

Evolución de la virulencia de SARS-CoV-2 en Chile

Evolution of the virulence of SARS CoV-2 in Chile

Mauricio Canals L.^{1,a}

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

^a<https://orcid.org/0000-0001-5256-4439>

Financiamiento: sin financiamiento.

Conflictos de Interés: no presenta.

Recibido: 3 de julio de 2023 / Aceptado: 18 de octubre de 2023

Resumen

Introducción: La evolución de la virulencia ha despertado el interés de la biología evolutiva por décadas. Se trata de co-evolución entre agentes patógenos y sus hospederos. Se han planteado diferentes hipótesis para la evolución de la virulencia, entre ellas la evolución con un compromiso virulencia-transmisión. **Objetivo:** Estudiar la evolución de la letalidad y la transmisión del SARS CoV-2 en Chile, con la hipótesis que ha existido un compromiso con disminución de la letalidad y aumento de la transmisión de esta durante la epidemia. **Resultados:** La letalidad diaria en Chile disminuyó claramente. Aunque no se encontró correlación entre la letalidad diaria y el número reproductivo efectivo, el número reproductivo efectivo máximo asociado a cada variante viral, presentó un aumento claro desde la aparición de la variante γ en adelante (δ y O) en Chile. **Conclusión:** Este estudio muestra una evolución de la virulencia con un compromiso virulencia-transmisión. Esto puede ser explicado en gran parte por la evolución viral, pero el cambio en letalidad también puede ser afectado por las intervenciones no farmacológicas y farmacológicas realizadas por la población humana.

Palabras clave: virulencia; evolución; COVID-19; transmisión.

Abstract

Background: The evolution of virulence has aroused the interest of evolutionary biology for decades. It is about co-evolution between pathogens and their hosts. Different hypotheses have been put forward for the evolution of virulence, including evolution with a virulence-transmission trade-off. **Aim:** To study the evolution of the fatality rate and transmission of SARS CoV-2 in Chile, with the hypothesis that there has been a trade-off to a decrease in lethality and an increase in its transmission during the epidemic. **Results:** The daily fatality rate in Chile clearly decreased. Although no correlation was found between daily fatality rate and effective reproductive number, the maximum effective reproductive number associated with each viral variant showed a clear increase from the appearance of the γ variant onwards (δ and O) in Chile. **Conclusion:** This study shows an evolution of virulence with a virulence-transmission trade-off. This can be largely explained by viral evolution, but the change in lethality can also be affected by non-pharmacological and pharmacological interventions carried out by the human population.

Keywords: virulence; evolution; COVID-19; transmission; trade-off hypothesis.

Introducción

La evolución de la virulencia es un tema que ha despertado el interés de la biología evolutiva por décadas¹. Se trata de co-evolución entre agentes patógenos como virus, bacterias, protozoos, hongos, macro-parásitos, y sus hospederos. Esta co-evolución se ha comparado con una carrera armamentista donde los agentes infecciosos desarrollan mecanismos de evasión de la inmunidad de los hospederos y los hospederos mejoran su sistema inmune tendiendo

a suprimir la replicación de los patógenos (carrera de la reina roja)². Cuando el hospedero es el ser humano este fenómeno co-evolutivo no solo implica mecanismos biológicos de evolución sino también cambios culturales en las poblaciones humanas cuyo propósito es disminuir la transmisibilidad de los patógenos, evitar el contagio o aumentar la inmunidad poblacional (“herd immunity”). Entre estos cambios se incluyen las intervenciones farmacológicas como vacunas y fármacos y no-farmacológicas como cuarentenas y aislamiento, frecuentemente utilizadas durante las epidemias.

Correspondencia a:

Mauricio Canals Lambarri
mcanals@uchile.cl

La virulencia ha sido difícil de definir y ha sido interpretada de diferentes maneras³. Para Anderson & May (1982)⁴ se puede interpretar como la tasa de mortalidad específica que produce determinado patógeno, para otros es el costo para el hospedero debido a la infección en términos de reducción de la adecuación biológica (“fitness”) y para otros una medida del efecto del parásito sobre el hospedero en términos del daño producido, ya sea sub-letal o letal^{1,5-7}. Aunque estas interpretaciones no necesariamente coinciden, ya que, por ejemplo, una enfermedad letal puede tener una baja tasa de mortalidad y un escaso impacto en adecuación biológica. En términos ecológicos el efecto de los agentes infecciosos se mide por su letalidad o mortalidad, siendo uno de los ejemplos clásicos de interacciones positivo-negativas entre poblaciones usados en ecología⁸.

