

Epidemiología molecular del Virus Sincitial Respiratorio y Rinovirus en población de Santander
durante el periodo 2020 – 2024

William Fernando Chaparro Pico

Trabajo de grado para optar al título de Magister en Microbiología

Directora

Mayra Alejandra Machuca Pérez, PhD

Doctora en Microbiología

Codirectora

Martha Lucía Díaz Galvis, PhD

Doctora en Ciencias Biomédicas

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Microbiología

Maestría en Microbiología

Bucaramanga

2025

“Necesitamos ciencia, más y mejor ciencia, no por su tecnología, no por el ocio, ni siquiera por la salud o la longevidad, sino por la esperanza de sabiduría que nuestro tipo de cultura debe adquirir para su supervivencia.”

Lewis Thomas, M.D. (1980)

Dedicatoria

A mi familia:

A mi mamá, María Fernanda, a mi papá, William César, y a mi hermano, César Adrián, quienes me han acompañado incondicionalmente con su amor infinito. Su apoyo, sus palabras de aliento y su fe en mí han sido mi fuerza y mi guía, iluminando cada etapa de mi vida y dándome la seguridad de que siempre puedo contar con ellos. Este logro es un reflejo de todo lo que me han enseñado y del amor que siempre me han brindado.

A Steven, por estar siempre a mi lado, creer plenamente en mis capacidades, apoyarme en todo momento y recordarme cada día que soy capaz de lograr cualquier meta que me proponga. Por compartir conmigo cada paso de este camino con amor, paciencia y confianza, y por ser una parte esencial de este logro.

A mi nona, Teresa, a quien llevo en mi corazón, y a mis abuelos, Siervo y María, por su amor incondicional.

Este logro, dedicado a ustedes, no solo es mío, sino también suyo.

Agradecimientos

Agradezco a mis directoras de trabajo de grado, la profesora Mayra y la profesora Martha, por su invaluable guía, paciencia y conocimientos, que fueron pilares fundamentales para el desarrollo de este trabajo. Su compromiso, dedicación y confianza en mis capacidades no solo enriquecieron este proyecto, sino que dejaron una huella significativa en mi formación académica, científica y personal, inspirándome a dar siempre lo mejor de mí.

A la universidad Industrial de Santander, a la escuela de microbiología y a la beca de formación de capital humano de alto nivel para el Departamento de Santander en la Universidad Industrial de Santander BPIN 2020000100536, por darme las herramientas e insumos necesarios para llevar a cabo mis estudios.

A mis compañeros de maestría: Carlos, Daniela, Laura, Lilian y María Andrea, con quienes compartí momentos inolvidables a lo largo de este camino. Su apoyo y amistad no solo transformaron esta experiencia en un aprendizaje valioso, sino también forjaron un lazo único que permanecerá siempre en mi con infinita gratitud.

A Nathalia, quien desde el primer día me brindó no solo su amistad, sino también su apoyo incondicional, sus palabras de aliento y su generosidad constante. Su lealtad y presencia en cada momento han dejado una huella significativa en este proceso, y por ello siempre estaré profundamente agradecido.

Finalmente, extendiendo mi agradecimiento a todas las personas que, de alguna manera, contribuyeron a este logro. Este trabajo no habría sido posible sin ustedes.

Tabla de contenido

Introducción	14
1. Marco teórico	17
1.1. Infección respiratoria aguda.....	17
1.2. Virus Sincitial Respiratorio.....	19
1.2.1. Generalidades y epidemiología.....	19
1.2.2. Genética, estructura y diversidad viral.....	20
1.2.3. Ciclo de replicación e interacción hospedero-patógeno	26
1.2.4. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección.....	32
1.3. Rinovirus.....	33
1.3.1. Generalidades y epidemiología.....	33
1.3.2. Genética, estructura y diversidad viral.....	34
1.3.3. Ciclo de replicación e interacción hospedero-patógeno	37
1.3.4. Tratamiento y prevención de la infección.....	43
1.4. Análisis filogenético y de la diversidad genética viral	43
1.4.1. Análisis filogenético de virus.....	43
1.4.2. Análisis filogenético mediante Maximum Likelihood	44
1.4.3. Análisis filogenético Bayesiano mediante Método de Monte Carlo basado en cadenas de Markov (MCMC)	45
2. Objetivos	47
2.1. General	47
2.2. Específicos	47

3.	Metodología	48
3.1.	Tipo de estudio.....	48
3.2.	Población y muestras	48
3.3.	Extracción y purificación de ácidos nucleicos.....	49
3.4.	Detección de VSR y RV mediante RT-qPCR.....	50
3.5.	RT-PCR y secuenciación de VSR y RV para análisis filogenético	52
3.5.1.	RT-PCR del gen de la proteína de fijación (G) de VSR.....	55
3.5.2.	RT-PCR de la región VP4-VP2 de RV.....	56
3.5.3.	Purificación de productos de RT-PCR.....	57
3.5.4.	Secuenciación de los productos de RT-PCR	58
3.6.	Análisis filogenético basado en el método de <i>Maximum Likelihood</i> de VSR y RV.	58
3.7.	Estimaciones de tasas de evolución y reconstrucción de la dinámica poblacional y de la filogenia a escala temporal para VSR-A/B y RV-A/B/C.....	62
3.8.	Análisis de las secuencias de aminoácidos de la glicoproteína de fijación (G) de VSR-A/B y de las proteínas VP4-VP2 de RV	63
3.9.	Análisis estadístico.....	64
3.10.	Aprobación por parte del comité de ética	65
4.	Resultados	65
4.1.	Características epidemiológicas y clínicas de la población estudiada	65
4.2.	Detección de VSR y RV	71
4.3.	Análisis filogenético de VSR-A.....	75
4.4.	Análisis filogenético de VSR-B.....	85
4.5.	Análisis filogenético de RV	93

5.	Discusión.....	101
6.	Conclusiones	113
7.	Limitaciones y recomendaciones	116
	Referencias.....	118
	Apéndices.....	155

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Iniciadores y sondas usados para la detección de Virus Sincitial Respiratorio A y B (RSV-A/B) y Rinovirus (RV) mediante RT-qPCR</i>	53
Tabla 2. <i>Iniciadores usados para la amplificación del gen de la proteína de unión (G) de Virus Sincitial Respiratorio y los genes VP4-VP2 de Rinovirus mediante RT-PCR</i>	55
Tabla 3. <i>Características epidemiológicas y clínicas de la población muestreada</i>	68

Lista de figuras

Figura 1. <i>Estructura del virión de VSR</i>	21
Figura 2. <i>Estructura genómica de Virus Sincitial Respiratorio</i>	22
Figura 3. <i>Estructura del gen de la glicoproteína de fijación (G) de VSR-A y VSR-B</i>	25
Figura 4. <i>Adhesión, entrada, y replicación de VSR en las células</i>	27
Figura 5. <i>Respuesta inmune en etapas tempranas de la vida frente a la infección por VSR</i>	30
Figura 6. <i>Estructura genómica de Rinovirus</i>	34
Figura 7. <i>Árbol filogenético de la diversidad de genotipos de RV-A, RV-B y RV-C</i>	36
Figura 8. <i>Ciclo de replicación de Rinovirus</i>	39
Figura 9. <i>Visión general de la respuesta inmune en la infección por Rinovirus</i>	41
Figura 10. <i>Esquema del ensayo de detección de VSR-A/B y RV</i>	51
Figura 11. <i>Esquema del ensayo de RT-PCR del gen G (VSR) y genes VP4-VP2 (RV)</i>	54
Figura 12. <i>Prevalencia de infección por VSR-A, VSR-B y RV durante el periodo de estudio</i>	72
Figura 13. <i>Distribución temporal de muestras y circulación de VSR-A/B y RV</i>	73
Figura 14. <i>Coinfecciones detectadas entre VSR-A/B y RV, periodo 2023 – 2024</i>	74
Figura 15. <i>Árbol filogenético para la identificación de genotipos de VSR-A</i>	76
Figura 16. <i>Árbol filogenético de VSR-A mostrando la relación entre las secuencias estudiadas y secuencias reportadas de otros países y su fecha de muestreo</i>	78
Figura 17. <i>Árbol filogenético bayesiano de máxima credibilidad cladística a escala temporal de VSR-A</i>	81
Figura 18. <i>Bayesian skyline plot de VSR-A</i>	83

Figura 19. *Secuencia de nucleótidos y aminoácidos deducidas de VSR-A de la segunda región hipervariable del gen de la glicoproteína de fijación G*..... 85

Figura 20. *Árbol filogenético para la identificación de genotipos de VSR-B*..... 86

Figura 21. *Árbol filogenético de VSR-B mostrando la relación entre las secuencias estudiadas y secuencias reportadas de otros países y su fecha de muestreo* 88

Figura 22. *Árbol filogenético bayesiano de máxima credibilidad cladística a escala temporal de VSR-B*..... 89

Figura 23. *Bayesian skyline plot de VSR-B*..... 91

Figura 24. *Secuencia de nucleótidos y aminoácidos deducidas de VSR-B de la segunda región hipervariable del gen de la glicoproteína de fijación G*..... 92

Figura 25. *Árbol filogenético de Maximun likelihood de RV-A, RV y RV-C* 94

Figura 26. *Árbol filogenético de secuencias de RV basado en la región VP4-VP2*. 96

Figura 27. *Árbol filogenético de RV-A, RV-V y RV-C mostrando la relación entre las secuencias estudiadas y secuencias reportadas de otros países y su fecha de muestreo* 98

Figura 28. *Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos deducida de la región VP4-VP2 de RV100*

Figura 29. *Inserción de un nucleótido en secuencia de RV y desplazamiento del marco de lectura* 101

Lista de apéndices

Apéndice A. <i>Secuencias de VSR-A utilizadas en el análisis filogenético por ML</i>	155
Apéndice B. <i>Secuencias de VSR-A utilizadas en el análisis filogenético bayesiano</i>	164
Apéndice C. <i>Secuencias de VSR-B utilizadas en el análisis filogenético por ML</i>	190
Apéndice D. <i>Secuencias de VSR-B utilizadas en el análisis filogenético bayesiano</i>	204
Apéndice E. <i>Secuencias de RV utilizadas en el análisis filogenético por ML</i>	228
Apéndice F. <i>Secuencias de RV utilizadas en el análisis filogenético bayesiano</i>	240
Apéndice G. <i>Características epidemiológicas y clínicas de la población estudiada durante el periodo 2020 – 2021</i>	261
Apéndice H. <i>Características epidemiológicas y clínicas de la población estudiada durante el periodo 2023 – 2024</i>	264

Resumen

Título: Epidemiología molecular del Virus Sincitial Respiratorio y Rinovirus en población de Santander durante el periodo 2020 – 2024*

Autores: William Fernando Chaparro Pico, Mayra Alejandra Machuca Pérez, Martha Lucía Díaz Galvis†

Palabras Clave: Epidemiología molecular, Virus Sincitial Respiratorio, Rinovirus, Infección respiratoria aguda, genotipos, clados, análisis filogenético.

Descripción: Virus Sincitial Respiratorio (VSR) y Rinovirus (RV) son patógenos causantes de infecciones respiratorias agudas (IRA). VSR se divide en dos subgrupos, VSR-A y VSR-B, con los genotipos ON1 y BA como los más prevalentes a nivel mundial. RV comprende 169 genotipos distribuidos en tres especies: RV-A, RV-B y RV-C. Este estudio caracterizó, a nivel molecular, los genotipos/clados de VSR y RV, analizó la variabilidad genética y el patrón evolutivo de los virus identificados en muestras del tracto respiratorio de pacientes con IRA en Santander, recolectadas durante los periodos 2020–2021 y 2023–2024. Se analizaron secuencias del gen de la glicoproteína de fijación (G) de VSR y la región VP4-VP2 de RV en muestras positivas. Además, se estudiaron las características epidemiológicas y clínicas de la población con IRA por VSR y RV. VSR se detectó únicamente en muestras de 2023–2024. Todas las secuencias de VSR-A, obtenidas en este estudio, se agruparon con secuencias del genotipo ON1, mientras que las de VSR-B se agruparon con secuencias del genotipo BA-11. RV se detectó en ambos periodos; durante 2020–2021 circularon genotipos de las especies RV-A y RV-B, mientras que en 2023–2024 se observó un aumento en la proporción de casos y se identificaron genotipos de las tres especies. La pandemia de COVID-19 impactó la dinámica de VSR y RV. Tras la flexibilización de las medidas de bioseguridad, se registró un aumento en la proporción de casos de IRA en 2023–2024, y un incremento en la proporción de casos en población infantil. El análisis filogenético evidenció la presencia de clústeres monofiléticos de VSR y RV compuestos por secuencias de la época postpandemia, además, las tasas de evolución rápidas de ambos virus y la identificación de mutaciones en las regiones de nucleótidos analizadas que dieron lugar a cambios en las secuencias de aminoácidos, sugieren procesos de adaptación continuos y dinámicos que pueden contribuir a la aparición de nuevos genotipos/clados con nuevas propiedades de patogenicidad y mecanismos de evasión inmune. Este estudio resalta la importancia de la vigilancia molecular y epidemiológica de patógenos virales para comprender la evolución viral y su impacto en la salud pública.

* Trabajo de grado

† Facultad de Salud. Escuela de Microbiología. Maestría en Microbiología. Directora: Mayra Alejandra Machuca Pérez. Doctora en Microbiología. Codirectora: Martha Lucía Díaz Galvis. Doctora en Ciencias Biomédicas

Abstract

Title: Molecular epidemiology of Respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus in the population of Santander during the years 2020–2024*

Authors: William Fernando Chaparro Pico, Mayra Alejandra Machuca Pérez, Martha Lucía Díaz Galvis[†]

Key Words: Molecular epidemiology, Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, Acute respiratory infection, Genotypes, Clades, Phylogenetic analysis.

Description: Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Rhinovirus (RV) are major etiological agents of acute respiratory infections (ARI). RSV is classified into two subgroups, RSV-A and RSV-B, with ON1 and BA being the most globally prevalent genotypes. RV comprises 169 genotypes distributed across three species: RV-A, RV-B, and RV-C. This study conducted a molecular characterization of RSV and RV genotypes/clades, assessed genetic variability, and investigated the evolutionary dynamics of these viruses detected in respiratory tract samples from ARI patients in Santander, collected during the 2020–2021 and 2023–2024 periods. Sequences from the RSV attachment glycoprotein (G) gene and the RV VP4-VP2 region were analyzed in positive samples. In addition, the epidemiological and clinical characteristics of ARI cases associated with RSV and RV were examined. RSV was exclusively detected in samples from 2023–2024. All RSV-A sequences generated in this study clustered within the ON1 genotype, whereas RSV-B sequences grouped within the BA-11 genotype. RV was detected in both periods; during 2020–2021, genotypes from the RV-A and RV-B species were identified, while in 2023–2024, an increased proportion of cases was observed, with genotypes from all three species detected. The COVID-19 pandemic influenced RSV and RV circulation dynamics. Following the relaxation of biosafety measures, a higher proportion of ARI cases was recorded in 2023–2024, along with an increased incidence in pediatric patients. Phylogenetic analysis revealed the presence of monophyletic clusters of RSV and RV composed of post-pandemic sequences. Furthermore, the high evolutionary rates of both viruses and the identification of mutations in the analyzed nucleotide regions, leading to amino acid substitutions, suggest ongoing adaptive processes that may drive the emergence of novel genotypes/clades with enhanced pathogenicity and immune evasion mechanisms. This study underscores the importance of molecular and epidemiological surveillance of respiratory viruses to elucidate their evolutionary dynamics and assess their public health impact.

* Master's Thesis

[†] Faculty of Health. School of Microbiology. Master's Program in Microbiology. Advisor: Mayra Alejandra Machuca Pérez, PhD in Microbiology. Co-Advisor: Martha Lucía Díaz Galvis, PhD in Biomedical Sciences.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) se constituyen como una fuente común e importante de morbilidad y mortalidad (Rogan, 2017). Además, afectan a población de todas las edades y conllevan una carga económica alta en términos de costos médicos, ausentismo escolar y pérdida de la capacidad laboral (Charlton et al., 2019; Rogan, 2017).

Entre los agentes etiológicos responsables de las IRAs se encuentran tanto virus como bacterias (Assane et al., 2018); sin embargo, los virus respiratorios representan una de las principales causas de IRA a nivel mundial (Charlton et al., 2019). Dos de los virus respiratorios con mayor prevalencia a nivel mundial son Virus Sincitial Respiratorio (VSR) y Rinovirus (RV) (Kurskaya et al., 2018), patógenos capaces de provocar casos de IRA con síntomas que pueden ir desde cuadros leves hasta enfermedad grave e incluso mortal (Surie et al., 2023; Van Leeuwen et al., 2012).

VSR es la causa más frecuente de infecciones de las vías respiratorias inferiores en lactantes pequeños y una de las principales etiologías de IRA grave en niños y adultos mayores (C. Griffiths et al., 2017). VSR inicialmente se clasificó en dos subgrupos, VSR-A y VSR-B, en función de la reactividad a anticuerpos monoclonales (Anderson et al., 1985; Gimenez et al., 1986; Mufson et al., 1985). Esta clasificación, vigente hasta la actualidad, ha sido confirmada mediante el análisis de diferencias a nivel genómico (Sullender, 2000). Estudios moleculares recientes han proporcionado una caracterización más detallada del virus, permitiendo la identificación de múltiples genotipos dentro de los grupos VSR-A y VSR-B (Muñoz-Escalante et al., 2019, 2021).

RV causa desde infecciones leves de las vías respiratorias superiores hasta manifestaciones más graves como bronquiolitis, exacerbaciones del asma, crup laríngeo y neumonía adquirida en

la comunidad que a menudo requieren hospitalización e incluso en algunos casos soporte con ventilación mecánica (Iwane et al., 2011; Louie et al., 2009; Sangil et al., 2012). Aunque típicamente se reconoce a RV como el agente causante del resfriado común, se ha observado que también puede provocar IRA grave en niños, adultos mayores, sujetos inmunodeprimidos y se ha visto asociado con casos fatales (Auvray et al., 2024; Aydin Köker et al., 2019; Drysdale et al., 2017; Heras & Swanson, 1983).

La clasificación actual de RV incluye tres especies; *Enterovirus alpharhino*, *Enterovirus betarhino* y *Enterovirus cerhino* (anteriormente conocidas como RV-A, RV-B y RV-C, respectivamente) (ICTV, 2024). En un inicio, los aislados de RV se caracterizaron serológicamente mediante ensayos de neutralización cruzada (Amparlan et al., 1967; Kapikian et al., 1971); sin embargo, los avances en las técnicas de secuenciación del genoma y análisis filogenéticos han revelado una notable diversidad genética y han permitido clasificar a RV en tres especies y en los diversos genotipos que existen (Luka et al., 2020; McIntyre et al., 2013).

A nivel global, VSR se asocia con aproximadamente 33 millones de casos y 160,000 muertes anuales en niños menores de cinco años (Taleb et al., 2018), mientras que RV ha sido relacionado con exacerbaciones de asma y cuadros clínicos graves en población de grupos etarios extremos o con comorbilidades (Iwane et al., 2011). En Colombia, las IRAs representan entre cuatro y seis millones de consultas anuales y se ubican entre las principales causas de muerte (OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud, 2021), con VSR identificado en el 39,5% de las muestras analizadas y RV siendo reportado como la principal causa de IRA en menores de cinco años en regiones como Santander (García Corzo et al., 2016; Instituto Nacional de Salud, 2023a).

La vigilancia molecular de patógenos virales, como VSR y RV, constituye una estrategia clave para identificar variantes circulantes, rastrear su evolución y comprender los patrones de transmisión viral a nivel nacional e internacional (Grimaldi et al., 2022; Sonnleitner et al., 2022). Estos datos son fundamentales para evaluar el impacto clínico de las variantes, optimizar estrategias de control, ajustar programas de vacunación y perfeccionar los protocolos de diagnóstico (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

Santander es un departamento con alta susceptibilidad a IRAs debido a la composición etaria de la población y los recientes eventos migratorios que han incrementado el tráfico de personas en la región (Bonilla Ovallos et al., 2021). Estas dinámicas favorecen la introducción y propagación de virus respiratorios (Das et al., 2023). En este contexto, es fundamental caracterizar los genotipos y clados de VSR y RV circulantes para comprender la dinámica local de transmisión y su relación con la propagación a nivel internacional (Bonilla Ovallos et al., 2021; Tosta et al., 2023). Por estas razones, este estudio se enfocó en caracterizar a nivel molecular los genotipos o clados circulantes de VSR y RV en Santander durante los años 2020-2024. Se analizaron los casos de IRA reportados en este período de tiempo provenientes de varios municipios de Santander y los que fueron atendidos en instituciones de salud de Bucaramanga. Los análisis moleculares, filogenéticos y el estudio de las características epidemiológicas y clínicas de la población muestreada, permitieron una comprensión del panorama local de circulación de estos patógenos y su relación con los patrones de circulación a nivel internacional.

1. Marco teórico

1.1. Infección respiratoria aguda

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) son enfermedades del tracto respiratorio causadas por bacterias o virus, que pueden afectar tanto el tracto respiratorio superior (TRS) como inferior (TRI) (Assane et al., 2018). Sus síntomas incluyen congestión nasal, estornudos, rinorrea, dolor de garganta, tos, fiebre, otitis, sinusitis, bronquitis y neumonía (Rogan, 2017). Estas afecciones constituyen una de las principales causas de hospitalización en todas las edades y tienen un impacto significativo en niños, adultos mayores y personas inmunocomprometidas (Assane et al., 2018; Rogan, 2017). Las IRAs que afectan el TRS son en su mayoría de origen viral y representan la afección respiratoria más frecuente, presentando síntomas que van desde manifestaciones leves hasta problemas más graves, mientras que las IRAs que afectan el tracto respiratorio inferior (TRI) se pueden dividir en aquellas que originan bronquiolitis y aquellas que dan lugar a procesos inflamatorios del parénquima pulmonar (neumonía) (Rogan, 2017).

Las IRAs representan una carga económica significativa tanto para los sistemas de salud como para la sociedad, con costos que varían según el momento de diagnóstico, el nivel de atención requerido y las características de la población (Assiri et al., 2024). En pacientes con comorbilidades, un diagnóstico oportuno reduce los costos totales en comparación con un diagnóstico tardío, con estimaciones de 3,846 millones frente a 4,726 millones de dólares, respectivamente (Assiri et al., 2024).

Entre los virus que pueden causar IRA se encuentran principalmente VSR, RV, virus Parainfluenza (PIV), Virus influenza A y B (INF-A, INF-B), Adenovirus (AdV), Coronavirus (CoV), Metapneumovirus (MPV) y bocavirus (BoV) (Malhotra et al., 2016), siendo VSR el virus

detectado con mayor frecuencia a nivel mundial (59,2% de los casos), seguido por RV (19,3%) y BoV (8,2%), AdV (6,1%), MPV (5,4%), PIV (5,4%), INF-A/B (3,2%), CoV (2,9%) y Enterovirus (EV) (2,9%). Adicionalmente, se pueden presentar casos de coinfecciones entre varios patógenos virales, en los cuales se ha observado que VSR y RV (7,1%) o VSR y BoV (4,5%) representan la combinación más frecuente de este fenómeno (Kenmoe et al., 2020).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las IRAs ocuparon el quinto lugar de las principales causas de muerte en 2021 en todo el mundo y fueron la principal causa de mortalidad en países de ingresos bajos (WHO, 2024). A finales de 2019, con el surgimiento del virus SARS-CoV-2, se incluyó un nuevo CoV a la lista de virus respiratorios, el cual generó más de 600 millones de casos de IRA a nivel mundial con síntomas que iban desde leves hasta graves e incluso con desenlace mortal, generando durante los tres primeros años de pandemia más de seis mil muertes en todo el mundo (Johns Hopkins University, 2023; Tosta et al., 2023).

En Colombia, cada año se reportan entre cuatro y seis millones de consultas externas y urgencias relacionadas con IRA (Instituto Nacional de Salud, 2022, 2023a). En el país, esta patología se ubica entre las diez primeras causas de muerte en la población general (Departamento Administrativo Nacional de Estadística, 2023a, 2023b). De acuerdo con las estadísticas del Instituto Nacional de Salud (INS) hasta la semana epidemiológica 38 de 2024, se notificaron más de cinco millones de casos de IRA que fueron atendidos en los servicios de consulta externa, urgencias, hospitalización y unidad de cuidados intensivos (UCI) y para este mismo periodo de tiempo, se notificaron 269 casos fatales de IRA donde los grupos de edad más afectados fueron los mayores de 60 años con el 51,3 % (138), seguido del grupo de 40 a 59 años con el 18,9 % (51), el grupo de 20 a 39 años con el 13,0 % (35), el grupo de 5 a 19 años con el 10,4 % (28) y, los menores de 5 años con el 6,3 % (17) (Instituto Nacional de Salud, 2024). En el país, se ha reportado

que, durante los últimos años, virus respiratorios distintos de SARS-CoV-2, tales como VSR, RV y AdV, circularon y fueron algunos de los principales agentes etiológicos de los casos de IRA (Posada et al., 2023). En el departamento de Santander, un estudio previo determinó que durante las épocas lluviosas los virus respiratorios que más frecuente se detectan han sido VSR-A (27,3%) y VSR-B (10,8%) y durante las épocas secas predominaron principalmente RV (24,6%) y VSR (15,8%) (García Corzo et al., 2016).

1.2. Virus Sincitial Respiratorio

1.2.1. Generalidades y epidemiología

VSR es la principal causa de infecciones del TRI en niños en todo el mundo; genera cerca de 33 millones de casos y entre 160,000 y 190,000 muertes anuales, lo que lo convierte en una de las principales causas de muerte de origen infeccioso, representando el 6,7% de todas las muertes en niños menores de un año (Li et al., 2022; Nair et al., 2010). VSR es un patógeno ubicuo que infecta a casi todos los niños antes de los dos años, edad a la cual la mitad de estos niños habrán sufrido de al menos dos infecciones por este patógeno (Shi et al., 2017).

VSR se aisló por primera vez en 1955 a partir de muestras respiratorias de chimpancés con IRA en el Instituto de Investigación Walter Reed, adscrito al Ejército de Estados Unidos (Morris et al., 1956). En los años siguientes, el virus fue rápidamente identificado como un patógeno que afecta al humano y aislado a partir de muestras de lactantes con IRA grave (Chanock & Finberg, 1957; Morris et al., 1956). Desde entonces se detecta constantemente en la población (Battles & McLellan, 2019).

Antes de la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), la detección de VSR seguía un patrón estacional predecible cada año, generando picos de infección durante los meses de invierno en las regiones templadas del planeta y durante las estaciones lluviosas en las regiones tropicales y subtropicales (Abu-Raya et al., 2023; Hawkes et al., 2021; Li et al., 2019; Paynter, 2015). En el primer año de la pandemia por COVID-19, después de la implementación de intervenciones no farmacéuticas para prevenir la infección por SAR-CoV-2, los casos de VSR cayeron en picada en todo el mundo (Bardsley et al., 2023a; van Summeren et al., 2021); sin embargo, a medida que estas intervenciones se relajaron gradualmente, varias regiones del planeta experimentaron resurgimiento de casos fuera de temporada (Chuang et al., 2023).

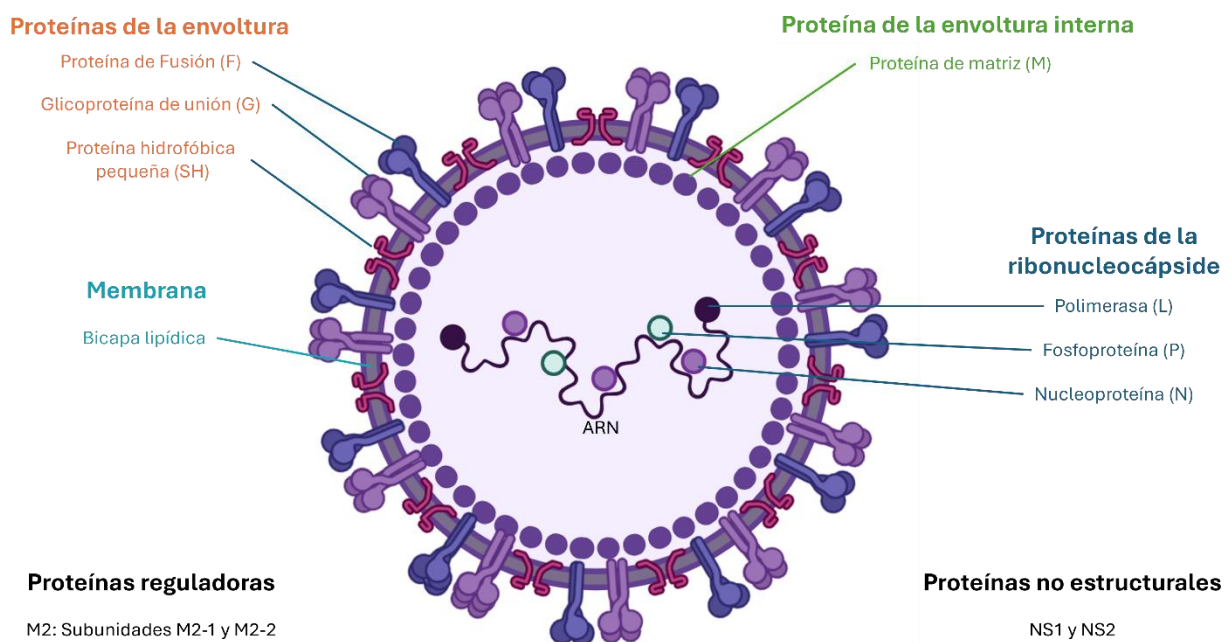
1.2.2. Genética, estructura y diversidad viral

VSR es un virus de ARN, envuelto, de genoma no segmentado y de cadena negativa (ssRNA [-]) (Taleb et al., 2018), miembro de la familia *Pneumoviridae*, género *Orthopneumovirus* y actualmente se conoce bajo el nombre de la especie *Orthopneumovirus hominis* (ICTV, 2024). El virión de VSR se compone de una nucleocápside que está rodeada por una envoltura lipídica derivada de la membrana plasmática de la célula del hospedero (Collins et al., 2013a). Los viriones caracterizados a partir de cultivo celular corresponden a partículas esféricas de 100-350 nm de diámetro y filamentos largos que suelen predominar de 60–200 nm de diámetro y hasta 10 µm de longitud (Jeffree et al., 2003) (**Figura 1**). Su genoma, de 15,2 kb contiene 10 genes que codifican 11 proteínas (Battles & McLellan, 2019) (**Figura 2**). Los dos primeros genes codifican para las proteínas no estructurales NS1 y NS2, cuya función principal es modular la respuesta inmune innata del hospedero mediante la inhibición de la apoptosis, las respuestas al interferón tipo I y III, de la maduración de las células dendríticas y de la respuesta de linfocitos T CD8⁺ (Bitko et al.,

2007; Munir et al., 2008, 2011; Spann et al., 2005; Van Royen et al., 2022). Cada virión contiene una membrana (bicapa lipídica) donde se anclan las proteínas de fusión (F), la glicoproteína de fijación (G) y la proteína hidrofóbica pequeña (SH) (Battles & McLellan, 2019). Tal como lo indican sus nombres, la glicoproteína de fijación (G) media la adhesión del virus a las células, y la proteína de fusión (F) es responsable de la fusión viral y la formación de sincitios (Taleb et al., 2018). La proteína hidrofóbica pequeña (SH), que es un canal iónico pentamérico, se cree que está implicada en el retraso de la apoptosis en las células infectadas (Gan et al., 2012). La envoltura del virus posee una capa de la proteína de matriz (M), la cual forma un endoesqueleto por debajo de la envoltura y se asocia con el dominio citoplasmático de la proteína F (Conley et al., 2021; Oomens et al., 2006).

Figura 1.

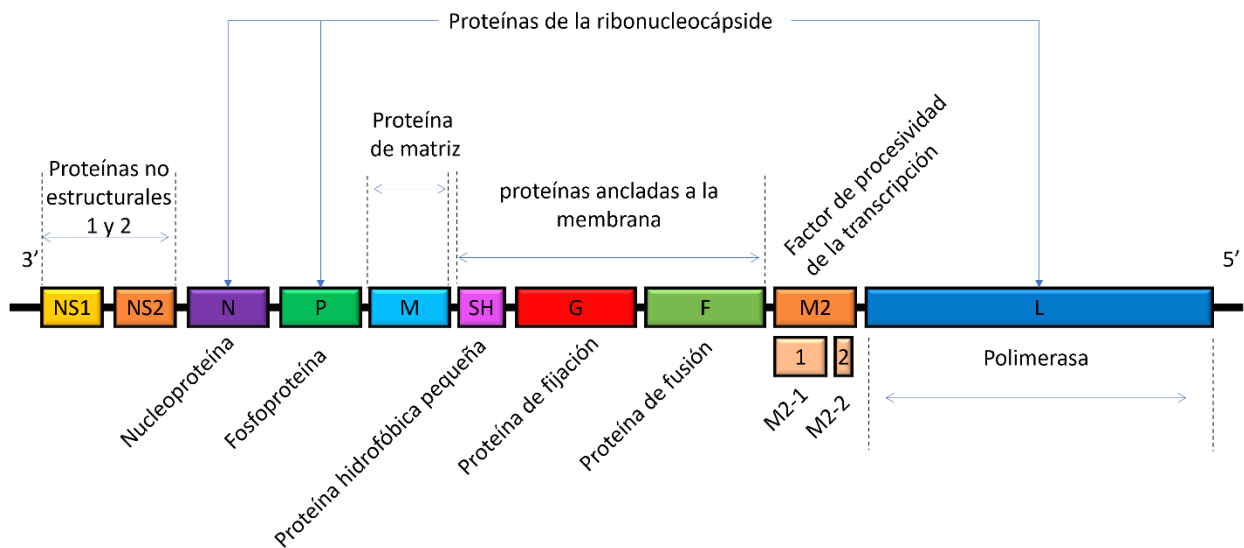
Estructura del virión de VSR



Nota: Estructura del virión de VSR. El virión está compuesto por una bicapa lipídica, derivada de la membrana plasmática de la célula del hospedero, donde se anclan las proteínas de la envoltura: la proteína de fusión (F), la glicoproteína de fijación (G) y la proteína hidrofóbica pequeña (SH). En la parte interna, la proteína de matriz (M) forma una capa estructural que estabiliza el virión y participa en su ensamblaje. Dentro del virión se encuentra la ribonucleocápside, formada por el ARN monocatenario de sentido negativo (ssRNA[-]) asociado con la nucleoproteína (N), la fosfoproteína (P) y la polimerasa (L), las cuales constituyen el complejo necesario para la replicación y transcripción del genoma viral. Figura adaptada de (Taleb et al., 2018) y elaborada en Biorender.com.

Figura 2.

Estructura genómica de Virus Sincitial Respiratorio



Nota: Organización del genoma de VSR. El genoma de ARN monocatenario de sentido negativo (ssRNA[-]) consta de 10 genes que codifican 11 proteínas, organizados en el siguiente orden: NS1, NS2 (proteínas no estructurales 1 y 2), N (proteína de nucleocápside), P

(fosfoproteína), M (proteína de matriz), SH (proteína hidrofóbica pequeña), G (glicoproteína de fijación), F (proteína de fusión), M2 (traducida en dos proteínas: M2-1 y M2-2) y L (ARN polimerasa dependiente de ARN). Los extremos no codificantes incluyen las regiones líder y tráiler, esenciales para la replicación y transcripción del ARN viral. Cada proteína cumple funciones específicas, como la modulación de la respuesta inmune (NS1, NS2), la encapsidación del genoma (N), la replicación del ARN (P, L), el ensamblaje de viriones (M) y la entrada viral (G, F, SH). Figura adaptada de (Taleb et al., 2018).

Las proteínas M2-1 y M2-2 cumplen funciones de regulación y ambas controlan la síntesis de ARN (Gao et al., 2020). Las proteínas L, P y N son las tres únicas proteínas necesarias para la replicación del genoma (Grosfeld et al., 1995); la proteína N se asocia con el ARN viral para formar un conjunto helicoidal estrechamente entrelazado que protege el ARN de las nucleasas celulares y del reconocimiento por parte del sistema inmune innato (Bakker et al., 2013; Tawar et al., 2009). La polimerasa (L) posee tres dominios enzimáticos conservados; el dominio dependiente de ARN polimerasa (RdRp), el dominio de transferencia polirribonucleotidil (PRNTasa o *capping*) y el dominio de metiltransferasa (MTasa), que cataliza la metilación de la caperuza (Gao et al., 2020). La proteína P es un componente esencial de la ARN polimerasa viral que junto con las proteínas N y L promueve la formación de un complejo transcriptasa que es esencial para la transcripción y replicación del ARN viral (Lu et al., 2002) (**Figura 2**).

Inicialmente, VSR se clasificó en dos subtipos; VSR-A y VSR-B, utilizando anticuerpos monoclonales contra las proteínas G, F, M, N y P (Anderson et al., 1985; Gimenez et al., 1986; Mufson et al., 1985) y posteriormente, con el uso de técnicas moleculares, se confirmó esta

subdivisión dadas las características genómicas del virus y se propusieron diversos genotipos dentro de cada grupo (Peret et al., 2000; Sullender, 2000).

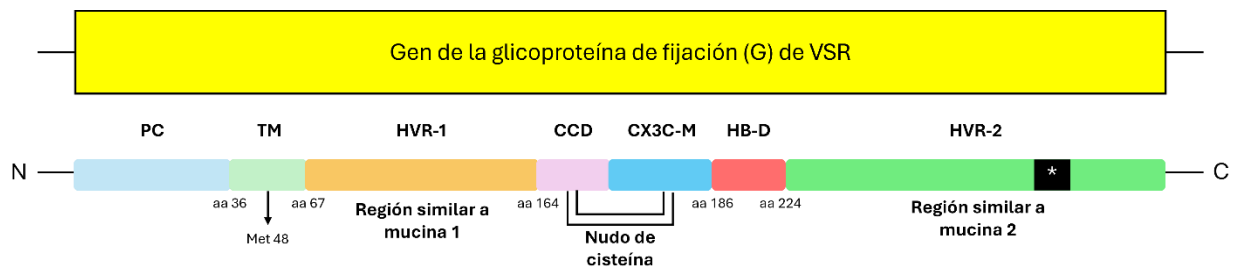
La primera clasificación de VSR en distintos genotipos fue propuesta en 1998 y se basó en la secuencia de la segunda región hipervariable (HVR-2) del gen de la glicoproteína de fijación (G) (Peret et al., 2000) (**Figura 3**). Con base en la inspección visual de los árboles filogenéticos, se distinguieron siete genotipos de VSR-A y cuatro genotipos de VSR-B, denominados GA1-GA7 y GB1-GB4, en función del gen utilizado para la clasificación (G), seguido del subtipo (A o B) y un número ascendente (Peret et al., 2000). Clasificaciones de los genotipos descritos recientemente han sido nombrados usando un sistema de nomenclatura que incluye el país/ciudad de detección, el subtipo y un número (Trento et al., 2003; Venter et al., 2001). A la fecha, las cepas de VSR se han clasificado en los genotipos GA1-7, NA1-2, SAA1 y ON1 (VSR-A) y GB1-5, SAB1-3 y BA1-14 (VSR-B) (Dapat et al., 2010; Pangesti et al., 2023). Debido a los eventos de mutaciones que sufre VSR y en general los virus cuyo genoma es de ARN, se ha observado la aparición de nuevos genotipos, que han co-circulado y en algunos casos sustituido a los anteriores genotipos prevalentes de VSR (Jenkins et al., 2002; Midulla et al., 2020). Tal es el caso de los genotipos ON1 de VSR-A y BA de VSR-B, los cuales se caracterizan por duplicaciones de 23 y 20 aminoácidos en la región C-terminal de la glicoproteína de fijación (G), respectivamente (**Figura 3**) (Eshaghi et al., 2012; Trento et al., 2003). ON1 se detectó por primera vez en Ontario, Canadá en 2010 (Eshaghi et al., 2012) y BA se detectó por primera vez en Buenos Aires, Argentina en muestras recolectadas durante 1999 (Trento et al., 2003).

