

Resumen analítico de la experiencia chilena de la pandemia COVID-19, 2020-2022

Analytical summary of the Chilean experience of the COVID-19 pandemic, 2020-2022

Mauricio Canals¹
Andrea Canals²

RESUMEN

Objetivo. Realizar un análisis crítico de la evolución de 2 años y medio de la pandemia en Chile, evaluando su relación con aspectos socioculturales propios de este país y con las estrategias usadas para mitigar la pandemia.

Métodos. Analizamos datos oficiales reportados por el Ministerio de Salud de Chile: casos nuevos confirmados diarios, los casos que requirieron admisión en unidades de cuidados intensivos (UCI), las muertes atribuidas a COVID-19 y positividad de las pruebas (RT-PCR) para SARS CoV-2. Estimamos el número reproductivo y la letalidad a lo largo de la pandemia.

Resultados. Encontramos cuatro períodos epidémicos: 1) Una primera epidemia concentrada en la Región Metropolitana en 2020; 2) Una gran epidemia en todo el país en 2021, 3) Un brote de corta duración en noviembre-diciembre 2021) y 4) Un gran brote epidémico asociado a la variante O. La pandemia ha producido alta letalidad y mortalidad y gran impacto en sistema de salud. La dinámica ha sido fuertemente influenciada por los movimientos sociales típicos de Chile, como períodos de vacaciones, festividades y el hacinamiento. Las variantes virales de SARS CoV-2 han jugado un rol importante en la transmisión, dominando la variante original (WIV04/2019), y la variante α (UK; B.1.1.7) en la Epidemia RM, las variantes γ (P.1) y la variante andina (λ ; C.37) en la Epidemia 20/21 y las variantes δ y O en los últimos dos brotes.

Conclusiones. A pesar de los esfuerzos de vacunación y la intervención con medidas no farmacológicas, la pandemia en Chile ha causado un gran impacto poblacional y hospitalario. La estrategia fue afectada en 2020 y 2021 por aspectos socioculturales y por el levantamiento rápido de las restricciones bajo el supuesto que la inmunidad poblacional a consecuencia de la vacunación permitiría una incidencia tolerable por los sistemas de salud. En 2022 ha sido fuertemente dominada por la variante Omicrón, de alta transmisión y baja letalidad, semejante a la de las epidemias de Influenza.

Palabras clave: COVID-19, epidemiología, letalidad, número reproductivo.

ABSTRACT

Goal. To carry out a critical analysis of the two and a half year evolution of the pandemic in Chile, evaluating its relationship with socio-cultural aspects of this country and with the strategies used to mitigate the pandemic.

Methods. We analyzed official data reported by the Chilean Ministry of Health: daily new confirmed cases, cases that required admission to intensive care units (ICUs), deaths attributed to COVID-19, and

Recibido el 27 de julio de 2022. Aceptado el 4 de octubre de 2022

1 Programa de Salud Ambiental Escuela de Salud Pública. Departamento de Medicina. Programa Bioestadística Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile. Chile. Correspondencia a: mcanals@uchile.cl

2 Programa Bioestadística Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile. Dirección de Investigación, Clínica Santa María, Santiago, Chile.

positive tests (RT-PCR) for SARS. CoV-2. We estimate the reproductive number and lethality throughout the pandemic.

Results. We found four epidemic periods: 1) A first epidemic concentrated in the Metropolitan Region in 2020; 2) A major epidemic throughout the country in 2021, 3) A short-lived outbreak in November-December 2021) and 4) A major epidemic outbreak associated with the O variant. The pandemic has produced high lethality and mortality and a great impact on Health System. The dynamic has been strongly influenced by the typical social movements of Chile, such as vacation periods, festivities and overcrowding. The viral variants of SARS CoV-2 have played an important role in transmission, dominating the original variant (WIV04/2019), and the α variant (UK; B.1.1.7) in the RM Epidemic, the γ variants (P .1) and the Andean variant (λ ; C.37) in Epidemic 20/21 and the δ and O variants in the last two outbreaks.

Conclusions. Despite vaccination efforts and intervention with non-pharmacological measures, the pandemic in Chile has caused a great impact on the population and hospitals. The strategy was affected in 2020 and 2021 by sociocultural aspects and by the rapid lifting of restrictions under the assumption that population immunity as a result of vaccination would allow a tolerable incidence for health systems. In 2022, it has been strongly dominated by the Omicron variant, with high transmission and low lethality, similar to that of the Influenza epidemics.

Keywords: COVID-9, epidemiology, lethality, reproductive number.

INTRODUCCIÓN

Los distintos países del mundo han propuesto e implementado diversas estrategias para enfrentar la pandemia COVID-19. Corea del Sur, China, Japón, Taiwán y Hong Kong, desplegaron una intervención temprana de salud pública basada en su experiencia previa con el SARS 2002-2003 (1). China optó por un cierre temprano de fronteras con severas restricciones a los viajes, sanitización de edificios, pruebas múltiples y un gran aumento en la capacidad del sistema de salud (2,3). Corea del Sur implementó una estrategia activa de detección masiva para personas sintomáticas, contactos de casos y viajeros, cerrándose las escuelas y recomendándose el trabajo a distancia (4). En Hong Kong, Singapur y Japón se utilizaron sistemas de vigilancia

activos para identificar casos y sus contactos, se desarrollaron pruebas de diagnóstico y se incrementó la capacidad de los laboratorios (5). Alemania testeó grupos sintomáticos, aplicó una moderada trazabilidad, cuarentenas y aislamiento de sujetos sintomáticos, mientras que el Reino Unido, concentró una estricta trazabilidad. Estados Unidos sólo testeó grupos específicos con síntomas y estableció servicios de testeo al público, sin adoptar medidas estrictas de aislamiento ni cuarentenas durante los años 2020 y 2021 (6). Australia y Nueva Zelanda implementaron tempranamente medidas de salud pública, adecuada comunicación, distanciamiento social, medidas de higiene personal y ampliación de cobertura de atención de salud (7).

En el mundo se realizaron múltiples iniciativas para el desarrollo de vacunas contra COVID-19, obteniéndose ya a fines fin de 2020 tres vacunas seguras y eficaces autorizadas por la OMS (8,9). Desde diciembre de 2020 se lograron acuerdos con los fabricantes, se concedieron autorizaciones a las vacunas en situación de emergencia sanitaria y se comenzaron a aplicar masivamente en diferentes países, basados en criterios de padecer cuadros graves y de morir, en principios éticos de justicia y equidad, y en consideraciones sobre la reanudación de las economías estancadas (10,11,12,13). Al 30/6/2022 la cobertura mundial de personas vacunadas con al menos una dosis se encontraba en 66,9%, pero sólo un 19,6% de personas en países pobremente desarrollados (14).

Los países han seguido enfrentando la pandemia complementando estrategias de vacunación con intervenciones no farmacológicas. En Europa se han considerado dos estrategias. La primera consiste en el levantamiento rápido de las restricciones suponiendo que la exposición natural y la obtención de inmunidad de rebaño a consecuencia de la vacunación permitirían una incidencia suficiente para no saturar los sistemas de salud. La segunda consiste en levantar progresivamente las restricciones al ritmo del progreso de vacunación con el objetivo de mantener baja la incidencia, complementada con un eficiente programa de prueba-rastreo-aislamiento (TRI) (15-17). La primera estrategia conduciría a una tasa de incidencia diaria de varias decenas/100.000 habitantes, mientras que la segunda a valores muy por debajo de 10/ 100.000 habitantes. Estas diferentes estrategias podrían llevar a conflictos entre países vecinos con diferentes estrategias (17).