Se han planteado diferentes hipótesis para la evolución de la virulencia de los patógenos, algunas para sistemas particulares de transmisión como para las enfermedades transmitidas por vectores o las enfermedades de transmisión vertical y otras más generales⁹. Uno de los debates más interesantes es el que se establece al considerar las hipótesis de avirulencia o evolución hacia la benignidad, sustentada en Fenner y Marshall en 1957 y 1959^{10,11} que, aunque hace tiempo ha sido desacreditada, aún se suele escuchar, la hipótesis del tiempo insuficiente para observar cambios evolutivos¹² y la hipótesis adaptativa que plantea un compromiso entre virulencia y transmisión (“trade-off hypothesis”)⁴. Las dos primeras están muy relacionadas y es habitual que se considere que las enfermedades infecciosas nuevas en la población humana tienen alta virulencia pues no han tenido el tiempo suficiente para co-evolucionar hacia una virulencia menor^{6,9}, es decir si se acepta la hipótesis de avirulencia, entonces la evolución hacia la benignidad es sólo cuestión de tiempo. Sin embargo, esto no es sólo válido para la relación entre la hipótesis de avirulencia y la del tiempo insuficiente, sino que también para la hipótesis del compromiso virulencia-transmisión, ya que esta última propone una evolución hacia virulencias intermedias y numerosos autores han propuesto que en las epidemias bajo un compromiso de este tipo, la virulencia es mayor en los estados tempranos de la epidemia, evolucionando a niveles menores cuando el equilibrio endémico se alcanza¹³⁻¹⁷.

La hipótesis del compromiso virulencia-transmisión, básicamente se puede expresar de la siguiente forma:

En un sistema co-evolutivo patógeno-hospedero en que existe un compromiso entre virulencia y transmisión, la máxima adecuación biológica, medida a través del número reproductivo (R_0) se obtiene con virulencias intermedias (α^). Aquí R_0 corresponde al número de nuevas infecciones generadas por cada infección en un tiempo generacional (τ ; i.e. el tiempo medio entre*

infección e infección): $R_0 = \frac{\beta(\alpha)S}{(\mu+\alpha+\gamma)}$, donde S , β , μ , α

y γ corresponden a la población de susceptibles, coeficiente de transmisión, la mortalidad general, la virulencia (mortalidad específica por el patógeno) y tasa de recuperación respectivamente^{4,6}. En el caso de hospederos humanos, debemos introducir una nueva variable (σ) en esta expresión^{18,19}, lo que no cambia el resultado (Anexo 1):

$R_0 = \frac{\beta(\alpha,\sigma)S}{(\mu+\alpha(\sigma)+\gamma(\sigma))}$, donde σ representa una medida de la magnitud de las intervenciones humanas como cuarentenas, aislamiento o tasa de vacunación.

La pandemia COVID-19 ha sido una gran tragedia humana que aún sigue cobrando numerosas vidas, pero que, sin embargo, nos ha permitido ver la evolución viral en tiempo real, observando la emergencia de gran cantidad de variantes virales del SARS-CoV-2 con dramáticos cambios en la transmisión²⁰⁻²². Los buenos datos poblacionales y registros del número de casos y fallecidos por COVID-19 en Chile²³ nos permiten en forma invaluable estudiar la evolución de la letalidad asociada a la emergencia de las nuevas variantes con la hipótesis que ha existido un compromiso con disminución de la letalidad y aumento de la transmisión de esta durante la epidemia.

Material y Métodos

Se trata de un estudio ecológico analítico de las series temporales de casos y muertes por COVID-19 reportadas durante la pandemia en Chile. La fuente de información fueron los reportes oficiales de casos y fallecidos diarios en Chile desde el 20/marzo/2020 al 31/marzo/2023²⁴. Se estimó la letalidad cruda (CRF = fallecidos totales/casos totales), la letalidad global corregida por retraso (cCRF) basados en el método de Russel et al (2020)²⁵, pero la distribución de probabilidades usada fue una función Gama con un retraso medio de 15 días y una desviación estándar de 5 días^{27,28}. Usando el mismo principio, se calculó la letalidad diaria (L_t): $L_t = \frac{c_t}{\sum_{i=0}^{\infty} (c_{t-i})(f_i)}$, donde c_i son los

casos diarios reportados en el día t y f_i son los valores de la probabilidad de morir en “i” días, (i.e la probabilidad de un caso de contribuir a la letalidad en “i” días) basado en la misma distribución Gama.