A la fecha, en Colombia se ha reportado que durante los años 2000-2009, estuvieron circulando los genotipos GA2 y GA5 (VSR-A) y el genotipo BA (VSR-B) (Avila et al., 2018) y en los años 2016 – 2017 los genotipos identificados fueron ON1 y BA (Londono-Avendano et al.,

2021). Estos hallazgos demuestran como la diversidad genética de VSR está determinada por la dinámica temporal de su circulación, más que por su distribución geográfica (Pangesti et al., 2018).

Figura 3.

Estructura del gen de la glicoproteína de fijación (G) de VSR-A y VSR-B



Nota: Glicoproteína de fijación (G) de VSR. Este gen codifica una proteína transmembrana de 289 a 299 aminoácidos (32–33 kDa, dependiendo del genotipo) que desempeña un papel clave en la adhesión del virus a las células del hospedero. La glicoproteína de fijación (G) está formada por una región citoplasmática (en azul claro), un dominio transmembrana (en verde claro), un dominio extracelular que incluye dos regiones hipervariables (HVR-1 y HVR-2), un dominio central conservado (CCD) y motivos funcionales como CX3C-M (motivo de unión al receptor CX3C) y HB-D (dominio de unión a heparán). La región HVR-2, destacada en verde, es crítica en estudios filogenéticos y en la clasificación de genotipos debido a su alta variabilidad. En esta región se encuentran duplicaciones características que diferencian ciertos genotipos: las cepas de VSR-A ON1 poseen una duplicación de 23 aminoácidos (72 nucleótidos) en comparación con el genotipo VSR-A NA1, mientras que las cepas de VSR-B BA presentan una duplicación de 20 aminoácidos (60 nucleótidos) respecto al genotipo VSR-B GB1. Figura adaptada de (Battles & McLellan, 2019; Eshaghi et al., 2012; McLellan et al., 2013; WHO, n.d.).

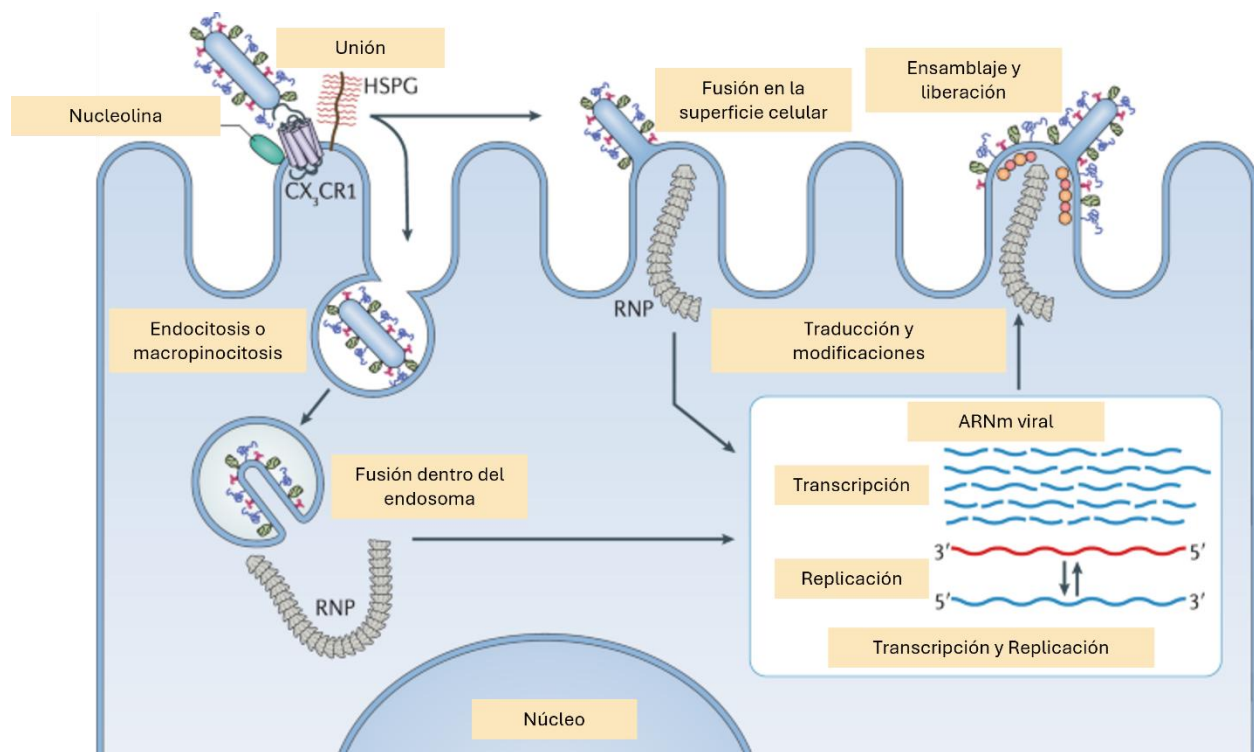
1.2.3. Ciclo de replicación e interacción hospedero-patógeno

El ciclo de replicación de VSR comienza con la interacción entre la glicoproteína de fijación (G) y la proteína de fusión (F) del virus con la superficie de las células epiteliales ciliadas de las vías respiratorias (Zhang et al., 2002) o de los neumocitos alveolares de tipo I (Johnson et al., 2007). Las principales moléculas celulares reportadas como receptores del virus son el receptor 1 de la quimiocina con motivo CX3C (CX3CR1) (Green et al., 2021), la nucleolina (Tayyari et al., 2011), el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (Currier et al., 2016), el receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF1R) (C. D. Griffiths et al., 2020), los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPGs) (Feldman et al., 2000) y las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) (Behera et al., 2001). Después de darse la interacción entre las proteínas G y F del virus con la célula, se fusionan las membranas y el complejo de las ribonucleoproteínas se libera en el citoplasma de la célula iniciando los procesos de transcripción y replicación (García et al., 1993). El complejo de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) es responsable de transcribir el ARN viral y sintetizar los intermediarios de sentido positivo necesarios para la replicación de nuevos genomas de sentido negativo para su empaquetamiento (Noton & Fearn, 2015). Posteriormente, el ensamblaje de los viriones ocurre cerca de la membrana plasmática y comienza con la asociación de las proteínas F con balsas lipídicas, lo que permite el reclutamiento y concentración de las proteínas de la matriz (M), que finalmente desencadena la formación de filamentos mediante una deformación hacia afuera de la membrana (Battles & McLellan, 2019). Tras la gemación desde la membrana de las células, los viriones se liberan como partículas filamentosas con un diámetro de ~130 nm y longitudes que varían entre 0,5 y 12 μm y posteriormente, la capa de proteína M se separa de la membrana viral, generando regiones no

filamentosas en los viriones que eventualmente se transforman en partículas esféricas o pleomórficas (Cadena-Cruz et al., 2023) (**Figura 4**).

Figura 4.

Adhesión, entrada, y replicación de VSR en las células



Nota: El virión se adhiere a las células epiteliales ciliadas del tracto respiratorio y a los neumocitos tipo 1 mediante receptores como el receptor 1 de la quimiocina con motivo CX3C (CX3CR1), la nucleolina, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF1R), los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPGs) y las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1). La glicoproteína de fijación (G) facilita la adhesión inicial, mientras que la proteína de fusión (F) media la fusión de las membranas viral y celular, liberando el complejo de ribonucleoproteínas (RNP) en el citoplasma. La

transcripción y replicación ocurren en cuerpos de inclusión viral, donde el complejo de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) transcribe el ARN viral y sintetiza genomas de sentido negativo para empaquetamiento. El ensamblaje ocurre en la membrana plasmática, donde las proteínas F y de matriz (M) inician la formación de filamentos, que son liberados como viriones filamentosos de ~130 nm de diámetro y 0,5–12 µm de longitud. Con el tiempo, la disociación de la proteína M genera viriones esféricos o pleomórficos, posiblemente menos infecciosos debido a la transición prematura de la proteína F a su conformación postfusión. Imagen tomada y adaptada de (Battles & McLellan, 2019).

1.2.3.1. Respuesta inmune contra VSR

El periodo de incubación de VSR es de aproximadamente cinco días (Correa et al., 2023; Domachowske & Rosenberg, 1999). Al comienzo de la infección el virus se replica en las vías respiratorias superiores, sin embargo, conforme avanza la infección, el virus se disemina hasta las vías respiratorias inferiores, fenómeno favorecido por el desplazamiento de secreciones y la capacidad del virus de propagarse de célula a célula, sin emerger al medio extracelular, mediante la inducción de la fusión celular y la formación de sincitios (Jessie & Dobrovolny, 2021; Shigeta et al., 1968).

La respuesta inmune innata frente a VSR inicia por el reconocimiento del virus a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) presentes en las células epiteliales de las vías respiratorias tales como el complejo TLR4/CD14 (Correa et al., 2023; Kurt-Jones et al., 2000). Después del contacto, las células infectadas comienzan a producir múltiples citocinas y quimioquinas tales como CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CXCL10, CXCL11, IL-1, IL-8 e IL-15 que desencadenan una respuesta proinflamatoria y antiviral esencial para el control del virus (Martínez

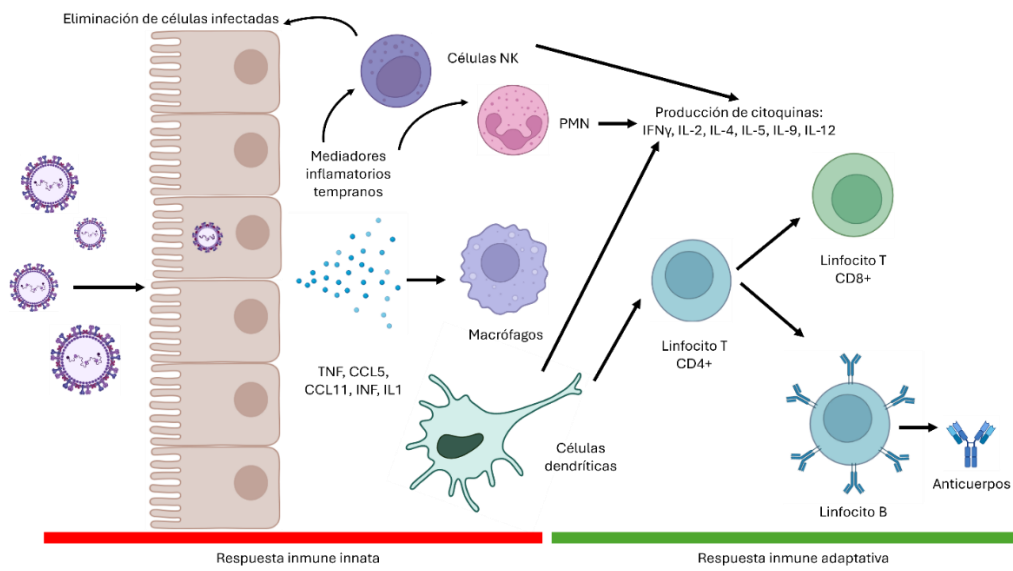
et al., 2007), pero que también, juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad (Bermejo-Martin et al., 2006; Pyle et al., 2017).

Los PRR tales como receptores tipo RIG-I (RLR), tipo NOD (NLD) y otros receptores tipo Toll (TLR), identifican patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como el ARN viral con extremos trifosfato en 5' y el ARN de doble cadena producidos durante la replicación viral, los cuales activan factores de transcripción como NF- κ B y los factores reguladores de interferón IRF3 e IRF7 para inducir la expresión de interferones tipo I (IFN-I), citocinas, quimioquinas y moléculas antivirales (Dou et al., 2013; Goubau et al., 2014; Haeberle et al., 2002). En las primeras horas después de la infección, esta expresión aumentada de genes asociados a las respuestas inflamatorias locales, el procesamiento de antígenos y los procesos de quimio atracción (Janssen et al., 2007), contribuyen a la producción de quimiocinas y el reclutamiento de eosinófilos, células NK y linfocitos T CD4+ a las vías respiratorias (Bueno et al., 2008; Hussell & Openshaw, 1998; Parsons et al., 2024) y a la expresión de genes con funciones antivirales, tales como la ribonucleasa L (RNaseL) (Bueno et al., 2008; Horvath et al., 1996). Durante la infección por VSR, las células dendríticas (CD) desempeñan un papel clave en la polarización de la respuesta inmune adaptativa hacia un perfil Th1 mediante la secreción de IL-12 e IFN- α (Steinman & Hemmi, 2006). Aunque VSR puede infectar y replicarse en CD e inhibir sus funciones al disminuir la capacidad de secretar citocinas y activar eficientemente linfocitos T, las CD pulmonares son críticas para controlar la infección, mitigar el daño inducido por el virus y activar la respuesta inmune adaptativa (Bueno et al., 2008; Varga et al., 2013). Una vez las CD capturan antígenos virales, se comienza a dar paso a la respuesta inmune adaptativa, mediada por linfocitos T y B. Los linfocitos T, en especial los CD8+ desempeñan un papel fundamental en la eliminación del virus mediante la inducción de apoptosis de células infectadas y producción de IFN- γ (Varga et al., 2013). Por otra parte, los

linfocitos T CD4+ regulan respuestas Th1 o Th2. En neonatos, la inmadurez de las CD y la producción reducida de IL-12 favorece una respuesta Th2, la cual se asocia con hipersecreción de moco y reactividad bronquial (Hunt et al., 1994; Varga et al., 2013). En el feto y en los primeros meses de vida, los linfocitos T CD4+, las CD y en general otros componentes del sistema inmune, tienen una tendencia a diferenciarse hacia un estado de tolerancia para adaptarse a la microbiota colonizante, los anticuerpos maternos y los estímulos del medio ambiente, lo que reduce la capacidad para combatir infecciones eficientemente, haciendo a los lactantes pequeños más susceptibles a las infecciones que los niños mayores y los adultos (Mold et al., 2010; Taleb et al., 2018). En cuanto a la respuesta inmune humoral, los linfocitos B producen anticuerpos principalmente contra las proteínas G y F, los cuales son esenciales para prevenir reinfecciones (Varga et al., 2013). Sin embargo, los títulos de IgA e IgG neutralizantes decrecen rápidamente tras la infección, lo cual contribuye a la susceptibilidad a reinfecciones (Walsh & Falsey, 2004) (Figura 5).

Figura 5.

Respuesta inmune en etapas tempranas de la vida frente a la infección por VSR



Nota: La infección por VSR inicia con la adhesión del virus a las células epiteliales ciliadas del tracto respiratorio a través de la glicoproteína de fijación (G) y la proteína de fusión (F), facilitando la entrada del virus y la liberación de su material genético. Posteriormente, las células epiteliales infectadas liberan citocinas y quimioquinas proinflamatorias que reclutan diversas células del sistema inmune innato, incluyendo monocitos, neutrófilos y células dendríticas, las cuales procesan y presentan antígenos virales a los linfocitos T CD4+, activando la respuesta inmune adaptativa. Los linfocitos T CD8+ eliminan las células infectadas mediante una respuesta citotóxica, mientras que los linfocitos T CD4+ secretan citocinas que modulan la respuesta inmune. Los linfocitos B producen anticuerpos neutralizantes contra las glicoproteínas de superficie del virus, como F y G, lo que contribuye con la eliminación del patógeno y proporcionan protección parcial contra reinfecciones. Imagen adaptada de (Openshaw & Tregoning, 2005; Taleb et al., 2018) y elaborada en Biorender.com.

Si bien la activación adecuada de la inmunidad adaptativa depende en gran punto de la respuesta inmune innata y la capacidad de las CD para posteriormente activar subpoblaciones específicas de linfocitos (Iwasaki & Medzhitov, 2015), debido a la inmadurez del sistema inmune en las primeras etapas de la vida, y las limitaciones de las CD, se ha observado que los linfocitos T CD4+ pierden la capacidad para diferenciarse hacia Th1 y Th2 y se polarizan principalmente hacia un perfil Th2, lo que se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad (Karron et al., 2013; Lambert et al., 2014). Por otro lado, la acción disminuida de los linfocitos T CD8+, esenciales para la eliminación del virus, puede conducir a infecciones graves o fatales en casos de inmunodeficiencia severa (Welliver et al., 2007). Así mismo, la inmadurez de los linfocitos B limita la producción de anticuerpos neutralizantes, fundamentales para controlar la infección y

evitar la propagación del virus hacia el tracto respiratorio inferior. Esta limitación, relacionada con una hipermutación somática reducida y mecanismos reguladores intrínsecos, prevalece en los primeros meses de vida, pero mejora progresivamente en el tiempo, lo que genera un incremento en los niveles de anticuerpos a partir de los 4-6 meses (Basha et al., 2014).

1.2.4. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección

Para llevar a cabo el diagnóstico de la infección por VSR, las muestras más adecuadas son: el lavado nasofaríngeo o el estudio de la secreción traqueal (Mayo Clinic, 2023). En la actualidad, se disponen de pruebas como inmunoensayos enzimáticos, ensayos de inmunofluorescencia directa e indirecta, cultivo viral y pruebas de biología molecular como la PCR para detectar el virus (Eiland, 2009; Mayo Clinic, 2023).

A pesar del impacto global de VRS, que se asocia con una alta prevalencia y una morbilidad significativa, el tratamiento actual sigue siendo en gran medida de apoyo, centrándose en el manejo de los síntomas, mediante la administración de oxígeno suplementario, líquidos intravenosos y medidas para reducir la dificultad respiratoria. (Eiland, 2009; Gatt et al., 2023). En cuanto a terapias específicas contra VSR, las opciones que se han estudiado hasta ahora incluyen antivirales como ribavirina, anticuerpos monoclonales como palivizumab y motavizumab e inmunoglobulina anti-VSR (IVIG-RSV) (Gatt et al., 2023). El uso de otros medicamentos como broncodilatadores (salbutamol, albuterol, etc.), las terapias dirigidas a la inflamación (glucocorticoides e inhibidores de los leucotrienos) y las terapias manuales (fisioterapia torácica) no se recomiendan, debido a la evidencia que sugiere que no tienen un impacto significativo en la enfermedad, aunque pueden probarse para evaluar la respuesta en determinados escenarios y en caso de sospecha de enfermedad reactiva de las vías respiratorias (Gatt et al., 2023).

En los últimos años, se ha dado un aumento significativo en el número de ensayos para la evaluación de vacunas contra VSR, y en la actualidad hay 24 vacunas diferentes que están siendo probadas, entre ellas cinco en ensayos de fase tres (Topalidou et al., 2023). Actualmente existen tres vacunas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para prevenir las IRA del TRI en adultos a partir de 60 años: ABRYYSVO, Arexvy y mRESVIA, la primera también aprobada para la prevención de IRA del TRI en personas de 18 a 59 años con mayor riesgo y Arexvy aprobada para la prevención de la IRA del TRI en personas de 50 a 59 años con mayor riesgo (FDA, n.d.).

1.3. Rinovirus

1.3.1. Generalidades y epidemiología

RV es un patógeno ampliamente conocido que puede generar casos leves como resfriado común hasta infecciones más graves como bronquiolitis, exacerbaciones del asma, crup laríngeo y neumonía (Iwane et al., 2011; Louie et al., 2009; Sangil et al., 2012). RV fue aislado por primera vez en 1956 a partir de muestras respiratorias de adultos y niños con IRA en Estados Unidos (Price, 1956). Desde entonces, ha sido identificado como agente etiológico de entre un tercio y la mitad de los casos de IRA (Vandini et al., 2019). En promedio, cada adulto experimenta de dos a tres episodios de resfriado común al año, mientras que los niños presentan entre 8 y 12 episodios anuales, siendo la mayoría de estos casos causados por RV y durante el primer año de vida, casi todos los niños experimentan al menos una infección por este virus (UpToDate, 2024).

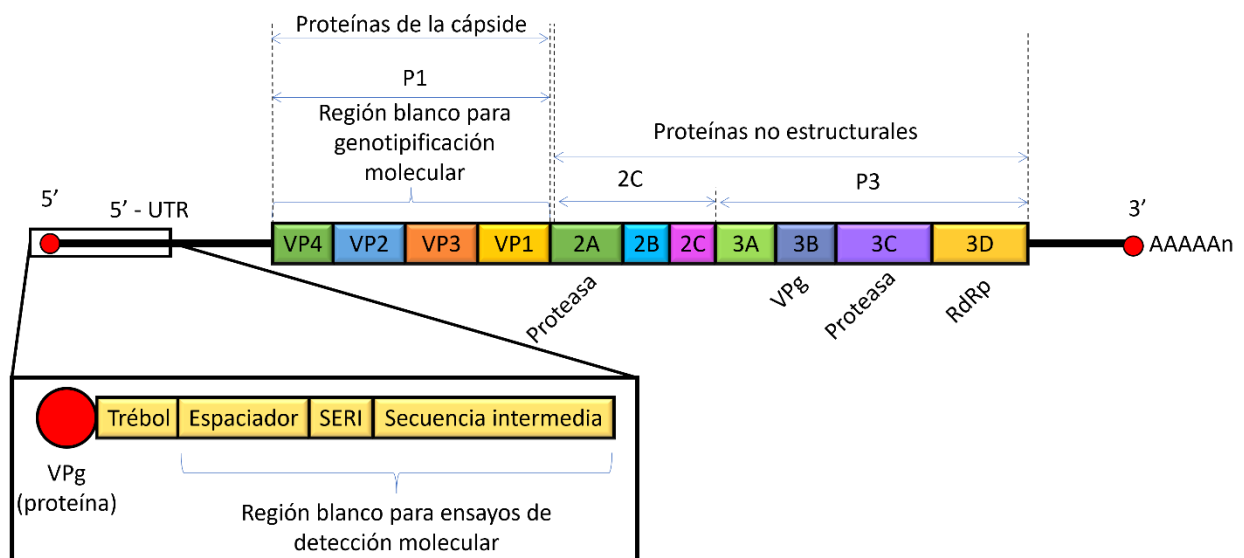
1.3.2. Genética, estructura y diversidad viral

RV es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo (ssRNA [+]) de ~7,2 kb (Palmenberg et al., 2010) que pertenece a la familia *Picornaviridae*, género *Enterovirus* y se clasifica en tres especies; *Enterovirus alfarhino*, *Enterovirus betarhino* y *Enterovirus cerhino*, anteriormente conocidas como RV-A, RV-B y RV-C, respectivamente (ICTV, 2024).

Su genoma se compone de un único gen, el cual es traducido en una sola poliproteína que posteriormente es escindida por proteasas virales, dando origen a las 11 proteínas del virus (Palmenberg et al., 2010), cuatro proteínas estructurales; VP1, VP2, VP3 y VP4, las cuales forman la cápside del virión, y siete proteínas no estructurales; 2A (proteasa), 2B, 2C, 3A, 3B (proteína de iniciación viral [VPg]), 3C (proteasa) y 3D (polimerasa RdRp), las cuales están involucradas en la replicación y ensamblaje del genoma viral (Jacobs et al., 2013) (Figura 6).

Figura 6.

Estructura genómica de Rinovirus



Nota: El genoma de RV consiste en un ARN monocatenario de sentido positivo (~7,2 kb) con una región codificante flanqueada por dos regiones no traducidas (5' y 3' UTR). La región 5' UTR contiene elementos estructurales como el trébol y el espaciador, que están involucrados en la regulación de la traducción y replicación, así como el elemento SERI y una secuencia intermedia. Comúnmente se ha utilizado esta región como blanco para ensayos de detección molecular de RV. La región codificante traduce una poliproteína que es procesada en 11 proteínas: cuatro estructurales (VP1, VP2, VP3, VP4), que forman la cápside, y siete no estructurales (2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 3D), involucradas en la replicación y ensamblaje viral. La región 3' UTR contiene una cola poli(A), importante para la estabilidad del ARN viral y su traducción. Imagen adaptada de (Jacobs et al., 2013).

Las proteínas estructurales VP1, VP2 y VP3 son responsables de la diversidad antigénica del virus y forman la cápside, cuya organización simétrica da lugar a una estructura icosaédrica. La proteína VP4, por su parte, tiene como función unir el ARN genómico a la cápside. En total, de cada una de estas proteínas hay 60 copias, que también funcionan como sitios de unión a los receptores de la superficie celular (Kuroda et al., 2015).

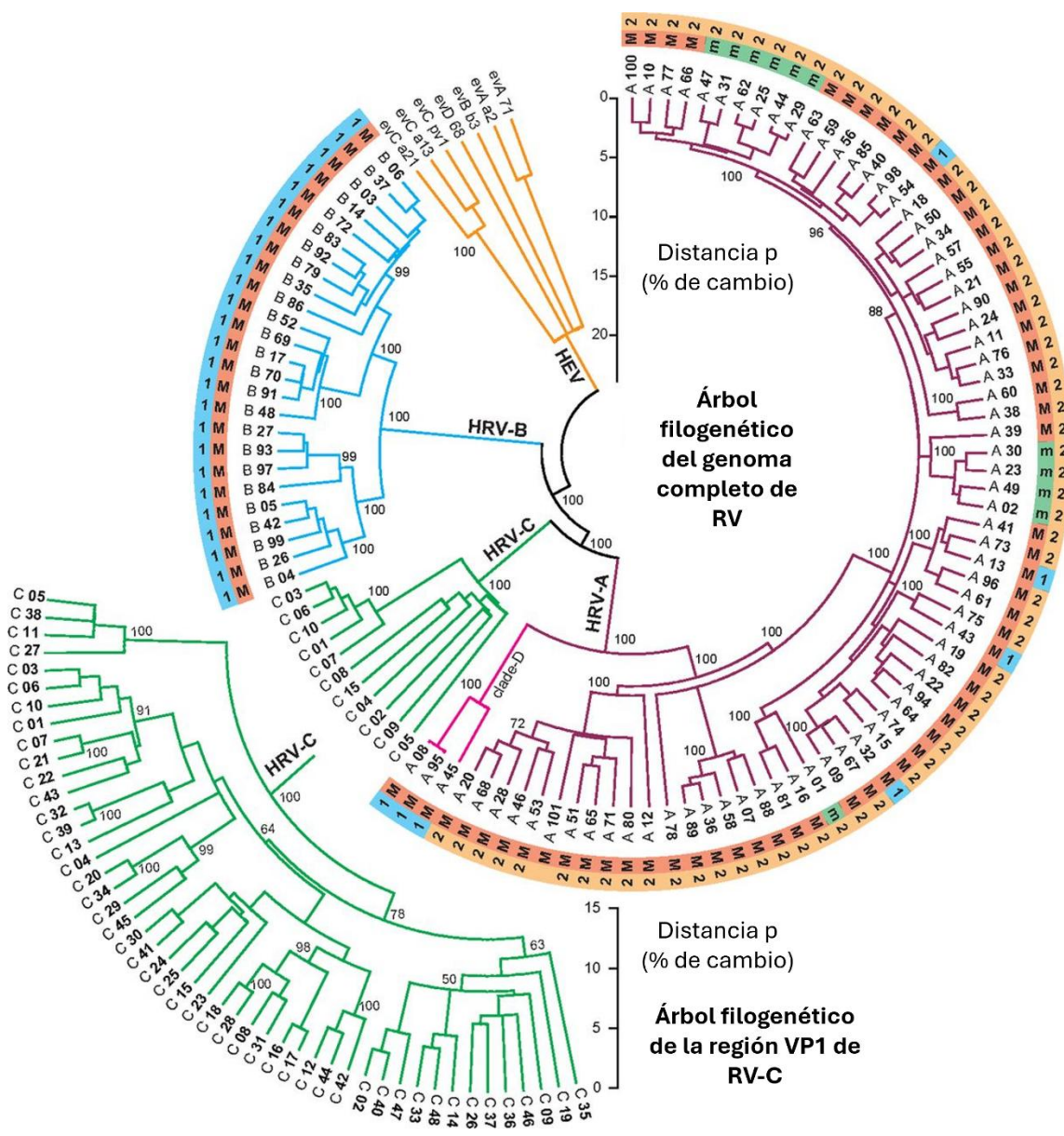
Una característica particular de RV es su alta diversidad genética y antigénica (Lewis-Rogers et al., 2017), representada en la existencia de 169 genotipos los cuales se encuentran distribuidos entre las tres especies; 80 de RV-A, 32 de RV-B y 57 de RV-C (Simmonds et al., 2020) (**Figura 7**).

Mediante el estudio de regiones traducidas y no traducidas del genoma de RV, diversos investigadores han trabajado en la caracterización del virus. Esta caracterización ha sido posible, en gran medida, mediante el análisis de la secuencia de las regiones VP1 y VP4 (Coiras et al.,

2004; Fry et al., 2011). El estudio de estas regiones ha permitido, no solo clasificar al virus, sino determinar fuentes de brotes y el parentesco o la aparición de cepas nuevas no caracterizadas previamente (Jacobs et al., 2013).

Figura 7.

Árbol filogenético de la diversidad de genotipos de RV-A, RV-B y RV-C



Nota: árbol filogenético basado en el análisis del genoma completo de RV-A y RV-B y la región VP1 de RV-C. Cada una de las tres especies del virus forman un clado bien definido. Cada uno está representado en distintos colores. Imagen tomada de (Jacobs et al., 2013).

1.3.3. Ciclo de replicación e interacción hospedero-patógeno

El ciclo de replicación inicia cuando la proteína VP1 interacciona con los receptores celulares. Se han descrito como receptores para este virus, las moléculas del receptor de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) (Staunton et al., 1989), el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDLR) (Hofer et al., 1994) y una variante específica de la proteína de la familia de las cadherinas, miembro 3 (CDHR3) (Palmenberg, 2017). La mayoría de las cepas pertenecientes a RV-A usan las moléculas de ICAM-1 y LDLR, las cepas de RV-B usan ICAM-1 y las cepas de RV-C usan CDHR3 (Hofer et al., 1994; Palmenberg, 2017; Staunton et al., 1989; Stobart et al., 2017). Aunque se han descrito estos receptores de entrada para el virus, RV también puede infectar las células a través de varias vías, incluyendo macropinocitosis y endocitosis dependiente e independiente de clatrina (Blaas, 2016). Una vez el virus ingresa a la célula, permanece en un endosoma acidificado que induce cambios conformacionales en las proteínas de la cápside, lo cual lleva al rompimiento del endosoma y la liberación del material genético en el citoplasma (Fuchs & Blaas, 2012; Stobart et al., 2017). La traducción comienza cuando el genoma y la proteína VP4 ingresan al citoplasma donde los ribosomas de la célula traducen el ARN en una poliproteína (Chase & Semler, 2012; Fuchs & Blaas, 2012; Panjwani et al., 2014). Esta poliproteína inicialmente es escindida por las proteasas 2A y 3C en 11 proteínas (Racaniello, 2001). La escisión inicial mediada por 2A da como resultado la poliproteína P1, que luego se escinde para formar las proteínas de la cápside viral (Racaniello, 2001). La proteasa 3C

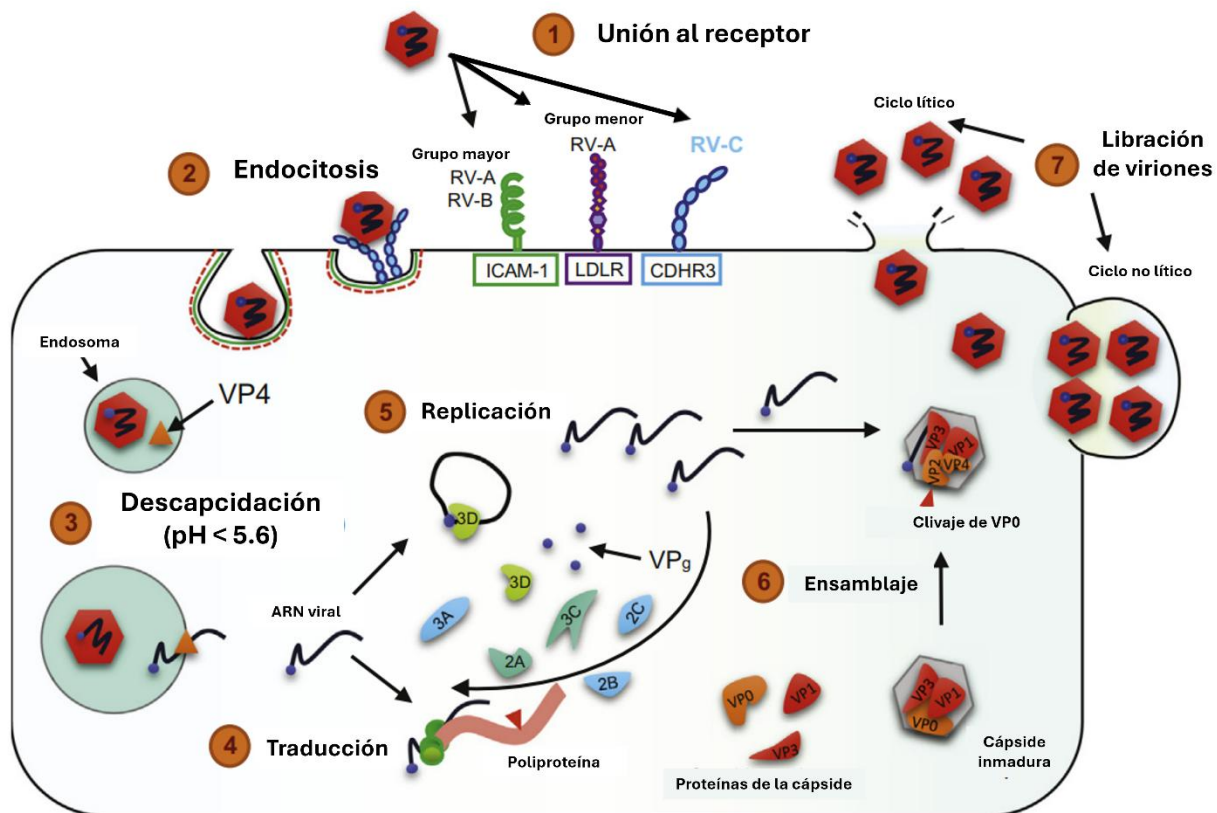
probablemente es la responsable clivar las demás poliproteínas; liberando P2 y P3, y escindiéndolas para formar las proteínas no estructurales 2A, 2B, 2C, 3A, 3B (VPg), 3C y 3D (ARN polimerasa dependiente de ARN) (Racaniello, 2001). La replicación del ARN se da dentro de los cuerpos de replicación membranosos inducidos por el virus, donde la polimerasa (3D RdRp) sintetiza hebras de ARN de cadena sencilla y polaridad negativa que funciona como molde para la síntesis de nuevos genomas de polaridad que, o se replican nuevamente o se ensamblan dentro de los viriones que finalmente se liberan (Baggen et al., 2018; Jacobs et al., 2013; Stobart et al., 2017) (**Figura 8**).

1.3.3.1. Respuesta inmune contra RV

La respuesta inmune contra RV comienza desde el momento de la unión con los receptores celulares, cuando las proteínas de la cápside son reconocidas por el TLR2 (Triantafidou et al., 2011). Posteriormente, tras la liberación del material genético, el genoma del virus es reconocido por los TLR7 y TLR8 localizados en el endosoma (Jacobs et al., 2013). Una vez se da la interacción del virus con PRR y es internalizado en el citoplasma, se desencadena una respuesta mediada por interferón de tipo I (IFN), promoviendo la expresión de IFN- β e IFN- γ y de citocinas proinflamatorias inducidas como RANTES (CCL5), IP-10 (proteína inducible por interferón gamma 10kDa), IL-6, IL-8 y el péptido 78 activador de neutrófilos derivado de células epiteliales (Slater et al., 2010; Triantafidou et al., 2011). Otra citoquina importante en la infección por RV es la IL-8, la cual desempeña una función quimiotáctica y de activación de neutrófilos (Tang et al., 2016), células que al ser activadas y reclutadas al sitio de la infección contribuyen con la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con episodios de exacerbación del asma durante la infección por el virus (Kelly & Busse, 2008).

Figura 8.

Ciclo de replicación de Rinovirus



Nota: RV ingresa a la célula a través de endocitosis posterior a su reconocimiento por los receptores celulares. Tras la descapitación a un pH de 5,6 o menor, el ARN viral actúa como ARNm, permitiendo la traducción del genoma en una gran poliproteína, que posteriormente se procesa para generar las proteínas virales maduras. El ARN viral también actúa como plantilla para la polimerasa viral, lo que permite la producción de nuevos genomas virales. Las proteínas estructurales VP1 y VP3, junto con el precursor VP0, se ensamblan en cápsides vacías. Las partículas virales maduras (completas con el ARN viral) se forman tras la escisión final de VP0 en VP2 y VP4. Finalmente, la lisis celular o la exocitosis no lítica que involucra componentes de la

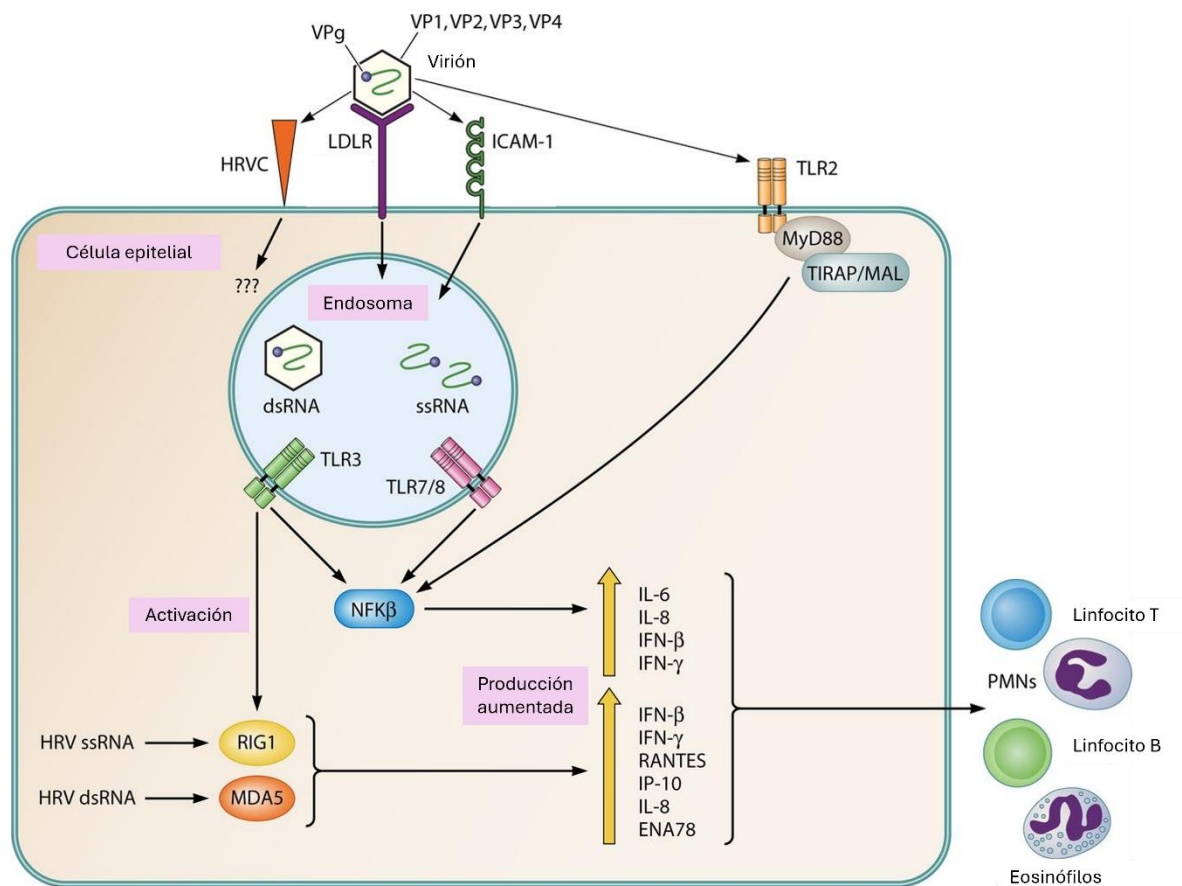
autofagia permite la liberación de las nuevas partículas virales infecciosas. Imagen tomada y adaptada de (Esneau et al., 2019).