En Chile, durante la fase inicial de la pandemia, el esfuerzo de mitigación se centró en intervenciones no farmacológicas, como medidas de

higiene y distanciamiento social, cierre de colegios y universidades, cierre parcial de la Región Metropolitana (cuarentenas dinámicas), toque de queda nacional nocturno y cierre de ciudades y cuarentenas mayores (18). Posteriormente se implementó por parte del Ministerio de Salud (19) el plan denominado “Paso a Paso” con cuatro etapas sucesivas de cuarentena, transición, preparación y apertura, basadas en criterios epidemiológicos de ocupación UCI nacional y regional, número reproductivo efectivo (R_t), tasa de casos activos, positividad de los test, porcentaje de casos contactados y de casos en seguimiento. En diciembre de 2020 se inició la vacunación del personal médico en la región de Magallanes y en febrero de 2021 la campaña de vacunación masiva de la población de Chile, que se implementó rápidamente, siendo Chile actualmente uno de los países con más alta cobertura (más de un 85% de la población).

El objetivo de este estudio es realizar un análisis de la evolución a 2 años de la pandemia en Chile, correlacionándola con las estrategias no farmacológicas y farmacológicas utilizadas para su control y con aspectos sociales y culturales propios del país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio basado en los datos oficiales sistemáticamente reportados por el Ministerio de Salud de Chile, incluyendo los casos nuevos confirmados diarios, los casos que requirieron admisión en unidades de cuidados intensivo (UCI), las muertes atribuidas a COVID-19, y el número y positividad de los test (RT-PCR) para SARS CoV-2 a nivel nacional y sub-nacional (19) entre el 24/3/2020 y el 15/7/2022. Analizamos datos de edad (20) y para comparar utilizamos datos reportados mundiales (21).

Estimamos la letalidad global cruda (CRF = total de fallecidos/total de casos reportados en este período, la letalidad global corregida por la diferencia temporal entre el evento de adquirir la enfermedad y morir por ella (retraso) (L_{Gc} = total de fallecidos/total de casos que dieron origen a esos fallecidos a lo largo de toda la epidemia para todo el período de la pandemia) en Chile y la estimación de sub-notificación con el método de Russel (22,23). Este método consiste en estimar la fracción de casos reportados basados en la letalidad promedio inicial del COVID que se estimó en $L = 1,4\%$ (22,23); esta es $P = L\%/CRF$, estimándose entonces el subreporte (SR) como $SR = 1-P$. Como el ingreso de la variante

Omicrón desde enero 2022 significó una notable disminución de la letalidad, usamos $L = 0,5\%$. Estimamos además la letalidad diaria corregida por retraso con: $L_t = M_t/C_{t-d}$, donde M_t son los fallecidos en el día t y $C_{t-d} = \sum_{i=1}^{i=30} p_i c_{t-i}$ corresponde a una estimación de los casos que originaron estas muertes. Aquí c_{t-i} representa los casos nuevos hace “ i ” días y p_i representa la probabilidad que un caso fallezca después de “ i ” días. Para p_i se consideró una distribución Gama con un retraso promedio $d = 14$ días (22,23). Estimamos el número reproductivo efectivo (R_t) con el método de Cori et al (24) y con el método RKI (25,26), con un intervalo serial de 5 días (27-29). Se estimó además el número reproductivo (R_0) con $R_0 = 1 + e_0/E$, donde e_0 es la esperanza de vida al nacer y E la edad media de infección (30,31). Tanto R_0 como R_t son estimaciones del número de casos nuevos originados a partir de cada caso, pero mientras R_0 estima este número en ausencia de intervenciones (i.e al inicio de la pandemia), R_t lo estima mientras ocurren medidas de mitigación. Así, mientras R_0 mide el potencial de transmisión, R_t mide la transmisión observada.

RESULTADOS

Se ha reportado en Chile un total de 4.122.401 casos totales, con 8.867 nuevos El total de fallecidos: 47.441 confirmados. La tasa de incidencia diaria a esta fecha fue 45,57 casos/cien mil habitantes. La incidencia acumulada de casos y muertes reportadas oficiales fue de 21,19% (casos totales $\times 100$ /población) y 2,44 fallecidos/mil habitantes. Si se incluyen los fallecidos con causa probable, el departamento de Estadísticas en Información en Salud (32) del MINSAL al 15/7 estimaba 59.039 muertes, lo que llevaría la última cifra a 3,00 fallecidos/mil, con las más altas tasas en la región de Magallanes (3,99 muertes/mil), la Región Metropolitana (RM) (3,52muertes/mil), Arica y Parinacota (3,21 muertes/mil) y Tarapacá (2,81 muertes/mil).

La edad media de los casos fue $38,28 \pm 19,34$ años (mediana 35,93 años), con menor edad en hombres (mujeres: 38,64, hombres: 37,87 años), con 52,4% mujeres y 47,6% hombres (15/7/2022). El número reproductivo básico fue $R_0 = 3,09$ para la epidemia en Chile. La edad media de pacientes hospitalizados en UCI se ha mantenido entre 53 y 64 años, pero ascendiendo a cerca de 64 años coincidiendo con el ingreso de la variante Omicrón (O; VOC), estando actualmente en: $63,05 \pm 12,80$ (15/7/2022) (Tabla 1).

Tabla 1. Edad promedio de infección, Positividad máxima en test RT-PCR, Rango estimado de sub-reporte y cobertura de vacunas con esquema completo al final del período.

Origen de las Inscripciones al Curso	Edad media en UCI (años)	Positividad máxima (%)	Rango de sub-reporte (%)	Cobertura vacuna (% de la población total)
Epidemia RM 13/5-15/8/2020	59,89	39,9	37,9-59,0	0
IE1 16/8-12/12/2020	62,75	8,0	54,2-56,6	0
Epidemia 20/21 13/12-16/7/2021	58,51	15,4	54,5-35,9	58,9
IE2 17/7-3/11/2021	59,50	3,4	36,1-38,3	77,2
Brote δ 4/11-5/12/2021	59,76	3,5	36,7-38,0	81,9
Epidemia O 5/1/2022-28/2/2022	62,76	28,4	56,2-63,7	85,5

IE1 y IE2 corresponden al primer y segundo episodio inter-epidémico, respectivamente.

Hacia finales de 2021 la evolución de los casos diarios mostraba dos brotes principales: el primero entre marzo y julio 2020 (*Epidemia RM*) y el segundo entre enero y julio 2021 (*Epidemia 20/21*) (**Figura 1**). Sin embargo, desde octubre de 2021 ocurrieron importantes brotes asociados al ingreso en Chile de las variantes δ (B.1:617.2, VOC) (*Brote δ*) y O (*Epidemia O*).

Se han realizado hasta el 15/7/2022 más de 36 millones de test (PCR y antígenos). La positividad de los test ha seguido una curva similar a la curva de casos, con un máximo de un 40% de positividad

en la *Epidemia RM* (**Tabla 1**). La letalidad global en Chile ha ido descendiendo paulatinamente desde valores entre 3,1% y 4,1% entre el 9/4 y 19/4/2020 hasta valores cercanos al 2% (**Figura 2**), con un descenso más marcado desde el ingreso de la variante O. La letalidad cruda en Chile actualmente es 1,15% y corregida por retraso 1,19%. El subreporte estimado disminuyó desde valores que superaban el 55% durante 2020, hasta valores en torno al 35% al 31/12/2021. Sin embargo desde el ingreso de la variante omicrón ascendió a un valor promedio de 60,22% (**Tabla 1**).