Se estimó la evolución del número reproductivo efectivo (R_t) a lo largo del tiempo de la pandemia en Chile, con el método del Robert Koch Institut (RKI)²⁸ y con el método de Cori²⁹. Como con ambos métodos se obtiene prácticamente el mismo resultado, por simplicidad se reportan en resultados solo el RKI. Se realizó análisis de correlación de Pearson entre R_t y L_t . Se determinó el número reproductivo máximo para las variantes domi-

nantes en cada período. Se consideró una variante dominante en un periodo cuando la genotipificación correspondía en 66% o más en forma exclusiva a esa variante, basados en la información del laboratorio de virología de la PUC^{30,31}. Estos fueron: Variante original y α (inglesa) entre 1/abril/2020 y 28/febrero/2021 (aunque en este período existió muy escasa tipificación, no masiva); variante γ dominante entre el 1/mayo/2021 y 31/julio/2021; variante dominante δ entre el 1/octubre/2021 y 30/noviembre 2021; y variante Omicron (O) entre el 1/enero/2022 al 31/marzo/2023.

La serie de letalidad diaria fue estudiada con modelos de series temporales integrados ARIMA SARIMA, determinando previamente la existencia de tendencia en la serie suavizada con promedios móviles de séptimo orden con test de Dickey-Fuller y Phillip-Perron para la existencia de raíz unitaria, lo que indica la existencia de pendiente (H_0 : hay una raíz unitaria vs H_1 : no hay una raíz unitaria). Estos modelos permiten estudiar la dependencia de los valores de una variable (por ejemplo letalidad) con los valores previos de ésta (componente autorregresivo: AR) y sus fluctuaciones aleatorias (componente de medias móviles: MA) y además los posibles componentes “estacionales”. La bondad de ajuste del modelo se probó analizando los residuos con pruebas B de Bartlett y Q Portmanteau (Ljung-Box) test para ruido blanco (H_0 : Ruido blanco (“White noise”).

Resultados

En Chile, durante la pandemia se realizaron intervenciones no farmacológicas como cierre de colegios y universidades, cuarentenas,

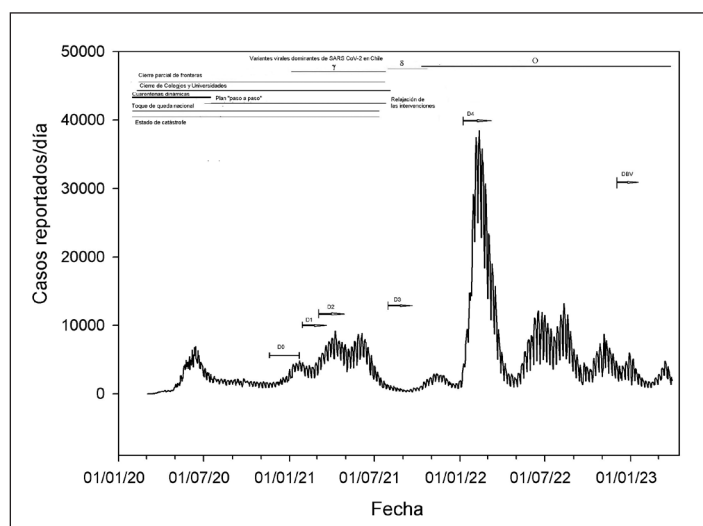


Figura 1. Evolución de la incidencia (casos reportados/día) de COVID-19 en Chile, desde el 3/3/2020 al 31/3/2023. Las letras γ , δ y O, con las líneas respectivas muestran los periodos en que las variantes Gama, Delta y Omicron fueron dominantes. Las líneas asociadas a las intervenciones muestran la duración de cada una de ellas. D0 indica el período de vacunación del personal de salud y pacientes de riesgo. D1, D2, D3, D4 y D5, con su flecha respectiva indican el inicio del período de vacunación masiva con primera, segunda, tercera, cuarta y quinta dosis (bivalente).

cordones sanitarios y toque de queda entre otros y, además, se realizó una campaña de vacunación masiva que contempló primero la vacunación del personal de salud y y las personas de riesgo y luego de toda la población mayor de 15 años con una alta cobertura que alcanzó a más de 90%²⁸. Durante la pandemia las variantes virales dominantes de SARS CoV-2 fueron cambiando (Figura 1).

La letalidad de Chile muestra una disminución en el tiempo muy similar a la del resto del mundo (Figura 2). La letalidad diaria en Chile presentó una tendencia decreciente (Dickey-Fuller test: -0,989, $p = 0,7574$; Phillip-Perron test: -1.047, $p = 0,7356$) (Figura 3). El modelo ARIMASARIMA (0,1,1)x(1,0,1), con un “lag” estacional de siete días, tuvo un buen ajuste ($B = 0,7906$, $p = 0,56$; $Q = 35,62$, $p = 0,22$). Es decir, se detectaron componentes aleatorios simples y dependencias autoregresivas y de medias móviles con las letalidades de la semana anterior (Tabla 1).