Los macrófagos, eosinófilos, neutrófilos y células NK son otros tipos de células con funciones clave en la respuesta inmune contra RV (Ganjian et al., 2020; Kelly & Busse, 2008; van der Heide et al., 2020). La interacción entre RV y los macrófagos estimula la secreción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-8, TNF- α , IFN- γ y la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1 α (Gern et al., 1996; Johnston et al., 1997; Laza-Stanca et al., 2006; Parry et al., 2000; Wolpe & Cerami, 1989). Esta producción de citoquinas permite el tráfico de leucocitos a las zonas de infección (Kelly & Busse, 2008). La infiltración y activación de eosinófilos en el sitio de infección se ha asociado con cambios en la hiperreactividad de las vías respiratorias. Sin embargo, dadas las propiedades de los eosinófilos también pueden desempeñar un rol antiviral, produciendo y secretando ribonucleasas, incluida la neurotoxina derivada del eosinófilo y la proteína catiónica eosinofílica (Rosenberg & Domachowske, 2001). Los neutrófilos son las células del sistema inmune más abundantes en la circulación sanguínea y desempeñan un papel vital en las respuestas inmunitarias innatas (Tang et al., 2016). Estas células ejercen sus funciones antimicrobianas mediante la acción de las proteínas citotóxicas de los gránulos, las especies reactivas del oxígeno (ROS), la fagocitosis y la producción de moléculas como la elastasa de neutrófilos y la metaloproteínasa de matriz (MMP)-9 (Tang et al., 2016). Sin embargo, si bien la presencia y la mejora de la respuesta de los neutrófilos se asocia a una mayor eliminación del virus (Hsu et al., 2015), la presencia de estas células también contribuye a la obstrucción de las vías respiratorias a través de la secreción de moco y a los síntomas del tracto respiratorio inferior en las exacerbaciones del asma causadas por RV (Kelly & Busse, 2008). Estudios *In vitro* han demostrado que las células

NK ejercen un papel importante en el control de la infección por RV, mediante la lisis de células infectadas y la liberación dirigida de gránulos citolíticos que contienen perforina y granzima (van der Heide et al., 2020). Sin embargo, se ha observado que estas células también pueden estar implicadas en la patología de RV y contribuyen a la susceptibilidad a las infecciones por RV en el asma y otras enfermedades pulmonares crónicas (van der Heide et al., 2020). **(Figura 9)**

Figura 9.

Visión general de la respuesta inmune en la infección por Rinovirus



Nota: Una vez el virus se localiza en el endosoma, los ARNs de cadena doble (dsRNA) y el ARN de cadena sencilla (ssRNA) virales son reconocidos por TLR3 y TLR7/8, respectivamente.

La interacción con TLR3 desencadena la regulación al alza de los receptores de reconocimiento de patrones (gen 1 inducible por ácido retinoico [RIG-1] y proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma [MDA-5]) (helicadas de ARN) en el compartimento intracelular (Jacobs et al., 2013). RIG-1 y MDA-5 estimulan la expresión de IFN, así como el aumento de la producción de citocinas de linfocitos T y neutrófilos, tales como RANTES, la proteína 10 inducida por IFN- γ (IP-10); IL-8; y el péptido 78 activador de neutrófilos derivado de células epiteliales (ENA78) (Jacobs et al., 2013). Una interacción con TLR7/8 desencadena la producción de IFN- β e IFN- γ y activa la vía NF- κ B. RV también interactúa con TLR2 en la superficie celular para iniciar una respuesta proinflamatoria de citoquinas a través de una vía dependiente de MyD88. LDLR: receptor de lipoproteínas de baja densidad; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1; TIRAP: proteína adaptadora que contiene el dominio del receptor Toll-interleucina-1 (TIR); PMN: leucocitos polimorfonucleares. Imagen tomada y adaptada de (Jacobs et al., 2013).

Se ha demostrado que RV induce potentes respuestas humorales y de linfocitos T (Gomez-Perosanz et al., 2021). El reclutamiento de estas células contribuye a la eliminación del virus a través de la acción citotóxica de los linfocitos T CD8+ y mediante la polarización a una respuesta Th1 en individuos sanos, sin embargo, en pacientes asmáticos, los linfocitos T CD4+ se polarizan a un perfil Th2 contribuyendo con las exacerbación del asma (Gomez-Perosanz et al., 2021; Odemuyiwa et al., 2004). Las respuestas de linfocitos B a la infección pueden detectarse en la generación de IgA en las mucosas al tercer día, seguida de IgM y, por último, IgG al cabo de 7 a 8 días (Message & Johnston, 2001). La inducción de IgG neutralizante específica preformada frente a RV sirve para prevenir o limitar el alcance de la reinfección, sin embargo, estudios han mostrado que los niveles específicos de IgG disminuyen significativamente con el tiempo para

cada especie de RV, con una magnitud menor para RV-B en comparación con RV-A y RV-C, lo que puede estar relacionado con las reinfecciones (Guillien et al., 2024).

1.3.4. Tratamiento y prevención de la infección

La mayoría de los casos de infección por RV genera síntomas leves del tipo resfriado común (Jacobs et al., 2013), por ende, la terapia sintomática sigue siendo el principal tratamiento de elección en la patología ya que el desarrollo de vacunas para prevenir la infección o síntomas severos se ha visto obstaculizado debido a la gran variedad de genotipos del virus (Casanova et al., 2018). Sin embargo, se han realizado numerosos estudios probando compuestos con potencial para ser usados como agentes para la prevención y el tratamiento de la infección; muchos de estos medicamentos tienen como mecanismo de acción unirse a la cápside (Vapendavir, Pleconaril, Pirodavir), otros inhibiendo proteasas virales (Ruprintrivir) y otros inmunomoduladores (IFN- α 2, IFN- β) (Jacobs et al., 2013).

1.4. Análisis filogenético y de la diversidad genética viral

1.4.1. Análisis filogenético de virus

El análisis filogenético permite inferir una hipótesis acerca de la historia evolutiva de un conjunto de secuencias, bien sea de ácidos nucleicos (ADN o ARN) o de aminoácidos (King & Van Doorslaer, 2018). Los virus, como organismos con ácidos nucleicos, son capaces de experimentar cambios génicos a través del tiempo a ritmos elevados, desiguales y fluctuantes entre los distintos genes o posiciones de su genoma (Gorbalenya & Lauber, 2017). Las mutaciones que generan cepas exitosas dan lugar a nuevos linajes genéticos con diferentes características de

virulencia y escape inmunológico (Chi et al., 2019; Gorbalenya & Lauber, 2017; Khan et al., 2022).

El análisis filogenético es una herramienta clave en estudios básicos y aplicados de virología, como la epidemiología molecular, el diagnóstico, la filogeografía, la evolución viral y la taxonomía (Gorbalenya & Lauber, 2017). Existen varios métodos para inferir las relaciones filogenéticas en los virus, entre esos se destaca la inferencia mediante *Maximum likelihood* (ML) y la inferencia mediante análisis Bayesiano (Kühnert et al., 2011). Ambas aproximaciones han sido utilizadas para analizar las relaciones evolutivas de virus, sus orígenes, la propagación y la evolución (Kaye et al., 2009).

1.4.2. Análisis filogenético mediante Maximum Likelihood

El método de ML es una técnica utilizada para la reconstrucción de la filogenia en donde se busca obtener el mejor árbol evolutivo calculado a partir de las probabilidades de cambio de los caracteres en cada posición del alineamiento basándose en modelos y parámetros (Ludwig et al., 2011).

En el análisis de los virus, el método de inferencia filogenética mediante ML ha permitido estudiar linajes de virus, lo que a su vez ha facilitado su clasificación en distintos genotipos (Fusaro et al., 2024). En este tipo de análisis se incluye un valor de soporte de nodo conocido como *Bootstrap*, una técnica informática utilizada para evaluar la exactitud de casi cualquier estimación estadística, que en el contexto de la filogenia indica el nivel de confianza para cada clado de un árbol (Efron et al., 1996; Felsenstein, 1985). En estudios de taxonomía de VSR, se ha usado el valor de *Bootstrap* para la definición de genotipo como aquel clado que presenta un soporte de nodo del 70% o mayor (Ramaekers et al., 2020).

1.4.3. Análisis filogenético Bayesiano mediante Método de Monte Carlo basado en cadenas de Markov (MCMC)

Los métodos filogenéticos bayesianos se introdujeron en la década de 1990 (Mau & Newton, 1997; Rannala & Yang, 1996) y desde entonces han sido utilizados ampliamente para analizar datos genómicos de todo tipo de organismos (Nascimento et al., 2017). La inferencia bayesiana utiliza modelos probabilísticos para estimar la probabilidad de diferentes hipótesis evolutivas, como los árboles filogenéticos, al integrar información previa (*priors*) con los datos observados (Drummond & Bouckaert, 2015). Esta aproximación permite incorporar múltiples fuentes de información en modelos complejos, como el *bayesian skyline*, que analiza cambios en la población efectiva a lo largo del tiempo, o el uso de un reloj molecular relajado para estimar tasas de evolución variables en genomas virales (Drummond & Bouckaert, 2015). Los modelos de reloj molecular relajado permiten estimar las tasas de sustitución molecular entre distintos linajes y se utilizan ampliamente en filogenética para datar los tiempos de divergencia evolutiva (Volz & Frost, 2017). En este modelo, las ramas del árbol se asocian a tasas de sustitución molecular que se distribuyen de forma independiente e idéntica (Douglas et al., 2021). Este modelo se ha utilizado ampliamente para estimar las tasas evolutivas y las fechas de los virus de ARN teniendo en cuenta las variaciones en la tasa de sustitución molecular (Didelot et al., 2021; Douglas et al., 2021; Volz & Frost, 2017).

Para implementar estos análisis, se utiliza el Método de Monte Carlo basado en cadenas de Markov (MCMC), el cual permite explorar el espacio de parámetros del modelo mediante un muestreo iterativo, aproximando distribuciones de probabilidad complejas (Nascimento et al., 2017). Este enfoque es particularmente útil para estimar parámetros como tasas de evolución en

virus de ARN, que evolucionan rápidamente, o para reconstruir la historia demográfica a través de su representación gráfica como el *Bayesian Skyline Plot* (BSP) (Drummond & Bouckaert, 2015).

2. Objetivos

2.1. General

Caracterizar a nivel molecular los genotipos o clados predominantes de Virus Sincitial Respiratorio y Rinovirus identificados a partir de muestra del tracto respiratorio de pacientes con infección respiratoria aguda en Santander durante el periodo 2020 – 2024.

2.2. Específicos

Determinar la infección por Virus Sincitial Respiratorio y Rinovirus en muestras de tracto respiratorio de pacientes con infección respiratoria aguda en Santander durante el periodo 2020 – 2024.

Determinar las coinfecciones entre virus respiratorios detectados en una misma muestra.

Describir las características epidemiológicas y clínicas de la población con infección por Virus Sincitial Respiratorio y Rinovirus.

Identificar los genotipos o clados predominantes de Virus Sincitial Respiratorio y Rinovirus que circularon en Santander durante el periodo 2020 – 2024.

3. Metodología

3.1. Tipo de estudio

Estudio descriptivo, de corte transversal.

3.2. Población y muestras

En este estudio se incluyeron muestras de tracto respiratorio de personas con síntomas de IRA recolectadas durante los periodos 2020 – 2021 y 2023 – 2024.

Las muestras del periodo 2020 – 2021 fueron tomadas entre el 09 de abril de 2020 y el 30 de noviembre de 2021. Estas muestras provenían de diversos municipios del departamento de Santander (Colombia) y fueron obtenidas en el marco del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). Para este proyecto, se empleó el remanente de las muestras, las cuales habían sido conservadas a -80° C en el Laboratorio Central de Investigaciones de la Escuela de Microbiología de la Universidad Industrial de Santander.

Las muestras del periodo 2023 – 2024 fueron recolectadas entre el 2 de marzo de 2023 y el 22 de mayo de 2024 en cuatro centros médicos de la ciudad de Bucaramanga (Hospital Universitario de Santander [HUS], Clínica San Luis, Red de Centros de Salud Instituto de Salud de Bucaramanga [ISABU] sede Rosario, Red de Centros de Salud Instituto de Salud de Bucaramanga [ISABU] sede Girardot) y en la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander. Dichas muestras hacen parte del proyecto de investigación “Infección Respiratoria Aguda en el área metropolitana de Bucaramanga: prevalencia, dinámica de transmisión de virus respiratorios, y validación de la muestra de saliva como una alternativa en el diagnóstico molecular”.

Como criterios de inclusión para las muestras recolectadas entre 2023 – 2024, se consideraron personas con sintomatología de IRA de menos de 15 días de evolución, mayores de un año y que hubieran asistido a un centro de salud o que pertenecieran a la comunidad de la Universidad Industrial de Santander. Para el caso de las muestras correspondientes al periodo 2020 – 2021, se incluyeron de personas con sintomatología de IRA, siempre y cuando se conservara una alícuota de la muestra.

3.3. Extracción y purificación de ácidos nucleicos

La extracción y purificación de ácidos nucleicos se realizó con el kit Quick-DNA/RNA Viral MagBead (Zymo Research, Estados Unidos) de la siguiente forma: en tubos de microcentrífuga de 1,5 mL se adicionaron 5 μ L de proteinasa K (20 mg/mL), 200 μ L de la muestra y 200 μ L de buffer DNA/RNA Shield 2X y se llevó a agitación por cinco minutos. Todos los pasos de agitación se realizaron a 1300 rpm a temperatura ambiente en el equipo Eppendorf ThermoMixer® C (Eppendorf, Alemania). Posteriormente, se adicionaron 800 μ L de buffer Viral DNA/RNA a cada uno de los tubos y se llevaron a agitación durante cinco minutos. Transcurrido este tiempo, se adicionaron 20 μ L de MagBinding Beads a cada tubo, se agitaron durante 10 minutos y posteriormente, los tubos se transfirieron a un soporte magnético por 10 minutos para coleccionar las perlas. Trascurrido este tiempo se aspiró y descartó el sobrenadante y se retiraron los tubos del soporte magnético.

Para la purificación de los ácidos nucleicos se realizaron cuatro lavados: primero, a cada tubo se le adicionaron 500 μ L de buffer MagBead DNA/RNA Wash 1, se agitaron durante dos minutos y seguidamente se coleccionaron las perlas con ayuda del soporte magnético durante otros dos minutos. Este proceso de lavado se repitió con 500 μ L de buffer MagBead DNA/RNA Wash

2, seguido de dos lavados adicionales, cada uno con 500 μ L de etanol absoluto (Merck, Alemania). Los tubos se incubaron abiertos durante 15 minutos a 60° C para permitir evaporación del etanol restante.

Para la elución de los ácidos nucleicos se adicionaron 50 μ L de agua libre de nucleasas y se agitaron los tubos a 750 rpm durante 10 minutos. Finalmente, se hicieron alícuotas del material genético, las cuales fueron almacenadas en refrigeración (~4° C) si se iban a usar en un corto periodo de tiempo (< 12 horas) o se congelaron a -80° C si se usaron posterior a 12 horas de la extracción.

3.4. Detección de VSR y RV mediante RT-qPCR

Para la detección de VSR se amplificó una región de ~96 pares de bases (pb) del gen L (Polimerasa) usando los iniciadores y sondas reportados por Kuypers, J. y colaboradores (**Figura 10A**) (**Tabla 1**) (Kuypers et al., 2004).

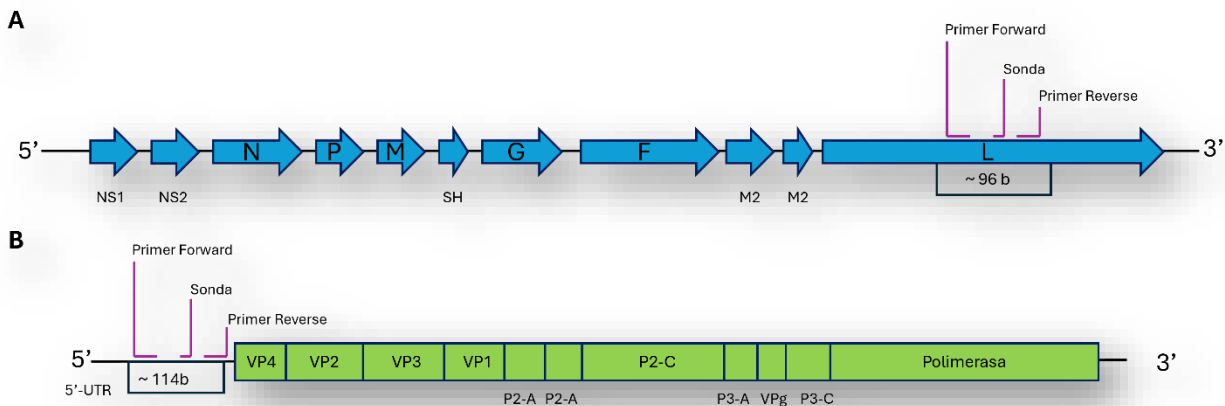
Para la detección de RV se amplificó una región de ~114 pb correspondiente a un segmento de la región 5'-UTR del genoma viral usando los iniciadores y sonda reportados por Ng K., T. y colaboradores (Ng et al., 2016) (**Figura 10B**) (**Tabla 1**).

Como control de extracción se amplificó el gen Humano RPP30 (RNasa P) con un set de iniciadores/sonda comercializado por la empresa *Integrated DNA Technologies*, Inc. (Cat # 10006836, 10006837, 10006838, IDT, Estados Unidos). Como control positivo de PCR para VSR y RV se utilizaron secuencias sintéticas (gBlocks) del gen L y del segmento 5'-UTR de VSR y RV, respectivamente. Los iniciadores, sondas y las secuencias usadas como control positivo fueron sintetizadas por la empresa *Integrated DNA Technologies* (IDT, Estados Unidos) (**Tabla 1**).

Las reacciones de PCR se llevaron a cabo en un volumen final de 10 μ L usando el kit Luna® Universal Probe One-Step RT-qPCR (New England Biolabs, Estados Unidos). Cada reacción contenía 2 μ L de ARN purificado, 5 μ L de Luna Universal Probe One-Step Reaction Mix (2X), 0,16 μ L de MgSO₄ (50 mM) (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc., Estados Unidos), 0,4 μ L de iniciador directo (10 μ M), 0,4 μ L de iniciador reverso (10 μ M), 0,2 μ L de sonda (10 μ M), 0,5 μ L de Luna WarmStart® RT Enzyme Mix (20X) y 1,34 μ L de agua libre de nucleasas.

Figura 10.

Esquema del ensayo de detección de VSR-A/B y RV.



Nota: Representación esquemática de los sitios de unión de los iniciadores y sondas usados para la detección de VSR-A/B (A) y RV-A/B/C (B) mediante RT-qPCR. A) En el caso de VSR-A/B, se amplifica una región de ~96 pb del gen de la polimerasa (L). B) Para RV-A/B/C se amplifica una región de ~114 pb de la región 5'-UTR. El genoma de VSR y RV se esquematizó con base en la secuencia NC_038235 y NC_038311 de GenBank, respectivamente.

Las reacciones de RT-qPCR para VSR, RV y RNase P se realizaron en el equipo StepOne Plus (Applied Biosystems, Estados Unidos) con las siguientes condiciones: 55° C durante 10 minutos para la retrotranscripción, seguido de un ciclo de 95° C durante 1 minuto para la desnaturalización inicial y 40 ciclos de amplificación que incluyen un paso a 95° C por 10 segundos para la desnaturalización y 60° C durante 1 minuto para la extensión/detección.

3.5. RT-PCR y secuenciación de VSR y RV para análisis filogenético

Las muestras positivas para VSR y RV que presentaron un valor de CT menor a 25 obtenido a través de RT-qPCR fueron sujetas a amplificación de una región específica de su genoma para posteriormente secuenciarlas y realizar el análisis filogenético para la identificación de los genotipos o clados predominantes de VSR y RV.

Tabla 1.

Iniciadores y sondas usados para la detección de Virus Sincitial Respiratorio A y B (RSV-A/B) y Rinovirus (RV) mediante RT-qPCR

Organismo /	Oligo	Secuencia (5' – 3')	Referencia
Blanco			
Virus	Iniciador Directo	AATACAGCCAAATCTAACCAACTTTACA	
Sincitial	Iniciador Reverso	GCCAAGGAAGCATGCAATAAA	(Kuypers et
Respiratorio	Sonda RSV-A	56-FAM – TGCTATTGT /ZEN/ GCACTAAAG – 3IABkFQ	al., 2004)
(Polimerasa)	Sonda RSV-B	56-FAM – CACTATTCC /ZEN/ TTAATAAAGATGTC – 3IABkFQ	
Rinovirus	Iniciador Directo	GGCCCCTGAATGYGGCTAA	(Ng et al.,
(Región	Iniciador Reverso	GAAACACGGACACCCAAAGTAG	2016)
VP4-VP2)	Sonda	56-FAM – TCGTAAYGA /ZEN/ GYAATTGCGGGAYGGRAC – 3IABkFQ	

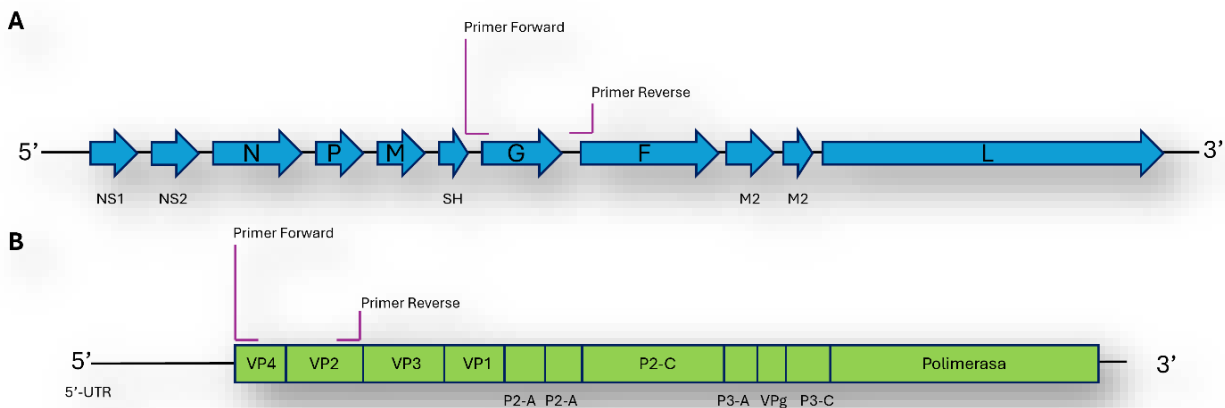
Nota: (56-FAM: 5' 6-Carboxyfluorescein, ZEN: atenuador interno propiedad de IDT, 3IABkFQ: atenuador 3' Iowa Black® FQ).

A las muestras positivas para VSR se les amplificó el gen completo de la proteína de fijación (G) utilizando los iniciadores reportados por Sun y colaboradores (Sun et al., 2022) (**Figura 11A**) (**Tabla 2**). En el caso de VSR-A, se esperaba un producto de amplificación de ~1069 pb, mientras que para VSR-B el tamaño del producto de amplificación era de ~1052 pb.

A las muestras positivas para RV se les amplificó la región VP4-VP2 utilizando los iniciadores reportados por Wisdom y colaboradores mediante PCR anidada y el tamaño del producto de amplificación esperado correspondió a ~544 pb (Wisdom et al., 2009) (**Figura 11B**) (**Tabla 2**).

Figura 11.

Esquema del ensayo de RT-PCR del gen G (VSR) y genes VP4-VP2 (RV)



Nota: Representación esquemática de los sitios de unión de los iniciadores a los blancos moleculares de amplificación mediante RT-PCR para secuenciación. En el caso de VSR (A), se amplificó el gen de la proteína de unión (G) y en el caso de RV (B) se amplificó la región VP4-VP2.

Tabla 2.

Iniciadores usados para la amplificación del gen de la proteína de unión (G) de Virus Sincitial Respiratorio y los genes VP4-VP2 de Rinovirus mediante RT-PCR.

Organismo	Oligo	Secuencia (5'-3')	Referencia
Virus Sincitial Respiratorio	RSVA/B-G-F	GGGCAAATGCAAACATGTCC	(Sun et al., 2022)
	RSVA/B-G-R	GCAACTCCATKGTATTGTC	
Rinovirus	OS458	CCGGCCCCTGAATGYGGCTAA	(Wisdom et al., 2009)
	OAS1125	ACATRTTYTSNCCAAANAYDCCCAT	
	IS547	ACCRACTACTTTGGGTGTCCGTG	
	IAS1087	TCWGGHARYTTCCAMCACCANCC	

Nota: Código de nucleótidos mixtos: K = G o T, Y = C o T, R = A o G, S = G o C, W = A o T, M = A o C, H = A, C o T, D = A, G o T, N = A, C, G o T.

3.5.1. RT-PCR del gen de la proteína de fijación (G) de VSR

Las reacciones de RT-PCR se llevaron a cabo en un volumen final de 25 µL usando el kit LunaScript Multiplex One-Step RT-PCR (NewEngland Biolabs, Estados Unidos). Cada reacción contenía 5 µL de ARN, 5 µL de LunaScript Multiplex One-Step RT-PCR Reaction Mix (5X), 11,5 µL de agua libre de nucleasas, 1 µL de LunaScript Multiplex One-Step RT-PCR Enzyme Mix (25X), 1,25 µL de iniciador RSVA/B-G-F (10 µM) y 1,25 µL de iniciador RSVA/B-G-R (10 µM).

Las reacciones de RT-PCR se realizaron en el equipo Veriti™ Thermal Cycler, 96-well Fast (Applied Biosystems, Estados Unidos) con las siguientes condiciones: 55° C durante 10 minutos para la retrotranscripción, 98° C durante 1 minuto para la desnaturalización inicial, seguido de 40 ciclos de 98° C por 10 segundos para la desnaturalización, 63° C por 1 minuto para

el anillamiento de los iniciadores y 72° C durante 1 minuto para la extensión. Finalmente, se realizó un ciclo de extensión final a 72° C durante 5 minutos.

Para la visualización de los productos de RT-PCR, estos fueron sometidos a electroforesis en gel de agarosa al 1% en buffer TAE 1X a 80 voltios durante 1 hora.

3.5.2. RT-PCR de la región VP4-VP2 de RV

Para la amplificación de la región VP4 – VP2 de RV se realizó una RT-PCR anidada. La primera ronda de RT-PCR se llevó a cabo en un volumen final de 25 µL usando el kit LunaScript Multiplex One-Step RT-PCR (NewEngland Biolabs, Estados Unidos). Cada reacción contenía 10 µL de ARN, 5 µL de LunaScript Multiplex One-Step RT-PCR Reaction Mix (5X), 5,8 µL de agua libre de nucleasas, 1 µL de LunaScript Multiplex One-Step RT-PCR Enzyme Mix (25X), 1,6 µL de iniciador OS458 (10 µM) y 1,6 µL de iniciador OAS1125 (10 µM).

Las reacciones de RT-PCR se realizaron en el equipo Veriti™ Thermal Cycler, 96-well Fast (Applied Biosystems, Estados Unidos) con las siguientes condiciones: 55° C durante 10 minutos para la retrotranscripción, 98° C durante 1 minuto para la desnaturalización inicial e inactivación de la retrotranscriptasa, seguido de 40 ciclos de 98° C por 10 segundos para la desnaturalización, 60,5° C por 30 segundos para el anillamiento de los iniciadores y 72° C durante 1 minuto para la extensión y un paso de extensión final a 72° C durante 5 minutos.

La segunda ronda de PCR para amplificar el fragmento interno se llevó a cabo en un volumen final de reacción de 25 µL usando el kit LunaScript Multiplex One-Step RT-PCR (NewEngland Biolabs, Estados Unidos). Cada reacción contenía 5 µL del producto de PCR de la primera ronda de amplificación, 5 µL de LunaScript Multiplex One-Step RT-PCR Reaction Mix

(5X), 10,8 μL de agua libre de nucleasas, 1 μL de LunaScript Multiplex One-Step RT-PCR Enzyme Mix (25X), 1,6 μL de iniciador IS547 (10 μM) y 1,6 μL de iniciador IAS1087 (10 μM).

La segunda reacción de PCR se realizó en el equipo Veriti™ Thermal Cycler, 96-well Fast (Applied Biosystems, Estados Unidos) con las siguientes condiciones: 98° C durante 1 minuto para la desnaturalización inicial, seguido de 35 ciclos de 98° C por 10 segundos para la desnaturalización, 65,5° C por 30 segundos para el anillamiento de los iniciadores y 30 segundos a 72° C para la extensión y un paso de extensión final a 72° C durante 5 minutos.

Para la visualización de los productos de PCR, estos fueron sometidos a electroforesis en gel de agarosa al 2% en buffer TAE 1X a 90 voltios durante 1 hora y 20 minutos.

3.5.3. Purificación de productos de RT-PCR

Los productos de RT-PCR de VSR y RV fueron purificados con el kit DNA Clean & Concentrator®-25 (Zymo Research, Estados Unidos) siguiendo las recomendaciones del fabricante. En un tubo de microcentrífuga de 1,5 mL se adicionaron 500 μL de Buffer DNA Binding a 100 μL del producto de PCR, se mezcló por vortex brevemente y se transfirió la mezcla a una columna Zymo-Spin™ Column previamente insertada en un tubo colector. Seguidamente, se centrifugó a 12,000 g por 30 segundos y se descartó el flujo. Se realizaron dos lavados con 200 μL de buffer DNA Wash a la columna y centrifugando a 12,000 g por 30 segundos. Finalmente, se adicionaron 30 μL de agua libre de nucleasas directamente a la matriz de la columna, se incubó durante 1 minuto a temperatura ambiente y se transfirió la columna a un tubo de microcentrífuga de 1,5 mL nuevo y se centrifugó a 16,000 g durante 45 segundos para la elución del ADN.

Los productos purificados fueron cuantificados por espectrofotometría UV-Vis (Nanodrop, Thermo Fisher Scientific, Estados Unidos) para determinar la concentración del ADN y los índices de pureza 260/280 y 260/230.

3.5.4. Secuenciación de los productos de RT-PCR

Se estableció como criterio de selección de muestras aptas para secuenciar, aquellas que mediante RT-qPCR obtuvieran un CT < 25 y se dispusiera de una alícuota suficiente.

Los productos de RT-PCR de VSR y RV fueron secuenciados en sentido directo y reverso usando los mismos iniciadores de PCR (VSR: RSVA/B-G-F y RSVA/B-G-R y RV: IS547 y IAS1087) mediante secuenciación Sanger usando el equipo SeqStudio (Thermo Fisher Scientific, Estados Unidos) en la empresa GENCELL PHARMA (Bogotá, Colombia).

3.6. Análisis filogenético basado en el método de *Maximum Likelihood* de VSR y RV

Los cromatogramas (en formato .ab1) de las secuencias obtenidas en este estudio fueron revisados manualmente en el software SnapGene Viewer v. 7,2.1 (Dotmatics; disponible en <https://www.snapgene.com/>). Durante el proceso, se eliminaron las regiones de baja calidad al inicio y al final de cada secuencia y las bases asignadas de forma errónea fueron editadas manualmente conforme a la señal observada en los cromatogramas.

Con el software software BioEdit v. 7,2.5 (Hall, 1999), se generó el complemento reverso de la secuencia en sentido reverso y se realizó un alineamiento por pares de las dos secuencias (directo y reverso) con el fin de generar una secuencia consenso, la cual fue analizada en BLASTn (Altschul et al., 1990) para corroborar que se trataran de VSR o RV.

Inicialmente, para la clasificación de los genotipos o clados se descargaron secuencias de referencia representativas para cada genotipo de VSR-A, VSR-B y RV-A, RV-B, y RV-C reportadas en GenBank.

Para VSR-A, se obtuvieron secuencias correspondientes a 13 genotipos ($n = 49$) y para VSR-B se incluyeron secuencias de 28 genotipos ($n = 77$) (**Apéndice A-E**). En ambos casos, para la clasificación de los genotipos o clados, se utilizó la secuencia de la segunda región hipervariable del gen de la glicoproteína de fijación (G). La elección de estas secuencias se basó en publicaciones relevantes sobre genotipos de VSR (Kim et al., 2023; Muñoz-Escalante et al., 2019, 2021; Yun et al., 2020).

En el caso de RV se analizaron secuencias correspondientes a 77 genotipos ($n = 151$) de RV-A, para RV-B se incluyeron secuencias de 30 genotipos ($n = 51$) y para RV-C, se seleccionaron secuencias de 45 genotipos ($n = 67$) (**Apéndice A-E**). La clasificación de los genotipos o clados de RV se realizó utilizando la región VP4 – VP2 del genoma y las secuencias fueron seleccionadas de GenBank, asegurando que cada una tuviera su genotipo previamente reportado.

Se generaron tres bases de datos independientes: una para VSR-A, otra para VSR-B y una tercera que incluyó los genotipos de RV-A, RV-B y RV-C. Cada base de datos contenía las secuencias obtenidas en este estudio, junto con las secuencias de referencia descargadas de GenBank y secuencias de otros virus utilizadas como grupo externo. Para VSR-A, se utilizó como *outgroup* una secuencia de VSR-B (GenBank: AY333364,1); para VSR-B, se empleó una secuencia de VSR-A (GenBank: JN257693,1); y en el caso de RV, el grupo externo fue una secuencia de Coxsackievirus A2 (GenBank: NC_038306,1).

Para cada base de datos, se llevó a cabo un alineamiento múltiple de secuencias utilizando el software MAFFT v. 7 (Katoh & Standley, 2013). Se empleó la selección automática de la

estrategia de alineamiento más adecuada entre L-INS-i, FFT-NS-i y FFT-NS-2, en función del tamaño de los datos. Los alineamientos se evaluaron con valores de penalización por apertura y extensión de *gaps* altos, predeterminados y bajos y los alineamientos fueron revisados y editados en el software AliView v. 1,28 (Larsson, 2014). Posteriormente, se refinó cada alineamiento, conservando únicamente las regiones genómicas de interés y se realizó un nuevo alineamiento utilizando los parámetros por defecto de MAFFT v. 7 (Kato & Standley, 2013).

La elección del modelo de evolución se realizó a través de ModelFinder (Kalyaanamoorthy et al., 2017) usando el software IQ-Tree v. 2,3.6 (Minh et al., 2020) teniendo en cuenta las puntuaciones y ponderaciones del criterio de información de Akaike (AIC, w-AIC), AIC corregido (AICc, w-AICc) y del criterio de información bayesiano (BIC, w-BIC).

Una vez seleccionado el mejor modelo de evolución, se realizó la inferencia de la filogenia usando el método de ML con el software IQ-Tree v. 2,3.6 (Minh et al., 2020). La significancia estadística de la topología de los árboles filogenéticos se comprobó mediante *bootstrap* de 10,000 réplicas usando la aproximación de UltraFast Bootstrap (UFBoot) (Minh et al., 2013), se realizó la optimización de cada árbol utilizando una búsqueda de intercambio de vecinos más cercanos (NNI) basada directamente en la alineación *bootstrap* y también se evaluó la confianza de cada nodo del mediante el SH-like *approximate likelihood ratio test* (SH-aLRT) (Guindon et al., 2010).

El árbol filogenético de *ML* generado para cada set de datos fue visualizado, editado y anotado usando el software FigTree v 1,4.4 (Rambaut, 2018) y el paquete ggtree v 3,12,0 en R (Curry & Zhang, 2022; Xu et al., 2022; G. Yu, 2020; G. Yu et al., 2017, 2018).

Tras identificar los principales genotipos o clados de cada virus, se realizó una nueva búsqueda de secuencias en GenBank, un nuevo alineamiento y análisis filogenético usando secuencias de las cuales se conociera la información de fechas de recolección y ubicación

geográfica mediante el método de *ML*. Para esto, se seleccionaron secuencias de referencia reportadas en GenBank que cumplieran con los siguientes criterios: secuencias de VSR-A (taxid: 208893) y VSR-B (taxid: 208895). Se consideraron secuencias con una longitud mínima de 15,000 nucleótidos y sin caracteres ambiguos (N o X). Las secuencias seleccionadas abarcaron una amplia distribución geográfica, incluyendo África, Asia, Europa, América del Norte, América del Sur y Oceanía, y correspondieron al período de recolección del 01/01/1956 al 01/12/2024. En total, se seleccionaron 208 secuencias de VSR-A y 185 de VSR-B que cumplieran estos parámetros (**Apéndice A-E**).

En el caso del RV, las secuencias de referencia seleccionadas de GenBank se eligieron bajo los siguientes criterios: secuencias correspondientes a RV-A (taxid: 147711), RV-B (taxid: 147712) y RV-C (taxid: 463676); longitud mínima de la secuencia de 7,000 nucleótidos; ausencia de caracteres ambiguos (N o X); distribución geográfica que abarcara África, Asia, Europa, América del Norte, América del Sur y Oceanía; y un período de recolección comprendido entre el 01/01/1979 y el 01/12/2024. En este caso, se incluyeron 222 secuencias que cumplieran estos criterios, representando los genotipos RV-1A (1), RV-A (10), RV-A101 (13), RV-A103 (1), RV-A105 (1), RV-A11 (1), RV-A1B (28), RV-A20 (2), RV-A21 (1), RV-A22 (6), RV-A23 (10), RV-A24 (2), RV-A25 (1), RV-A30 (11), RV-A32 (1), RV-A34 (1), RV-A36 (1), RV-A39 (4), RV-A40 (1), RV-A45 (1), RV-A49 (2), RV-A53 (3), RV-A54 (2), RV-A56 (1), RV-A58 (2), RV-A61 (2), RV-A66 (6), RV-A67 (1), RV-A68 (1), RV-A7 (1), RV-A75 (1), RV-A77 (1), RV-A78 (7), RV-A80 (1), RV-A81 (1), RV-A9 (1), RV-B (1), RV-B100 (2), RV-B14 (1), RV-B27 (1), RV-B35 (1), RV-B48 (1), RV-B6 (6), RV-B70 (3), RV-B91 (4), RV-C (5), RV-C11 (15), RV-C15 (10), RV-C17 (15), RV-C2 (2), RV-C20 (1), RV-C26 (1), RV-C3 (8), RV-C33 (1), RV-C36 (3), RV-C40 (4), RV-C42 (3), RV-C44 (1), RV-C54 (1), RV-C56 (3) (**Apéndice A-E**).

Se generó una base de datos para cada uno de los virus, VSR-A, VSR-B y RV con las secuencias descargadas de GenBank y las secuencias obtenidas en este estudio. Se siguió el mismo protocolo de alineamiento múltiple de las secuencias con el software MAFFT v.7 (Katoh & Standley, 2013) descrito anteriormente, revisión de los alineamiento con el software AliView v. 1,28 (Larsson, 2014), elección del modelo de evolución con el software ModelFinder (Kalyaanamoorthy et al., 2017) y reconstrucción filogenética mediante *ML* utilizando la aproximación de UltraFastBootstrap (Minh et al., 2013) con 10,000 réplicas mediante el software IQ-Tree v. 2,3.6 (Minh et al., 2020).