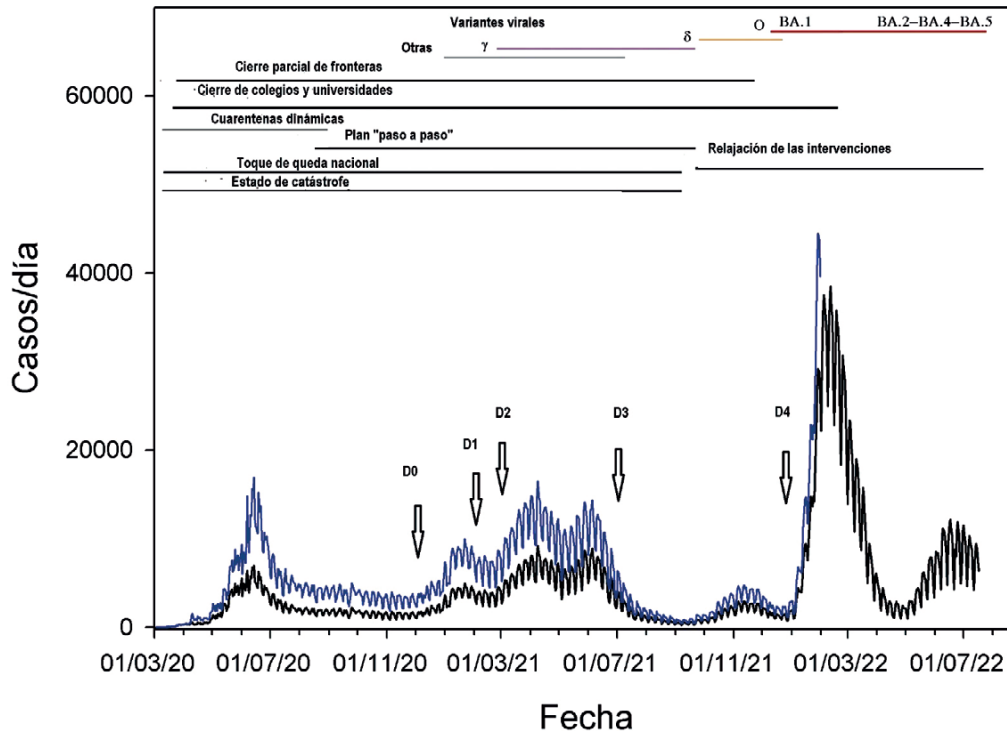


Figura 1. Evolución del número de casos diarios de COVID-19 en Chile. Línea negra: Casos reportados; Línea azul: Casos corregidos por sub-reporte. Gráfico de elaboración propia, basado en datos oficiales del ministerio de salud de Chile.

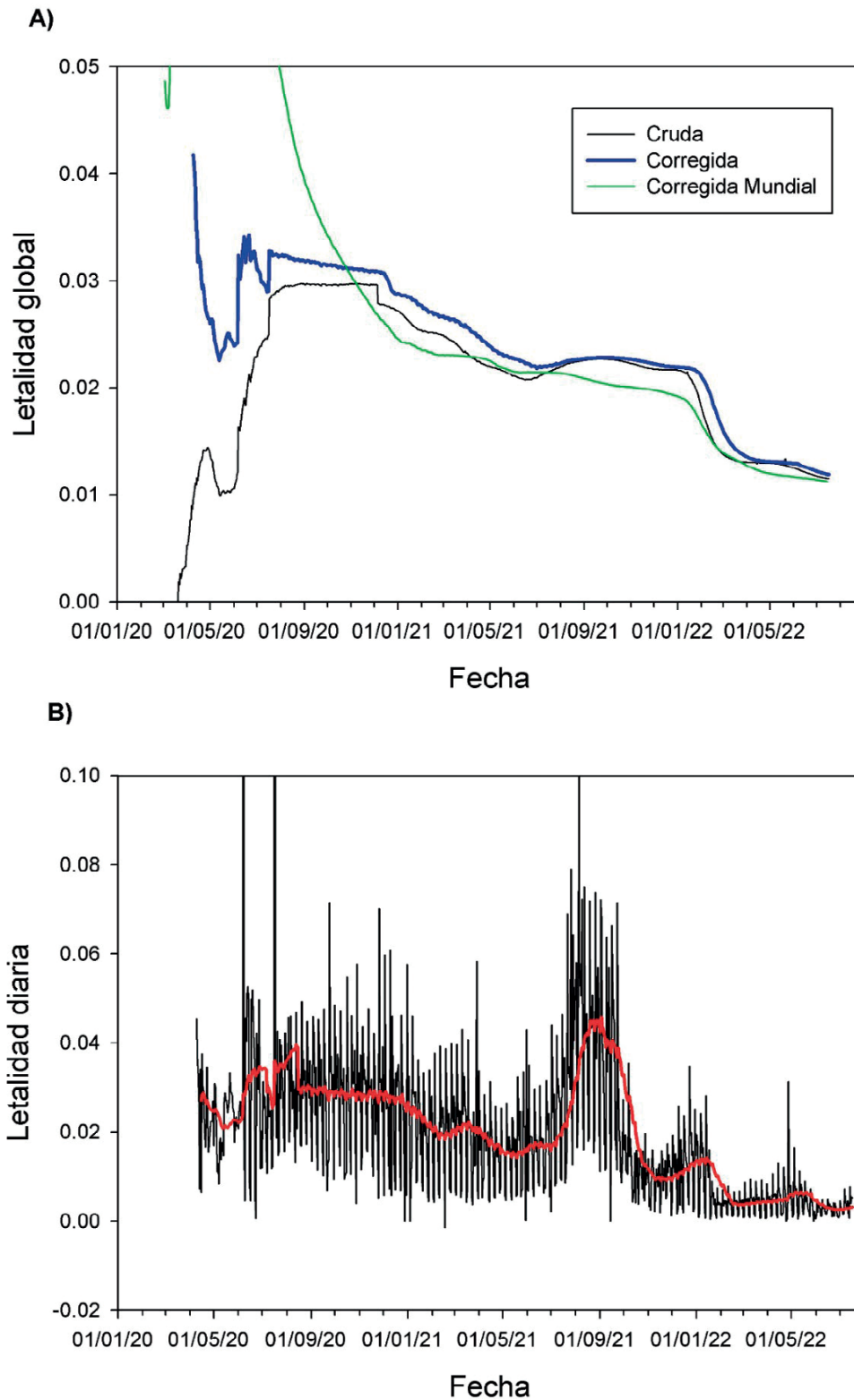


Figura 2. A) Evolución de la letalidad global de COVID-19 en Chile. En línea negra la letalidad global cruda. En líneas azules y verdes las letalidades corregidas por retraso con método de Russell para Chile y el mundo. B) Evolución de la letalidad diaria de COVID-19 en Chile, corregida por retraso. La línea roja representa el promedio móvil de los últimos 30 días. Gráficos de elaboración propia.