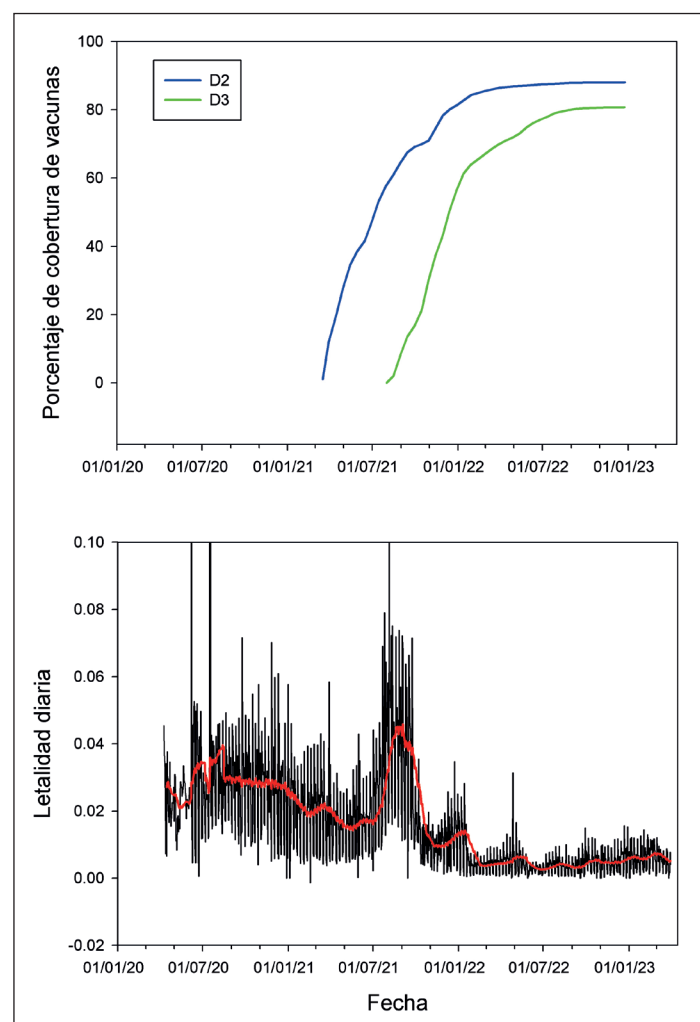


Figura 2. Evolución de la cobertura de vacunación con dosis completa (dos dosis; D2) y dosis de refuerzo (D3) para SARS CoV-2 y de la letalidad diaria de COVID-19 en Chile desde el 1/4/2020 al 31/3/2023. La línea roja corresponde al promedio móvil de orden 30 de la letalidad (30 días).

No se encontró correlación entre la letalidad diaria L_t y el número reproductivo efectivo R_t (Figura 3), ($r = 0,09$, $p = 0,764$), pero el R_t máximo, presentó un aumento claro desde la aparición de la variante γ en adelante (δ y O) en Chile (Tabla 2). Así, junto a la disminución de la letalidad, se detectó un aumento en R_t máximo asociado a las variantes emergentes, aunque este parámetro en el primer período, que corresponde a gran parte de 2020, fue difícil de evaluar ya que aunque se sabe que la variante original y la variante α fueron importantes, no existió tipificación masiva y sistemática.

Discusión

Durante la pandemia COVID-19 en Chile, hemos visto la evolución del virus SARS CoV-2 con la aparición de diferentes linajes o variantes y sub-variantes. Fuera del linaje original, el CDC reconoce 11 variantes; por orden cronológico: α (B.1.1.7 y Q), β (B.1.35 y descendientes), γ (P.1 y descendientes), δ (B.1.617.2 y descendientes), ε (B.1.43), η (B.1.52), ι (B.1.53), κ (B.1.617.1), O (B.1.529 y descendientes), ζ (P.2) y μ (B.1.621 y B.1.621.1)³².

La letalidad global mostró un claro descenso a lo largo de los años analizados, con una curva muy similar a lo que ocurrió en el resto del mundo (Figura 2). La letalidad diaria (L_t) mostró un significativo descenso a lo largo del tiempo, con una correlación “estacional” de siete días, lo que probablemente se encuentra asociado al sesgo de información que ocurre en los reportes debido al fin de semana y que es también evidente en los reportes de incidencia diaria (Figura 1). En Chile, a nivel de los datos diarios, no se logró demostrar una asociación negativa entre letalidad y número reproductivo efectivo, lo que se puede explicar, por una parte, por la gran variabilidad de los datos, tanto de letalidad como de número reproductivo efectivo, y por otra parte, por la gran cantidad de intervenciones sobre el sistema, tanto epidemiológicas como farmacológicas con diferentes tipos de vacunas. Sin embargo, al analizar datos nuestros y de la literatura científica (Tabla 2), es claro que el número reproductivo básico (R_0) ha ido aumentando en el tiempo, asociado a la emergencia de las diferentes variantes. El número reproductivo básico es una medida de la transmisión en ausencia de intervenciones farmacológicas y no-farmacológicas el cual se puede estimar al inicio de los brotes o con información muy acuciosa de cadenas de contagios. Los estudios que se muestran en la Tabla 2 dan cuenta de un aumento desde 2,4 a 9,5 en promedio, lo que es un claro aumento en la transmisión. La literatura científica también reporta que se puede estimar un aumento en la transmisión en las variantes de SARS CoV-2 medido a través del número reproductivo efectivo máximo durante