Los árboles filogenéticos fueron revisados, anotados y visualizados con el software FigTree 1,4.4 (Rambaut, 2018) y el paquete ggtree en R (Curry & Zhang, 2022; Xu et al., 2022; G. Yu, 2020; G. Yu et al., 2017, 2018).

3.7. Estimaciones de tasas de evolución y reconstrucción de la dinámica poblacional y de la filogenia a escala temporal para VSR-A/B y RV-A/B/C

Se realizó un análisis filogenético bayesiano para estimar las tasas de evolución y reconstruir la dinámica poblacional y la filogenia a escala temporal para VSR-A, VSR-B y RV-A/B/C. El análisis bayesiano se llevó a cabo utilizando los mismos conjuntos de datos de secuencias construidos para el análisis filogenético de VSR-A, de VSR-B y de RV, para los cuales se conoció la información de fecha de recolección y ubicación geográfica. Los años de muestreo de las secuencias oscilaban entre 1956 y 2024 para VSR-A, entre 1977 y 2024 para VSR-B y entre 2006 y 2024 para RV.

Los árboles fechados, las tasas evolutivas y la estimación del tiempo del ancestro común más reciente (tMRCA) y la dinámica poblacional se estimaron utilizando un enfoque de análisis

bayesiano mediante Cadenas de Markov Monte Carlo (MCMC) en el software Beast2 versión 2,7.7 (Bouckaert et al., 2019) e implementando los modelos *General Time Reversible* (GTR), que utiliza frecuencias de bases observadas en los datos y una distribución gamma con 4 categorías para modelar la heterogeneidad de las tasas de sustitución entre sitios (GTR+F+G4) para VSR-A, Tamura-Nei (TN), que incorpora frecuencias de bases observadas en el alineamiento y un esquema de tasas libres con 3 categorías discretas para modelar la variación en las tasas de sustitución entre sitios (TN+F+R3) para VSR-B y GTR+F+R4 para RV. El mejor modelo de evolución para cada conjunto de datos se seleccionó mediante el software ModelFinder (Kalyaanamoorthy et al., 2017).

Para cada conjunto de datos, se especificaron distribuciones *a priori* para el modelo de reloj molecular (reloj relajado log normal) y el modelo de árbol filogenético (*Coalescent Bayesian Skyline*). Las cadenas se ejecutaron por $100 \cdot 10^6$ generaciones y se muestrearon cada 10,000 pasos. La convergencia de la cadena se evaluó en función del tamaño efectivo de muestra (ESS) y se verificó que los valores fueran superiores a 200. La incertidumbre de las estimaciones se indicó mediante intervalos de densidad posterior máxima (HPD) del 95%. Los árboles se resumieron mediante el programa Tree Annotator eligiendo el árbol de máxima credibilidad de clado (MCC) después de un burn-in del 10%. Las estimaciones de tMRCA se expresaron junto con el 95% HPD.

3.8. Análisis de las secuencias de aminoácidos de la glicoproteína de fijación (G) de VSR-A/B y de las proteínas VP4-VP2 de RV

Las secuencias de aminoácidos de la glicoproteína de fijación (G) de VSR-A, VSR-B y de las proteínas VP4-VP2 de RV se dedujeron a partir de las secuencias de nucleótidos obtenidas en este estudio, así como de secuencias adicionales disponibles en GenBank, utilizando la

herramienta *The Sequence Manipulation Suite* (<https://www.bioinformatics.org/sms2/translate.html>).

Se construyeron bases de datos separadas; una para VSR-A, VSR-B y otra RV. Cada base de datos incluyó secuencias de referencia contra las cuales se compararon las secuencias obtenidas en este estudio. Para VSR-A, se incluyó la secuencia prototipo de VSR-A ON1 (GenBank: JN257693). Para VSR-B, se utilizó la secuencia prototipo de VSR-B BA (GenBank: AY333364) y en el caso de RV-A, RV-B y RV-C, se incluyeron tres secuencias de referencia para cada especie (GenBank: NC_001617,1 para RV-A, NC_001490,1 para RV-B y NC_009996,1 para RV-C).

Una vez deducidas las secuencias de aminoácidos, se realizó un alineamiento múltiple de secuencias utilizando el software MAFFT v.7.7 (Kato & Standley, 2013) usando los parámetros por defecto. Las mutaciones en las secuencias de aminoácidos se analizaron y visualizaron empleando el software Unipro UGENE v.51.0 (Okonechnikov et al., 2012).

Adicionalmente, para la región analizada de la glicoproteína de fijación G de VSR se calculó la tasa de sustituciones no sinónimas (dN) con la tasa de sustituciones sinónimas (dS) en la página web <https://www.datamonkey.org/>

3.9. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sexo al nacimiento, edad, tipo de caso, síntomas y comorbilidades. Las variables se describieron en términos de valores absolutos y relativos. Las comparaciones de las variables categóricas se realizaron con las pruebas de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se consideraron estadísticamente significativos valores de p menores a 0,05 ($p < 0,05$). Los análisis estadísticos y las figuras se realizaron con el software R.

3.10. Aprobación por parte del comité de ética

El comité de ética e investigación científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS) aprobó este estudio (Acta número 12 del 26 de abril de 2024).

4. Resultados

4.1. Características epidemiológicas y clínicas de la población estudiada

Un total de 921 muestras de pacientes con sintomatología de IRA, las cuales fueron recolectadas entre abril de 2020 y noviembre de 2021 y marzo de 2023 y mayo de 2024, se incluyeron en este estudio.

En la población estudiada, el 52,55% de los casos de IRA correspondieron a pacientes masculinos y el 47,44% a pacientes femeninas. En términos de edad, se obtuvieron muestras de pacientes en el rango de 0 años a 104 años (edad media = 40,94 años, RIQ = 42 años). El grupo etario con el mayor número de pacientes (45,71%) correspondió a aquellos entre 25 y 64 años, seguidos por los mayores de 65 años (23,56%). Los grupos más jóvenes representaron proporciones menores: 13,79% el grupo de 5-14 años, 10,42% de 15-24 años, 6,19% de 1-4 años, y 0,33% menores de 1 año. Respecto al tipo de caso, la mayoría de los pacientes (51,03%) fueron atendidos de forma ambulatoria, el 36,26% fueron hospitalizados, el 6,51% fueron casos fatales, y el 5,86% requirieron cuidados intensivos (UCI). En cuanto a los síntomas, los más prevalentes fueron: tos (78,82%), fiebre (59,71%), dificultad respiratoria (44,19%), fatiga (39,19%), dolor de garganta (38,32%), cefalea (36,48%), rinorrea (20,08%) y malestar general (17,58%). Se resalta que el 52,23% de los pacientes no reportaron comorbilidades, mientras que el 19,21% presentaban enfermedades cardiovasculares, el 6,08% enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el

5,64% asma, el 4,88% (45) fumaban, el 1,41% tenían diagnóstico de cáncer, el 0,54% estaban inmunosuprimidos y el 0,21% (2) eran pacientes VIH positivos (**Tabla 3**).

En la población positiva para VSR-A, el 44,44% de los casos ocurrieron en pacientes de sexo masculino y el 55,55% en pacientes de sexo femenino, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el sexo y la infección por VSR-A ($p > 0,05$). En términos de edad, el 44,44% de los pacientes tenían entre 1 y 4 años, el 38,89% tenían entre 5 y 14 años, el 11,11% tenían entre 25 y 64 años, y el 5,56% fueron mayores de 65 años, para este caso, donde el mayor número de casos ocurrió en población infantil (1 – 4 años) se observó asociación estadísticamente significativa con la infección ($p < 0,05$). La mayoría de los casos de infección por este virus (83,33%) fueron atendidos de forma ambulatoria, mientras que el 16,66% requirieron de cuidados intrahospitalarios. No se registraron casos fatales ni de UCI. En cuanto a los síntomas, la tos se presentó en el 100% de los pacientes, seguido por fiebre (72,22%), rinorrea (50%) dificultad respiratoria (33,33%) y dolor de garganta (33,33%), otros síntomas menos frecuentes se muestran en la Tabla 3. La mayoría de las personas positivas para VSR-A (83,33%) indicó no tener ninguna comorbilidad según los datos obtenidos, sin embargo, el 5,55% tenía enfermedades cardiovasculares y el 5,55% padecía asma (**Tabla 3**).

En la población positiva para VSR-B, el 57,14% de los casos fueron en personas de sexo masculino y el 42,85% fueron personas de sexo femenino. En términos de la edad, el 28,57% de los pacientes tenían entre 1 y 4 años, el 35,71% tenían entre 5 y 14 años, el 7,14% tenían entre 15 y 24 años y el 28,57% tenían entre 25 y 64 años. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la variable edad y la infección por VSR-B ($p < 0,05$). La mayoría de los casos de infección por este virus (71,42%) fueron atendidos de forma ambulatoria, el 21,42% requirieron de cuidados intrahospitalarios y el 4,17% requirieron cuidados en Unidad de Cuidado Intensivo

(UCI). La tos fue el síntoma más frecuente, presentado en el 92,85% de los pacientes. Otros de los síntomas presentados en mayor proporción fueron la fiebre (71,42%), dificultad respiratoria (64,28%), dolor de garganta (50%) y rinorrea (28,57%), otros síntomas menos frecuentes se muestran en la Tabla 3. En cuanto a comorbilidades, la mayoría de la población VSR-B positiva, reportó no padecer ninguna comorbilidad (71,42%), sin embargo, se encontró que el 21,42% padecía asma (**Tabla 3**).

En la infección por RV, se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables sexo, edad, tipo de caso, sintomatología y comorbilidades con la infección por este virus ($p < 0,05$). El 40,33% de los casos fueron en personas de sexo masculino y el 59,66 en personas de sexo femenino. El 16,81% de los pacientes tenían entre 1 – 4 años, el 16,89% 5 – 14 años, el 22,69% 15 – 24 años, el 29,41% 25 – 64 años y el 4,2% fue población mayor de 65 años. En la infección por RV, si bien la mayoría de los casos fueron ambulatorios (76,16%), el 20,16% requirieron hospitalización, el 1,68% fueron casos que requirieron admisión a UCI y este mismo porcentaje de casos fueron fatales. Los síntomas que presentaron mayor frecuencia fueron la tos (85%), fiebre (56,3%), el dolor de cabeza (cefalea) (48,73%), el dolor de garganta (46,21%), rinorrea (40,33%) y la dificultad respiratoria (37,81%). En cuanto a las comorbilidades, el asma representó el 11,76%, seguido de enfermedades cardiovasculares (8,4%) y la obesidad (5,04%) (**Tabla 3**).

Tabla 3.

Características epidemiológicas y clínicas de la población muestreada

Categorías		Población de estudio						
		Población total % (n)	Población positiva RV		Población positiva para VSR			
			% (n)	valor p	VSR-A		VSR-B	
					% (n)	valor p	% (n)	valor p
Sexo	Masculino	52,55 (484)	40,33 (48)	0,00424	44,44 (8)	0,4867	57,14 (8)	0,7288
	Femenino	47,44 (437)	59,66 (71)		55,55 (10)		42,85 (6)	
Edad	< 1 año	0,33 (3)	0 (0)	1,000E-06	0 (0)	1,000E-06	0 (0)	1,816E-03
	1 – 4 años	6,19 (57)	16,81 (20)		44,44 (8)		28,57 (4)	
	5 – 14 años	13,79 (127)	26,89 (32)		38,89 (7)		35,71 (5)	
	15 – 24 años	10,42 (96)	22,69 (27)		0 (0)		7,14 (1)	
	25 - 64 años	45,71 (421)	29,41 (35)		11,11 (2)		28,57 (4)	
	> 65 años	23,56 (217)	4,2 (5)		5,56 (1)		0 (0)	
Tipo de caso	Ambulatorio	51,03 (470)	75,63 (90)	1,00E-06	83,33 (15)	0,1323	71,42 (10)	0,4341
	Hospitalización	36,26 (334)	20,16 (24)		16,66 (3)		21,42 (3)	

	Fatal	6,51 (60)	1,68 (2)		0 (0)		0 (0)
	UCI	5,86 (54)	1,68 (2)		0 (0)		7,14 (1)
	Sin dato	0,32 (3)	0,84 (1)		0 (0)		0 (0)
	Tos	78,82 (726)	85,71 (102)		100 (18)		92,85 (13)
	Fiebre	59,71 (550)	56,3 (67)		72,22 (13)		71,42 (10)
	Dificultad respiratoria	44,19 (407)	37,81 (45)		33,33 (6)		64,28 (9)
	Fatiga	39,19 (361)	34,45 (41)		11,11 (2)		14,28 (2)
	Dolor de garganta	38,32 (353)	46,21 (55)		33,33 (6)		50 (7)
	Cefalea	36,48 (336)	48,73 (58)	7,46E-05	33,33 (6)	0,06908	42,85 (6)
	Rinorrea	20,08 (185)	40,33 (48)		50 (9)		28,57 (4)
Síntomas	Malestar general	17,58 (162)	17,64 (21)		5,55 (1)		0 (0)
	Sínt. gastrointestinales	12,92 (119)	11,76 (14)		11,11 (2)		21,42 (3)
	Mialgia	4,66 (43)	2,52 (3)		0 (0)		0 (0)
	Agusia	4,45 (41)	5,88 (7)		0 (0)		7,14 (1)
	Anosmia	4,45 (41)	5,04 (6)		0 (0)		7,14 (1)

	Otros síntomas	14,44 (133)	8,4 (10)		0 (0)		7,14 (1)	
	Sin comorbilidades	52,23 (480)	68,06 (81)		83,33 (15)		71,42 (10)	
Comorbilidades	Enf. cardiovasculares	19,21 (177)	8,4 (10)		5,55 (1)		0 (0)	
	Diabetes	10,64 (98)	1,68 (2)		0 (0)		0 (0)	
	Obesidad	8,03 (74)	5,04 (6)		0 (0)		0 (0)	
	EPOC	6,08 (56)	1,68 (2)		0 (0)		0 (0)	
	Asma	5,64 (52)	11,76 (14)		5,55 (1)		21,42 (3)	
	Fuma	4,88 (45)	2,52 (3)	1,00E-06	0 (0)	0,163	0 (0)	0,06067
	Embarazo	1,41 (13)	0,84 (1)		0 (0)		0 (0)	
	Cáncer	1,41 (13)	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	Inmunosupresión	0,54 (5)	0,84 (1)		0 (0)		0 (0)	
	Tuberculosis	0,43 (4)	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	VIH	0,21 (2)	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	Otras comorbilidades	19,21 (177)	11,76 (14)		11,11 (2)		7,14 (3)	
		Sin dato	0,43 (4)	0 (0)		0 (0)		0 (0)

Nota: valores de $p < 0,05$ se encuentran resaltados en negrilla. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. Otras características epidemiológicas y clínicas se describen en el (**Apéndice F**).

4.2. Detección de VSR y RV

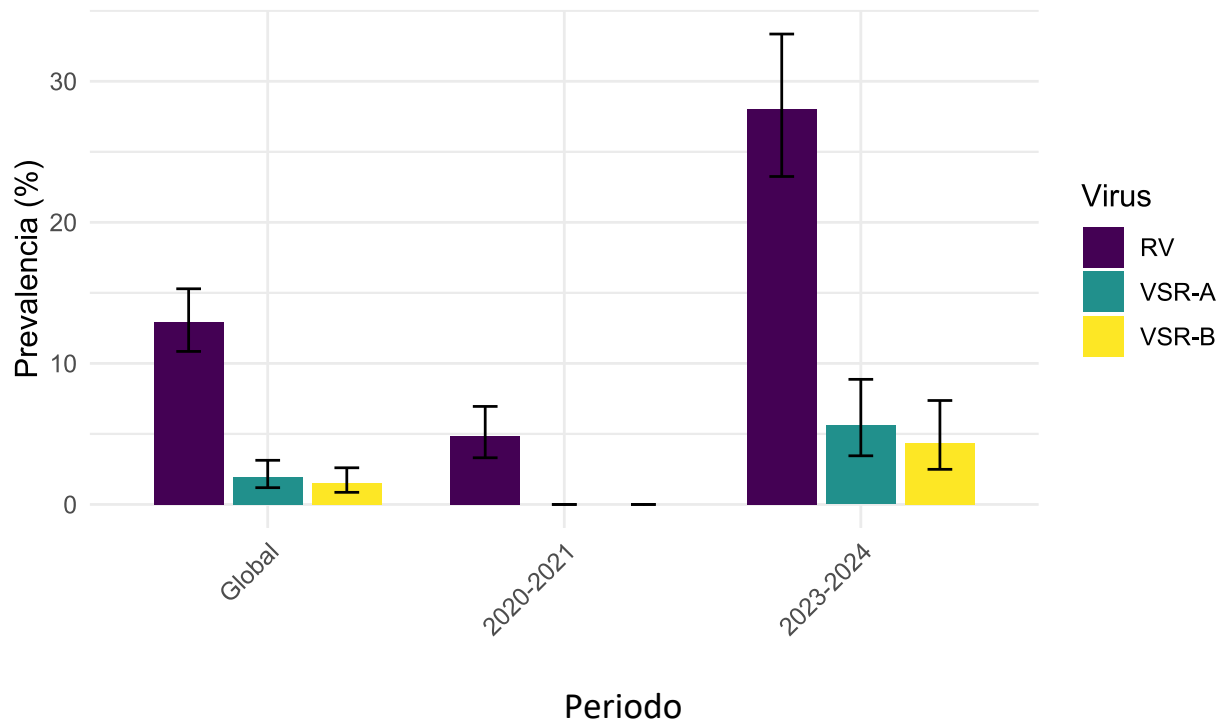
En general, la prevalencia de infección por VSR-A fue de 1,95% (18/921) (IC 95% 1,19 – 3,13), de 1,52% para VSR-B (14/921) (IC 95% 0,86 – 2,6) y de 12,92% para RV (119/921) (IC 95% 10,85 – 15,29) (**Figura 12**).

Durante el periodo 2020 – 2021, en las muestras analizadas no se detectó VSR-A ni VSR-B, sin embargo, si se observaron casos de infección por RV, cuya prevalencia fue de 4,83% (29/600) (IC95% 3,31 – 6,95).

Contrario a lo sucedido en 2020 – 2021, durante el periodo 2023 – 2024, se observó un aumento en el número de casos de IRA por VSR y RV. La prevalencia de infección por VSR-A fue de 5,60% (18/321) (IC 95% 3,45 – 8,87), de 4,36% para VSR-B (14/321) (IC 95% 2,49 – 7,37) y 28,03% para RV (90/321) (IC 95% 23,25 – 33,35).

Figura 12.

Prevalencia de infección por VSR-A, VSR-B y RV durante el periodo de estudio



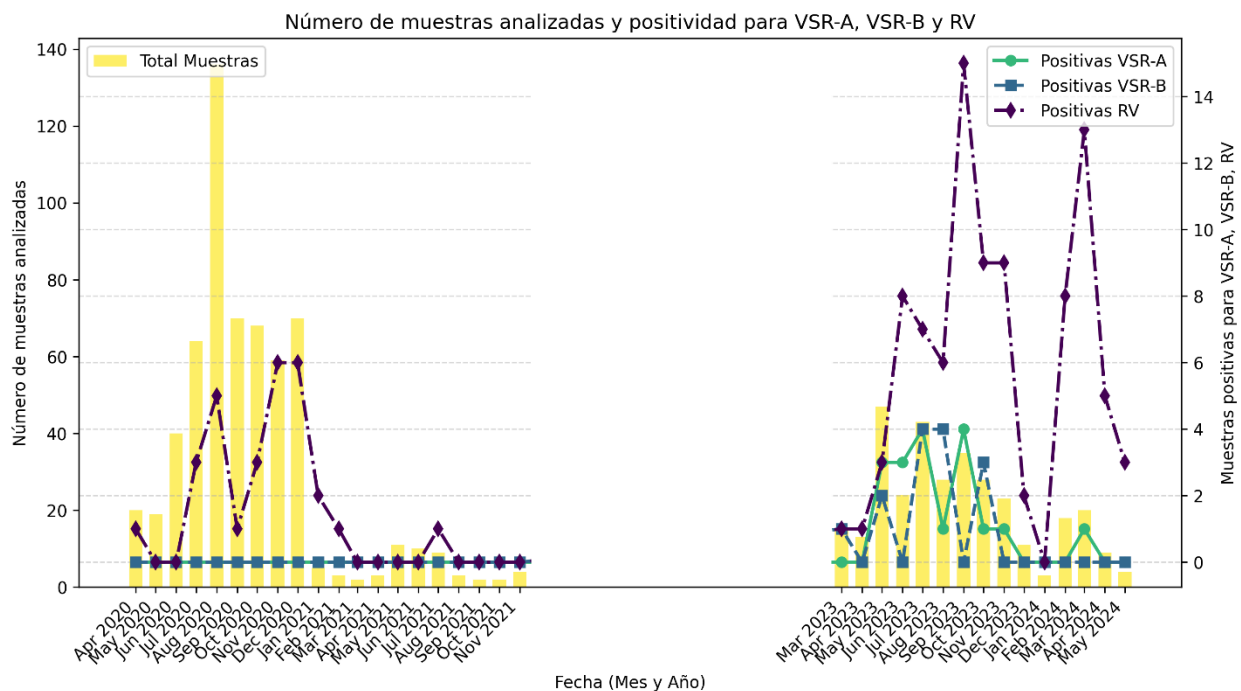
Nota: Prevalencia (%) de infecciones por RV, VSR-A y VSR-B en los diferentes periodos de estudio. La prevalencia global incluye datos combinados de ambos periodos (2020-2021 y 2023-2024). Los valores incluyen intervalos de confianza (barras negras) que reflejan la variabilidad de las estimaciones en cada grupo. En general, se observa una mayor prevalencia de RV en comparación con VSR. Durante el periodo 2020 – 2021 no se detectó VSR en las muestras analizadas. Durante el periodo 2023 – 2024, VSR-A y VSR-B fueron detectados en las muestras analizadas, sin embargo, RV presentó una mayor prevalencia.

Durante el periodo 2020 – 2021, el mayor número de muestras recolectado fue en los meses de agosto y septiembre de 2020 y el mayor número de casos de infección por RV se presentó en los meses noviembre y diciembre de 2020 (**Figura 13A**).

Durante el periodo 2023 – 2024 (**Figura 13B**), el mayor número de muestras fue tomado en el mes de mayo de 2023. Durante este periodo, VSR-A circuló durante siete meses consecutivos (mayo a noviembre de 2023). En los meses de diciembre de 2023, enero y febrero de 2024 no se detectó este virus, sin embargo, en marzo de ese mismo año se detectó nuevamente. VSR-B mostró un patrón de circulación más irregular, detectándose únicamente en muestras recolectadas en los meses de marzo, mayo, julio, agosto y octubre de 2023.

Figura 13.

Distribución temporal de muestras y circulación de VSR-A/B y RV



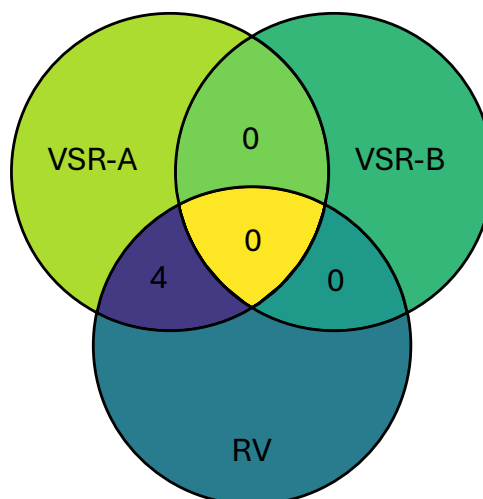
Nota: Distribución mensual de muestras tomadas entre abril de 2020 y noviembre de 2021 y marzo de 2023 y mayo de 2024. La línea morada representa el número de muestras positivas para RV. La línea azul y verde representan el número total de muestras positivas para VSR-A y VSR-B, respectivamente.

RV, por el contrario, circuló durante todo el periodo de tiempo, a excepción de enero de 2024 donde no se detectó. Este mes coincide, además, con el período en el que se reportó la menor cantidad de muestras recolectadas (**Figura 14**).

En cuanto a coinfección, se detectaron en las muestras del periodo 2023 – 2024, cuatro casos de coinfecciones. Estos casos fueron coinfecciones entre VSR-A y RV. No se detectó ningún caso de coinfección entre VSR-B y RV y VSR-A y VSR-B (**Figura 14**).

Figura 14.

Coinfecciones detectadas entre VSR-A/B y RV, periodo 2023 – 2024



Nota: en las muestra analizadas del periodo 2023 – 2024 se detectaron cuatro casos de coinfecciones, las cuales fueron entre VSR-A y RV

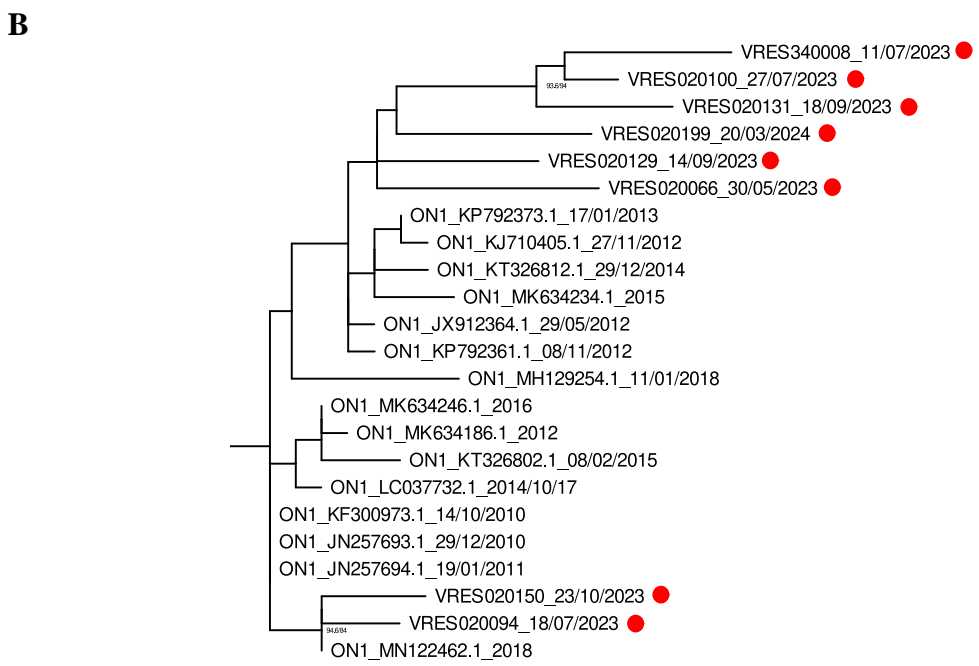
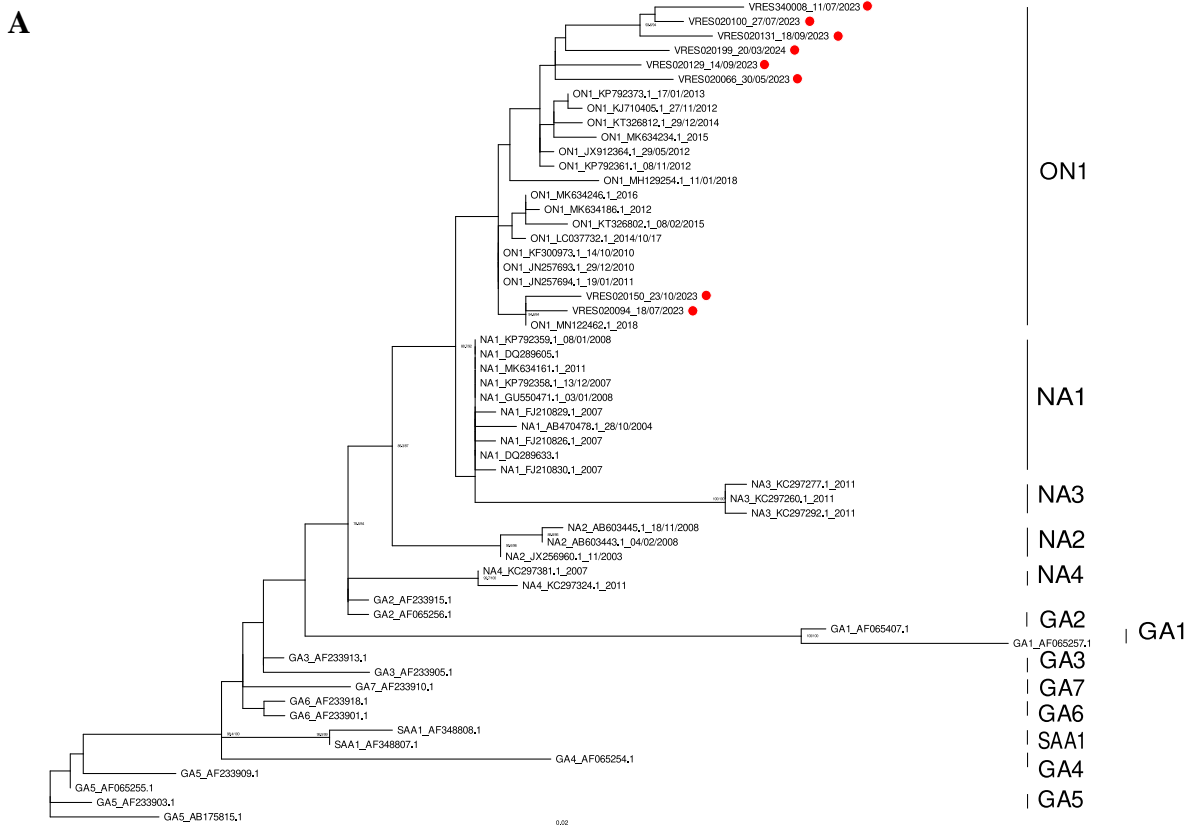
4.3. Análisis filogenético de VSR-A

El análisis filogenético realizado permitió evaluar la relación entre las secuencias estudiadas y las secuencias de referencia previamente caracterizadas a nivel mundial, las cuales fueron incluidas en el análisis. En el árbol filogenético generado, se identificaron múltiples clados bien soportados que correspondieron a los diferentes genotipos estudiados y de interés: ON1, NA1-4, GA1-7 y SAA1 (**Figura 15**).

Mediante el análisis por RT-qPCR de las muestras recolectadas durante el período 2023 – 2024, se detectaron 18 muestras positivas para VSR-A. De estas, se logró secuenciar exitosamente el gen completo de la proteína de fijación (G) en el 50% de las muestras analizadas que cumplieron con los criterios de CT. A partir de estos datos y usando el segmento de la segunda región hipervariable del gen, se logró identificar que el 100% de ellas se agruparon dentro del clado correspondiente al genotipo ON1.

Figura 15.

Árbol filogenético para la identificación de genotipos de VSR-A

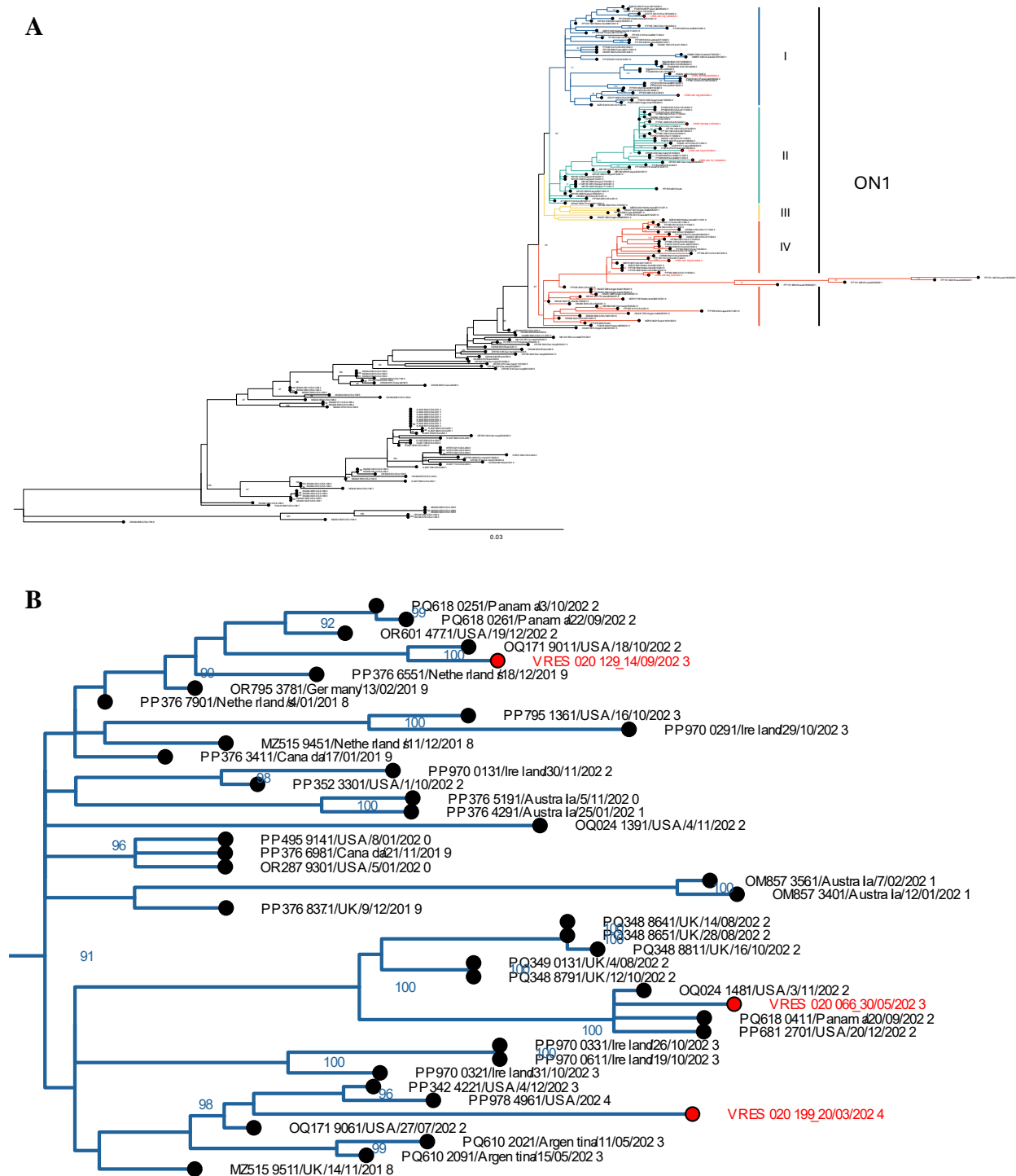


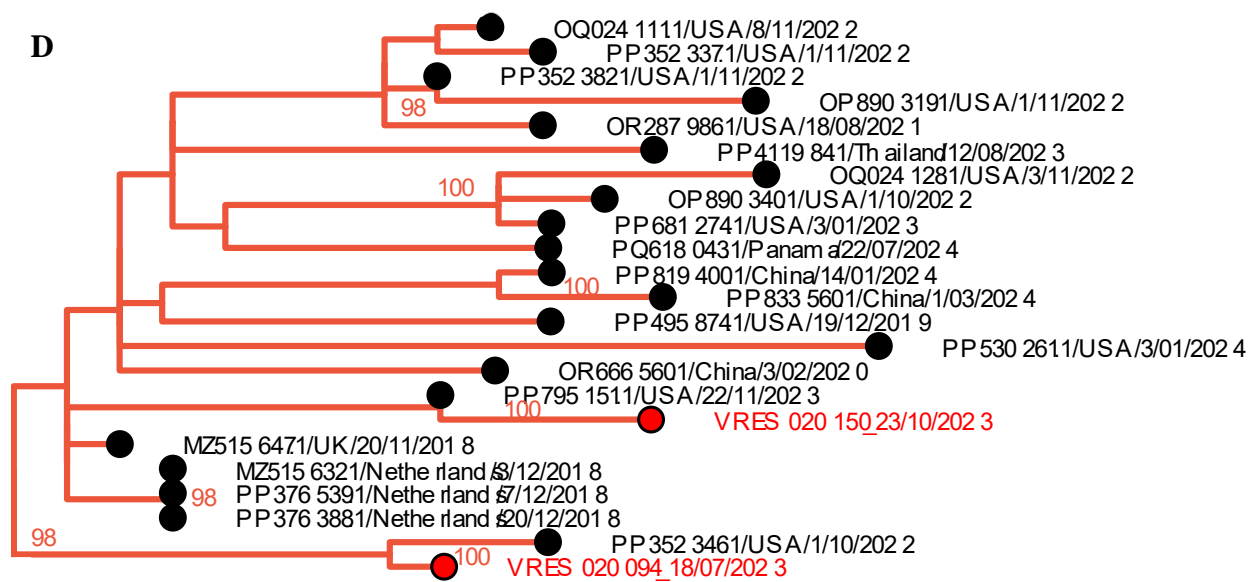
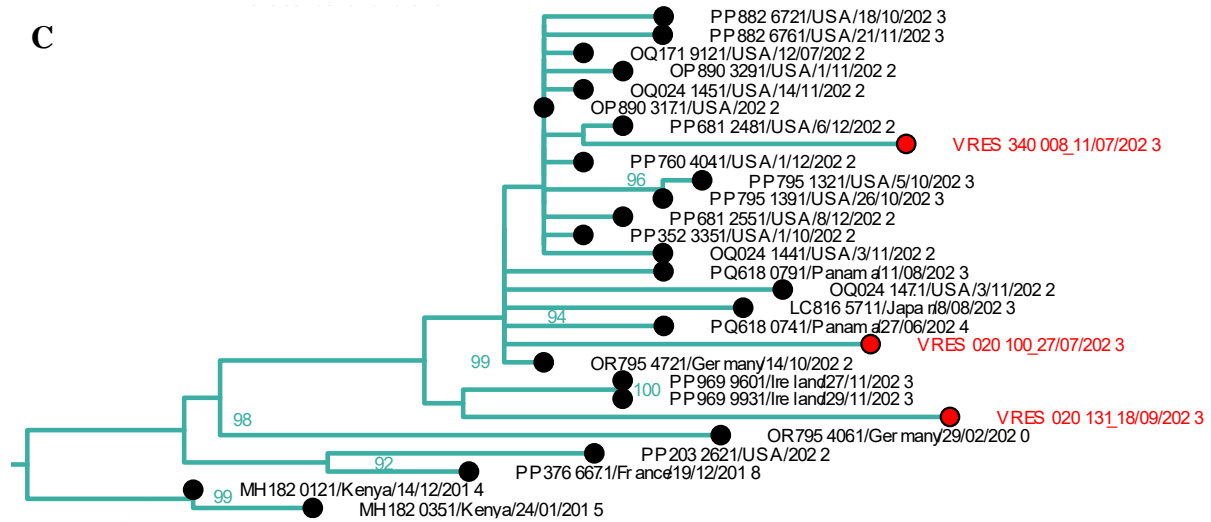
Nota: A. Vista general del árbol filogenético de ML de VSR-A. A la derecha del árbol se indican los diferentes genotipos. B. Subárbol que resalta las secuencias estudiadas (señaladas con un punto rojo) que se agruparon dentro del clado del genotipo ON1. El árbol filogenético se construyó con base en la secuencia de la segunda región hipervariable de gen de la proteína de fijación (G) de VSR-A obtenida de las muestras de este estudio (señaladas con un punto rojo) y muestras de referencia obtenidas de GenBank. El árbol fue construido mediante *Maximum likelihood* con 10,000 réplicas de UltraFastBootstrap y del test Shimodaira-Hasegawa-like approximate likelihood-ratio (SH-aLRT). Los valores de soporte de nodo se muestran como el valor de SH-aLRT/UltraFastBootstrap. Para las secuencias de referencias usadas, cada taxon se marcó como: genotipo/número de acceso al GenBank/Fecha de colección (si se disponía).