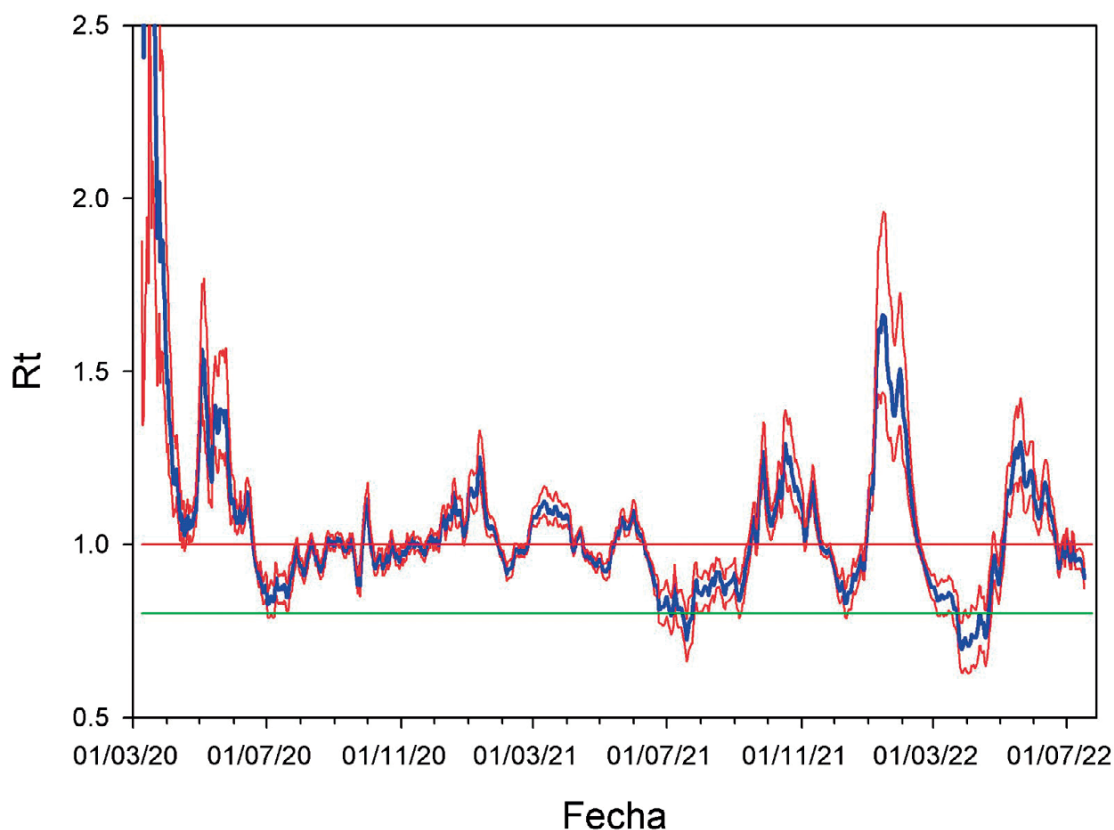


Figura 3. Evolución del número reproductivo efectivo (R_t) de COVID-19 en Chile entre el 24/3/2020 y el 15/7/2022 la línea azul y líneas rojas corresponden al valor mediano y los intervalos de credibilidad con el método de Cori. Gráfico de elaboración propia.

Se ha llegado a un 87,52% de la población total (17.029.919 personas) vacunadas con esquema de cobertura completa de dos dosis y un 78,30% ha recibido dosis de refuerzo adicional (19) (**Tabla 1**).

El número reproductivo efectivo (R_t) tuvo sus valores más altos al inicio de la pandemia, entre marzo y julio de 2020 y valores altos intermitentemente durante 2021 y al inicio de 2022 (**Figura 3**). Al 15/7/2022 su valor es de $R_t = 0,945$ (IC0.95: 0,918-0,977).

La transmisión de SARS CoV-2 mostró desde el inicio de 2020 valores altos de R_t , mayores a 1 en varias localidades de Chile (**Tabla 2**). Estos valores disminuyeron, pero se mantuvieron sobre 1 en la macro-zona centro-norte (de Arica y Parinacota hasta Bío-Bío) decayendo en julio. Se centró en la RM, que incluye a la capital

y toda la región centro-norte (*Epidemia RM*). Aunque se apreció un descenso de la transmisión centro-norte, ésta persistió alta desde Ñuble al sur, lo que permitió una propagación de sur a norte, aumentando en forma masiva entre diciembre de 2020 a marzo de 2021 asociándose al segundo brote (*Epidemia 20/21*). Descendió nuevamente en julio y agosto, para volver a ascender sin una clara preferencia geográfica entre septiembre y diciembre 2021 (*Brote δ*). En enero 2022 se aprecia un aumento explosivo de la transmisión llegando a los valores de R_t más altos desde el inicio de la pandemia, lo que se asocia al brote de la variante O (*Epidemia O*), con dos olas. La incidencia ha seguido la evolución del número reproductivo, con elevaciones de la incidencia desfasada respecto a la elevación de R_t (**Tabla 3**).

Tabla 2, Evolución del número reproductivo de COVID-19 en Chile durante dos años de pandemia, Las regiones se encuentran ordenadas del norte (izquierda) al sur (derecha), En azul $R_t < 1$, en rojo $R_t > 1$.

Mes	AP	T	A	AT	C	V	RM	OH	M	Ñ	BB	AR	LR	LL	AY	MG	Chile
M20	2,18	1,90	2,20	0,00	2,06	2,71	2,61	2,05	1,50	1,99	2,79	3,17	4,04	2,42	0,00	2,84	2,60
A20	1,48	1,40	1,40	1,72	1,10	1,00	1,20	1,10	1,01	0,83	0,92	1,00	0,85	0,83	1,58	1,00	1,11
M20	1,02	1,33	1,18	1,10	1,60	1,37	1,40	1,26	1,46	1,07	1,32	1,14	1,12	1,19	2,55	0,88	1,38
J20	1,09	0,99	1,24	1,32	1,08	1,10	1,03	1,48	1,15	1,03	1,19	0,98	1,02	1,11	1,05	0,98	1,07
JL20	1,16	1,01	0,92	1,08	1,09	0,93	0,81	0,88	0,94	0,92	0,97	1,03	0,91	1,18	0,95	0,87	0,87
AG20	0,89	0,89	0,90	1,01	1,02	1,00	0,91	0,98	0,98	1,13	1,06	1,01	1,04	0,92	1,05	1,30	0,96
S20	0,95	0,92	0,90	0,95	0,88	0,96	0,95	1,03	1,06	0,97	0,97	1,20	1,42	1,05	1,40	1,11	1,00
O20	0,94	1,02	0,96	0,89	0,83	0,90	0,95	0,92	0,92	0,94	0,99	1,11	1,08	1,07	0,96	0,84	0,96
N20	0,86	1,00	0,92	1,00	0,95	0,98	0,98	0,97	0,95	1,06	1,05	0,98	1,06	1,00	0,90	1,01	1,00
D20	1,04	1,19	1,15	0,99	1,09	1,06	1,08	1,08	1,25	1,04	1,07	1,03	1,02	1,04	1,22	0,96	1,07
E21	1,22	1,15	1,26	1,20	1,16	1,08	1,07	1,24	1,08	1,06	1,00	1,06	1,15	1,21	1,10	1,06	1,10
F21	0,99	0,97	0,94	1,00	1,07	1,04	1,03	0,94	0,91	0,97	1,01	0,99	0,95	0,85	0,88	0,93	0,98
M21	0,99	1,01	1,00	1,02	1,03	1,16	1,17	1,10	1,10	1,10	1,12	1,09	1,08	1,01	1,05	0,91	1,11
A21	1,08	0,97	0,98	1,08	0,97	0,94	0,99	0,95	1,02	0,97	0,95	0,99	0,93	0,95	1,13	1,14	0,96
M21	0,96	0,92	1,00	0,99	1,05	1,00	1,07	1,00	0,98	1,01	1,02	0,95	1,02	1,08	1,12	0,94	1,04
J21	0,99	0,97	0,96	0,91	1,00	0,96	0,90	0,88	0,92	0,90	0,92	0,95	0,96	0,87	0,94	0,82	0,93
JL21	0,88	0,86	0,82	0,82	0,80	0,83	0,79	0,78	0,81	0,79	0,84	0,80	0,88	0,88	0,74	0,74	0,83
AG21	0,81	0,92	0,90	0,83	0,83	0,88	0,93	0,89	0,86	0,76	0,84	0,89	0,72	0,86	1,13	0,96	0,89
S21	1,13	0,99	1,11	1,05	1,08	0,93	1,03	0,95	0,98	1,13	1,04	0,89	0,94	1,01	1,30	1,00	1,03
O21	0,95	1,13	1,03	1,06	1,12	1,25	1,20	1,19	1,22	1,10	1,13	1,14	1,24	1,17	0,90	1,25	1,19
N21	0,93	1,02	0,92	1,22	1,09	1,04	0,91	1,00	1,05	1,19	1,22	1,14	1,19	1,30	1,24	1,16	1,00
D21	1,02	0,94	0,99	0,83	0,85	0,90	0,90	0,88	0,85	0,85	0,91	0,94	0,99	0,89	0,81	1,05	0,90
E22	1,58	1,66	1,52	1,75	1,64	1,60	1,60	1,91	1,71	1,62	1,37	1,55	1,42	1,23	1,81	1,46	1,57
F22	0,76	0,72	0,77	0,95	0,92	0,97	0,92	1,14	1,19	1,19	1,18	1,17	1,15	1,14	0,97	0,85	0,99
M22	0,81	0,86	0,86	0,80	0,83	0,84	0,83	0,86	0,82	0,78	0,81	0,81	0,76	0,76	0,79	0,83	0,83
A22	0,79	0,83	0,81	0,84	0,74	0,85	0,84	0,76	0,73	0,74	0,72	0,75	0,73	0,67	0,77	0,91	0,78
MY22	1,21	1,11	1,18	1,17	1,20	1,28	1,27	1,21	1,20	1,19	1,18	1,10	1,15	1,08	0,93	1,02	1,23
J22	1,21	1,19	1,15	1,27	1,21	1,10	1,01	1,13	1,00	1,07	1,13	1,19	1,25	1,25	1,29	1,06	1,06