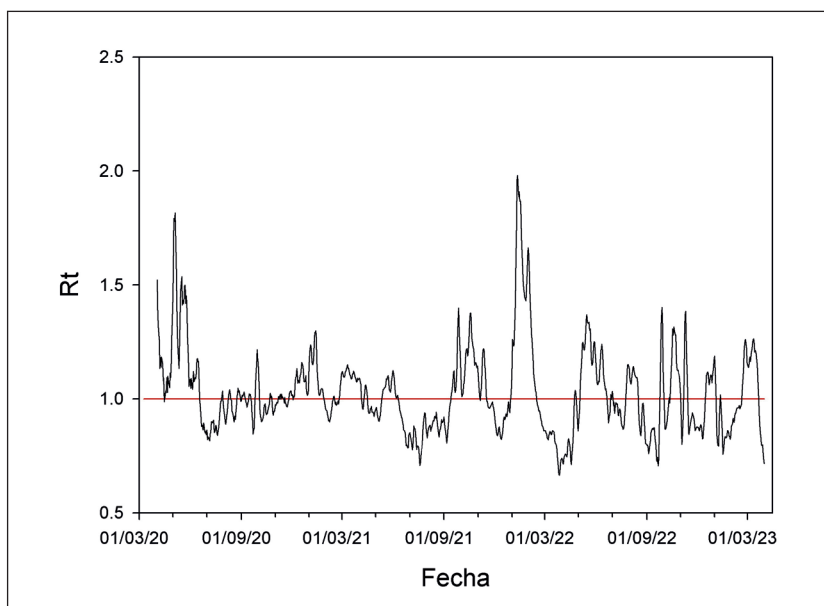


Figura 3. Evolución del número reproductivo efectivo (R_t) de SARS CoV-2 en Chile desde el 1/4/2020 al 31/3/2023, estimado con método RKI. La línea roja corresponde a $R_t = 1$, valor límite sobre el cual se producen incrementos en la incidencia.

Tabla 1. Parámetros del modelo ARIMAxSARIMA (0,1,1)x(1,0,1)

Parámetros	Estima	Error St	p-valor
q	0,908	0,013	< 0,05
ps	0,976	0,11	< 0,05
qs	0,857	0,029	< 0,05

q, qs, representan los parámetros de medias móviles no-estacional y “estacional” y ps el parámetro autoregresivo “estacional”. En este caso el concepto “estacional” se refiere a un período de 7 días.

Tabla 2. Variación del número reproductivo básico (R_0) y del número reproductivo efectivo máximo (R_t max) reportado en la literatura científica y el estimado en este estudio

Variante	R_0 reportado	R_t max reportado	R_t max estimado en Chile (este estudio)
Original	2,9 (2,4-3,4) ³⁴		
α	3,9 (3,4-4,4) ³³	1,22 ²⁰	1,81*
γ	4,2 (3,5-5,0) ²²	1,21 ²⁰	1,13
δ	5,2 (3,2-8,0) ²³	1,38 ²⁰	1,38
O	9,5 (5,5-24,0) ²⁴	1,90 ²⁰	1,98

El símbolo * indica que en Chile no se pudo hacer distinción entre la variante original y la inglesa (α) ya que en 2020 no existió tipificación masiva. Los superíndices indican la referencia.