El análisis de las secuencias de este estudio, junto con secuencias de referencia de las cuales se conocía la fecha de colección y el lugar de origen, mostró la presencia de cuatro subclados bien definidos dentro del clado del genotipo ON1: I, II, III, IV (**Figura 16**). Las secuencias obtenidas en este estudio se agruparon en tres de los cuatro subclados. Se identificó que las secuencias obtenidas en este estudio (recolectadas entre 2023 y 2024) se agruparon predominantemente con secuencias provenientes de países como Estados Unidos, Panamá, Reino Unido, Japón e Irlanda, reportadas durante los años 2022, 2023 y 2024. No obstante, también se observó que dentro de un mismo clado, compuesto por las secuencias de este estudio junto con secuencias de otros países y diferentes periodos, las secuencias analizadas presentaron una mayor divergencia en comparación con secuencias recolectadas en años previos, específicamente entre 2014 y 2020 (**Figura 16. B, C y D**).

Figura 16.

Árbol filogenético de VSR-A mostrando la relación entre las secuencias estudiadas y secuencias reportadas de otros países y su fecha de muestreo





Nota: A. Árbol filogenético reconstruido mediante el método de ML para secuencias de VSR-A basado en datos del gen de la proteína G. El árbol incluye secuencias generadas en este estudio (resaltadas) junto con secuencias de referencia descargadas de GenBank. Las secuencias están anotadas con información de fecha de colección y país de origen. Se identifican el genotipo ON1 y sus subclados asociados, destacando la relación entre las secuencias locales y aquellas provenientes de otras regiones geográficas. B, C y D son subárboles que muestra la relación entre

las secuencias estudiadas que se agruparon en cada subclado del genotipo ON1 y su relación o divergencia respecto a secuencias reportadas en años previos en otras localizaciones geográficas.

El árbol filogenético de máxima credibilidad cladística (MCC) generado mediante el análisis bayesiano utilizando las secuencias del gen completo de la proteína de fijación (G) de las secuencias de estudio y de las secuencias descargadas de GenBank de VSR-A confirmó la subdivisión del clado del genotipo ON1 en cuatro subclados distintos (I, II, III, IV) (**Figura 17**). Igualmente se observó que las secuencias de este estudio fueron más similares a las secuencias reportadas de países como Estados Unidos, Panamá, Reino Unido e Irlanda reportadas durante los años 2022, 2023 y 2024. También se corroboró que las secuencias de estudio fueron más divergentes de aquellas reportadas en años anteriores al 2022.

Para inferir la tasa evolutiva de las secuencias de VSR-A incluidas en este análisis, se utilizó el modelo de reloj molecular relajado log-normal. Se estimó que la tasa evolutiva de las secuencias fue de $2,545 \times 10^{-3}$ (95% *HDP*: $2,1087 \times 10^{-3} - 3,0057 \times 10^{-3}$ sustituciones/sitio/año).

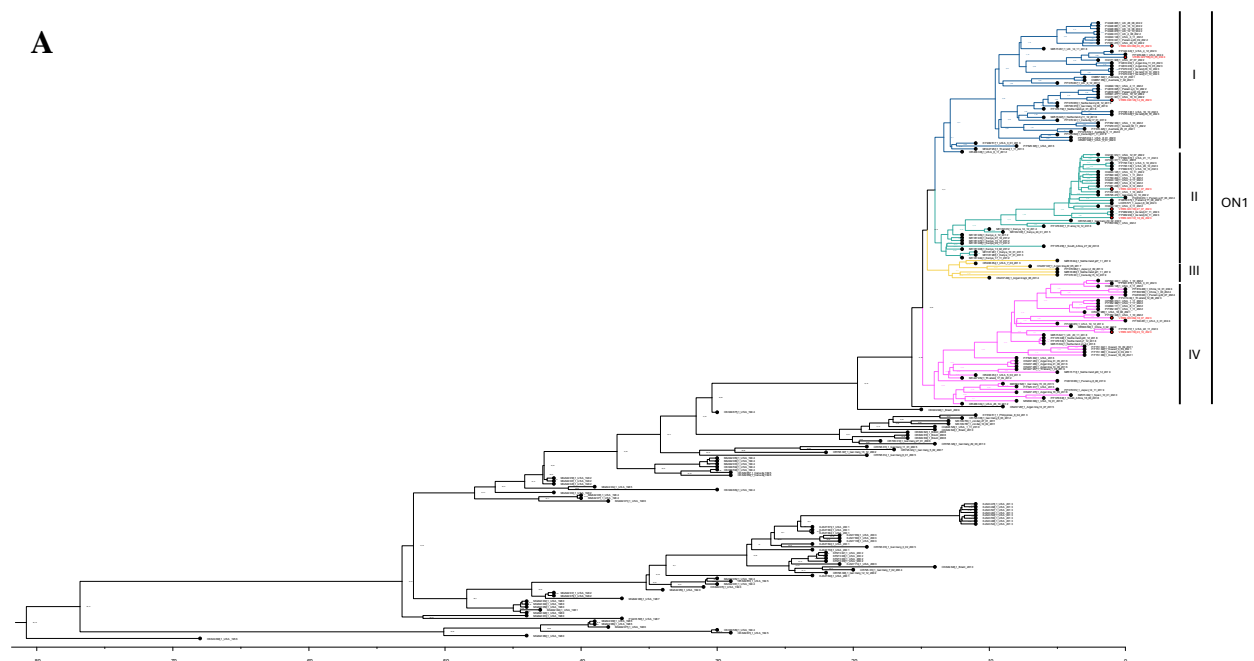
El análisis del árbol filogenético bayesiano de MCC con escala temporal permitió determinar que el tiempo hasta el ancestro común más reciente (tMRCA, del inglés *time to most recent common ancestor*) para la raíz del árbol fue de aproximadamente 79,16 años (95% HPD: 68,01–96,89), sugiriendo que la divergencia en VSR-A y la posterior generación de genotipos se originó a partir de 1945 (95% HPD: 1927–1956). El análisis filogenético estimó que el tMRCA del clado ON1 ocurrió hace 15,57 años (95% HPD: 13,50–18,09), lo que indica que este genotipo se originó aproximadamente en el año 2008 (95% HPD: 2006–2010). Dentro del genotipo ON1, el primer evento de divergencia, que originó el subclado IV, tuvo un tMRCA estimado hace 14,74

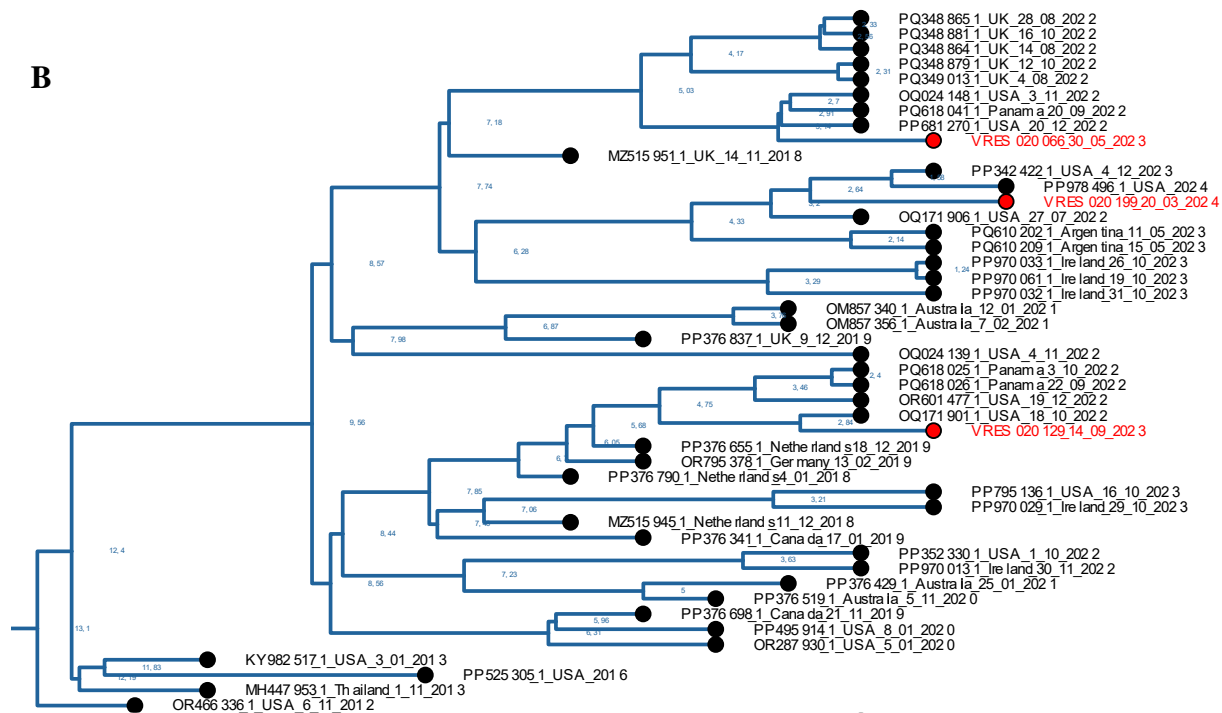
años (95% HPD: 13,38–16,37), correspondiente al año 2009 (95% HPD: 2008–2011). Posteriormente, el subclado III divergió hace 14,04 años (95% HPD: 13,03–15,43), lo que corresponde aproximadamente al año 2010 (95% HPD: 2009–2011). Finalmente, los subclados I y II muestran un tMRCA de 13,65 años (95% HPD: 12,75–14,75), indicando que su divergencia ocurrió también alrededor del año 2010 (95% HPD: 2009–2011).

El tMRCA para las secuencias de este estudio se estimó entre 3,77 años (95% HPD: 2,23–5,70) para la secuencia más antigua y 2,16 años (95% HPD: 1,12–3,61) para la secuencia más reciente, lo cual corresponde aproximadamente a los años 2020 (95% HPD: 2018–2022) y 2022 (95% HPD: 2020–2023), respectivamente.

Figura 17.

Árbol filogenético bayesiano de máxima credibilidad cladística a escala temporal de VSR-A





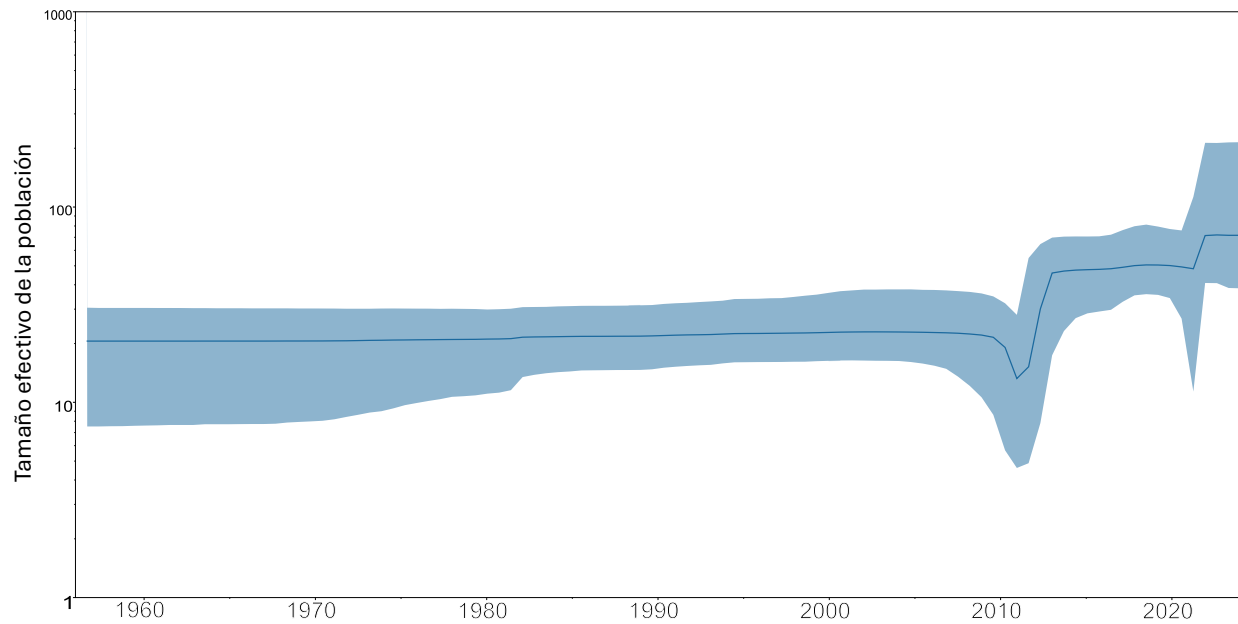
Nota: A. Árbol filogenético bayesiano de máxima credibilidad cladística (MCC) de las secuencias del gen de la proteína de unión G de VSR-A. Las ramas correspondientes a los aislados de este estudio se muestran coloreadas en rojo. Los números de los nodos internos representan la mediana de la altura de cada nodo. La escala en la parte inferior del árbol representa el tiempo (años) antes del último muestreo (2024). B. Subárbol generado a partir del subclado I del genotipo ON1.

Para analizar los cambios en el tamaño efectivo de la población viral a lo largo del tiempo, se generó un *Bayesian Skyline Plot* (BSP) *Bayesian Skyline Plot*. Se identificó que desde el origen de VSR-A en 1945 (95% HPD: 1927–1956), el BSP (**Figura 18**) mostró un tamaño efectivo de la población viral relativamente constante hasta el año 2010, seguido de un descenso y posterior

crecimiento que permaneció constante hasta el 2020, año en el cual se observó un ligero aumento en el tamaño de la población viral que se extendió de manera constante

Figura 18.

Bayesian skyline plot de VSR-A.



Nota: Se indica el cambio estimado en el tamaño efectivo de la población viral (eje Y) a lo largo del tiempo en años (eje X) para el conjunto de datos del gen de la glicoproteína de unión (G) de VSR-A. La línea central representa las estimaciones medias, mientras que el área azul clara representa los intervalos de densidad posterior más alta del 95%.

Para identificar los cambios a nivel de la secuencia de nucleótidos y aminoácidos en el gen de la glicoproteína de fijación (G), se utilizaron las secuencias obtenidas en este estudio y secuencias de referencia contra las cuales se compararon tanto la secuencia de nucleótidos como la secuencia deducida de aminoácidos.

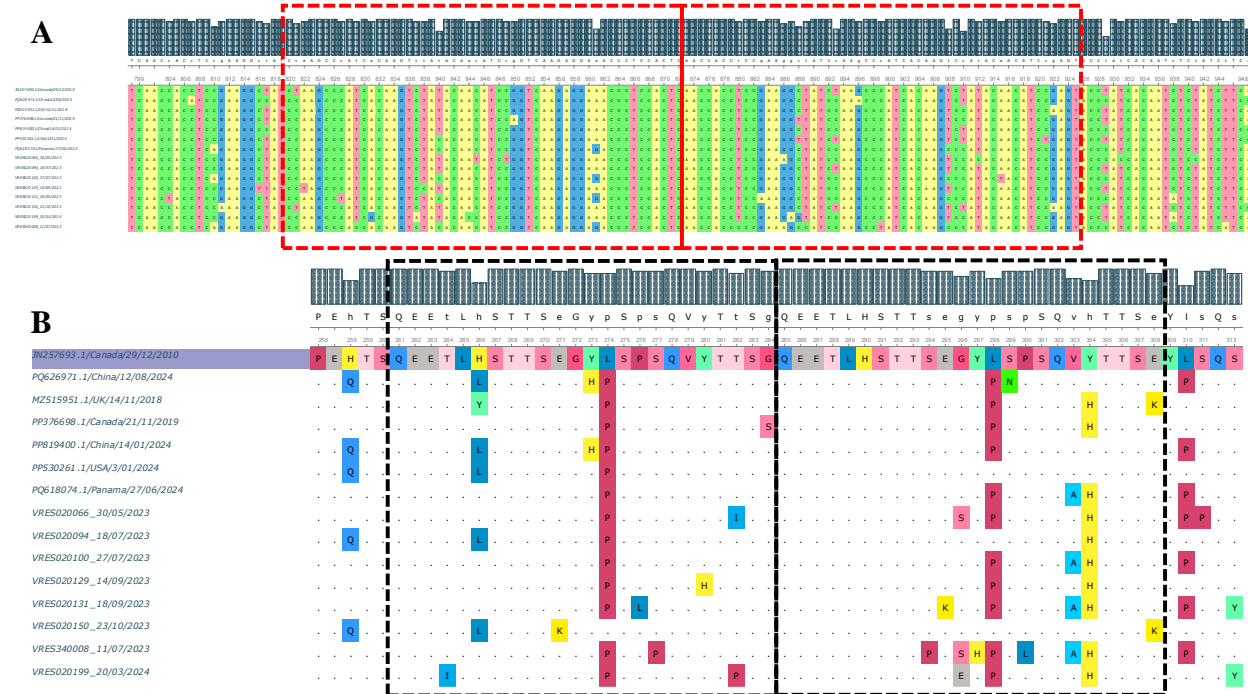
La duplicación característica de 72 nucleótidos del genotipo ON1 de VSR-A en la segunda región hipervariable del gen de la glicoproteína de fijación G, que lleva a la duplicación de 23 aminoácidos estuvo presente en todas las secuencias de este estudio (**Figura 19**).

La secuencia de referencia JN257693,1 posee una primera copia de la región repetida que está constituida por los aminoácidos QEETLHSTTSEGYLSPSQVYTTSG. La segunda copia de este segmento está constituida por QEETLHSTTSEGYLSPSQVYTTSE. En las secuencias analizadas de este estudio, se identificaron varias mutaciones con diferentes frecuencias. Entre los cambios observados, el más frecuente fue Tyr304His, presente en el 87,5% de las secuencias, seguido por Leu274Pro, también observado en el 87,5%. Otro cambio frecuente fue Val303Ala, presente en el 37,5% de las secuencias. Cambios adicionales incluyeron Thr264Ile en el 12,5%, His266Leu en el 25%, y Glu271Lys en el 12,5%. Otras mutaciones incluyeron los cambios Pro276Leu, Ser277Pro y Tyr280His.

En la segunda copia de la región duplicada, las mutaciones más frecuentes incluyeron Leu298Pro, observada en el 75% de las secuencias, y cambios menos comunes como Ser294Pro, Glu295Lys, y Pro300Leu, cada uno en el 12,5%. La glicina en la posición 296 presentó múltiples sustituciones, como Gly296Ser en el 25% y Gly296Glu en el 12,5%. Además, se identificaron mutaciones como Glu308Lys en el 12,5% (**Figura 19B**).

Figura 19.

Secuencia de nucleótidos y aminoácidos deducidas de VSR-A de la segunda región hipervariable del gen de la glicoproteína de fijación G



Nota: A. Secuencia de nucleótidos de la segunda región hipervariable del gen de la glicoproteína de fijación (G) de VSR-A. En el recuadro rojo se señala la duplicación de 72 nucleótidos. B. Secuencia deducida de aminoácidos de la segunda región hipervariable del gen de la proteína de fijación (G) de VSR-A. En el recuadro negro se señala la duplicación de 23 aminoácidos.

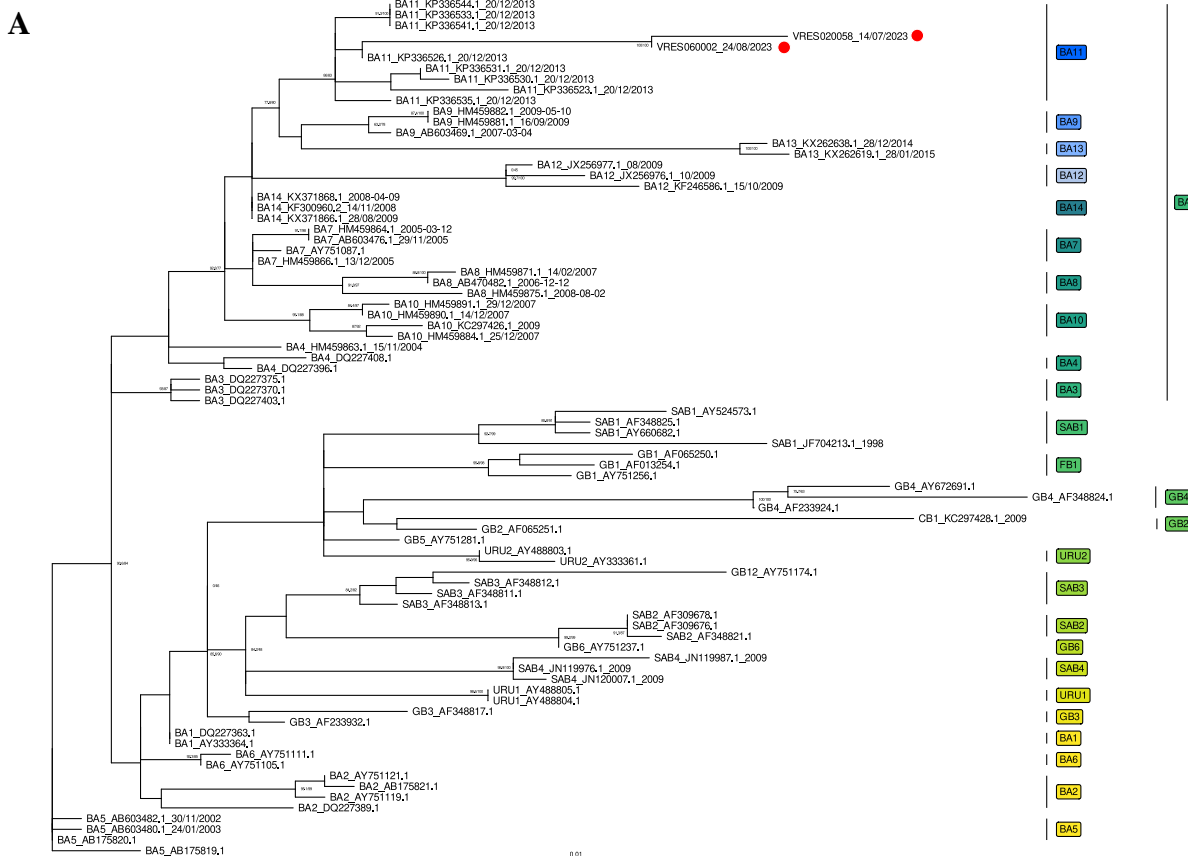
4.4. Análisis filogenético de VSR-B

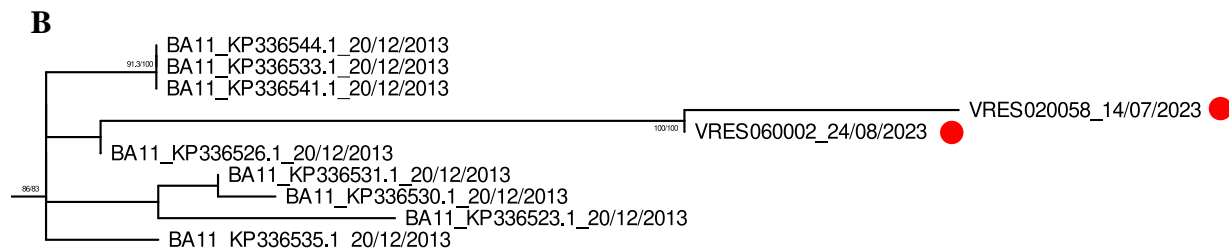
El análisis por RT-qPCR de las muestras recolectadas durante el período 2023 – 2024 permitió identificar 14 muestras positivas para VSR-B. De estas, se logró secuenciar exitosamente el gen completo de la proteína de fijación (G) en el 14,28% de las muestras analizadas (n=2).

El árbol filogenético, que incluyó secuencias de referencia de genotipos detectados a nivel global de VSR-B como BA11, BA9, BA10, BA5 y SAB1, reveló que todas las secuencias obtenidas en este estudio se agruparon dentro del clado correspondiente al genotipo BA y más específicamente, las secuencias se asociaron con muestras previamente caracterizadas como pertenecientes al clado del genotipo BA11 (**Figura 20**).

Figura 20.

Árbol filogenético para la identificación de genotipos de VSR-B



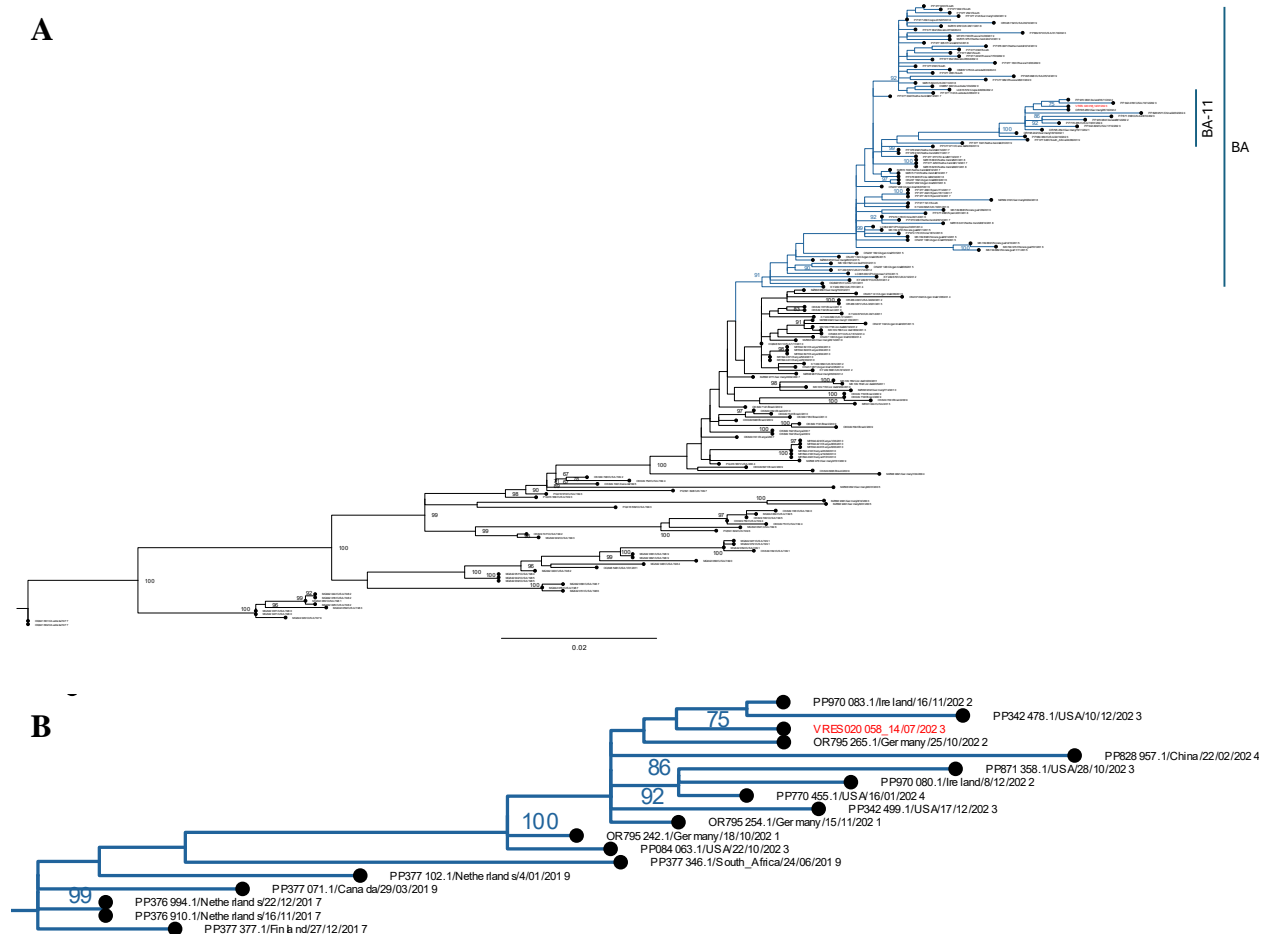


Nota: A. Vista general del árbol. B. Subárbol que resalta las secuencias estudiadas (señaladas con un punto rojo). El árbol filogenético se construyó con base en la secuencia de la segunda región hipervariable de gen de la proteína de fijación (G) de VSR-B obtenida de las muestras de este estudio (señaladas con un punto rojo) y muestras de referencia obtenidas de GenBank. El árbol fue construido en mediante *Maximum likelihood* con 10,000 réplicas de UltraFastBootstrap y del test Shimodaira-Hasegawa-like approximate likelihood-ratio (SH-aLRT). Los valores de soporte de nodo se muestran como el valor de SH-aLRT/UltraFastBootstrap. Para las secuencias de referencias usadas, cada taxon se marcó como: genotipo/número de acceso al GenBank/Fecha de colección (si se disponía).

El análisis detallado de las secuencias de este estudio reveló que fueron más similares a secuencias reportadas durante los años 2021 – 2024 provenientes de países como Irlanda, China, Estados Unidos y Alemania. Así mismo, las secuencias de este estudio mostraron mayor divergencia con secuencias reportadas en Alemania, Estados Unidos, Suráfrica, Países Bajos, Finlandia y Canadá originadas durante los años 2017 – 2019 (**Figura 21**).

Figura 21.

Árbol filogenético de VSR-B mostrando la relación entre las secuencias estudiadas y secuencias reportadas de otros países y su fecha de muestreo



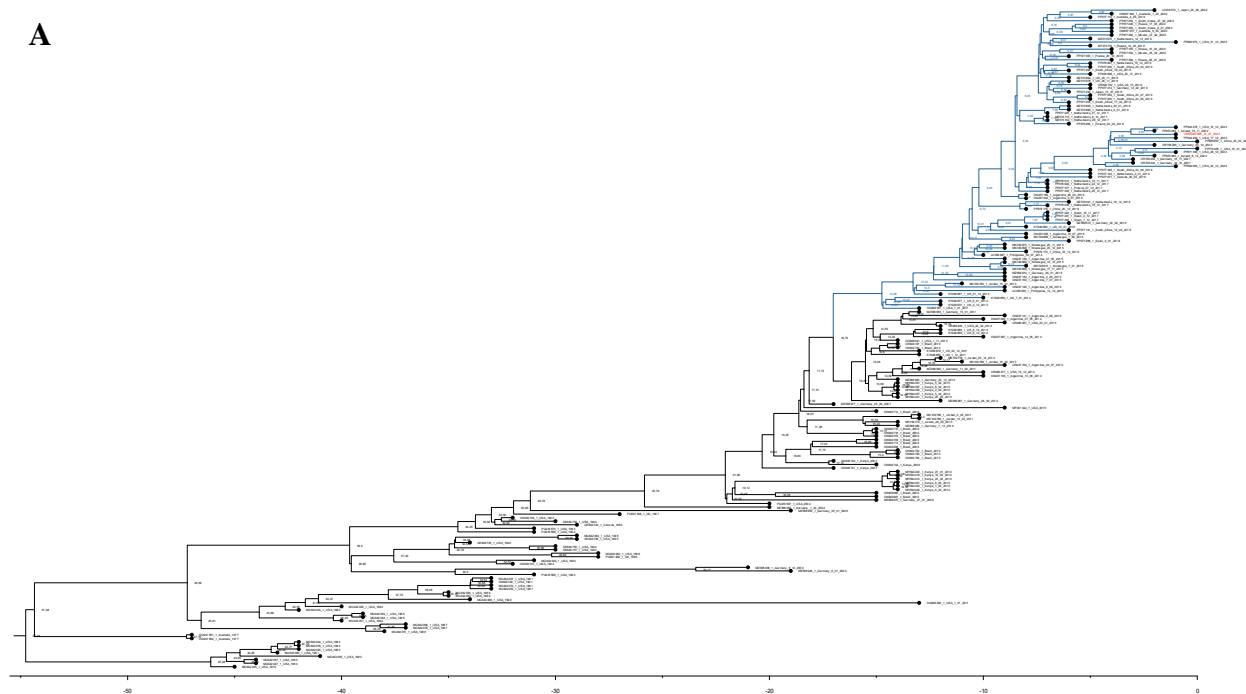
Nota: A. Árbol filogenético reconstruido mediante el método de ML para secuencias de VSR-B basado en datos del gen de la proteína de fijación (G). El árbol incluye secuencias obtenidas en este estudio (resaltadas en rojo) junto con secuencias descargadas de GenBank. Las secuencias están anotadas con información de fecha de colección y país de origen. Se resalta la diversidad del genotipo BA (clado de color azul), destacando la relación entre las secuencias

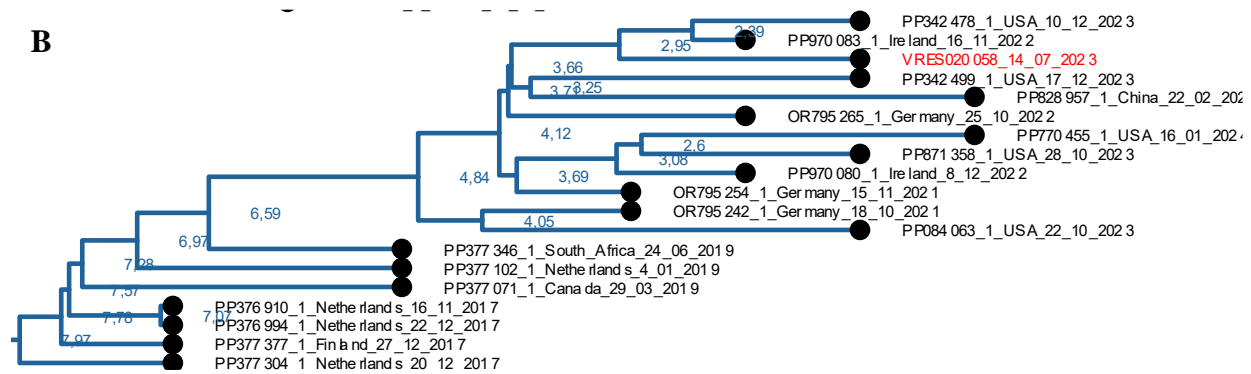
locales y aquellas provenientes de otras regiones geográficas. B. Subárbol que muestra la relación o divergencia de las secuencias estudiadas y secuencias reportadas en años previos y de otros países.

El árbol filogenético de MCC generado mediante el análisis bayesiano utilizando secuencias del gen completo de la proteína de fijación (G), tanto de las secuencias de estudio como de las secuencias descargadas de GenBank de VSR-B evidencia la alta diversidad que se presenta dentro del clado del genotipo BA (**Figura 22**).

Figura 22.

Árbol filogenético bayesiano de máxima credibilidad cladística a escala temporal de VSR-B





Nota: A. Árbol filogenético bayesiano de máxima credibilidad cladística (MCC) de las secuencias del gen de la proteína de unión G de VSR-B. Las ramas correspondientes a los aislados de este estudio se muestran coloreadas en rojo. Los números de los nodos internos representan la mediana de la altura de cada nodo. La escala en la parte inferior del árbol representa el tiempo (años) antes del último muestreo (2024). B. Subárbol generado a partir del subclado del genotipo BA11.

Igualmente, a lo observado con el análisis por ML, el análisis bayesiano confirmó que las secuencias de este estudio fueron más similares a las secuencias reportadas de países como Estados Unidos, Irlanda, China y Alemania reportadas durante los años 2022, 2023 y 2024. También se corroboró que las secuencias de estudio fueron más divergentes de aquellas reportadas en años anteriores al 2022 (**Figura 22B**).

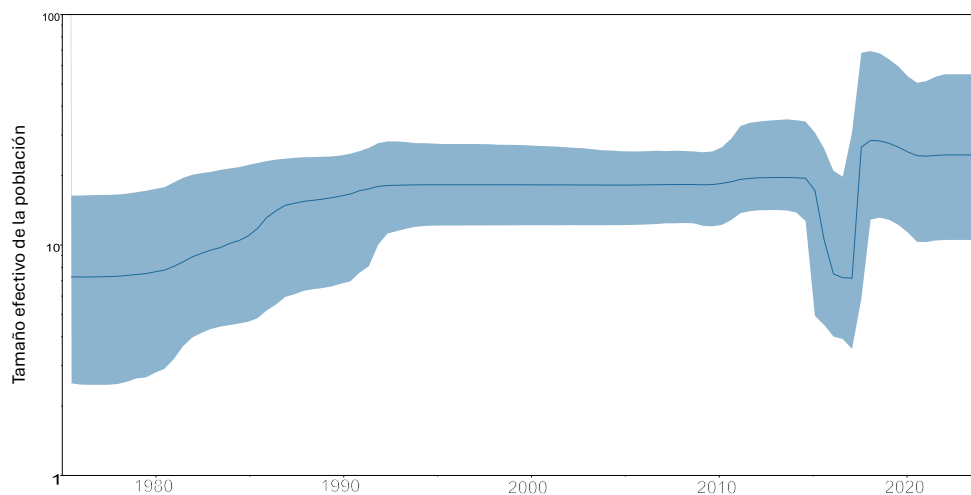
Bajo el modelo de reloj molecular relajado log-normal se estimó que la tasa evolutiva de las secuencias de VSR-B incluidas en este análisis fue $3,409 \times 10^{-3}$ (95% HPD: $2,7441 \times 10^{-3} - 4,0539 \times 10^{-3}$) sustituciones/sitio/año. El análisis del árbol filogenético bayesiano de MCC con escala temporal permitió determinar que el tMRCA para la raíz del árbol fue de aproximadamente 54,16 años (95% HPD: 48,99–61,8), sugiriendo que la divergencia en VSR-B y la posterior

generación de genotipos se originó a partir de 1969 (95% HPD: 1962–1975). El análisis filogenético estimó que el tMRCA del clado BA ocurrió hace 16,72 años (95% HPD: 15,55–17,85), lo que indica que este genotipo se originó aproximadamente en el año 2007 (95% HPD: 2006–2008). Igualmente, se pudo estimar que el tMRCA para las secuencias de este estudio fue de aproximadamente 2,95 años (95% HPD: 2,32–3,78), lo cual corresponde aproximadamente al año 2021 (95% HPD: 2020–2022).

Basado en el modelo de coalescencia utilizado para reconstruir la dinámica poblacional, el análisis del *Bayesian Skyline Plot* (**Figura 23**) indicó que el tamaño de la población viral de RSV-B mostró un crecimiento sostenido desde su origen hasta principios de la década de 1990. A partir de ese momento, el tamaño de la población viral permaneció relativamente estable. Durante el período comprendido entre 2010 y 2020, se observó una disminución significativa en el tamaño de la población, seguida de una fase de crecimiento. Desde 2020 hasta la actualidad, el tamaño poblacional ha permanecido constante, reflejando una estabilización en la dinámica poblacional del virus.

Figura 23.

Bayesian skyline plot de VSR-B

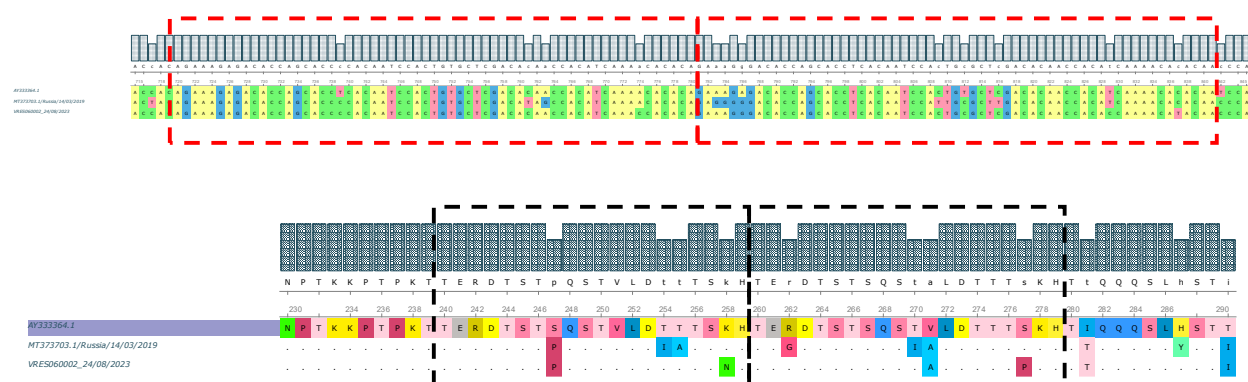


Nota: En la figura se indica el cambio estimado en el tamaño efectivo de la población viral (eje Y) a lo largo del tiempo (eje X) para el conjunto de datos del gen de la proteína de unión (G) de VSR-B. La línea central representa las estimaciones medias, mientras que el área azul clara representa los intervalos de densidad posterior más alta del 95%.