E enero, F febrero, M marzo, A abril, MY mayo, J junio, JL julio, AG agosto, S septiembre, O octubre, N noviembre y D diciembre. Los números 20, 21 y 22 al lado de las abreviaciones indican el año.

Tabla 3, Evolución de la tasa de incidencia diaria de casos reportados de COVID-19 en Chile durante dos años de pandemia, Las regiones se encuentran ordenadas del norte (izquierda) al sur (derecha), En azul incidencias diarias < 10 casos diarios/cien mil habitantes, en rojo ≥ 10 casos diarios/cien mil habitantes

Mes	AP	T	A	AT	C	V	RM	OH	M	Ñ	BB	AR	LR	LL	AY	MG
M20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,1	0,4	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0
A20	3,0	1,6	2,2	0,0	0,1	0,7	3,2	0,2	0,7	2,1	1,0	2,8	1,0	1,0	0,0	10,9
M20	3,6	17,2	8,8	1,6	1,4	4,4	25,4	1,6	1,9	2,0	2,3	2,3	1,0	1,1	0,0	5,0
J20	14,5	29,7	28,8	8,3	9,0	12,9	44,8	16,9	12,4	7,0	8,1	3,7	2,5	2,6	0,0	5,0
JL20	32,1	21,7	27,5	15,3	12,4	9,8	13,1	12,9	10,0	5,7	8,9	2,5	1,5	7,7	0,0	4,5
AG20	29,7	15,7	15,3	30,2	13,3	8,8	6,9	8,8	8,0	7,2	11,8	3,3	1,5	10,1	0,0	30,3
S20	19,8	10,2	8,7	14,0	8,5	7,5	5,5	10,4	11,7	10,0	12,6	7,0	5,9	8,5	8,4	88,0
O20	19,8	8,1	6,1	8,3	2,6	4,5	4,1	6,8	9,5	6,6	11,4	15,2	12,3	20,1	16,8	55,5
N20	7,3	8,0	4,1	2,9	1,6	3,5	3,7	3,9	6,8	9,0	15,1	16,9	20,8	22,3	7,5	40,9
D20	5,9	16,7	6,2	3,5	4,3	4,9	5,5	5,1	11,7	11,7	22,2	17,0	20,5	18,6	6,5	43,7
E21	30,1	45,5	33,2	17,5	11,2	13,0	10,1	15,2	29,9	20,9	27,4	29,5	49,0	63,0	30,8	54,9
F21	32,3	30,8	34,3	21,3	17,0	12,4	9,9	14,7	25,5	21,0	25,0	29,6	39,2	36,6	17,7	39,5
M21	28,6	36,8	27,8	23,8	23,2	25,6	20,5	27,0	31,4	27,4	45,9	46,5	64,1	35,3	12,1	21,3
A21	36,1	42,8	28,0	41,3	20,4	32,1	32,8	32,8	50,0	30,0	38,9	52,0	48,7	30,9	20,5	40,6
M21	34,5	27,2	23,0	35,9	22,1	25,1	31,0	29,2	42,9	28,0	30,7	40,3	41,4	31,7	41,9	45,4
J21	32,9	17,9	19,2	31,6	30,4	26,2	32,4	29,7	32,2	23,6	25,9	33,2	50,0	25,7	54,5	17,4
JL21	12,3	8,6	6,6	16,8	7,9	9,2	7,6	6,0	8,6	7,8	8,7	10,2	22,2	9,6	5,6	3,4
AG21	3,6	5,2	2,0	3,5	2,4	3,2	4,3	2,4	4,3	2,5	3,2	3,2	4,4	2,9	2,8	1,7
S21	9,3	4,0	3,7	2,7	1,9	1,4	2,9	2,0	2,4	1,9	2,6	1,5	1,7	2,4	2,3	0,6
O21	8,3	9,4	7,1	4,8	4,1	4,7	9,0	4,1	5,6	4,7	3,4	2,7	4,2	3,0	5,6	0,6
N21	8,5	12,0	9,3	15,7	11,5	12,9	10,8	7,2	11,4	9,7	15,9	9,4	13,6	16,2	39,6	6,2
D21	5,6	6,7	7,6	12,3	8,2	7,0	4,1	3,1	6,1	7,6	13,7	8,2	16,6	17,6	18,8	9,4
E22	130,5	230,2	103,3	47,0	38,5	40,8	42,9	18,6	16,5	24,2	21,0	37,1	35,2	17,3	44,7	153,1
F22	103,7	51,9	96,9	196,1	151,5	155,2	114,1	139,9	216,2	225,2	209,2	212,8	249,1	220,2	277,3	141,6
M22	32,1	17,5	30,8	74,4	57,6	59,7	39,2	75,3	108,1	97,0	105,5	92,3	91,4	74,1	82,9	70,6
A22	6,9	6,0	8,5	13,2	13,0	15,2	13,8	11,4	14,8	14,4	13,5	10,4	10,8	6,1	12,1	18,8
MY22	10,7	7,3	13,6	19,1	14,4	24,0	26,4	14,0	14,9	18,2	13,0	9,5	10,1	3,9	9,3	20,7
J22	27,2	20,8	37,2	82,5	64,3	67,9	46,6	44,5	39,1	44,0	44,6	24,5	32,6	15,8	38,7	39,0

E enero, F febrero, M marzo, A abril, MY mayo, J junio, JL julio, AG agosto, S septiembre, O octubre, N noviembre y D diciembre. Los números 20, 21 y 22 al lado de las abreviaciones indican el año.