el período en que una variante es dominante (R_{max})²⁰. Así, se reportan aumentos desde 1,22 a 1,9 en el tiempo, desde la variante α a la O. Al hacer este ejercicio en Chile, se puede ver un claro aumento en el tiempo desde la variante γ a O. Desafortunadamente en Chile, durante 2020 no se realizó tipificación masiva y sistemática de variantes virales³⁰. Solo se tienen reportes de la participación de la variante original y probablemente la variante α , por lo que no se pueden establecer los cambios de transmisión asociados a las variantes más precoces por la mezcla de datos con los de la variante original. Los datos de enero y principios de febrero de 2021 muestran que en más del 90% los enfermos de COVID portaban la variante original y la variante α ³⁰. Entonces podemos afirmar que en la pandemia de COVID-19 se ha constatado una evolución viral caracterizada por una clara disminución de la letalidad y aumento de la transmisión. Esta evolución podría ser explicada por las mutaciones que caracterizaron a las diferentes variantes. No obstante, junto a estos cambios biológicos se realizaron intervenciones humanas en el ámbito de la evolución cultural que también en parte podrían explicar el cambio en letalidad: por una parte las intervenciones epidemiológicas, y la intervención con vacunas. En referencia a las intervenciones epidemiológicas se tienen reportes que muestran que durante 2020, año en que no se vacunó, existió una relación inversa entre exceso de mortalidad y aumento de mortalidad por COVID, con el nivel socio económico de las comunas y la disminución de la movilidad cuando se implementaban cuarentenas. Es decir, en comunas de nivel socioeconómico más bajo, la disminución de la movilidad por cuarentenas fue menor y existió mayor mortalidad por COVID y exceso de mortalidad por cualquier causa³⁵. Esto establece una

relación entre esas intervenciones no-farmacológicas y la letalidad del SARS CoV-2. Por otra parte, los estudios de la efectividad de las vacunas (intervención farmacológica) en Chile no se concentraron en la transmisión, sino en la probabilidad de que individuos vacunados con diferentes dosis llegasen a ser hospitalizados, ingresar a UCI o fallecer. Estos estudios claramente determinaron que existió durante 2021 un ingreso diferencial a hospitalización o UCI y una mortalidad diferencial entre aquellos vacunados y no vacunados. Así, por ejemplo La vacunación tuvo una rápida y alta cobertura (Figura 2); se reportó una efectividad de la vacuna CoronaVac en Chile entre las personas con vacunación completa de 65,9% para adquirir COVID-19, 87,5% para hospitalización, 90,3% para ingreso a UCI y 86,3% para muertes asociadas a COVID-19³⁶. También el esquema completo de vacunas y la tercera y cuarta dosis con diferentes esquemas, empleando principalmente vacunas elaboradas por AstraZeneca y Pfizer, mostraron aún mejores efectividades, sobre el 90% para fallecimientos³⁷. Estos datos muestran que también la intervención de la inmunidad poblacional mediante las vacunas afecta la virulencia.

Conclusión

Así, en resumen de este análisis, se puede sostener que en Chile la letalidad ha ido disminuyendo con la emergencia de las variantes virales y que su transmisión fue aumentando. Esto puede ser explicado en gran parte por la evolución viral, pero el cambio en letalidad también puede ser afectado por las intervenciones no farmacológicas y farmacológicas realizadas por la población humana.

Anexo

El número reproductivo en un virus de transmisión directa como SARS CoV-2 se puede expresar como:

$$R_0 = \beta(\alpha, \sigma) S \frac{1}{(\mu + \alpha(\sigma) + \gamma(\sigma))}$$

donde S , β , μ , α y γ corresponden a la población de susceptibles, coeficiente de transmisión, la mortalidad general, la virulencia (mortalidad específica por el patógeno) y tasa de recuperación respectivamente y σ representa una medida de la magnitud de las intervenciones humanas como cuarentenas, aislamiento o tasa de vacunación.

En esta expresión $u = \beta(\alpha, \sigma) S$, representa la fuerza de infección que depende del coeficiente de transmisión $\beta(\alpha)$ y el período infectante

$$T = \frac{1}{v} = \frac{1}{(\mu + \alpha(\sigma) + \gamma(\sigma))}$$

representa el tiempo en que el caso permanece infectado con capacidad de infectar.

El número R_0 es una medida de la adecuación biológica del virus ("fitness") de SARS CoV-2 y entonces para maximizar R_0 se necesita maximizar u y maximizar T (o equivalentemente minimizar v). Es decir maximizar la función (u/v) .

La pregunta es entonces, para que valor de virulencia (α^*) se maximiza la función (u/v) .

Igualemos la primera derivada a 0

$$\frac{\delta(\frac{u}{v})}{\delta \alpha} = \frac{u'v - v'u}{v^2} = 0 = \frac{\beta'(\alpha, \sigma) S v - S \beta(\alpha, \sigma)}{v^2} = 0$$

Entonces el valor α^* verifica:

$$\beta(\alpha, \sigma) = \beta'(\alpha^*, \sigma) v \quad (= \text{ecuación de la recta tangente a la curva que pasa por } (0,0))$$

Es decir en un gráfico entre $\beta(\alpha, \sigma)$ y v corresponde al valor de la intersección entre la curva y una recta tangente que pasa por el punto $(0,0)$.