El genotipo BA de VSR-B se caracteriza por una duplicación de 60 nucleótidos que conlleva a la duplicación de 20 aminoácidos en la proteína. En la secuencia de referencia, el primer segmento de la duplicación posee los aminoácidos TERDTSTSQSTVLDTTTSKH y la segunda región posee los aminoácidos TERDTSTSQSTVLDTTTSKH. Todas las secuencias de este estudio poseían esta duplicación característica, aunque con algunos cambios en ciertas posiciones. Los principales cambios presentados a nivel de la proteína en el primer fragmento de la duplicación fueron Ser247Pro, Lys258Asn. En el segundo fragmento de la duplicación se presentaron los cambios Val271Ala y Ser276Pro (**Figura 24**).

Figura 24.

Secuencia de nucleótidos y aminoácidos deducidas de VSR-B de la segunda región hipervariable del gen de la glicoproteína de fijación G



Nota: A. Secuencia de nucleótidos de la segunda región hipervariable del gen de la glicoproteína de fijación (G) de VSR-B. En el recuadro rojo se señala la duplicación de 60 nucleótidos. B. Secuencia deducida de aminoácidos de la segunda región hipervariable del gen de la proteína de fijación (G) de VSR-B. En el recuadro negro se señala la duplicación de 20 aminoácidos.

Finalmente, tanto para VSR-A como VSR-B, la tasa de dN/dS se estimó en 0,64, indicando que la región analizada del gen de la glicoproteína G se encuentra bajo selección negativa. Sin embargo, se identificaron seis codones con señales de presión positiva.

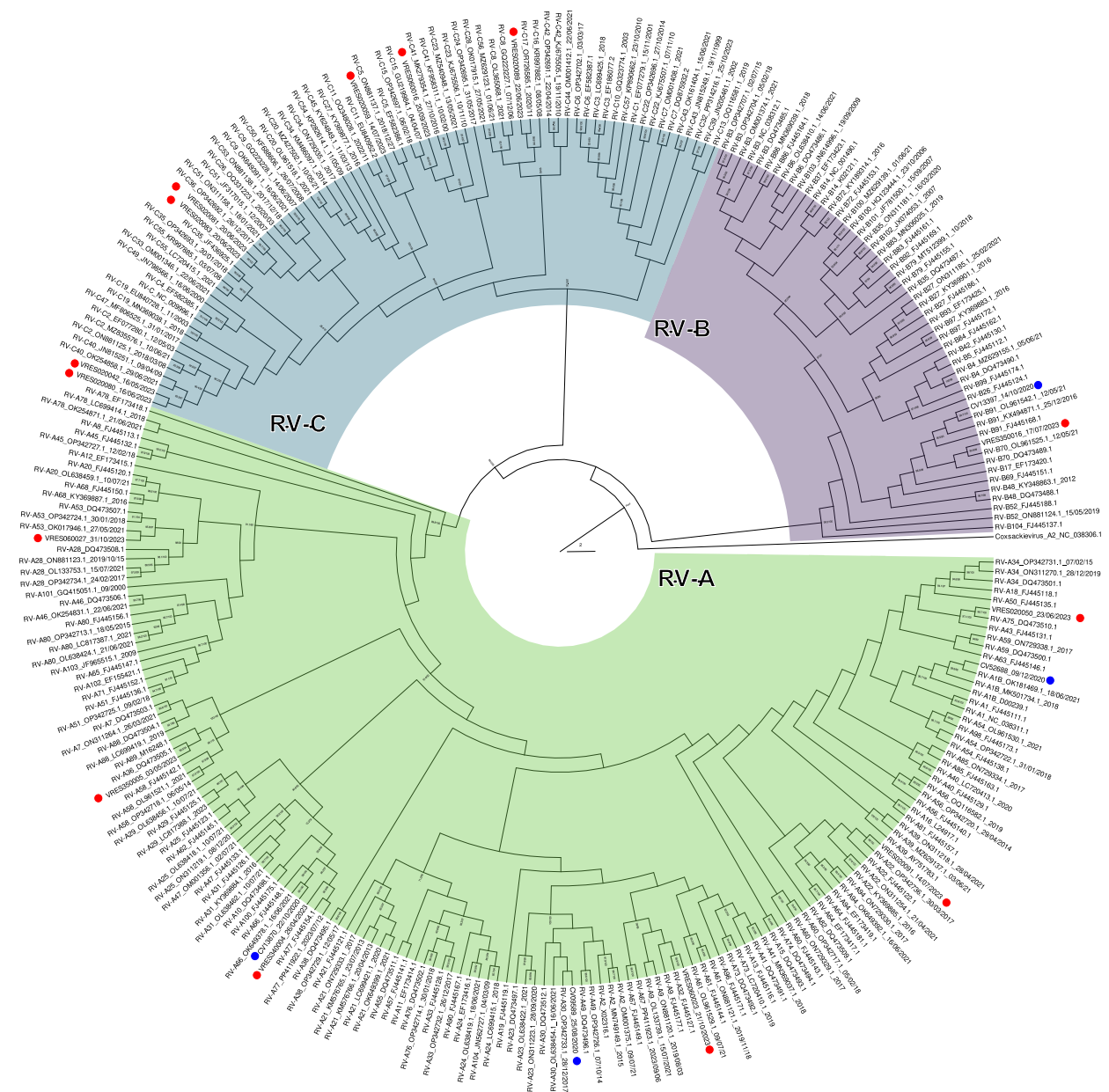
4.5. Análisis filogenético de RV

Durante el periodo 2020 – 2021, se detectó a RV en el 4,83% (n=29) de las muestras analizadas y de estas, el 13,79% (n=4) fueron secuenciadas exitosamente. El análisis filogenético por ML permitió determinar que durante este periodo de tiempo circularon las especies RV-A y RV-B, y de estas los genotipos RV-A30, RV-A66, RV-A1B y RV-B-91 (**Figura 25**).

Contrario a lo observado en el periodo 2020 – 2021, durante el periodo 2023 – 2024, se observó mayor diversidad en la circulación de genotipos de RV. Durante este tiempo RV se detectó en el 28,03% de las muestras analizadas y se obtuvo exitosamente la secuencia de la región VP4 – VP2 en el 15,5% de los casos. El análisis filogenético por ML permitió identificar un total de 12 genotipos distintos de RV. Seis de estos genotipos pertenecieron a la especie RV-A: A22, A77, A75, A53, A36 y A32, uno de la especie RV-B: B70 y cinco genotipos de la especie RV-C: C11, C15, C17, C40 y C46 (**Figura 25**).

Figura 25.

Árbol filogenético de Maximun likelihood de RV-A, RV y RV-C



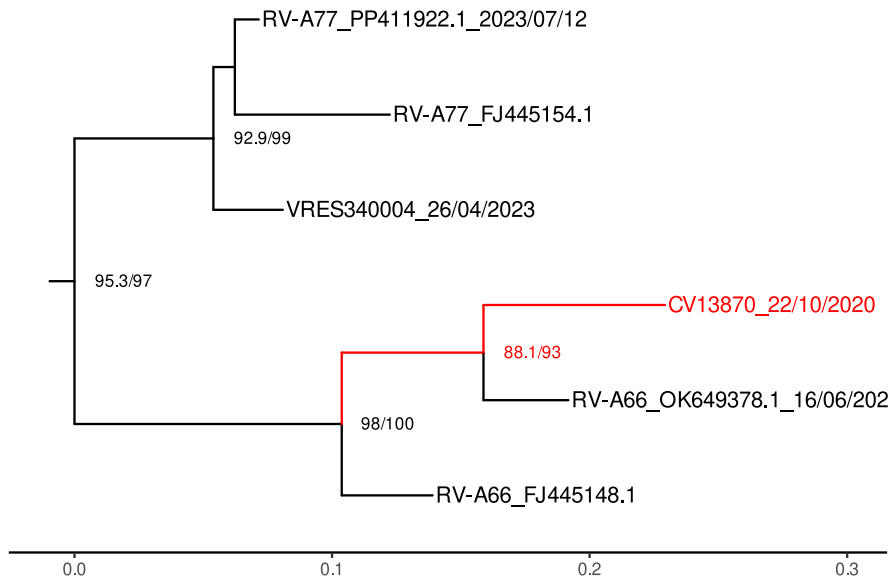
Nota: El árbol filogenético se construyó con base en la secuencia VP4-VP2 obtenida de las muestras de este estudio (señaladas con un punto azul las del periodo 2020 – 2021 y con un punto rojo las del periodo 2023 - 2024) y muestras de referencia obtenidas de GenBank. El árbol fue

construido en IQ-Tree mediante ML y 10000 réplicas de UltraFastBootstrap y de la prueba Shimodaira-Hasegawa-like approximate likelihood-ratio (SH-aLRT). Los valores de soporte de nodo se muestran como el valor de SH-aLRT/UltraFastBootstrap. Para las secuencias de referencias usadas, cada taxon se marcó como: genotipo/número de acceso al GenBank/Fecha de colección (si se disponía).

Durante el período 2020 – 2021, el 6,90% de los casos fatales de IRA estuvieron asociados con la presencia de infección por RV. Uno de estos casos correspondió a un paciente masculino de 14 años, en quien se detectó la presencia del genotipo RV-A66 como virus relacionado con un cuadro de infección respiratoria aguda. En el historial clínico del paciente se destacó el asma como comorbilidad relevante en patologías respiratorias, además de antecedentes de fenilcetonuria y parálisis cerebral. El análisis filogenético evidenció que la muestra de este paciente se agrupa estrechamente con secuencias del genotipo Rhinovirus A66 (OK539487,1 y OK539487,1) (**Figura 26**), cabe señalar que este clado tiene altos valores de soporte estadístico (99,7/100 para la muestra CV13870 y su agrupación con otras secuencias de A66), lo que refuerza la robustez de esta asignación filogenética. Además, se observa que el genotipo A66 se separa claramente de otros genotipos analizados, como A77, que se encuentra en un clado distinto dentro del árbol. Los valores de soporte filogenético en las ramas principales (SH-aLRT/UFBboot) también son altos, confirmando la confiabilidad de las relaciones evolutivas presentadas.

Figura 26.

Árbol filogenético de secuencias de RV basado en la región VP4-VP2.



Nota: El árbol filogenético muestra la relación entre secuencias de Rhinovirus pertenecientes a diferentes genotipos, construido utilizando el método de *Maximum likelihood* con soporte estadístico indicado en cada nodo (SH-aLRT/UFBboot). La muestra CV13870, destacada en rojo, corresponde a un caso fatal en un paciente pediátrico de 14 años y se agrupa en un clado altamente soportado (88,1/93) con secuencias de referencia del genotipo Rhinovirus A66. Este genotipo se encuentra filogenéticamente diferenciado de otros genotipos como A77, que forma un clado separado en el árbol. Los resultados apoyan la identificación de Rhinovirus A66 como el virus asociado a este caso clínico.

El análisis detallado de las secuencias estudiadas frente a las secuencias reportadas de otros países y sus fechas de recolección evidenció que las secuencias de este estudio que fueron recolectadas durante el periodo 2020 – 2021 estuvieron estrechamente relacionadas con secuencias

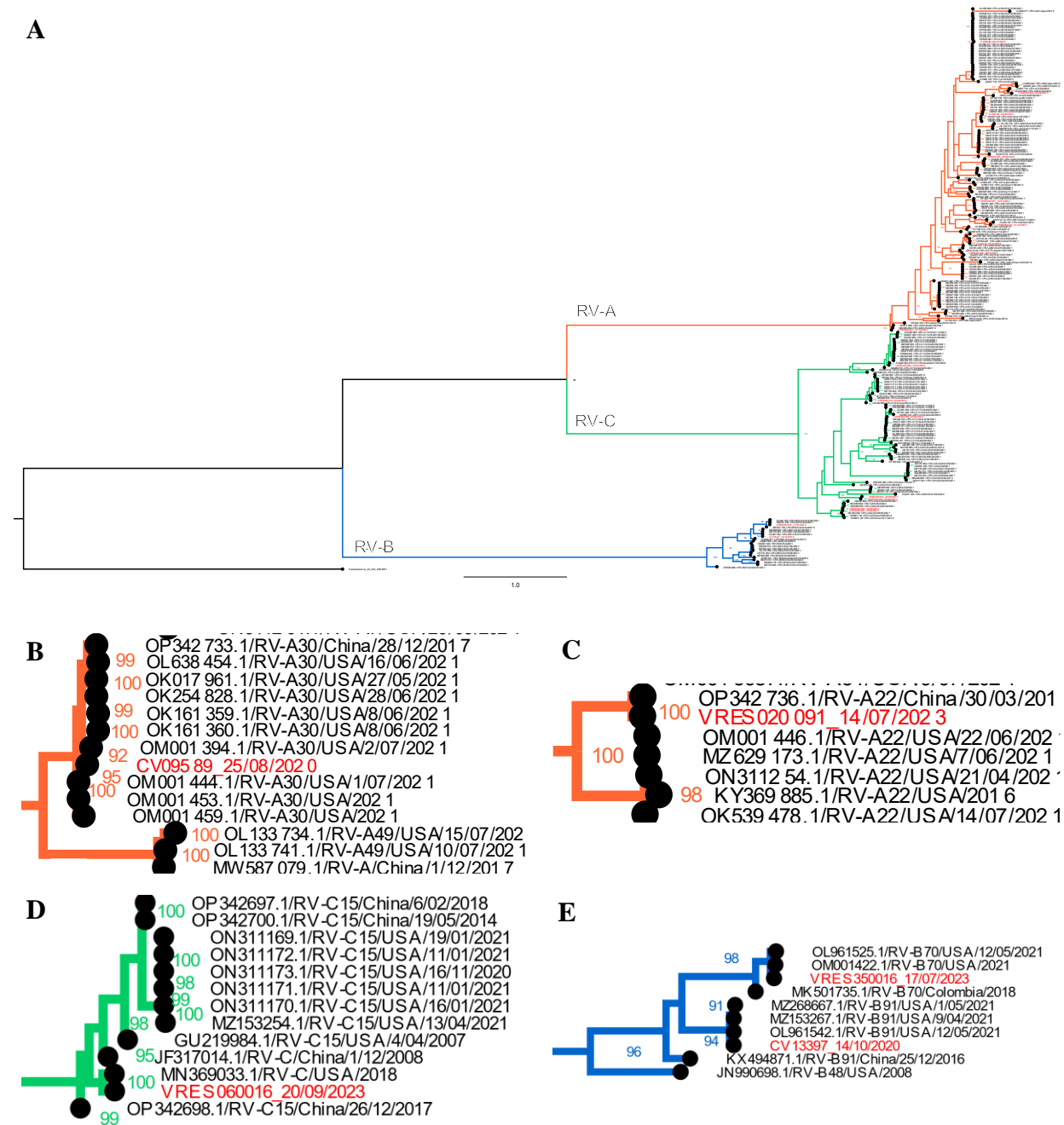
de Estados Unidos, Japón, China reportadas de los años 2019 y 2020. Las secuencias del periodo 2023 – 2024, tuvieron relación con secuencias previamente reportadas de países como Estados Unidos, China, Tailandia y principalmente de los años 1959, 2006, 2007, 2009, 2019 y 2023 (**Figura 27**).

El análisis filogenético reveló que las secuencias correspondientes a genotipos detectados en el periodo 2023–2024 presentan una estrecha relación filogenética con secuencias del mismo genotipo provenientes de años cercanos, como 2021, mientras que mostraron una mayor divergencia respecto a secuencias más antiguas, como las de 2018. Un ejemplo destacado es la secuencia VRES350016_17/07/2023, la cual se agrupó dentro del genotipo RV-B70. Esta secuencia formó parte de un clado compuesto por secuencias del mismo genotipo reportadas en Estados Unidos en 2021, y evidenció una mayor divergencia en relación con una secuencia previamente reportada en Colombia del año 2018, también perteneciente al genotipo RV-B70. Estos resultados sugieren una dinámica evolutiva en la que las secuencias recientes reflejan una mayor proximidad filogenética con eventos de diversificación más recientes.

El análisis filogenético bayesiano de los principales genotipos de RV encontrados en este estudio permitió estimar la tasa de evolución molecular y los tMRCAs para las secuencias analizadas. Se determinó que la región VP4/VP2 analizada en este estudio presentan una tasa de sustituciones de $3,551 \times 10^{-3}$ (95% HPD: $2,6544 \times 10^{-3}$ – $4,501 \times 10^{-3}$) sustituciones/sitio/año. Los tMRCAs estimados reflejan los momentos de divergencia de las secuencias analizadas con respecto a otras relacionadas, más que el origen exacto de los genotipos, debido a las limitaciones que representa tener datos precisos de fecha de colección de todos los genotipos analizados.

Figura 27.

Árbol filogenético de RV-A, RV-V y RV-C mostrando la relación entre las secuencias estudiadas y secuencias reportadas de otros países y su fecha de muestreo



Nota: A. Árbol filogenético reconstruido mediante el método de ML para secuencias de RV-A/B/C basado en datos de la región VP4-VP2. El árbol incluye secuencias generadas en este estudio (resaltadas en rojo) junto con secuencias descargadas de GenBank. Las secuencias están anotadas con información de fecha de colección y país de origen. B, C, D y E son subárboles que muestran la relación o divergencia de las secuencias estudiadas y secuencias reportadas en años previos y de otros países.

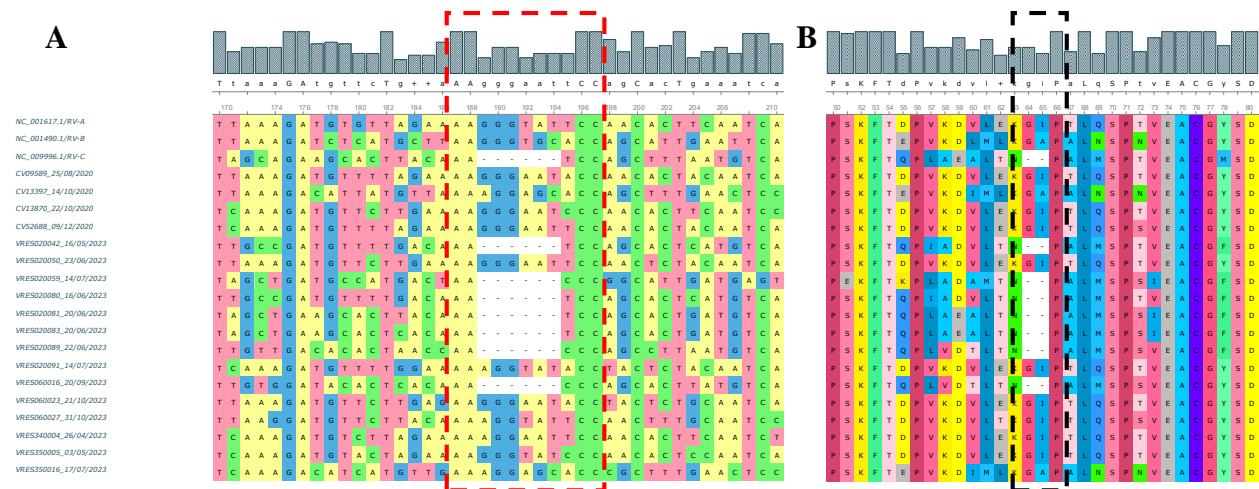
Los tMRCA calculados evidenciaron una amplia variabilidad temporal en los linajes virales. Para las muestras recolectadas durante el periodo 2020–2021, los tMRCA estimados oscilaron entre fechas recientes, como 2022 (95% HPD: 2021–2022) con un tMRCA de 2,17 años (95% HPD: 2,00–2,49), hasta fechas más distantes, como 2017 (95% HPD: 2012–2020) con un tMRCA de 7,60 años (95% HPD: 3,59–11,72). Las muestras recolectadas en el periodo 2023–2024 presentaron una mayor diversidad temporal, incluyendo linajes recientes y antiguos. El tMRCA más reciente se estimó en 2022 (95% HPD: 2020–2024) con un valor de 2,12 años (95% HPD: 0,06–3,38), mientras que el más antiguo correspondió a 1943 (95% HPD: 1925–1957) con un valor de 81,56 años (95% HPD: 67,5–98,73). Otros tMRCA intermedios incluyen 1984 (95% HPD: 1942–1995) con un valor de 40,51 años, 1986 (95% HPD: 1966–2002) con 38,35 años, y 2014 (95% HPD: 2008–2019) con 10,31 años. Además, se estimó un tMRCA de 25,75 años (95% HPD: 13,04–44,34), correspondiente a 1998 (95% HPD: 1980–2011), el cual está asociado al clado del genotipo RV-A66, relacionado con un caso fatal de infección respiratoria aguda (IRA).

A través del análisis de las secuencias de nucleótidos y de las secuencias deducidas de los aminoácidos de la región VP4-VP2 se evidenció una región característica de RV-C, una delección

de seis nucleótidos que generó la pérdida de dos aminoácidos en la proteína, Gly64del y Ile/Ala65del (**Figura 28**).

Figura 28.

Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos deducida de la región VP4-VP2 de RV

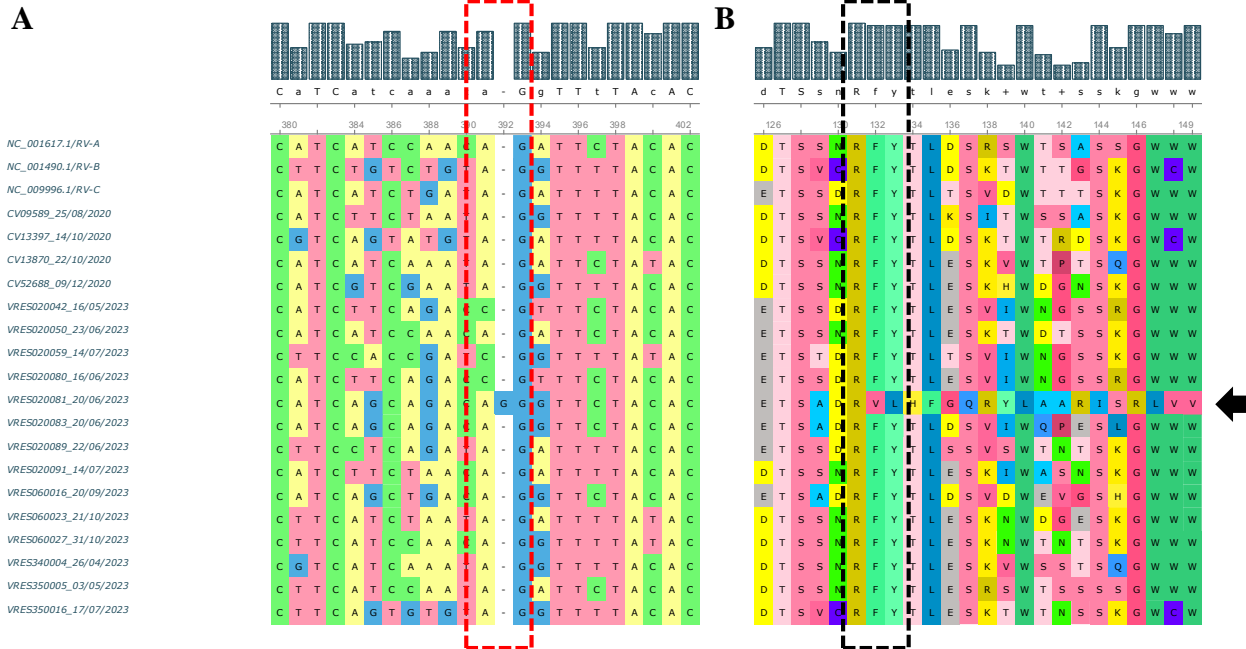


Nota: A. Secuencia de nucleótidos de la región VP4-VP2 de RV. El recuadro rojo señala la delección de 6 nucleótidos que estuvo presente en todos los genotipos de RV-C. B. A nivel de la proteína, la delección de los 6 nucleótidos se refleja en la pérdida de dos aminoácidos (recuadro negro).

A través de este análisis, también se pudo evidenciar que una de las secuencias de este estudio presentó una inserción de un nucleótido. El impacto de esta mutación en la secuencia, la cual se identificó como VRES020081/20/06/2023 perteneciente al genotipo RV-C46, generó el desplazamiento del marco de lectura a partir del residuo 132 (**Figura 29**).

Figura 29.

Inserción de un nucleótido en secuencia de RV y desplazamiento del marco de lectura



Nota: En el panel izquierdo (A) se observan las secuencias de nucleótidos. En el recuadro rojo se señala la inserción de un nucleótido en la posición 392, lo que conlleva al desplazamiento del marco de lectura, afectado los aminoácidos (panel derecho B) a partir de la posición 132.

5. Discusión

En noviembre de 2019 se descubrió en China un nuevo virus respiratorio, SARS-CoV-2, un CoV que hasta la fecha ha sido el que más se ha extendido por todo el mundo y es el causante de la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) (Ghinai et al., 2020; Hao et al., 2022). La alta tasa de transmisión, infectividad y patogenicidad de este organismo llevó a que la OMS declarara la enfermedad como una pandemia en 2020 (WHO, 2020), lo cual motivó a gobiernos de todo el mundo a implementar múltiples medidas de bioseguridad, entre ellas, cuarentenas

estrictas y el uso de elementos de protección personal, para lo cual Colombia no fue la excepción, decretándose el aislamiento estricto de la población desde el día 25 de marzo de 2020 (Gobierno Nacional de Colombia, 2020).

La pandemia de COVID-19 junto con las medidas de bioseguridad o intervenciones no farmacéuticas adoptadas no solo impactaron en la propagación del nuevo virus, sino en la dinámica de los demás virus respiratorios (Brañas et al., 2023). A nivel mundial, durante los primeros meses de pandemia, se observó una reducción drástica en las tasas de infección por virus respiratorios diferentes a SARS-CoV-2 (Brañas et al., 2023) y durante los meses típicos de aumento de casos de IRA, las tasas de infección por VSR y RV, junto con otros virus respiratorios fueron notablemente bajas en comparación con inviernos o épocas anteriores a la pandemia (The Lancet Respiratory Medicine, 2022).

En Colombia, durante la época de pandemia por COVID-19 (2020 – 2022), se observó que no todos los casos de IRA fueron causados por SARS-CoV-2, de hecho, VSR y RV se detectaron en el 16,5% y el 29,6% de los casos de IRA, respectivamente (Posada et al., 2023). Nuestro estudio mostró que en las muestras analizadas del periodo 2020 – 2021, VSR no se detectó, sin embargo, RV estuvo presente en el 4,83% de los casos de IRA analizados (**Figura 12, Tabla 3**). Contrario a lo ocurrido en 2020 – 2021, durante los años 2023 – 2024, donde se relajaron las medidas de bioseguridad, se observó un aumento en los casos de IRA por VSR y RV (**Figura 12, Tabla 3**). En las muestras que se analizaron de este periodo de tiempo, se detectó una mayor prevalencia de VSR y RV, los cuales estuvieron presentes en el 9,97% (5,60% VSR-A, 4,36% VSR-B) y 28,03% (RV) de los casos (**Figura 12, Tabla 3**). Tal como sucedió en otros países, conforme las medidas de bioseguridad se relajaron, muchas zonas del mundo experimentaron diferentes grados de resurgimiento de casos por ciertos patógenos respiratorios fuera de temporada, especialmente VSR

y RV (Abu-Raya et al., 2023; Chuang et al., 2023; Instituto Nacional de Salud, 2023b; van Summeren et al., 2021).

Este estudio analizó las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección por VSR, los genotipos de cada subgrupo y las características del gen y de la secuencia de aminoácidos de la glicoproteína de fijación (G). En general, nuestros datos muestran que los niños mayores de 1 año y menores de 5 fueron especialmente susceptibles a la infección por VSR (**Tabla 3**). Se encontró que la proporción de pacientes de 1 a 4 años con infección por VSR-A y de 5 a 14 años con infección por VSR-B, fue estadísticamente más alta en comparación con los otros grupos etarios (**Tabla 3**). A nivel mundial, se ha reportado que en los años posteriores al inicio de la pandemia de COVID-19, hubo un aumento en la proporción de pacientes de dos años o más que se infectaron por VSR (Kasuya et al., 2023; Ohnishi et al., 2023). Este aumento de casos reportado en Taiwán, Francia, Reino Unido y Argentina (Bardsley et al., 2023b; Dolores et al., 2022; Fourgeaud et al., 2021; Kasuya et al., 2023; Lee et al., 2022) evidenció que los niños fueron más susceptibles debido a la falta de exposición al virus en el periodo pandémico, lo que redujo la inmunidad, observándose títulos de anticuerpos en muestras de 2021, hasta 15 veces inferiores a las de 2020 (Reicherz et al., 2022). Este fenómeno, conocido como “deuda inmune”, que se presenta luego de largos periodos de tiempo de baja exposición viral, se caracterizan por un aumento en la proporción de personas susceptibles y la disminución de la inmunidad de rebaño en la población, lo cual se atribuye a una probabilidad mayor de epidemias futuras (Cohen et al., 2021).

En Colombia, en años anteriores a la pandemia, se habían caracterizado los genotipos de VSR-A y VSR-B que estaban circulando (Avila et al., 2018; Londono-Avendano et al., 2021). Durante los años 2000 – 2009, se detectaron los genotipos GA2 y GA5 (VSR-A) y el genotipo BA

(VSR-B) como los más prevalentes (Avila et al., 2018) y en los años 2016 – 2017 se detectaron los genotipos ON1 y BA (Londono-Avendano et al., 2021). Nuestros datos muestran como durante el periodo 2023 – 2024, los genotipos ON1 y BA-11 (subclado de BA) siguen circulando (**Figura 15** y **Figura 20**). El análisis de estos clados y genotipos a nivel mundial ha evidenciado que la diversidad de VSR está dada principalmente por su distribución temporal y no por su distribución geográfica (Pangesti et al., 2018), razón por la cual vemos que desde la descripción del genotipo ON1 en el año 2010 en Canadá y del genotipo BA en los años 90 en Argentina, se siguen presentando casos a nivel global y no solo en regiones geográficas específicas (Eshaghi et al., 2012; Trento et al., 2003). Así mismo, nuestros datos muestran como los genotipos ON1 y BA11, que estuvieron presentes en el 100% de las muestras positivas analizadas en el periodo 2023 – 2024, han desplazado a otros genotipos, previamente reportados a nivel mundial y en el país en épocas anteriores (Londono-Avendano et al., 2021).

El análisis de la topología de los árboles filogenéticos mostró como la pandemia de COVID-19 y probablemente las medidas de bioseguridad adoptadas durante este periodo de tiempo impactaron en la evolución de VSR. Con base en nuestros datos, se observó que las secuencias de los años posteriores a la pandemia (2022 – 2024) formaron clústeres monofiléticos y que las secuencias de este estudio presentaron mayor divergencia respecto a secuencias de años anteriores (**Figura 17**, **Figura 22**). Este fenómeno, ya reportado (Rios-Guzman et al., 2024), ha evidenciado como cepas de VSR han divergido y formado clústeres monofiléticos, observándose un cambio en la estructura de la población viral desde el año 2020. Este cambio que se caracterizó por el surgimiento de múltiples clústeres monofiléticos en distintas ubicaciones geográficas durante los años 2021-2022, sugiere un patrón de divergencia consistente con un evento de cuello de botella genético. Esta dinámica, probablemente originada a partir de la introducción de medidas

no farmacéuticas introducidas en 2020 para detener la propagación de SARS-CoV-2, seleccionó cepas con una ligera ventaja adaptativa que permanecieron durante la época de pandemia y resurgieron en el periodo postpandemia (Rios-Guzman et al., 2024). Si bien este cambio ha sido documentado para VSR-B, el análisis de la población viral mostró como posterior al año 2020, hubo un ligero aumento en el tamaño efectivo de la población viral de VSR-A (**Figura 18**) que no se evidenció con VSR-B, donde la población permaneció relativamente constante después del año 2020 (**Figura 23**).

Las mutaciones son un factor importante en la evolución de los virus ARN (Domingo & Holland, 1997). Estos cambios que ocurren de manera aleatoria debido a la falta de capacidad de corrección de errores de la ARN polimerasa dependiente de ARN viral, permiten la adaptación rápida de los virus a los cambios del entorno, como la presión ejercida por el sistema inmune de los hospederos (J. M. Yu et al., 2021). En este sentido, los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) se constituyen como un tipo de mutaciones y una fuente de diversidad genética en los virus, que mediante su análisis se puede obtener información útil para comprender la evolución y la diversidad de estos microorganismos (Rollin et al., 2023). En el caso de VSR, se han observado SNPs en todo el genoma, sin embargo, la mayor ocurrencia de estos cambios ha sido reportada en el gen de la glicoproteína de fijación (G) (J. M. Yu et al., 2021). Los genotipos ON1 de VSR-A y BA de VSR-B, caracterizados por una duplicación de 72 y 60 nucleótidos en el gen de la glicoproteína de fijación (G), respectivamente (Eshaghi et al., 2012; Trento et al., 2003), han experimentado a través del tiempo múltiples eventos de diversificación (Agoti et al., 2014). Nuestros datos, que mostraron la presencia de múltiples subclados dentro del genotipo ON1, designados como I, II, III y IV (**Figura 17**), apoyan la evidencia previamente reportada acerca de la evolución de este genotipo (Duvvuri et al., 2015). Adicionalmente, se ha observado que la

divergencia de las cepas ON1 se ha asociado con un aumento de la gravedad clínica de la bronquiolitis (Midulla et al., 2020). Se ha propuesto que la aparición de estos nuevos clados dentro de un mismo genotipo se debe a la presión del sistema inmune sobre la glicoproteína de fijación (G) que selecciona cepas con capacidad de evadir la respuesta inmune (Bin Lu et al., 2019; Hotard et al., 2015). Si bien en nuestro estudio se detectó un mayor número de secuencias de VSR-A que de VSR-B, nuestros resultados permiten ver cómo, respecto con las secuencias de referencia de los genotipos ON1 y BA, las secuencias identificadas presentaron SNPs que se tradujeron en cambios a nivel de la identidad de los aminoácidos de la glicoproteína de fijación (G), siendo uno de los cambios más frecuente, la sustitución de la Tirosina 304 por una Histidina en VSR-A (**Figura 19**) y las sustituciones de la Serina 247 por Prolina y Valina 271 por Alanina en VSR-B (**Figura 24**). Esta alta frecuencia de variaciones de aminoácidos, observada en diferentes genotipos de VSR, es típica de la segunda región hipervariable de la glicoproteína de fijación (G) (Pangesti et al., 2018). No obstante, se ha documentado que un número creciente de sustituciones de aminoácidos en esta región de la proteína podría contribuir al escape inmunitario y/o al aumento de la virulencia (Bin Lu et al., 2019).

Un aspecto clave identificado en este estudio a través del análisis bayesiano fue la estimación de la tasa de evolución del gen de la glicoproteína de fijación (G), calculada en $2,545 \times 10^{-3}$ (95% *HDP*: $2,1087 \times 10^{-3} - 3,0057 \times 10^{-3}$) sustituciones/sitio/año para VSR-A y $3,409 \times 10^{-3}$ (95% *HPD*: $2,7441 \times 10^{-3} - 4,0539 \times 10^{-3}$) sustituciones/sitio/año para VSR-B. Estas tasas, cercanas a las reportadas en estudios previos (de $2,26 \times 10^{-3}$ y $2,87 \times 10^{-3}$ sustituciones/sitio/año, para VSR-A y VSR-B, respectivamente) (Collins et al., 2013b; J. M. Yu et al., 2021) sugieren una tasa de evolución rápida para este gen, que es el principal objetivo de unión de los anticuerpos (Duvvuri et al., 2015), y que puede estar influenciada por una fuerte presión

selectiva por parte del sistema inmune del hospedero, propiciando la generación/aparición de nuevas variantes con la capacidad de evadir la respuesta inmune y presentar nuevas características de patogenicidad.

El análisis filogenético también permitió identificar el tMRCA de varios clados importantes en el árbol de VSR-A. Se estimó que VSR-A se diversificó de su ancestro común hace aproximadamente 79 años, en 1945 (95% HPD: 1927 – 1956). Estudios previos han reportado que VSR-A divergió de su ancestro en la década de 1940 (95% HPD: 1927–1951) (Martinelli et al., 2014). Es interesante resaltar que nuestro análisis estimó que el tMRCA del clado del genotipo ON1 fue de 15,57 años, indicando que este clado se originó en el año 2008 (95% HPD: 2006-2010). Si bien el primer reporte de ON1 fue realizado en Canadá en 2010 (Eshaghi et al., 2012), nuestros datos indican que el posible origen fue años antes. Estos resultados concuerdan con un estudio realizado en Panamá que incluyó muestras recolectadas entre 2008 y 2012, el cual encontró que en este país ya se encontraba circulando este genotipo durante ese periodo de tiempo (Abrego et al., 2014). Nuestros datos muestran como desde su origen en la década de 1940, VSR-A ha mostrado una población relativamente constante con una disminución y posterior aumento en 2010, época que concuerda con el inicio de la circulación y predominio del genotipo ON1 (Muñoz-Escalante et al., 2019). Posterior a este evento, la población permaneció constante hasta mediados de 2020, donde se observó un aumento, muy probablemente debido al incremento de casos que se dieron cuando se interrumpieron las medidas de control en la pandemia, lo cual se observó de forma similar en otros países (Lai et al., 2023). Se ha estimado que la fecha en la cual VSR-B divergió de su ancestro común fue alrededor de la década de 1950 (95%HPD: 1951–1960) (Martinelli et al., 2014). Nuestros datos ubican esta evento en 1969 (95%HPD: 1962 – 1975), sin embargo, la reconstrucción de la dinámica evolutiva de VSR-B y del genotipo BA fue difícil

debido a la disponibilidad de secuencias, tanto en GenBank, como de este estudio. Pese a esto, para el caso del clado del genotipo BA, se estimó que el tMRCA fue de 16,72 años, sugiriendo que el clado se originó en 2007, lo cual difiere de lo reportado en la literatura que ubica este evento en 1997 (95% HPD: 1996-1999) (Martinelli et al., 2014). Esta diferencia entre lo reportado previamente en la literatura y nuestros datos, probablemente se debe a las limitaciones de este estudio en cuanto a secuencias incluidas que provenían de GenBank y las de este estudio. La tendencia observada en nuestros resultados apoya lo previamente reportado de una dinámica evolutiva activa en VSR-B, con eventos recientes que han dado lugar a genotipos clave como BA, que resalta la importancia de este genotipo a nivel mundial. Adicionalmente, la dinámica poblacional de VSR-B mostró una población viral en aumento hasta la década de 1990, fecha a partir de la cual la población viral permanece constante hasta mediados de los años 2010 – 2020, donde se observó una disminución y posterior aumento de la población que permaneció constante hasta la fecha. Estos cambios a nivel poblacional, inferidos a partir de las secuencias del gen de la glicoproteína de fijación (G) concuerdan con lo observado en otros países, que reportan en este periodo de tiempo el surgimiento y predominio de nuevos genotipos de VSR-B BA (Dapat et al., 2010).