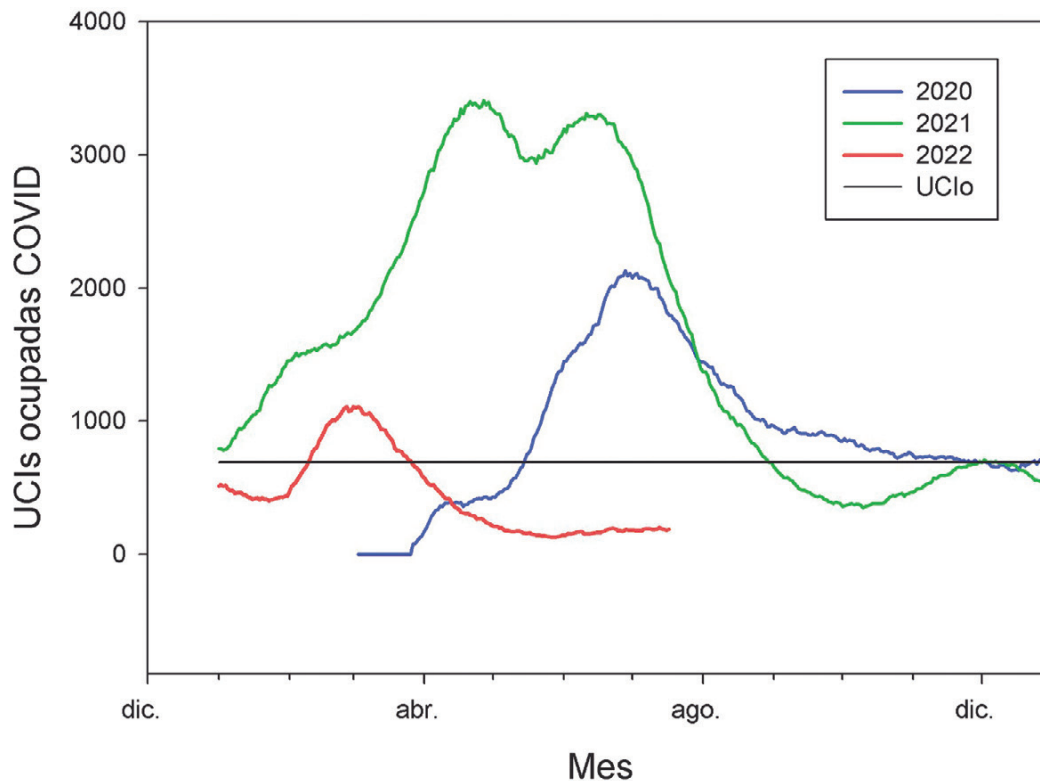


Figura 4. Evolución del número de pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (número de camas ocupadas: UCI) por mes en Chile, durante la pandemia durante los años 2020, 2021 y 2022. La línea azul corresponde a año 2020, la verde a año 2021 y la roja a 2022. La línea negra corresponde al número inicial de camas disponibles en UCIs (UCIo) en todo el sistema público de Chile al inicio de la pandemia. Gráfico de elaboración propia basado en datos oficiales del ministerio de salud de Chile.

La ocupación de las unidades de cuidados intensivos (UCI) durante la *Epidemia RM* llegó a 2.129, a 3.406 en la *Epidemia 20/21* y durante el actual brote a 1.106 (febrero de 2022) (Figura 4). La ocupación llegó a un 99% en abril de 2021. La tasa de fallecidos en cada uno de los tres brotes anuales ha superado los 200 fallecidos/día, disminuyendo a valores entre 10 y 60 fallecidos/día en los períodos entre brotes.

DISCUSIÓN

En Chile, en la curva epidémica de COVID-19 (casos/día) desde sus inicios, se pueden reconocer cuatro períodos epidémicos: 1) *Epidemia RM*: una primera epidemia concentrada principalmente en la Región Metropolitana (13/5-15/8/2020); 2) *Epidemia 20/21*: una gran epidemia con participación de todas las regiones (13/12/2020-16/7/2021), 3) *Brote epidémico δ*: un brote de corta duración (4/11-5/12-2021) y 4) *Epidemia O*: un gran brote epidémico asociado a la variante O (5/1/2022 a la fecha).

Epidemia RM

Durante el inicio de la epidemia, la estimación inicial del número reproductivo efectivo era de $R_0 = 2,36$ (18). En este período, se impusieron cuarentenas dinámicas, toque de queda nacional nocturno, restricciones para reuniones públicas, cuarentena de adultos mayores y para viajeros provenientes de países con alta incidencia de COVID-19 y para viajes internacionales y algunos viajes nacionales. A pesar de todo, se observó esta epidemia con 70-90% de los casos en la RM, que tuvo un máximo de 6.938 casos diarios, con un 90% en la ocupación de UCIs, con pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva y una elevación en el número de muertes (ver Fig 2). En el período de agosto a diciembre de 2020 la tasa de incidencia diaria descendió y se mantuvo bajo 10 casos/cien mil habitantes. Sin embargo, este fue un período engañoso ya que mientras el número de casos se mantenía bajo, R_t se mantuvo mayor que 1 en gran parte de la zona sur y existió un aumento insidioso de las tasas de incidencia diaria desde Biobío al sur. Durante esta etapa no

se realizó genotipificación masiva del virus SARS CoV-2. Los estudios preliminares sugirieron que la variante dominante fue la variante original (WIV04/2019). En Julio 2020, se implementó el plan “Paso a Paso” alcanzando positividad bajas que permitieron trabajar en la búsqueda activa de casos, y a pesar de esto, desde diciembre de 2020 la incidencia fue aumentando en forma acelerada, primero en coincidencia con las festividades de fin de año, después al intercambio poblacional en las vacaciones y, finalmente, al regreso a las actividades laborales en marzo de 2021, dando inicio a los meses con mayor cantidad de camas UCI y fallecidos de toda la pandemia en Chile. El plan “paso a paso” no tuvo buenos resultados. Por una parte, las cuarentenas se usaron en unidades administrativas pequeñas, lo que no fue efectivo (33,34) y por otra parte los criterios económicos de necesidad de reactivación de la economía parecieron dominar en la toma de decisiones.