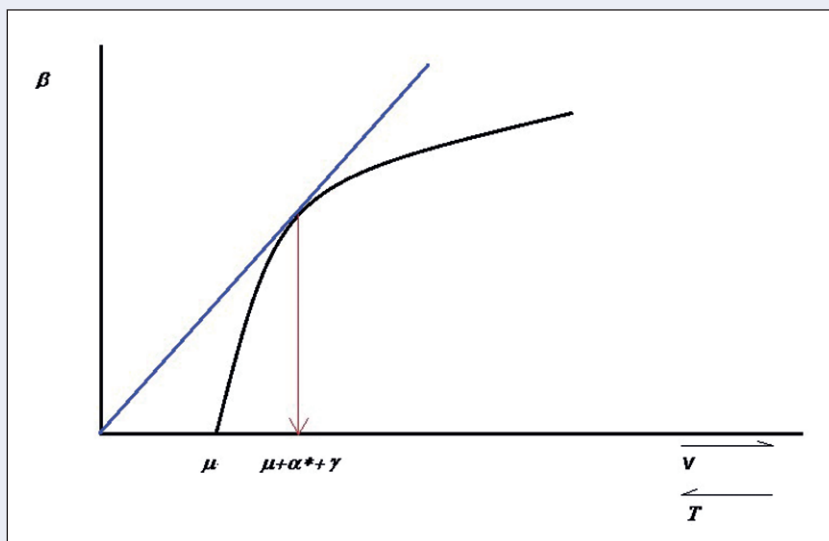


Figura A.1. Gráfico entre la transmisión y v , función de los parámetros (μ, α, γ) . Observamos que el período infectante aumenta en el sentido contrario a v . Así, la adecuación biológica viral se desplaza acercándose a la ordenada (eje β) y alejándose de la abscisa (eje v), limitado por la curva $\beta = f(\mu, \alpha, \gamma)$ (línea negra), llegando hasta su límite que ocurre cuando la recta tangente que pasa por el punto $(0,0)$ intersecta a esta curva, es decir cuando $\alpha = \alpha^*$. Así, la evolución favorecerá a las cepas con mayor transmisión (β) e infecciones más prolongadas. Esto se logra con valores “intermedios” de virulencia (α^*) para alcanzar el máximo valor de R_0 .

Referencias bibliográficas

- Alizon S, Hurford A, Mideo N, Van Baalen N. Virulence evolution and the trade-off hypothesis: history, current state of affairs and the future. *J. Evol. Biol.* 2009; 22: 245-59. doi: 10.1111/j.1420-9101.2008.01658.x
- Morran L T, Schmidt O G, Gelarden I A, Parrish R C, Lively C M. Running with the Red Queen: Host-parasite coevolution selects for biparental sex. *Science*. 2011; 333(6039): 216-18. doi: 10.1126/science.1206360.
- Poulin R, Combes C. The concept of virulence: interpretations and implications. *Parasitol. Today*. 1999; 15: 474-5. doi: 10.1016/s0169-4758(99)01554-9.
- Anderson R M, May R M. Coevolution of hosts and parasites. *Parasitology* 1982; 85: 411-26. doi: 10.1017/s0031182000055360.
- Read A. The evolution of virulence. *Trends Microbiol.* 1994; 2: 73-6. doi: 10.1016/0966-842x(94)90537-1.
- Weiss R A. Virulence and pathogenesis. *Trends Microbiol.* 2002; 10: 314-17. doi: 10.1016/s0966-842x(02)02391-0.
- Thomas S R, Elkinton J S. Pathogenicity and virulence. *J. Invertebr. Pathol.* 2004; 85: 146-51. doi: 10.1016/j.jip.2004.01.006.
- Anderson RM, May RM. Population biology of infectious diseases Report of the Dahlem Workshop on Population Biology of Infectious Disease Agents Berlin 1982, March 14 - 19. Berlin: Springer-Verlag; 1982. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-68635-1>.
- Ewald P W. Evolution of infectious disease. Oxford, New York: Oxford University Press; 1994. ISBN: 9780195111392.
- Fenner F, Marshall ID. A comparison of the virulence for European rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) of strains of myxoma virus recovered in the field in Australia, Europe and America. *J Hyg (Camb)*. 1957; 55: 149-91. PMID: PMC2217926.
- Marshall ID, Fenner F. Studies in the epidemiology of infectious myxomatosis of rabbits. V. Changes in the innate resistance of wild rabbits between 1951 and 1959. *J Hyg (Camb)*. 1959; 56: 288-302. doi: 10.1017/s0022172400037773.
- Burnet M, White D O. Natural history of infectious disease. Cambridge: Cambridge University Press; 1972. ISBN-10: 0521083893. ISBN-13: 978-0521083898.
- Lenski R E, May R M. The evolution of virulence in parasites and pathogens: reconciliation between two competing hypotheses. *J Theor. Biol.* 1994; 169: 253-65. doi: 10.1006/jtbi.1994.1146.
- Day T, Proulx S R. A general theory for the evolutionary dynamics of virulence. *Amer. Natur.* 2004; 163: E40-63. doi: 10.1086/382548.
- Day T, Gandon S. Applying population-genetic models in theoretical evolutionary epidemiology. *Ecology Letters*. 2007; 10: 876-88. doi: 10.1111/j.1461-0248.2007.01091.x.
- Bull J J, Ebert D. Invasion thresholds and the evolution of nonequilibrium virulence. *Evol. Appl.* 2008; 1: 172-82. doi: 10.1111/j.1752-4571.2007.00003.x.
- Bolker B M, Nanda A, Shah D. Transient virulence of emerging pathogens. *J. Roy. Soc. Int.* 2010; 7: 811-22. doi: 10.1098/rsif.2009.0384.
- Canals M. Learning from the COVID-19 pandemic: Concepts for good decision-making. *Rev Med Chile* 2020; 148: 415-20. <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v148n3/0717-6163-rmc-148-03-0418.pdf>.
- Canals M. Conceptos para una buena toma de decisiones en la pandemia COVID-19 en Chile. *Punto de Vista. Rev Chil Infectol.* 2020; 37(2): 170-2. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000200170>.
- Manathunga S S, Abeyagunawardena I A, Dharmaratne S D. A comparison of transmissibility of SARS-CoV-2 variants of concern. *Virol J.* 2023; 20: 59-69. doi: 10.1186/s12985-023-02018-x.
- Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J. Trav. Med.* 2021; 1-3. <https://doi.org/10.1093/jtm/taab124>.
- Banho C A, Sacchetto L, Campos G R, Bittar C, Possebon F S, Ullman L S, et al. Impact of SARS-CoV-2 Gamma lineage introduction and COVID-19 vaccination on the epidemiological landscape of a Brazilian city. *Comm. Med.* 2022; 2: 41. <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00108-5>. www.nature.com/commsmed.
- Liu Y, Rocklöv J. The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta. *J. Trav. Med.* 2022; 1-4. <https://doi.org/10.1093/jtm/taac037>.
- Ministerio de Salud. Cifras: Situación Nacional de COVID-19 en Chile. <https://www.gob.cl>.