Nuestros resultados inferidos a partir del análisis de las secuencias del gen de la glicoproteína de fijación (G), que derivaron en los árboles filogenéticos, la estimación de las tasas de evolución, el análisis de los SNPs para este gen, su impacto a nivel de la identidad de aminoácidos, la estimación de los tMRCA y los sitios de selección positiva, demuestran la variabilidad genética de este virus, lo cual pone en evidencia la posible presión selectiva que genera el sistema inmune sobre genes que codifican para proteínas claves en el reconocimiento del patógeno por parte del sistema inmune del hospedero y que son esenciales para la entrada del virus

a la célula. Además, como estos procesos llevados a cabo por el virus, pueden contribuir a su capacidad de escape inmunológico y a la emergencia de nuevas variantes con potenciales cambios en su virulencia y transmisión.

RV es un patógeno que se ha reconocido ampliamente durante muchos años como el agente causal del resfriado común (Jacobs et al., 2013). Sin embargo, en la actualidad se ha comenzado a vincular a este virus como responsable de generar casos de IRAs graves, episodios de exacerbación del asma e incluso desenlaces fatales (Auvray et al., 2024). En este estudio se observó que, durante la época de pandemia, periodo donde estaban vigentes las medidas de bioseguridad para la contención de COVID-19, RV continuó generando casos de infección. Posteriormente, cuando se relajaron las medidas de bioseguridad, hubo un aumento en los casos y en los genotipos que circularon (**Tabla 3, Figura 12, Figura 25**). Esta mayor frecuencia de circulación de RV en comparación con otros virus como VSR durante la época de pandemia, pudo deberse al hecho de que RV es un virus no envuelto, lo cual puede aumentar su resistencia y capacidad de ser detectado en entornos durante mucho tiempo (Savolainen-Kopra et al., 2012; Winther et al., 2007). Durante el periodo 2020 – 2021, en las muestras analizadas se detectaron únicamente genotipos de las especies RV-A y RV-B, no se detectó ningún genotipo de RV-C, pese a que la literatura reporta que RV-A y RV-C son las especies circulantes que más predominan (Golke et al., 2021). Existen múltiples reportes que demuestran que RV fue el principal patógeno viral que co-circuló durante la época de pandemia con SARS-CoV-2 (Brown, 2022; Rankin et al., 2023; Regina Malveste Ito et al., 2024; Varela et al., 2022). Se ha propuesto que las infecciones por RV en humanos podrían tener un efecto mutualista, desde la perspectiva del virus, la respuesta inmune inducida por RV, permite su replicación y transmisión, sin embargo, esta misma respuesta antiviral también podría inhibir la infección por otros virus potencialmente más letales como SARS-CoV-2, lo cual podría

explicar su persistencia y alta prevalencia en un periodo donde la circulación de otros virus estuvo restringida (Dee et al., 2021). Esta hipótesis se ha sugerido a partir de una investigación donde se estudió la cinética de replicación de SARS-CoV-2 en el epitelio respiratorio en presencia y ausencia de RV. Se demostró que RV desencadena una respuesta inmune mediada por interferón que bloquea la replicación del SARS-CoV-2 (Dee et al., 2021). Este efecto, ya estudiado en otros modelos de co-circulación y coinfección de patógenos respiratorios como el caso de RV e INF-A observados durante la pandemia de 2009 por el virus de INF-A H1N1 pdm09, se cree que perturbó la pandemia de INF-A en Europa (Ånestad & Nordbø, 2011). Se demostró que la infección por RV indujo la expresión de genes estimulados por interferón y protegió contra la infección por INF-A H1N1 dando lugar a una disminución de aproximadamente 50,000 veces en el ARN viral de INF-A H1N1 pdm09 cinco después de la inoculación por RV (Wu et al., 2020).

En el periodo 2023 – 2024, de acuerdo con lo reportado en otros países, en nuestras muestras también se observó un aumento tanto en los casos, como en las especies y genotipos causantes de IRA por RV (Georgieva et al., 2023). En este periodo de tiempo, en las muestras analizadas en nuestro estudio se detectaron genotipos de las tres especies del virus y, en comparación con los cuatro genotipos detectados en 2020 – 2021, durante 2023 – 2024 se detectaron el doble de genotipos, todos diferentes a los detectados en 2020 – 2021 (**Figura 25**). De igual forma, a lo descrito previamente en otros estudios, se observó una alta incidencia de RV-A y RV-C (Adam et al., 2021; Esposito et al., 2012).

Desde hace alguno años, se conoce que RV puede causar manifestaciones graves, incluyendo bronquiolitis, bronquitis, exacerbaciones del asma, sibilancias y neumonía (Jacobs et al., 2013) y que estos virus juegan un papel importante como patógenos respiratorios en la edad temprana (Auvray et al., 2024). En este estudio se detectó a RV-A66 como patógeno asociado a

un caso de IRA con desenlace fatal en un niño de 14 años con antecedentes de asma (**Figura 26**). Previamente, se ha reportado que este genotipo en particular ha estado implicado en casos de miocarditis fulminante, donde intervenciones médicas oportunas son necesarias para preservar la vida del paciente (Han et al., 2024). En la literatura, son pocos los reportes que vinculan a RV y genotipos específicos con casos fatales, sin embargo, se ha documentado a RV-A45 implicado en casos de sepsis viral y compromiso del sistema nervioso central (Liu et al., 2022), a RV tipo 47 en un caso de muerte súbita de un lactante con infección por RV y asma (Heras & Swanson, 1983), RV-A10 en muerte súbita de un lactante de 10 meses (Auvray et al., 2024). Esta evidencia apoya que RV no solamente genera casos de resfriado común o incluso casos graves de IRA, sino que puede estar implicado en patologías que compromete el sistema nervioso y el sistema cardiovascular, generando casos fatales.

El análisis filogenético de RV permitió identificar que, así como sucedió con VSR, la diversidad de RV también se vio influenciada por la distribución temporal de las muestras (**Figura 27**). Si bien no se detectaron brotes o circulación específica de un genotipo en particular, se observó que las secuencias del periodo 2020 – 2021 fueron más similares a las secuencias reportadas en años anteriores, mientras que las secuencias de los genotipos detectados en 2023 – 2024, fueron más similares a las reportadas en este mismo periodo de tiempo.

RV es un virus de ARN que presenta una alta tasa de mutación (Domingo et al., 1994). La tasas de sustitución de la región VP4-VP2 se ha calculado en $1,19 \times 10^{-3}$ sustituciones/sitio/año (Kiyota et al., 2014). Nuestro análisis estimó que la tasa de sustitución para esta misma región fue de $3,551 \times 10^{-3}$ sustituciones/sitio/año. Esta región del genoma viral codifica para proteínas que conforman la cápside (Stobart et al., 2017). Particularmente, VP2 es una de las proteínas principales ante la cual se dirigen anticuerpos neutralizantes, mientras que VP4, que se localiza

dentro del virión, es blanco de generación de anticuerpos que presentan reacción cruzada entre diferentes genotipos de RV (Katpally et al., 2009; McLean et al., 2012). Adicionalmente, se evidenció en el análisis de las secuencias de nucleótidos, que la variación de RV estuvo dada principalmente por eventos de variaciones tipo SNPs (**Figura 28**). En las secuencias obtenidas de este estudio, se identificó una secuencia en la cual se observó una inserción de un nucleótido, lo cual desplazó el marco de lectura, generando un cambio en la identidad de los aminoácidos en la región VP4-VP2. Estos cambios a nivel de regiones codificantes para proteínas expuestas al sistema inmune e implicadas en la entrada a la célula, podría promover la evasión de la respuesta inmune, haciendo posible que diversos genotipos persistan a lo largo del tiempo y se diversifiquen de diferentes clados (Lewis-Rogers et al., 2017).

Este estudio destaca la relevancia de la vigilancia molecular de virus respiratorios para entender su evolución, la dinámica de transmisión y su impacto en la salud pública. Nuestros hallazgos constituyen el primer análisis en Colombia que compara los genotipos y clados de VSR y RV antes y después de la pandemia de COVID-19, ofreciendo evidencia sobre posibles cambios en la circulación de estos virus tras la alteración de su dinámica epidemiológica. Además, este es el primer estudio en el país que caracteriza los genotipos de RV, llenando un vacío en el conocimiento sobre su diversidad genética en la región. La información generada es crucial para fortalecer la vigilancia virológica, evaluar el impacto de la pandemia en la evolución de estos patógenos y guiar estrategias de control y prevención más efectivas en la población.

6. Conclusiones

La pandemia de COVID-19, causada por SARS-CoV-2 junto con las medidas de bioseguridad implementadas a nivel mundial, impactaron no solo en la dinámica del nuevo CoV, sino en la dinámica de VSR y RV. Durante el periodo 2020 – 2021, caracterizado por cuarentenas estrictas y el uso de elementos de protección personal, no se detectó VSR en las muestras analizadas en este estudio, sin embargo, RV continuó generando casos de IRA, detectándose en el 4,83% de las muestras. Tras la flexibilización de las medidas de bioseguridad, el levantamiento de cuarentenas estrictas y la circulación de la población en el periodo 2023 – 2024, se observó un aumento en el número de casos de IRA generados por VSR-A, VSR-B y RV, detectándose estos patógenos en el 5,60%, 4,36% y 28,03% de las muestras analizadas, respectivamente. Igualmente, en el periodo postpandemia se detectó un aumento en los casos de IRA por VSR en población infantil. Esto concuerda con reportes previos que sugieren que la falta de exposición al virus durante el periodo de pandemia hizo más susceptible a esta población ya que se redujo la exposición al virus y por ende los títulos de anticuerpos, dando lugar al fenómeno conocido como “deuda inmune”.

En la población estudiada, la mayoría de los casos fueron atendidos de manera ambulatoria. Sin embargo, el 36,26% de los casos requirieron de hospitalización, el 6,51% fueron casos fatales y el 5,86% de los casos requirieron admisión en UCI. La infección por VSR-A, VSR-B y RV mostró un patrón similar, con una alta proporción de casos ambulatorios (83,33%, 71,42% y 75,63%, respectivamente). No obstante, se observó que en los cuadros de infección por RV el 20,16% de los casos requirieron de hospitalización, el 1,68% fueron casos fatales y el mismo porcentaje requirieron de UCI. Además, se resalta que uno de los casos fatales relacionados con

RV, correspondió a un paciente masculino de 14 años con antecedentes de asma, parálisis cerebral y fenilcetonuria en el cual se detectó el genotipo RV-A66 asociado al caso.

Se determinó que el 100% de las secuencias analizadas de VSR-A se agruparon dentro del clado del genotipo ON1 y el 100% de las secuencias de VSR-B se agruparon dentro del clado del genotipo BA, específicamente, del genotipo BA11. A nivel de la dinámica evolutiva de VSR, se observó que las medidas de bioseguridad durante la época de pandemia impactaron en la dinámica población viral, posiblemente seleccionando variantes con ventaja adaptativa, que persistieron durante la pandemia y resurgieron en la etapa postpandemia.

Se encontró que las secuencias del genotipo ON1 de VSR-A y las secuencias del genotipo BA-11 poseían la duplicación característica de 72 nucleótidos y 23 aminoácidos de cepas del genotipo ON1 y la duplicación de 60 nucleótidos y 20 aminoácidos clásica de las cepas del genotipo BA. Dentro del clado ON1 de VSR-A se identificaron múltiples subclados que evidenció la continua diversificación de este linaje. El cálculo de la tasa de evolución de $2,545 \times 10^{-3}$ sustituciones/sitio/año para VSR-A y $3,409 \times 10^{-3}$ sustituciones/sitio/año para VSR-B, demuestra como este gen cambia rápidamente a lo largo del tiempo. Estos datos, junto con las mutaciones de tipo SNPs identificadas que se tradujeron en cambios de aminoácidos en el gen de la glicoproteína de fijación (G), sugiere que esta sección del genoma está bajo presión selectiva por parte del sistema inmune del hospedero y que los cambios que las mutaciones que se generan podrían favorecer el escape de la respuesta inmune y la adaptación del virus.

A diferencia de otros virus respiratorios, RV continuó circulando durante el periodo 2020 – 2021. Lo cual podría explicarse desde su resistencia en el ambiente debido a sus características estructurales, como la falta de envoltura lipídica. Además, estudios previos sugieren el papel mutualista de RV en el contexto de otras infecciones virales, inhibido la replicación de otros virus

(como se observó en la pandemia de INA-A H1N1 pdm09 y SARS-CoV-2), favoreciendo su persistencia.

En el periodo de pandemia (2020 – 2021) se detectaron genotipos de dos de las tres especies del virus: RV-A30, RV-A66, RV-A1B y RV-B-91 y durante el periodo postpandemia (2023 – 2024) se detectaron genotipos de las tres especies del virus; RV-A: A22, A77, A75, A53, A36 y A32, de RV-B: B70 y de RV-C: C11, C15, C17, C40 y C46.

El análisis filogenético mostró que las secuencias del periodo postpandemia presentaron mayor divergencia de secuencias de años anteriores a la pandemia. Las variaciones de nucleótido simple y la tasa de evolución calculada para la región VP4-VP2 en las secuencias de RV evidenciaron la variabilidad de este virus a nivel de proteínas de la cápside, implicadas en los procesos de entrada a las células y respuesta inmune.

Este estudio resalta la importancia de la vigilancia molecular de patógenos virales respiratorios para comprender su evolución, dinámica de transmisión e impacto en la salud pública. Mediante la caracterización de las variantes circulantes, se puede comprender como los virus evolucionan y el impacto que esto representa en la gravedad de la enfermedad, la evasión de la respuesta inmune y el surgimiento de nuevos linajes.

7. Limitaciones y recomendaciones

Si bien este estudio incluyó un amplio número de muestras recolectadas durante los periodos 2020 – 2021 y 2023 – 2024, no fue posible analizar muestras del año 2022. Se recomienda que estudios futuros analicen muestras de este periodo para brindar un panorama más amplio sobre la dinámica de VSR y RV en Bucaramanga y Santander. A demás, la comparación entre secuencias obtenidas durante los periodos 2023–2024 y 2020–2021 puede verse afectada por la diferencia en la cobertura geográfica de las muestras. Mientras que el muestreo de la época de postpandemia se concentró en centros médicos de Bucaramanga, las muestras de los años marcados por la pandemia de incluyeron una representación más heterogénea de municipios, lo que podría introducir sesgos en la interpretación de la evolución temporal y distribución espacial de los genotipos virales.

Otra limitación detectada correspondió a la escasez en la cantidad de muestra disponible para el análisis moleculares del periodo de pandemia de COVID-19 (2020 – 2021). Estas muestras inicialmente se habían recolectado para el diagnóstico de SARS-CoV-2, razón por la cual, en algunos casos donde se detectó RV, no fue posible secuenciar la región VP4-VP2 debido a la cantidad de la muestra. Estudios futuros deberían contemplar la recolección y almacenamiento de muestras positivas para RV que permitan analizar los genotipos circulantes para dar un panorama más preciso sobre la dinámica de RV.

En este estudio se secuenció para VSR el gen completo de la glicoproteína de fijación (G) y la región VP4-VP2 de RV para los análisis moleculares, sin embargo, estudios recientes han evidenciado que la asignación de genotipos y el estudio de las relaciones filogenéticas y la dinámica evolutiva y poblacional de ambos virus se aborda de mejor manera analizando el genoma

completo de ambos virus. Por esto, se recomienda que estudios futuros contemplen secuenciar el genoma completo de los virus para los posteriores análisis moleculares.

Referencias

- Abrego, L., Delfraro, A., Franco, D., Castillo, C., Cano, M., Castillo, M., Castillo, J., Pascale, J., & Arbiza, J. (2014). *Human respiratory syncytial virus isolate PAN3A/2010 attachment glycop - Nucleotide - NCBI*.
- Abu-Raya, B., Viñeta Paramo, M., Reicherz, F., & Lavoie, P. M. (2023). Why has the epidemiology of RSV changed during the COVID-19 pandemic? *EClinicalMedicine*, *61*.
- Adam, D. C., Chen, X., Scotch, M., MacIntyre, C. R., Dwyer, D., & Kok, J. (2021). The Molecular Epidemiology and Clinical Phylogenetics of Rhinoviruses Among Paediatric Cases in Sydney, Australia. *International Journal of Infectious Diseases*, *110*, 69–74.
- Agoti, C. N., Otieno, J. R., Gitahi, C. W., Cane, P. A., & James Nokes, D. (2014). Rapid Spread and Diversification of Respiratory Syncytial Virus Genotype ON1, Kenya - Volume 20, Number 6—June 2014 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerging Infectious Diseases*, *20(6)*, 950–959.
- Altschul, S. F., Gish, W., Miller, W., Myers, E. W., & Lipman, D. J. (1990). Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology*, *215(3)*, 403–410.
- Amparlan, H., Chanock, R. M., Chapple, P. J., Dick, E. C. J. D., Fenters, J. M., Gwaltney, D., Hamre, J. C., Holper, W. S., Jordan, E. H., Lennette, J. L., Melnick, W. J., Mogabgab, M. A., Mufson, C. A., Phillips, J. H., & Schicble, D. A. J. (1967). Rhinoviruses: a Numbering System. *Nature* *1967 213:5078*, *213(5078)*, 761–763.
- Anderson, L. J., Hierholzer, J. C., Tsou, C., Michael Hendry, R., Fernie, B. F., Stone, Y., & McIntosh, K. (1985). Antigenic Characterization of Respiratory Syncytial Virus Strains with Monoclonal Antibodies. *The Journal of Infectious Diseases*, *151(4)*, 626–633.

- Ånestad, G., & Nordbø, S. A. (2011). Virus interference. Did rhinoviruses activity hamper the progress of the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Norway? *Medical Hypotheses*, *77*(6), 1132–1134.
- Assane, D., Makhtar, C., Abdoulaye, D., Amary, F., Djibril, B., Amadou, D., Niokhor, D. J. B., Amadou, D., Cheikh, L., Ndong, D., Mbayame, N., Lamine, F., & Bouh, B. C. S. (2018). Viral and Bacterial Etiologies of Acute Respiratory Infections Among Children Under 5 Years in Senegal.
- Assiri, A. M., Alsubaie, F. S. F., Amer, S. A., Almuteri, N. A. M., Ojeil, R., Dhopte, P. R., Alsaqa'aby, M., & Alotaibi, A. F. M. (2024). The economic burden of viral severe acute respiratory infections in the Kingdom of Saudi Arabia: A nationwide cost-of-illness study. *IJID Regions*, *10*, 80–86.
- Auvray, C., Perez-Martin, S., Schuffenecker, I., Pitoiset, C., Tarris, G., Ambert-Balay, K., Martin, L., Dullier-Taillefumier, N., Bour, J. B., & Manoha, C. (2024). Sudden Infant Death Associated with Rhinovirus Infection. *Viruses*, *16*(4), 518.
- Avila, V., Calvo, E., Barbosa, J., Velandia-Romero, M. L., & Castellanos, J. E. (2018). Description of respiratory syncytial virus genotypes circulating in Colombia. *Journal of Infection in Developing Countries*, *12*(12), 1112–1118.
- Aydin Köker, S., Demirağ, B., Tahta, N., Bayram, N., Oymak, Y., Karapinar, T. H., Gözmen, S., Düzgöl, M., Erçan Bozyer, H., Vergin, C., & Devrim, I. (2019). A 3-Year Retrospective Study of the Epidemiology of Acute Respiratory Viral Infections in Pediatric Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *41*(4), e242–e246.

- Baggen, J., Thibaut, H. J., Strating, J. R. P. M., & Van Kuppeveld, F. J. M. (2018). The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it. *Nature Reviews Microbiology* 2018 16:6, 16(6), 368–381.
- Bakker, S. E., Duquerroy, S., Galloux, M., Loney, C., Conner, E., Eléouet, J. F., Rey, F. A., & Bhella, D. (2013). The respiratory syncytial virus nucleoprotein-RNA complex forms a left-handed helical nucleocapsid. *Journal of General Virology*, 94(PART8), 1734–1738.
- Bardsley, M., Morbey, R. A., Hughes, H. E., Beck, C. R., Watson, C. H., Zhao, H., Ellis, J., Smith, G. E., & Elliot, A. J. (2023a). Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*, 23(1), 56–66.
- Bardsley, M., Morbey, R. A., Hughes, H. E., Beck, C. R., Watson, C. H., Zhao, H., Ellis, J., Smith, G. E., & Elliot, A. J. (2023b). Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*, 23(1), 56–66.
- Basha, S., Surendran, N., & Pichichero, M. (2014). Immune responses in neonates. *Expert Review of Clinical Immunology*, 10(9), 1171–1184.
- Battles, M. B., & McLellan, J. S. (2019). Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nature Reviews Microbiology* 2019 17:4, 17(4), 233–245.
- Behera, A. K., Matsuse, H., Kumar, M., Kong, X., Lockey, R. F., & Mohapatra, S. S. (2001). Blocking Intercellular Adhesion Molecule-1 on Human Epithelial Cells Decreases

- Respiratory Syncytial Virus Infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 280(1), 188–195.
- Bermejo-Martin, J. F., Bernardo, D., Dominguez-Gil, M., Alonso, A., Garcia-Arevalo, M. C., Pino, M., Ortiz De Lejarazu, R., Eiros, J. M., Ardura, J., León, A. J., Garrote, J. A., Resino, S., Blanco-Quirós, A., Muñoz-Fernández, M. A., & Arranz, E. (2006). Interleukin (IL)-1 β , IL-6 and IL-8 in nasal secretions: A common role for innate immunity in viral bronchial infection in infants? *British Journal of Biomedical Science*, 63(4), 173–175.
- Bin Lu, Liu, H., Tabor, D. E., Tovchigrechko, A., Qi, Y., Ruzin, A., Esser, M. T., & Jin, H. (2019). Emergence of new antigenic epitopes in the glycoproteins of human respiratory syncytial virus collected from a US surveillance study, 2015–17. *Scientific Reports 2019 9:1*, 9(1), 1–10.
- Bitko, V., Shulyayeva, O., Mazumder, B., Musiyenko, A., Ramaswamy, M., Look, D. C., & Barik, S. (2007). Nonstructural Proteins of Respiratory Syncytial Virus Suppress Premature Apoptosis by an NF- κ B-Dependent, Interferon-Independent Mechanism and Facilitate Virus Growth. *Journal of Virology*, 81(4), 1786–1795.
- Blaas, D. (2016). Viral entry pathways: the example of common cold viruses. *Wiener Medizinische Wochenschrift 2016 166:7*, 166(7), 211–226.
- Bonilla Ovallos, M., Botero Guzmán, D., Sandoval Montañez, J., Zambrano Becerra, E., Pardo Uribe, M., & Pérez Guevara, N. (2021, March). *Migración Venezolana en Bucaramanga, Santander - Colombia*. Universidad Autonoma de Bucaramanga. <https://repository.unab.edu.co/handle/20,500,12749/13136>
- Bouckaert, R., Vaughan, T. G., Barido-Sottani, J., Duchêne, S., Fourment, M., Gavryushkina, A., Heled, J., Jones, G., Kühnert, D., De Maio, N., Matschiner, M., Mendes, F. K., Müller, N. F.,

- Ogilvie, H. A., Du Plessis, L., Poppinga, A., Rambaut, A., Rasmussen, D., Siveroni, I., ... Drummond, A. J. (2019). BEAST 2.5: An advanced software platform for Bayesian evolutionary analysis. *PLOS Computational Biology*, *15*(4), e1006650.
- Brañas, P., Muñoz-Gallego, I., Espartosa, E., Moral, N., Abellán, G., & Folgueira, L. (2023). Dynamics of respiratory viruses other than SARS-CoV-2 during the COVID-19 pandemic in Madrid, Spain. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, *17*(9), e13199.
- Brown, M. A. (2022). Rhinovirus and COVID-19 in children: a new order out of chaos? *Jornal de Pediatria*, *98*(6), 548–550.
- Bueno, S. M., González, P. A., Pacheco, R., Leiva, E. D., Cautivo, K. M., Tobar, H. E., Mora, J. E., Prado, C. E., Zúñiga, J. P., Jiménez, J., Riedel, C. A., & Kalergis, A. M. (2008). Host immunity during RSV pathogenesis. *International Immunopharmacology*, *8*(10), 1320–1329.
- Cadena-Cruz, C., Villarreal Camacho, J. L., De Ávila-Arias, M., Hurtado-Gomez, L., Rodriguez, A., & San-Juan-Vergara, H. (2023). Respiratory syncytial virus entry mechanism in host cells: A general overview. *Molecular Microbiology*, *120*(3), 341–350.
- Casanova, V., Sousa, F. H., Stevens, C., & Barlow, P. G. (2018). Antiviral Therapeutic Approaches for Human Rhinovirus Infections. *Future Virology*, *13*(7), 505–518.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021, September 8). *CDC's Role in Tracking Variants*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/cdc-role-surveillance.html>
- Chanock, R., & Finberg, L. (1957). Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA): epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *American Journal of Epidemiology*, *66*(3), 291–300.
- Charlton, C. L., Babady, E., Ginocchio, C. C., Hatchette, T. F., Jerris, R. C., Li, Y., Loeffelholz, M., McCarter, Y. S., Miller, M. B., Novak-Weekley, S., Schuetz, A. N., Tang, Y. W., Widen,

- R., & Drews, S. J. (2019). Practical guidance for clinical microbiology laboratories: Viruses causing acute respiratory tract infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(1).
- Chase, A. J., & Semler, B. L. (2012). Viral Subversion of Host Functions for Picornavirus Translation and RNA Replication. *Future Virology*, 7(2), 179–191.
- Chi, H., Hsiao, K. L., Weng, L. C., Liu, C. P., & Liu, H. F. (2019). Persistence and continuous evolution of the human respiratory syncytial virus in northern Taiwan for two decades. *Scientific Reports 2019 9:1*, 9(1), 1–9.
- Chuang, Y. C., Lin, K. P., Wang, L. A., Yeh, T. K., & Liu, P. Y. (2023). The Impact of the COVID-19 Pandemic on Respiratory Syncytial Virus Infection: A Narrative Review. *Infection and Drug Resistance*, 16, 661–675.
- Cohen, R., Ashman, M., Taha, M. K., Varon, E., Angoulvant, F., Levy, C., Rybak, A., Ouldali, N., Guiso, N., & Grimprel, E. (2021). Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infectious Diseases Now*, 51(5), 418–423.
- Coiras, M. T., Aguilar, J. C., García, M. L., Casas, I., & Pérez-Breña, P. (2004). Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *Journal of Medical Virology*, 72(3), 484–495.
- Collins, P. L., Fearn, R., & Graham, B. S. (2013a). Respiratory syncytial virus: Virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 372, 3–38.
- Collins, P. L., Fearn, R., & Graham, B. S. (2013b). Respiratory syncytial virus: Virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 372, 3–38.

- Conley, M. J., Short, J. M., Burns, A. M., Streetley, J., Hutchings, J., Bakker, S. E., Power, B. J., Jaffery, H., Haney, J., Zanetti, G., Murcia, P. R., Stewart, M., Fearn, R., Vijayakrishnan, S., & Bhella, D. (2021). Helical ordering of envelope-associated proteins and glycoproteins in respiratory syncytial virus. *The EMBO Journal*, *41*(3), e109728–e109728.
- Correa, D., Giraldo, D. M., Gallego, S., Taborda, N. A., & Hernandez, J. C. (2023). Immunity towards human respiratory syncytial virus. *Acta Virologica*, *67*, 11887.
- Currier, M. G., Lee, S., Stobart, C. C., Hotard, A. L., Villenave, R., Meng, J., Pretto, C. D., Shields, M. D., Nguyen, M. T., Todd, S. O., Chi, M. H., Hammonds, J., Krumm, S. A., Spearman, P., Plemper, R. K., Sakamoto, K., Peebles, R. S., Power, U. F., & Moore, M. L. (2016). EGFR Interacts with the Fusion Protein of Respiratory Syncytial Virus Strain 2-20 and Mediates Infection and Mucin Expression. *PLOS Pathogens*, *12*(5), e1005622.
- Curry, E., & Zhang, H. (2022). Data Integration, Manipulation and Visualization of Phylogenetic Trees. *Data Integration, Manipulation and Visualization of Phylogenetic Trees*.
- Dapat, I. C., Shobugawa, Y., Sano, Y., Saito, R., Sasaki, A., Suzuki, Y., Kumaki, A., Zaraket, H., Dapat, C., Oguma, T., Yamaguchi, M., & Suzuki, H. (2010). New genotypes within respiratory syncytial virus group B genotype BA in Niigata, Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, *48*(9), 3423–3427.
- Das, T., Bandekar, S. R., Srivastav, A. K., Srivastava, P. K., & Ghosh, M. (2023). Role of immigration and emigration on the spread of COVID-19 in a multipatch environment: a case study of India. *Scientific Reports 2023 13:1*, *13*(1), 1–16.
- Dee, K., Goldfarb, D. M., Haney, J., Amat, J. A. R., Herder, V., Stewart, M., Szemiel, A. M., Baguelin, M., & Murcia, P. R. (2021). Human Rhinovirus Infection Blocks Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication Within the Respiratory Epithelium:

Implications for COVID-19 Epidemiology. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(1), 31–38.

Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (2023a). *DANE - ¿Cuántos somos?*
<https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-nacional-de-poblacion-y-vivenda-2018/cuantos-somos>

Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (2023b). *Nacimientos y defunciones*.
<https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones>

Didelot, X., Siveroni, I., & Volz, E. M. (2021). Additive Uncorrelated Relaxed Clock Models for the Dating of Genomic Epidemiology Phylogenies. *Molecular Biology and Evolution*, 38(1), 307–317.

Dolores, A., Stephanie, G., Mercedes S, N. J., Érica, G., Mistchenko, A. S., & Mariana, V. (2022). RSV reemergence in Argentina since the SARS-CoV-2 pandemic. *Journal of Clinical Virology*, 149, 105126.

Domachowske, J. B., & Rosenberg, H. F. (1999). Respiratory syncytial virus infection: Immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(2), 298–309.

Domingo, E., & Holland, J. J. (1997). RNA virus mutations and fitness for survival. *Annual Review of Microbiology*, 51(Volume 51, 1997), 151–178.

Domingo, E., Holland, J., & Morse, S. (1994). *The evolutionary biology of viruses*. Raven Press.

Dou, Y., Zhao, Y., Zhang, Z. yong, Mao, H. wei, Tu, W. wei, & Zhao, X. dong. (2013). Respiratory Syncytial Virus Infection Induces Higher Toll-Like Receptor-3 Expression and TNF- α Production Than Human Metapneumovirus Infection. *PLOS ONE*, 8(9), e73488.

- Douglas, J., Zhang, R., & Bouckaert, R. (2021). Adaptive dating and fast proposals: Revisiting the phylogenetic relaxed clock model. *PLOS Computational Biology*, *17*(2), e1008322.
- Drummond, A. J., & Bouckaert, R. R. (2015). Bayesian Evolutionary Analysis with BEAST. *Bayesian Evolutionary Analysis with BEAST*, 1–249.
- Drysdale, S. B., Mejias, A., & Ramilo, O. (2017). Rhinovirus – not just the common cold. *Journal of Infection*, *74*, S41–S46.
- Duvvuri, V. R., Granados, A., Rosenfeld, P., Bahl, J., Eshaghi, A., & Gubbay, J. B. (2015). Genetic diversity and evolutionary insights of respiratory syncytial virus A ON1 genotype: global and local transmission dynamics. *Scientific Reports 2015 5:1*, *5*(1), 1–12.
- Efron, B., Halloran, E., & Holmes, S. (1996). Bootstrap confidence levels for phylogenetic trees. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(23), 13429–13434.
- Eiland, L. S. (2009). Respiratory Syncytial Virus: Diagnosis, Treatment and Prevention. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, *14*(2), 75–85.
- Eshaghi, A. R., Duvvuri, V. R., Lai, R., Nadarajah, J. T., Li, A., Patel, S. N., Low, D. E., & Gubbay, J. B. (2012). Genetic Variability of Human Respiratory Syncytial Virus A Strains Circulating in Ontario: A Novel Genotype with a 72 Nucleotide G Gene Duplication. *PLOS ONE*, *7*(3), e32807.
- Esneau, C., Bartlett, N., & Bochkov, Y. A. (2019). Rhinovirus structure, replication, and classification. *Rhinovirus Infections: Rethinking the Impact on Human Health and Disease*, 1–23.
- Esposito, S., Daleno, C., Tagliabue, C., Scala, A., Tenconi, R., Borzani, I., Fossali, E., Pelucchi, C., Piralla, A., & Principi, N. (2012). Impact of rhinoviruses on pediatric community-acquired

- pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 31(7), 1637–1645.
- FDA. (n.d.). *Respiratory Syncytial Virus (RSV) | FDA*. Retrieved December 26, 2024, from <https://www.fda.gov/consumers/covid-19-flu-and-rsv/respiratory-syncytial-virus-rsv>
- Feldman, S. A., Audet, S., & Beeler, J. A. (2000). The Fusion Glycoprotein of Human Respiratory Syncytial Virus Facilitates Virus Attachment and Infectivity via an Interaction with Cellular Heparan Sulfate. *Journal of Virology*, 74(14), 6442–6447.
- Felsenstein, J. (1985). CONFIDENCE LIMITS ON PHYLOGENIES: AN APPROACH USING THE BOOTSTRAP. *Evolution*, 39(4), 783–791.
- Fourgeaud, J., Toubiana, J., Chappuy, H., Delacourt, C., Moulin, F., Parize, P., Scemla, A., Abid, H., Leruez-Ville, M., & Frange, P. (2021). Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 40(11), 2389–2395.
- Fry, A. M., Lu, X., Olsen, S. J., Chittaganpitch, M., Sawatwong, P., Chantra, S., Baggett, H. C., & Erdman, D. (2011). Human Rhinovirus Infections in Rural Thailand: Epidemiological Evidence for Rhinovirus as Both Pathogen and Bystander. *PLOS ONE*, 6(3), e17780.
- Fuchs, R., & Blaas, D. (2012). Productive Entry Pathways of Human Rhinoviruses. *Advances in Virology*, 2012(1), 826301.
- Fusaro, A., Pu, J., Zhou, Y., Lu, L., Tassoni, L., Lan, Y., Lam, T. T. Y., Song, Z., Bahl, J., Chen, J., Gao, G. F., Monne, I., Liu, J., Abolnik, C., Brown, I., Davis, C. T., Du, X., Jia, S., Karlsson, E. A., ... Zeng, J. (2024). Proposal for a Global Classification and Nomenclature System for A/H9 Influenza Viruses - Volume 30, Number 8—August 2024 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerging Infectious Diseases*, 30(8), e1–e13.

- Gan, S. W., Tan, E., Lin, X., Yu, D., Wang, J., Tan, G. M. Y., Vararattanavech, A., Yeo, C. Y., Soon, C. H., Soong, T. W., Pervushin, K., & Torres, J. (2012). The Small Hydrophobic Protein of the Human Respiratory Syncytial Virus Forms Pentameric Ion Channels. *Journal of Biological Chemistry*, 287(29), 24671–24689
- Ganjian, H., Rajput, C., Elzoheiry, M., & Sajjan, U. (2020). Rhinovirus and Innate Immune Function of Airway Epithelium. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 543942.
- Gao, Y., Cao, D., Pawnikar, S., John, K. P., Ahn, H. M., Hill, S., Ha, J. M., Parikh, P., Ogilvie, C., Swain, A., Yang, A., Bell, A., Salazar, A., Miao, Y., & Liang, B. (2020). Structure of the Human Respiratory Syncytial Virus M2-1 Protein in Complex with a Short Positive-Sense Gene-End RNA. *Structure*, 28(9), 979-990.e4.
- García Corzo, J. R., Niederbacher Velasquez, J., González Rugéles, C. I., Rodríguez Villamizar, L. A., Machuca Pérez, M., Torres Prieto, A., Ortiz Rodríguez, G. C., & Romero Salazar, M. (2016). Etiología viral de infección respiratoria aguda en niños menores de 5 años en las provincias Comunera y García Rovira de Santander. *Revista de La Universidad Industrial de Santander. Salud*, 48(2), 240–245.
- García, J., García-Barreno, B., Martínez, I., & Melero, J. A. (1993). Cytoplasmic Inclusions of Respiratory Syncytial Virus-Infected Cells: Formation of Inclusion Bodies in Transfected Cells That Coexpress the Nucleoprotein, the Phosphoprotein, and the 22K Protein. *Virology*, 195(1), 243–247.
- Gatt, D., Martin, I., AlFouzan, R., & Moraes, T. J. (2023). Prevention and Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Pathogens 2023, Vol. 12, Page 154, 12(2)*, 154.

- Georgieva, I., Stoyanova, A., Angelova, S., Korsun, N., Stoitsova, S., & Nikolaeva-Glomb, L. (2023). Rhinovirus Genotypes Circulating in Bulgaria, 2018–2021. *Viruses*, *15*(7), 1608.
- Gern, J. E., Dick, E. C., Lee, W. M., Murray, S., Meyer, K., Handzel, Z. T., & Busse, W. W. (1996). Rhinovirus enters but does not replicate inside monocytes and airway macrophages. *The Journal of Immunology*, *156*(2), 621–627.
- Ghinai, I., McPherson, T. D., Hunter, J. C., Kirking, H. L., Christiansen, D., Joshi, K., Rubin, R., Morales-Estrada, S., Black, S. R., Pacilli, M., Fricchione, M. J., Chugh, R. K., Walblay, K. A., Ahmed, N. S., Stoecker, W. C., Hasan, N. F., Burdsall, D. P., Reese, H. E., Wallace, M., ... Layden, J. E. (2020). First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *The Lancet*, *395*(10230), 1137–1144.
- Gimenez, H. B., Hardman, N., Keir, H. M., & Cash, P. (1986). Antigenic variation between human respiratory syncytial virus isolates. *Journal of General Virology*, *67*(5), 863–870.
- Gobierno Nacional de Colombia. (2020). *Decreto 457 de 2020 - Por el cual se imparten instrucciones en virtud de la emergencia sanitaria generada por la pandemia del Coronavirus COVID-19 y el mantenimiento del orden público.*
- Golke, P., Hönemann, M., Bergs, S., & Liebert, U. G. (2021). Human Rhinoviruses in Adult Patients in a Tertiary Care Hospital in Germany: Molecular Epidemiology and Clinical Significance. *Viruses 2021, Vol. 13, Page 2027*, *13*(10), 2027.
- Gomez-Perosanz, M., Sanchez-Trincado, J. L., Fernandez-Arquero, M., Sidney, J., Sette, A., Lafuente, E. M., & Reche, P. A. (2021). Human rhinovirus-specific CD8 T cell responses target conserved and unusual epitopes. *The FASEB Journal*, *35*(1), e21208.