Epidemia 20/21

El 3 de febrero de 2021 se inició la campaña de vacunación masiva de la población de Chile. Las vacunas utilizadas en la campaña fueron CoronaVac, del laboratorio Sinovac Life Sciences (60,9%), BNT162b2 de Pfizer-BioNTech (29,6%), ChAdOx1-S recombinante de AstraZeneca (7,9%) y Ad5.nCoV recombinante de CanSino Biologics Inc (1,5%). La campaña de vacunación se realizó utilizando criterios de edad y condición de salud para el acceso, vacunando primero a las personas de mayor edad, inmunocomprometidos y personas con comorbilidades, para progresivamente ir avanzando hacia los estratos etarios menores. En esta fase, desde marzo a junio de 2021, se vivieron momentos de gran estrés sobre el sistema hospitalario, con una ocupación UCI que llegó a 97% en su máximo a principios de junio, con 73% a 76% de pacientes COVID-19 (35). La dinámica fue incrementada por el progresivo ingreso al país de variantes virales con mayor potencialidad de transmisión, entre las que destacaron principalmente las variantes γ (P.1) y la variante andina (λ ; C.37) (36). A diferencia de la *Epidemia RM*, esta epidemia se extendió por todo el territorio nacional manteniendo altas transmisiones e incidencias diarias de dos dígitos en todas las regiones. Las intervenciones epidemiológicas no fueron suficientes para frenar el alto número de casos. Se insistió en un plan de cuarentenas comunales que tuvieron poco efecto y que gran parte de la población y la más vulnerable no pudieron cumplir efectivamente (33,34). Entre julio

y octubre se tuvo un descenso significativo en el número de casos, llegando a incidencias de menos de 10 casos diarios/cien mil habitantes, y que se alargó por 4 meses, que probablemente se encuentra asociado a las altas coberturas alcanzadas por la vacunación. En esta etapa la cobertura con dos dosis alcanzó más de un 66% de la población. En septiembre de 2021 se terminó el estado de catástrofe en Chile y disminuyeron las intervenciones epidemiológicas.

Brote epidémico δ

Con las fiestas de fin de año, y la relajación de las intervenciones epidemiológicas se produjo un brote de casos asociado al reemplazo de las variantes dominantes hasta el momento, por la variante δ . Esta variante desde la segunda quincena de octubre a la primera de diciembre constituyó el 100% de las variantes detectadas de SARS CoV-2 (36).

Epidemia Omicrón

Desde la segunda quincena de diciembre de 2021, se produjo un impresionante aumento de los casos asociados a la variante O, constituyendo la primera quincena de enero el 94%, y actualmente el 100% de los casos (37). Este brote ha tenido gran cantidad de casos reportados, con un máximo de 38.446 (11/2). La incidencia se multiplicó por 13 en aproximadamente 2 meses, pero con un altísimo subreporte. Se han tenido dos “olas”, la primera asociada al ingreso de Omicrón (BA.1) y una segunda asociada al ingreso sucesivo de las variantes BA.2, BA.4 y BA.5, constituyendo estas dos últimas las variantes hoy un 89,7% de los casos de COVID. Es probable la existencia de una saturación en los test diagnósticos ante el aumento inusitado de casos y probablemente existan muchos brotes familiares que no se reportan. La letalidad diaria corregida por retraso sin embargo ha disminuido fuertemente a un valor a un 0,308%. Tomando en cuenta que esta se calcula sobre los casos reportados, considerando que el sub-reporto promedio es un 60,21% nos lleva a estimar una letalidad máxima real actual de un 0,122%, es decir muy parecida a la de las diferentes formas de gripe, estimadas razonablemente entre 0,1 y 0,5% (38,39)

Análisis global

Chile durante dos años ha tenido una epidemia de alto impacto en la población chilena con alta letalidad y mortalidad y gran impacto en sistema de salud. La dinámica ha sido fuertemente influenciada por los movimientos sociales típicos de

Chile, especialmente por períodos de vacaciones (enero-febrero) donde se fomenta el intercambio poblacional, fiestas de diversa índole y el hacina-miento en medios de transporte y localidades de trabajo, propio del inicio de actividades, colegios y universidades en marzo. El impacto sobre el sistema de salud ha sido directo en las hospitali-zaciones, especialmente sobre la ocupación de las UCIs y un gran efecto colateral sobre consultas médicas, atención de niño sano, listas de esperas de cirugía y atención de pacientes con neoplasias (40). Como la trazabilidad, que es central en la estrategia TTI, fue durante 2020 y 2021 un pro-blema no resuelto en Chile (35), en la dualidad de estrategias planteadas para Europa, Chile durante 2020 y 2021 se encontró más cerca de la estrategia de alto costo epidemiológico. El levantamiento rápido de las restricciones en 2021 se basó en el supuesto que la inmunidad poblacional adquiri-da a través de la vacunación permitiría una inci-dencia que no saturaría los sistemas de salud. Las intervenciones no farmacológicas sólo tuvieron un efecto claro cuando se realizó una cuarente-na de 5 millones de personas en la RM en 2020 (18), mientras que las cuarentenas dinámicas no demostraron adecuada eficacia (33) por ingreso y reingreso de infecciones desde comunas vecinas y, por otra parte, porque la población más vul-nerable no tenía las condiciones para efectuar adecuadas cuarentenas, siendo la más afectada y la que menos disminuyó su movilidad durante las cuarentenas (34). La trazabilidad nunca logró una alta cobertura ya que la proporción de individuos que llega a ser confirmado antes de 3 días durante gran parte de la pandemia se ha encontrado entre un 40 y 60% siendo lo recomendado 80% (35). La vacunación tuvo una rápida y alta cobertura, sin embargo, la efectividad de la vacuna CoronaVac en Chile entre las personas con vacunación com-pleta, ha sido de 65,9% para prevenir COVID-19, 87,5% para prevenir hospitalización, 90,3% para prevenir ingreso a UCI y 86,3% para prevenir muertes asociadas a COVID-19 (39). El esquema completo de vacunas y la tercera dosis con dife-rentes esquemas, principalmente AstraZeneca y Pfizer, con mejores efectividades (41), probable-mente hayan jugado un rol en evitar casos graves y muertes.

Las variantes virales de SARS CoV-2 han juga-do un rol importante en la transmisión viral, do-minando las VOC en los brotes principales; la va-riante original (WIV04/2019), y la variante α (UK; B.1.1.7) en la *Epidemia RM*, las variantes γ (P.1) y la variante andina (λ ; C.37) en la *Epidemia 20/21* y las

variantes δ y O en los últimos dos brotes, siendo estas últimas variantes las con más altas números reproductivos reportados (42). La combinación entre el tipo de variante dominante, el mejor ma-nejo de los enfermos por parte del equipo de sa-lud y el estadio inmunitario poblacional asociado al tipo de vacuna explican los cambios en la leta-lidad. La letalidad global y la letalidad diaria han ido descendiendo con el tiempo, siguiendo a la mayor cobertura por vacunas y a la mejoría del manejo de los pacientes. Mientras que el ingreso de la variante δ produjo en Chile un aumento en la letalidad diaria, la variante O, produjo una clara caída en la letalidad diaria y la letalidad global en Chile y en el mundo (43).

Así, en Chile, después de dos años, aún nos en-frentamos a una enfermedad con alto número de casos, con gran impacto en el sistema hospitala-rio, pero con una letalidad decreciente asociada a la variante O. El futuro de la pandemia en este país dependerá de una gestión adecuada de las intervenciones no-farmacológicas especialmen-te en los períodos de alto riesgo de transmisibi-lidad, como el ingreso de las variantes Omicron BA.4 y 5, que ya está produciendo un rebrote en Europa. Se hace evidente fortalecer la estrategia prueba-rastreo-aislamiento y mantener una fuerte estrategia de vacunación con nuevas dosis y va-cunas actualizadas que incorporen las variantes nuevas, sustentada en estudios que evalúen los efectos de las vacunas y las estrategias óptimas de la vacunación.

Financiamiento Los autores agradecen el fi-nanciamiento parcial del proyecto OPS/OMS CON21-00013967 y las lecturas y comentarios de versiones preliminares de Marcela Ferrés, Solange Santillana y Zohra Abaakouk.