- cl/pasoapaso/cifrasoficiales/ [consultado el 1/5/2023].
- 25.- Russell T W, Hellewell J, Jarvis C I, 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.* 2020. doi: 10.2807/1560-917. ES.2020.25.12.2000256.
- 26.- Canals M, Cuadrado C, Canals A, Johannessen K, Lefio L A, Bertoglia M P, et al. Epidemic trends, public health response and health system capacity: the Chilean experience in COVID-19 epidemic. *Rev Panam Salud Pública.* 2020; 44: e99. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.99>.
- 27.- Canals M, Canals A. Resumen analítico de la experiencia chilena de la pandemia COVID-19, 2020-2022. *Cuadernos Médico Sociales* 2022; 62(23): 7-18. <https://cuadernosms.cl/index.php/cms/article/view/374>.
- 28.- 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.
- 29.- Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *Am J Epidemiol.* 2013; 178(9): 1505-12. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt133>.
- 30.- Angulo J, Martinez-Valdebenito C, Pardo-Roa C, Almonacid L I, Fuentes-Luppichini E, Contreras A M, et al. Assesment of mutations associated with genomic variants SARS-CoV-2: RT-qPCR as a rapid and affordable tool to monitoring know circulating variants in Chile. *Front Med* 2021; 9: 841073. doi: 10.3389/fmed.2022.841073
- 31.- Laboratorio de Infectología y Virología Molecular, Red UC Christus, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. (<https://www.viris.uc.cl>, consultado el 15 de mayo de 2023). <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2023/02/Variantes-2021.pdf>.
- 32.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html> [Consultado el 15 de mayo de 2023].
- 33.- Davies N G, Abbott S, Barnard R C, Jarvis C L, Kucharski A J, Munday J D. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; 372, eabg3055 (2021). doi: 10.1126/science.abg3055.
- 34.- Billah A, Miah M, Khan N. Reproductive number of coronavirus: a systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PLoS ONE* 2020; 15(11): e0242128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242128>.
- 35.- Mena G E, Martinez P P, Mahmud A S, Marquet P A, Buckee C O, Santillana M. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. *Science* 2021; May 28;372(6545):eabg5298. doi: 10.1126/science.abg5298.
- 36.- Jara A, Undurraga E A, 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;385(10):875-884. . doi: 10.1056/NEJMoa210771
- 37.- Sauré D, O’Ryan M, Torres JP, Zuñiga M, Santelices E, Basso LS. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and NT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2022; ;22(1):56-63. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00479-5.