 [Internet]. [citado 22 de junio de 2023]. Disponible en: <https://vigilancia.ispch.gob.cl/app/varcovid>
- 32.- ANTIA R, HALLORAN ME. Transition to endemicity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2021;54(10):2172-6. doi: 10.1016/j.immuni.2021.09.019
- 33.- TELENTI A, ARVIN A, COREY L, CORTI D, DIAMOND MS, GARCÍA-SASTRE A, et al. After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. *Nature*. 2021;596(7873):495-504. doi: 10.1038/s41586-021-03792-w.
- 34.- LAVINE JS, BJORNSTAD ON, ANTIA R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science (New York, N.Y.)*. 2021;371(6530):741-5. doi: 10.1126/science.abe6522.

Correspondencia a:
 Gabriel Cavada Chacón, Ph.D.
 Escuela de Salud Pública
 Facultad de Medicina
 Universidad de Chile
 Avda. Independencia 939
 Email: gabrielcavadach@gmail.com