Ética Nuestro estudio está basado en datos se-cundarios oficiales reportados por el Ministerio de Salud de Chile en el marco del Proyecto OPS/OMS CON21-00013967 aprobado por el com-ité de ética de la facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Acta 129, 23/11/2021).

Conflicto de interés No declarado.

REFERENCIAS

1. Guan W *et al.* Clinical characteristics of Corona disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-20.
2. Wang J *et al.* Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats (SWOT) Analysis of China's Prevention and Control Strategy for the COVID-19 Epidemic.

- Int J Environ Res Public Health. 2020; doi:10.3390/ijerph17072235. <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/7/2235>
3. WHO (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).
 4. Hur S, Kang J, Cho M, Lee S, Kang J. (2020). Current strategies for the control of COVID-19 in South Korea. DO. 10.5851/fl.2020.e1. https://www.researchgate.net/publication/340299228_Current_strategies_for_the_control_of_COVID-19_in_South_Korea.
 5. Lee VL et al. Interrupting transmission of COVID-19: lessons from containment efforts in Singapore. J Travel Med. 2020; <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa039>
 6. Hao R, Zhang W, Cao Z, Li J, Xu Q, Ye L, et al. Control strategies and their effect on the COVID-19 pandemic in 2020 in representative countries. *Journal of Biosafety and Biosecurity* 2021; 3:76-81.
 7. Chen Q. Analysis of the response to COVID-19 in Australia, New Zealand, and Indonesia: the tale of the three island states. *Health Sciences Journal*. 2021; 15: 825
 8. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://covid19.who.int/>, consultado el 2 de marzo del 2021).
 9. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/draftlandscape-of-covid-19-candidate-vaccines>, consultado el 2 de marzo del 2021).
 10. Beaumont, P. Covid-19 vaccine: who are countries prioritizing for first doses? The Guardian, 18 de noviembre del 2020 (<https://www.theguardian.com/world/2020/nov/18/covid-19-vaccine-who-are-countries-prioritising-for-first-doses>, consultado el 2 de marzo del 2021).
 11. WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/334299>, consultado el 2 de marzo del 2021).
 12. Mullard, A. How COVID vaccines are being divvied up around the world. Nature, 30 de noviembre del 2020 (<https://www.nature.com/articles/d41586-020-03370-6>, consultado el 2 de marzo del 2021).
 13. Organización Panamericana de la Salud. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19. Orientación provisional.2021; OPS-W/FPL/IM/COVID-19/21-0028
 14. Our World in Data 2021. <https://ourworldindata.org/>
 15. Kretzschmar ME, Rozhnova G, van Boven M. Isolation and contact tracing can tip the scale to containment of COVID-19 in populations with social distancing. *Front Phys* 2021; 8: 622485.
 16. Contreras S, Dehning J, Loidolt M, et al. The challenges of containing SARS-CoV-2 via test-trace-and-isolate. *Nat Commun* 2021; 12: 1–13.
 17. Priesseman V, Balling R, Bauer S, Beutels P, Calero A, Cuschieri S, et al. Towards an European strategy to address the COVID-19 pandemic. *The Lancet* 2021; 398: 838-839.
 18. Canals M, Cuadrado C, Canals A, Johannessen K, Lefio LA, Bertoglia MP, et al. Epidemic trends, public health response and health system capacity: The Chilean experience in COVID-19 epidemic. 2020; *Rev Panam Salud Publica* 44, e99. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.99>
 19. Ministerio de Salud de Chile. 2022 (<https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/>, consultado el 3 de Marzo de 2022).
 20. Ministerio de Ciencias de Chile. 2022. (<https://github.com/MinCiencia/Datos-COVID19/tree/master/output/producto9>, consultado el 20 de marzo de 2022).
 21. World Health Organization. 2022.WHO (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>, consultado el 15 de Marzo de 2022).
 22. Russell T, Hellewell J, Abbott S, Golding N, Gibbs H, Jarvis CI, et al. (2020a). Using a delay-adjusted case fatality ratio to estimate under-reporting. CMMID; London School of Hygiene & Tropical Medicine. CMMID Repository. cmmid.github.io/topics/covid19/global_crf_estimates.html.
 23. Russell TW, Hellewell J, Jarvis CI, van Zandvoort K, Abbott S, Ratnayake R, et al. (2020b) Estimating the infection and

- case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship. *Euro Surveill* Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000256.
24. Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. (2013). A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *Am J Epidemiol*;178(9):1505–1512. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt133>
 25. An der Heiden, M., Buchholz, U. Modellierung von Beispielszenarien der SARS-CoV2-Epidemie 2020 in Deutschland. 2020; DOI 10.25646/6571.2
 26. An der Heiden, M., Hamouda, O. Schätzung der aktuellen Entwicklung der SARSCoV-2-Epidemie in Deutschland – Nowcasting. *Epid. Bull.* 2020;17:S.10–15. DOI 10.25646/6692
 27. Izadi N, Taherpour N, Mokhayeri Y, et al. The epidemiologic parameters for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20088385doi>
 28. Zhang P, Wang T, Xie SX. Meta-analysis of several epidemic characteristics of COVID-19.2020; <https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20118448doi>
 29. Alenne M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Gietaneh W, Birhan TY. Serial interval and incubation period of COVID-19:a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases.* 2021; 21:257 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05950-x>
 30. Dietz K. Transmission and control of arbovirus diseases. In: Ludwig D, Cooke KL editors. *Epidemiology.* SIAM, Philadelphia, 1975. p. 104-21.
 31. Smith CEG. Prospects for the control of infectious disease. *Proc Roy Soc Med* 1970; 63:1181–90.
 32. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Ministerio de Salud de Chile. <https://informesdeis.minsal.cl/>, consultado el 15 de Marzo de 2022).
 33. Li Y, Undurraga EA, Zubizarreta J. Effectiveness of Localized Lockdowns in the COVID-19 Pandemic. *Amer J Epidemiol.*2022; (submitted).
 34. Mena GE, Martínez PP, Mahmud AS, Marquet PA, Buckee CO, Santillana M. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. *Science* 2021; 10.1126/science.abg5298
 35. ICOVID Chile.(<https://www.icovidchile.cl/>, consultado el 20 de Marzo de 2022).
 36. Angulo J, Martínez-Valdebenito C, Pardo-Roa C, Almonacid LI, Fuentes-Luppichini E, Contreras AM, et al. Assessment of mutations associated with genomic variants SARS-CoV-2: RT-qPCR as a rapid and affordable tool to monitoring know circulating variants in Chile, 2021. *Frontiers in Medicine.* 9: 841073.
 37. Laboratorio de Infectología yVirología Molecular, Red UC Christus, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.(<https://www.virus.uc.cl>, consultado el 20 de febrero de 2022).
 38. Iuliano AD, Roguski K, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018; 391: 1285-1300.
 39. Li CK, Choi BC, Wong TW. Influenza-related deaths and hospitalizations in Hong Kong: a subtropical area. *Public Health.* 2006;120(6):517–524.
 40. Cuadrado C, Vidal F, Pacheco J, Flores-Alvarado S. Cancer care Access in Chile’s vulnerable populations during the COVID-19 pandemic. *AJPH* 2022; e1-e11. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2021.306587>
 41. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2107715
 42. Sauré D, O’Ryan M, Torres JP, Zuñiga M, Santelices E, Basso LS. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study 40. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 56–63.
 43. Ito K, Piantham C, Nishiura H. Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark. *J Med Virol* 2022; 94:2265-2268.