- Gorbalenya, A. E., & Lauber, C. (2017). Phylogeny of Viruses. *Reference Module in Biomedical Sciences*.
- Goubau, D., Schlee, M., Deddouche, S., Pruijssers, A. J., Zillinger, T., Goldeck, M., Schuberth, C., Van Der Veen, A. G., Fujimura, T., Rehwinkel, J., Iskarpatyoti, J. A., Barchet, W., Ludwig, J., Dermody, T. S., Hartmann, G., & Reis E Sousa, C. (2014). Antiviral immunity via RIG-I-mediated recognition of RNA bearing 5'-diphosphates. *Nature* 2014 514:7522, 514(7522), 372–375.
- Green, G., Johnson, S. M., Costello, H., Brakel, K., Harder, O., Oomens, A. G., Peeples, M. E., Moulton, H. M., & Niewiesk, S. (2021). CX3CR1 Is a Receptor for Human Respiratory Syncytial Virus in Cotton Rats. *Journal of Virology*, 95(16).
- Griffiths, C. D., Bilawchuk, L. M., McDonough, J. E., Jamieson, K. C., Elawar, F., Cen, Y., Duan, W., Lin, C., Song, H., Casanova, J. L., Ogg, S., Jensen, L. D., Thienpont, B., Kumar, A., Hobman, T. C., Proud, D., Moraes, T. J., & Marchant, D. J. (2020). IGF1R is an entry receptor for respiratory syncytial virus. *Nature* 2020 583:7817, 583(7817), 615–619.
- Griffiths, C., Drews, S. J., & Marchant, D. J. (2017). Respiratory syncytial virus: Infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(1), 277–319.
- Grimaldi, A., Panariello, F., Annunziata, P., Giuliano, T., Daniele, M., Pierri, B., Colantuono, C., Salvi, M., Bouché, V., Manfredi, A., Cuomo, M. C., Di Concilio, D., Tiberio, C., Fiorenza, M., Portella, G., Cimmino, I., Sorrentino, A., Fusco, G., Granata, M. R., ... Cacchiarelli, D. (2022). Improved SARS-CoV-2 sequencing surveillance allows the identification of new variants and signatures in infected patients. *Genome Medicine*, 14(1), 1–15.

- Grosfeld, H., Hill, M. G., & Collins, P. L. (1995). RNA replication by respiratory syncytial virus (RSV) is directed by the N, P, and L proteins; transcription also occurs under these conditions but requires RSV superinfection for efficient synthesis of full-length mRNA. *Journal of Virology*, *69*(9), 5677–5686.
- Guillien, A., Niespodziana, K., Mauclin, M., Boudier, A., Varraso, R., Leynaert, B., Dumas, O., Le Moual, N., Schleder, T., Bajic, M., Borochova, K., Errhalt, P., Vernet, R., Nadif, R., Bousquet, J., Bouzigon, E., Valenta, R., & Siroux, V. (2024). Determinants of immunoglobulin G responses to respiratory syncytial virus and rhinovirus in children and adults. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1355214.
- Guindon, S., Dufayard, J. F., Lefort, V., Anisimova, M., Hordijk, W., & Gascuel, O. (2010). New Algorithms and Methods to Estimate Maximum-Likelihood Phylogenies: Assessing the Performance of PhyML 3.0. *Systematic Biology*, *59*(3), 307–321.
- Haeberle, H. A., Takizawa, R., Casola, A., Brasier, A. R., Dieterich, H. J., Van Rooijen, N., Gatalica, Z., & Garofalo, R. P. (2002). Respiratory Syncytial Virus–Induced Activation of Nuclear Factor- κ B in the Lung Involves Alveolar Macrophages and Toll-Like Receptor 4–Dependent Pathways. *The Journal of Infectious Diseases*, *186*(9), 1199–1206.
- Hall, T. A. (1999). BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symposium Series*, *41*(41), 95–98.
- Han, S., Liu, J., Feng, Z., Mao, Y., Gao, H., Xie, Z., Qian, S., & Xu, L. (2024). Fulminant myocarditis associated with human rhinovirus A66 infection: a case report. *Frontiers in Pediatrics*, *12*, 1480724.

- Hao, Y. J., Wang, Y. L., Wang, M. Y., Zhou, L., Shi, J. Y., Cao, J. M., & Wang, D. P. (2022). The origins of COVID-19 pandemic: A brief overview. *Transboundary and Emerging Diseases*, *69*(6), 3181–3197.
- Hawkes, M. T., Lee, B. E., Kanji, J. N., Zelyas, N., Wong, K., Barton, M., Mukhi, S., & Robinson, J. L. (2021). Seasonality of Respiratory Viruses at Northern Latitudes. *JAMA Network Open*, *4*(9), e2124650–e2124650.
- Heras, J. Las, & Swanson, V. L. (1983). Sudden Death of an Infant with Rhinovirus Infection Complicating Bronchial Asthma: Case Report. *Pediatric Pathology*, *1*(3), 319–323.
- Hofer, F., Gruenberger, M., Kowalski, H., Machat, H., Huettinger, M., Kuechler, E., & Blaas, D. (1994). Members of the low density lipoprotein receptor family mediate cell entry of a minor-group common cold virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *91*(5), 1839–1842.
- Horvath, C. M., Stark, G. R., Kerr, I. M., & Jr., J. E. D. (1996). Interactions between STAT and Non-STAT Proteins in the Interferon-Stimulated Gene Factor 3 Transcription Complex. *Molecular and Cellular Biology*, *16*(12), 6957–6964.
- Hotard, A. L., Laikhter, E., Brooks, K., Hartert, T. V., & Moore, M. L. (2015). Functional Analysis of the 60-Nucleotide Duplication in the Respiratory Syncytial Virus Buenos Aires Strain Attachment Glycoprotein. *Journal of Virology*, *89*(16), 8258–8266.
- Hsu, A. C. Y., Starkey, M. R., Hanish, I., Parsons, K., Haw, T. J., Howland, L. J., Barr, I., Mahony, J. B., Foster, P. S., Knight, D. A., Wark, P. A., & Hansbro, P. M. (2015). Targeting PI3K-p110 α suppresses influenza virus infection in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *191*(9), 1012–1023.

- Hunt, D. W. C., Huppertz, H. I., Jiang, H. J., & Petty, R. E. (1994). Studies of Human Cord Blood Dendritic Cells: Evidence for Functional Immaturity. *Blood*, *84*(12), 4333–4343.
- Hussell, T., & Openshaw, P. J. M. (1998). Intracellular IFN- γ expression in natural killer cells precedes lung CD8+ T cell recruitment during respiratory syncytial virus infection. *Journal of General Virology*, *79*(11), 2593–2601.
- ICTV. (2024). *Current ICTV Taxonomy Release / ICTV*. <https://ictv.global/taxonomy>
- Instituto Nacional de Salud. (2022). *Boletín Epidemiológico Semanal Semana epidemiológica 43 23 a 29 de octubre de 2022*. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2022_Bolet%C3%ADn_epidemiologico_semana_43.pdf
- Instituto Nacional de Salud. (2023a). *Boletín Epidemiológico*. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2023_Bolet%C3%ADn_epidemiologico_semana_35.pdf
- Instituto Nacional de Salud. (2023b). *Boletín epidemiológico - Semana epidemiológica 39 24 al 30 de septiembre de 2023*.
- Instituto Nacional de Salud. (2024). *Boletín epidemiológico - Semana 39 de 2024*. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2024_Boletin_epidemiologico_semana_39.pdf
- Iwane, M. K., Prill, M. M., Lu, X., Miller, E. K., Edwards, K. M., Hall, C. B., Griffin, M. R., Staat, M. A., Anderson, L. J., Williams, J. V., Weinberg, G. A., Ali, A., Szilagyi, P. G., Zhu, Y., & Erdman, D. D. (2011). Human Rhinovirus Species Associated With Hospitalizations for Acute Respiratory Illness in Young US Children. *The Journal of Infectious Diseases*, *204*(11), 1702–1710.
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology* *2015 16:4*, *16*(4), 343–353.

- Jacobs, S. E., Lamson, D. M., Kirsten, S., & Walsh, T. J. (2013). Human rhinoviruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(1), 135–162.
- Janssen, R., Pennings, J., Hodemaekers, H., Buisman, A., van Oosten, M., de Rond, L., Öztürk, K., Dormans, J., Kimman, T., & Hoebee, B. (2007). Host Transcription Profiles upon Primary Respiratory Syncytial Virus Infection. *Journal of Virology*, 81(11), 5958–5967.
- Jeffree, C. E., Rixon, H. W. M. L., Brown, G., Aitken, J., & Sugrue, R. J. (2003). Distribution of the attachment (G) glycoprotein and GM1 within the envelope of mature respiratory syncytial virus filaments revealed using field emission scanning electron microscopy. *Virology*, 306(2), 254–267.
- Jenkins, G. M., Rambaut, A., Pybus, O. G., & Holmes, E. C. (2002). Rates of molecular evolution in RNA viruses: A quantitative phylogenetic analysis. *Journal of Molecular Evolution*, 54(2), 156–165.
- Jessie, B., & Dobrovolsky, H. M. (2021). The role of syncytia during viral infections. *Journal of Theoretical Biology*, 525.
- Johns Hopkins University. (2023). *COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center*. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Johnson, J. E., Gonzales, R. A., Olson, S. J., Wright, P. F., & Graham, B. S. (2007). The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Modern Pathology*, 20(1), 108–119.
- Johnston, S. L., Papi, A., Monick, M. M., & Hunninghake, G. W. (1997). Rhinoviruses Induce Interleukin-8 mRNA and Protein Production in Human Monocytes. *The Journal of Infectious Diseases*, 175(2), 323–329.

- Kalyaanamoorthy, S., Minh, B. Q., Wong, T. K. F., Von Haeseler, A., & Jermin, L. S. (2017). ModelFinder: fast model selection for accurate phylogenetic estimates. *Nature Methods* 2017 14:6, 14(6), 587–589.
- Kapikian, A. Z., Conant, R. M., Hamparian, V. V., Chanock, R. M., Dick, E. C., Gwaltney, J. M., Hamre, D., Jordan, W. S., Kenny, G. E., Lennette, E. H., Melnick, J. L., Mogabgab, W. J., Phillips, C. A., Schieble, J. H., Stott, E. J., & Tyrrell, D. A. J. (1971). A collaborative report: Rhinoviruses—Extension of the numbering system. *Virology*, 43(2), 524–526.
- Karron, R. A., Buchholz, U. J., & Collins, P. L. (2013). Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 372, 259–284.
- Kasuya, F., Mori, K., Harada, S., Kumagai, R., Suzuki, A., Amano, A., Kosugi, T., Hasegawa, M., Nagashima, M., Suzuki, J., & Sadamasu, K. (2023). Molecular and Epidemiological Analysis of Respiratory Syncytial Virus Detected in Tokyo, Japan in 2021 Season. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 76(1), 87–90.
- Katoh, K., & Standley, D. M. (2013). MAFFT Multiple Sequence Alignment Software Version 7: Improvements in Performance and Usability. *Molecular Biology and Evolution*, 30(4), 772–780.
- Katpally, U., Fu, T.-M., Freed, D. C., Casimiro, D. R., & Smith, T. J. (2009). Antibodies to the Buried N Terminus of Rhinovirus VP4 Exhibit Cross-Serotypic Neutralization. *Journal of Virology*, 83(14), 7040–7048.
- Kaye, M., Chibo, D., & Birch, C. (2009). Comparison of Bayesian and Maximum-Likelihood Phylogenetic Approaches in Two Legal Cases Involving Accusations of Transmission of HIV. <https://Home.Liebertpub.Com/Aid>, 25(8), 741–748.

- Kelly, J. T., & Busse, W. W. (2008). Host immune responses to rhinovirus: Mechanisms in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *122*(4), 671–682.
- Kenmoe, S., Kengne-Nde, C., Ebogo-Belobo, J. T., Mbagha, D. S., Modiyinji, A. F., & Njouom, R. (2020). Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era. *PLOS ONE*, *15*(11), e0242302.
- Khan, M. Z. I., Nazli, A., Al-furas, H., Asad, M. I., Ajmal, I., Khan, D., Shah, J., Farooq, M. A., & Jiang, W. (2022). An overview of viral mutagenesis and the impact on pathogenesis of SARS-CoV-2 variants. *Frontiers in Immunology*, *13*, 1034444.
- Kim, H. N., Hwang, J., Yoon, S. Y., Lim, C. S., Cho, Y., Lee, C. K., & Nam, M. H. (2023). Molecular characterization of human respiratory syncytial virus in Seoul, South Korea, during 10 consecutive years, 2010–2019. *PLOS ONE*, *18*(4), e0283873.
- King, K. M., & Van Doorslaer, K. (2018). Building (Viral) Phylogenetic Trees Using a Maximum Likelihood Approach. *Current Protocols in Microbiology*, *51*(1), e63.
- Kiyota, N., Kobayashi, M., Tsukagoshi, H., Ryo, A., Harada, S., Kusaka, T., Obuchi, M., Shimojo, N., Noda, M., & Kimura, H. (2014). Genetic analysis of human rhinovirus species A to C detected in patients with acute respiratory infection in Kumamoto prefecture, Japan 2011–2012. *Infection, Genetics and Evolution*, *21*, 90–102.
- Kühnert, D., Wu, C. H., & Drummond, A. J. (2011). Phylogenetic and epidemic modeling of rapidly evolving infectious diseases. *Infection, Genetics and Evolution*, *11*(8), 1825–1841.
- Kuroda, M., Niwa, S., Sekizuka, T., Tsukagoshi, H., Yokoyama, M., Ryo, A., Sato, H., Kiyota, N., Noda, M., Kozawa, K., Shirabe, K., Kusaka, T., Shimojo, N., Hasegawa, S., Sugai, K., Obuchi, M., Tashiro, M., Oishi, K., Ishii, H., & Kimura, H. (2015). Molecular evolution of

- the VP1, VP2 and VP3 genes in human rhinovirus species C. *Scientific Reports* 2015 5:1, 5(1), 1–10.
- Kurskaya, O., Ryabichenko, T., Leonova, N., Shi, W., Bi, H., Sharshov, K., Kazachkova, E., Sobolev, I., Prokopyeva, E., Kartseva, T., Alekseev, A., & Shestopalov, A. (2018). Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013 – 2017). *PLOS ONE*, 13(9), e0200117.
- Kurt-Jones, E. A., Popova, L., Kwinn, L., Haynes, L. M., Jones, L. P., Tripp, R. A., Walsh, E. E., Freeman, M. W., Golenbock, D. T., Anderson, L. J., & Finberg, R. W. (2000). Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nature Immunology* 2000 1:5, 1(5), 398–401.
- Kuypers, J., Wright, N., & Morrow, R. (2004). Evaluation of quantitative and type-specific real-time RT-PCR assays for detection of respiratory syncytial virus in respiratory specimens from children. *Journal of Clinical Virology*, 31(2), 123.
- Lai, A., Bergna, A., Fabiano, V., Ventura, C. della, Fumagalli, G., Mari, A., Loiodice, M., Zuccotti, G. V., & Zehender, G. (2023). Epidemiology and molecular analyses of respiratory syncytial virus in the 2021–2022 season in northern Italy. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1327239.
- Lambert, L., Sagfors, A. M., Openshaw, P. J. M., & Culley, F. J. (2014). Immunity to RSV in early-life. *Frontiers in Immunology*, 5(SEP), 112039.
- Larsson, A. (2014). AliView: a fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets. *Bioinformatics*, 30(22), 3276–3278.
- Laza-Stanca, V., Stanciu, L. A., Message, S. D., Edwards, M. R., Gern, J. E., & Johnston, S. L. (2006). Rhinovirus Replication in Human Macrophages Induces NF- κ B-Dependent Tumor Necrosis Factor Alpha Production. *Journal of Virology*, 80(16), 8248–8258.

- Lee, C. Y., Wu, T. H., Fang, Y. P., Chang, J. C., Wang, H. C., Lin, S. J., Mai, C. H., Chang, Y. C., & Chou, T. Y. (2022). Delayed respiratory syncytial virus outbreak in 2020 in Taiwan was correlated with two novel RSV-A genotype ON1 variants. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, *16*(3), 511–520.
- Lewis-Rogers, N., Seger, J., & Adler, F. R. (2017). Human Rhinovirus Diversity and Evolution: How Strange the Change from Major to Minor. *Journal of Virology*, *91*(7).
- Li, Y., Reeves, R. M., Wang, X., Bassat, Q., Brooks, W. A., Cohen, C., Moore, D. P., Nunes, M., Rath, B., Campbell, H., Nair, H., Acacio, S., Alonso, W. J., Antonio, M., Ayora Talavera, G., Badarch, D., Baillie, V. L., Barrera-Badillo, G., Bigogo, G., ... Zar, H. J. (2019). Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*, *7*(8), e1031–e1045.
- Li, Y., Wang, X., Blau, D. M., Caballero, M. T., Feikin, D. R., Gill, C. J., Madhi, S. A., Omer, S. B., Simões, E. A. F., Campbell, H., Pariente, A. B., Bardach, D., Bassat, Q., Casalegno, J. S., Chakhunashvili, G., Crawford, N., Danilenko, D., Do, L. A. H., Echavarria, M., ... Nair, H. (2022). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, *399*(10340), 2047–2064.
- Liu, J., Zhao, H., Feng, Z., Liu, Y., Feng, Q., Qian, S., Xu, L., Gao, H., & Xie, Z. (2022). A severe case of human rhinovirus A45 with central nervous system involvement and viral sepsis. *Virology Journal*, *19*(1), 1–10.

- Londono-Avendano, M. A., Peláez-Moreno, M., López Medina, E., Moreno Turriago, M. S., & Parra Patiño, B. (2021). Transmission of Respiratory Syncytial Virus genotypes in Cali, Colombia. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 15(4), 521–528.
- Louie, J. K., Roy-Burman, A., Guardia-Labar, L., Boston, E. J., Kiang, D., Padilla, T., Yagi, S., Messenger, S., Petru, A. M., Glaser, C. A., & Schnurr, D. P. (2009). Rhinovirus Associated with Severe Lower Respiratory Tract Infections in Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 28(4), 337–339.
- Lu, B., Ma, C.-H., Brazas, R., & Jin, H. (2002). The Major Phosphorylation Sites of the Respiratory Syncytial Virus Phosphoprotein Are Dispensable for Virus Replication In Vitro. *Journal of Virology*, 76(21), 10776–10784.
- Ludwig, W., Oliver Glöckner, F., & Yilmaz, P. (2011). The Use of rRNA Gene Sequence Data in the Classification and Identification of Prokaryotes. *Methods in Microbiology*, 38, 349–384.
- Luka, M. M., Kamau, E., Adema, I., Munywoki, P. K., Otieno, G. P., Gicheru, E., Gichuki, A., Kibinge, N., Agoti, C. N., & James Nokes, D. (2020). Molecular Epidemiology of Human Rhinovirus From 1-Year Surveillance Within a School Setting in Rural Coastal Kenya. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(10).
- Malhotra, B., Swamy, M. A., Reddy, P. V. J., Kumar, N., & Tiwari, J. K. (2016). Evaluation of custom multiplex real - Time RT - PCR in comparison to fast - Track diagnostics respiratory 21 pathogens kit for detection of multiple respiratory viruses. *Virology Journal*, 13(1), 1–7.
- Martinelli, M., Frati, E. R., Zappa, A., Ebranati, E., Bianchi, S., Pariani, E., Amendola, A., Zehender, G., & Tanzi, E. (2014). Phylogeny and population dynamics of respiratory syncytial virus (Rsv) A and B. *Virus Research*, 189, 293–302.

- Martínez, I., Lombardía, L., García-Barreno, B., Domínguez, O., & Melero, J. A. (2007). Distinct gene subsets are induced at different time points after human respiratory syncytial virus infection of A549 cells. *Journal of General Virology*, 88(2), 570–581.
- Mau, B., & Newton, M. A. (1997). Phylogenetic Inference for Binary Data on Dendograms Using Markov Chain Monte Carlo. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 6(1), 122–131.
- Mayo Clinic. (2023). *virus respiratorio sincitial (VSR) - Diagnosis & treatment*. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/respiratory-syncytial-virus/diagnosis-treatment/drc-20353104>
- McIntyre, C. L., Knowles, N. J., & Simmonds, P. (2013). Proposals for the classification of human rhinovirus species A, B and C into genotypically assigned types. *Journal of General Virology*, 94(PART8), 1791–1806.
- McLean, G. R., Walton, R. P., Shetty, S., Paktiawal, N., Kebabze, T., Gogsadze, L., Niespodziana, K., Valenta, R., Bartlett, N. W., & Johnston, S. L. (2012). Rhinovirus infections and immunisation induce cross-serotype reactive antibodies to VP1. *Antiviral Research*, 95(3), 193–201.
- McLellan, J. S., Ray, W. C., & Peeples, M. E. (2013). Structure and function of respiratory syncytial virus surface glycoproteins. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 372, 83–104.
- Message, S. D., & Johnston, S. L. (2001). The immunology of virus infection in asthma. *European Respiratory Journal*, 18(6), 1013–1025.
- Midulla, F., Di Mattia, G., Nenna, R., Scagnolari, C., Viscido, A., Oliveto, G., Petrarca, L., Frassanito, A., Arima, S., Antonelli, G., & Pierangeli, A. (2020). Novel Variants of

- Respiratory Syncytial Virus A ON1 Associated With Increased Clinical Severity of Bronchiolitis. *The Journal of Infectious Diseases*, 222(1), 102–110.
- Minh, B. Q., Nguyen, M. A. T., & Von Haeseler, A. (2013). Ultrafast Approximation for Phylogenetic Bootstrap. *Molecular Biology and Evolution*, 30(5), 1188–1195.
- Minh, B. Q., Schmidt, H. A., Chernomor, O., Schrempf, D., Woodhams, M. D., Von Haeseler, A., Lanfear, R., & Teeling, E. (2020). IQ-TREE 2: New Models and Efficient Methods for Phylogenetic Inference in the Genomic Era. *Molecular Biology and Evolution*, 37(5), 1530–1534.
- Mold, J. E., Venkatasubrahmanyam, S., Burt, T. D., Michaëlsson, J., Rivera, J. M., Galkina, S. A., Weinberg, K., Stoddart, C. A., & McCune, J. M. (2010). Fetal and adult hematopoietic stem cells give rise to distinct T cell lineages in humans. *Science*, 330(6011), 1695–1699.
- Morris, J. A., Blount, R. E., & Savage, R. E. (1956). Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. 92(3), 544–549.
- Mufson, M. A., Orvell, C., Rafnar, B., & Norrby, E. (1985). Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus. *Journal of General Virology*, 66(10), 2111–2124.
- Munir, S., Hillyer, P., le Nouën, C., Buchholz, U. J., Rabin, R. L., Collins, P. L., & Bukreyev, A. (2011). Respiratory Syncytial Virus Interferon Antagonist NS1 Protein Suppresses and Skews the Human T Lymphocyte Response. *PLOS Pathogens*, 7(4), e1001336.
- Munir, S., Le Nouen, C., Luongo, C., Buchholz, U. J., Collins, P. L., & Bukreyev, A. (2008). Nonstructural Proteins 1 and 2 of Respiratory Syncytial Virus Suppress Maturation of Human Dendritic Cells. *Journal of Virology*, 82(17), 8780–8796.

- Muñoz-Escalante, J. C., Comas-García, A., Bernal-Silva, S., & Noyola, D. E. (2021). Respiratory syncytial virus B sequence analysis reveals a novel early genotype. *Scientific Reports 2021 11:1, 11(1)*, 1–11.
- Muñoz-Escalante, J. C., Comas-García, A., Bernal-Silva, S., Robles-Espinoza, C. D., Gómez-Leal, G., & Noyola, D. E. (2019). Respiratory syncytial virus A genotype classification based on systematic intergenotypic and intragenotypic sequence analysis. *Scientific Reports 2019 9:1, 9(1)*, 1–12.
- Nair, H., Nokes, D. J., Gessner, B. D., Dherani, M., Madhi, S. A., Singleton, R. J., O'Brien, K. L., Roca, A., Wright, P. F., Bruce, N., Chandran, A., Theodoratou, E., Sutanto, A., Sedyaningsih, E. R., Ngama, M., Munywoki, P. K., Kartasasmita, C., Simões, E. A., Rudan, I., ... Campbell, H. (2010). Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet, 375(9725)*, 1545–1555.
- Nascimento, F. F., Reis, M. Dos, & Yang, Z. (2017). A biologist's guide to Bayesian phylogenetic analysis. *Nature Ecology & Evolution 2017 1:10, 1(10)*, 1446–1454.
- Ng, K. T., Chook, J. B., Oong, X. Y., Chan, Y. F., Chan, K. G., Hanafi, N. S., Pang, Y. K., Kamarulzaman, A., & Tee, K. K. (2016). Performance of a Taqman Assay for Improved Detection and Quantification of Human Rhinovirus Viral Load. *Scientific Reports 2016 6:1, 6(1)*, 1–9.
- Noton, S. L., & Fearn, R. (2015). Initiation and regulation of paramyxovirus transcription and replication. *Virology, 479–480*, 545–554.

- Odemuyiwa, S. O., Ghahary, A., Li, Y., Puttagunta, L., Lee, J. E., Musat-Marcu, S., Ghahary, A., & Moqbel, R. (2004). Cutting Edge: Human Eosinophils Regulate T Cell Subset Selection through Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *The Journal of Immunology*, *173*(10), 5909–5913.
- Ohnishi, T., Kang, Y., Kawano, Y., Kunikata, T., & Ichihashi, K. (2023). An atypical surge in RSV infections among children in Saitama, Japan in 2021. *IJID Regions*, *7*, 124–126.
- Okonechnikov, K., Golosova, O., Fursov, M., Varlamov, A., Vaskin, Y., Efremov, I., German Grehov, O. G., Kandrov, D., Rasputin, K., Syabro, M., & Tleukenov, T. (2012). Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics*, *28*(8), 1166–1167.
- Oomens, A. G. P., Bevis, K. P., & Wertz, G. W. (2006). The Cytoplasmic Tail of the Human Respiratory Syncytial Virus F Protein Plays Critical Roles in Cellular Localization of the F Protein and Infectious Progeny Production. *Journal of Virology*, *80*(21), 10465–10477.
- Openshaw, P. J. M., & Tregoning, J. S. (2005). Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clinical Microbiology Reviews*, *18*(3), 541–555.
- OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Causas principales de mortalidad, y discapacida*. <https://www.paho.org/es/enlace/causas-principales-mortalidad-discapacidad>
- Palmenberg, A. C. (2017). Rhinovirus C, Asthma, and Cell Surface Expression of Virus Receptor CDHR3. *Journal of Virology*, *91*(7).
- Palmenberg, A. C., Rathe, J. A., & Liggett, S. B. (2010). Analysis of the complete genome sequences of human rhinovirus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *125*(6), 1190–1199.
- Pangesti, K. N. A., Abd El Ghany, M., Walsh, M. G., Kesson, A. M., & Hill-Cawthorne, G. A. (2018). Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Reviews in Medical Virology*, *28*(2).

- Pangesti, K. N. A., Ansari, H. R., Bayoumi, A., Kesson, A. M., Hill-Cawthorne, G. A., & El Ghany, M. A. (2023). Genomic characterization of respiratory syncytial virus genotypes circulating in the paediatric population of Sydney, NSW, Australia. *Microbial Genomics*, 9(9), 001095.
- Panjwani, A., Strauss, M., Gold, S., Wenham, H., Jackson, T., Chou, J. J., Rowlands, D. J., Stonehouse, N. J., Hogle, J. M., & Tuthill, T. J. (2014). Capsid Protein VP4 of Human Rhinovirus Induces Membrane Permeability by the Formation of a Size-Selective Multimeric Pore. *PLOS Pathogens*, 10(8), e1004294.
- Parry, D. E., Busse, W. W., Sukow, K. A., Dick, C. R., Swenson, C., & Gern, J. E. (2000). Rhinovirus-induced PBMC responses and outcome of experimental infection in allergic subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105(4), 692–698.
- Parsons, E. L., Kim, J. S., & Malloy, A. M. W. (2024). Development of innate and adaptive immunity to RSV in young children. *Cellular Immunology*, 399–400, 104824.
- Paynter, S. (2015). Humidity and respiratory virus transmission in tropical and temperate settings. *Epidemiology & Infection*, 143(6), 1110–1118.
- Peret, T. C. T., Hall, C. B., Hammond, G. W., Piedra, P. A., Storch, G. A., Sullender, W. M., Tsou, C., & Anderson, L. J. (2000). Circulation Patterns of Group A and B Human Respiratory Syncytial Virus Genotypes in 5 Communities in North America. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(6), 1891–1896.
- Posada, M. J. G., Dajil, H. J. C., Díaz, A. P. N., Castillo Vidal, J. D. Del, Barreto, D. D. J. S., Sanchez, M. C., Coll, H. S., & Mattar, S. (2023). Not all respiratory infections were SARS-CoV-2 during the pandemic, analysis in a clinic on the Colombian Caribbean coast. *Journal of Infection and Public Health*, 16(9), 1403–1409.

- Price, W. H. (1956). The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 42(12), 892–896.
- Pyle, C. J., Uwadiae, F. I., Swieboda, D. P., & Harker, J. A. (2017). Early IL-6 signalling promotes IL-27 dependent maturation of regulatory T cells in the lungs and resolution of viral immunopathology. *PLOS Pathogens*, 13(9), e1006640.
- Racaniello, V. (2001). *Picornaviridae: the viruses and their replication* (D. M. Knipe & P. M. Howley, Eds.; Fourth edition). Lippincott Williams & Wilkins.
- Ramaekers, K., Rector, A., Cuypers, L., Lemey, P., Keyaerts, E., & van Ranst, M. (2020). Towards a unified classification for human respiratory syncytial virus genotypes. *Virus Evolution*, 6(2).
- Rambaut, A. (2018). *Figtree version 1,4,4* (1,4,4). Institute of Evolutionary Biology, University of Edinburgh.
- Rankin, D. A., Spieker, A. J., Perez, A., Stahl, A. L., Rahman, H. K., Stewart, L. S., Schuster, J. E., Lively, J. Y., Haddadin, Z., Probst, V., Michaels, M. G., Williams, J. V., Boom, J. A., Sahni, L. C., Staat, M. A., Schlaudecker, E. P., McNeal, M. M., Harrison, C. J., Weinberg, G. A., ... Halasa, N. B. (2023). Circulation of Rhinoviruses and/or Enteroviruses in Pediatric Patients With Acute Respiratory Illness Before and During the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Network Open*, 6(2), e2254909–e2254909.
- Rannala, B., & Yang, Z. (1996). Probability distribution of molecular evolutionary trees: A new method of phylogenetic inference. *Journal of Molecular Evolution*, 43(3), 304–311.
- Regina Malveste Ito, C., Santos, M. O., de Oliveira Cunha, M., de Araújo, K. M., de Souza, G. R. L., Rézio, G. S., de Brito, P. N., Rezende, A. P. C., Fonseca, J. G., Wastowski, I. J., Gonçalves Vieira, J. D., Gomes Avelino, M. A., & Carneiro, L. C. (2024). Rhinovirus infection and co-

infection in children with severe acute respiratory infection during the COVID-19 pandemic period. *Virulence*, 15(1).

Reicherz, F., Xu, R. Y., Abu-Raya, B., Majdoubi, A., Michalski, C., Golding, L., Stojic, A., Vineta, M., Granoski, M., Cieslak, Z., Chacko, A., Desai, N., Sekirov, I., Marchant, D. J., & Lavoie, P. M. (2022). Waning Immunity Against Respiratory Syncytial Virus During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *The Journal of Infectious Diseases*, 226(12), 2064–2068.

Rios-Guzman, E., Simons, L. M., Dean, T. J., Agnes, F., Pawlowski, A., Alisoltanidehkordi, A., Nam, H. H., Ison, M. G., Ozer, E. A., Lorenzo-Redondo, R., & Hultquist, J. F. (2024). Deviations in RSV epidemiological patterns and population structures in the United States following the COVID-19 pandemic. *Nature Communications* 2024 15:1, 15(1), 1–13.

Rogan, M. (2017). Respiratory Infections, Acute. *International Encyclopedia of Public Health*, 332.

Rollin, J., Bester, R., Brostaux, Y., Caglayan, K., De Jonghe, K., Eichmeier, A., Foucart, Y., Haegeman, A., Koloniuk, I., Kominek, P., Maree, H., Onder, S., Céspedes, S. P., Roumi, V., Šafařová, D., Schumpp, O., Serce, C. U., Sömera, M., Tamisier, L., ... Massart, S. (2023). Detection of single nucleotide polymorphisms in virus genomes assembled from high-throughput sequencing data: large-scale performance testing of sequence analysis strategies. *PeerJ*, 11, e15816.

Rosenberg, H. F., & Domachowske, J. B. (2001). Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens. *Journal of Leukocyte Biology*, 70(5), 691–698.

Sangil, A., Calbo, E., Robles, A., Benet, S., Viladot, M. E., Pascual, V., Cuchí, E., Pérez, J., Barreiro, B., Sánchez, B., Torres, J., Canales, L., De Marcos, J. A., & Garau, J. (2012).

- Aetiology of community-acquired pneumonia among adults in an H1N1 pandemic year: The role of respiratory viruses. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 31(10), 2765–2772.
- Savolainen-Kopra, C., Korpela, T., Simonen-Tikka, M. L., Amiryousefi, A., Ziegler, T., Roivainen, M., & Hovi, T. (2012). Single treatment with ethanol hand rub is ineffective against human rhinovirus—hand washing with soap and water removes the virus efficiently. *Journal of Medical Virology*, 84(3), 543–547.
- Shi, T., McAllister, D. A., O'Brien, K. L., Simoes, E. A. F., Madhi, S. A., Gessner, B. D., Polack, F. P., Balsells, E., Acacio, S., Aguayo, C., Alassani, I., Ali, A., Antonio, M., Awasthi, S., Awori, J. O., Azziz-Baumgartner, E., Baggett, H. C., Baillie, V. L., Balmaseda, A., ... Nair, H. (2017). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *The Lancet*, 390(10098).
- Shigeta, S., Hinuma, Y., Suto, T., & Ishida, N. (1968). The cell to cell infection of respiratory syncytial virus in HEp-2 monolayer cultures. *The Journal of General Virology*, 3(1), 129–131.
- Simmonds, P., Gorbalenya, A. E., Harvala, H., Hovi, T., Knowles, N. J., Lindberg, A. M., Oberste, M. S., Palmenberg, A. C., Reuter, G., Skern, T., Tapparel, C., Wolthers, K. C., Woo, P. C. Y., & Zell, R. (2020). Recommendations for the nomenclature of enteroviruses and rhinoviruses. *Archives of Virology*, 165(3), 793–797.
- Slater, L., Bartlett, N. W., Haas, J. J., Zhu, J., Message, S. D., Walton, R. P., Sykes, A., Dahdaleh, S., Clarke, D. L., Belvisi, M. G., Kon, O. M., Fujita, T., Jeffery, P. K., Johnston, S. L., &

- Edwards, M. R. (2010). Co-ordinated Role of TLR3, RIG-I and MDA5 in the Innate Response to Rhinovirus in Bronchial Epithelium. *PLOS Pathogens*, 6(11), e1001178.
- Sonnleitner, S. T., Prelog, M., Sonnleitner, S., Hinterbichler, E., Halbfurter, H., Kopecky, D. B. C., Almanzar, G., Koblmüller, S., Sturmhuber, C., Feist, L., Horres, R., Posch, W., & Walder, G. (2022). Cumulative SARS-CoV-2 mutations and corresponding changes in immunity in an immunocompromised patient indicate viral evolution within the host. *Nature Communications* 2022 13:1, 13(1), 1–12.
- Spann, K. M., Tran, K. C., & Collins, P. L. (2005). Effects of Nonstructural Proteins NS1 and NS2 of Human Respiratory Syncytial Virus on Interferon Regulatory Factor 3, NF- κ B, and Proinflammatory Cytokines. *Journal of Virology*, 79(9), 5353–5362.
- Staunton, D. E., Merluzzi, V. J., Rothlein, R., Barton, R., Marlin, S. D., & Springer, T. A. (1989). A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell*, 56(5), 849–853.
- Steinman, R. M., & Hemmi, H. (2006). *Dendritic Cells: Translating Innate to Adaptive Immunity* *BT - From Innate Immunity to Immunological Memory*. 17–58.
- Stobart, C. C., Nosek, J. M., & Moore, M. L. (2017). Rhinovirus biology, antigenic diversity, and advancements in the design of a human rhinovirus vaccine. *Frontiers in Microbiology*, 8(DEC), 307786.
- Sullender, W. M. (2000). Respiratory Syncytial Virus Genetic and Antigenic Diversity. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(1), 1–15.
- Sun, Y.-P., Lei, S.-Y., Wang, Y.-B., Wang, Y.-Z., Qiang, H.-S., Yin, Y.-F., Jiang, Z.-M., Zhu, M., Chen, X.-L., Ye, H.-M., Zheng, Z.-Z., & Xia, N.-S. (2022). Molecular Evolution of

- Attachment Glycoprotein (G) and Fusion Protein (F) Genes of Respiratory Syncytial Virus ON1 and BA9 Strains in Xiamen, China. *Microbiology Spectrum*, 10(2).
- Surie, D., Yuengling, K. A., DeCuir, J., Zhu, Y., Gaglani, M., Ginde, A. A., Talbot, H. K., Casey, J. D., Mohr, N. M., Ghamande, S., Gibbs, K. W., Files, D. C., Hager, D. N., Ali, H., Prekker, M. E., Gong, M. N., Mohamed, A., Johnson, N. J., Steingrub, J. S., ... Self, W. H. (2023). Disease Severity of Respiratory Syncytial Virus Compared with COVID-19 and Influenza Among Hospitalized Adults Aged ≥ 60 Years — IVY Network, 20 U.S. States, February 2022–May 2023. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(40), 1083–1088.
- Taleb, S. A., Al Thani, A. A., Al Ansari, K., & Yassine, H. M. (2018). Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 37(10), 1817–1827.
- Tang, F. S. M., Hansbro, P. M., Burgess, J. K., Ammit, A. J., Baines, K. J., & Oliver, B. G. (2016). A novel immunomodulatory function of neutrophils on rhinovirus-activated monocytes in vitro. *Thorax*, 71(11), 1039–1049.
- Tawar, R. G., Duquerroy, S., Vonnrhein, C., Varela, P. F., Damier-Piolle, L., Castagne, N., MacLellan, K., Bedouelle, H., Bricogne, G., Bhella, D., Eléouët, J. F., & Rey, F. A. (2009). Crystal structure of a nucleocapsid-like nucleoprotein-RNA complex of respiratory syncytial virus. *Science*, 326(5957), 1279–1283.
- Tayyari, F., Marchant, D., Moraes, T. J., Duan, W., Mastrangelo, P., & Hegele, R. G. (2011). Identification of nucleolin as a cellular receptor for human respiratory syncytial virus. *Nature Medicine* 2011 17:9, 17(9), 1132–1135.
- The Lancet Respiratory Medicine. (2022). COVID-19 pandemic disturbs respiratory virus dynamics. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(8), 725.

- Topalidou, X., Kalergis, A. M., & Papazisis, G. (2023). Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. *Pathogens*, *12*(10), 1259.
- Tosta, S., Moreno, K., Schuab, G., Fonseca, V., Segovia, F. M. C., Kashima, S., Elias, M. C., Sampaio, S. C., Ciccozzi, M., Alcantara, L. C. J., Slavov, S. N., Lourenço, J., Cella, E., & Giovanetti, M. (2023). Global SARS-CoV-2 genomic surveillance: What we have learned (so far). *Infection, Genetics and Evolution*, *108*, 105405.
- Trento, A., Galiano, M., Videla, C., Carballal, G., García-Barreno, B., Melero, J. A., & Palomo, C. (2003). Major changes in the G protein of human respiratory syncytial virus isolates introduced by a duplication of 60 nucleotides. *Journal of General Virology*, *84*(11), 3115–3120.
- Triantafylou, K., Vakakis, E., Richer, E. A. J., Evans, G. L., Villiers, J. P., & Triantafylou, M. (2011). Human rhinovirus recognition in non-immune cells is mediated by Toll-like receptors and MDA-5, which trigger a synergetic pro-inflammatory immune response. *Virulence*, *2*(1), 22–29.
- UpToDate. (2024). *Epidemiology, clinical manifestations, and pathogenesis of rhinovirus infections*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-pathogenesis-of-rhinovirus-infections/print>
- van der Heide, S. L., Xi, Y., & Upham, J. W. (2020). Natural Killer Cells and Host Defense Against Human Rhinoviruses Is Partially Dependent on Type I IFN Signaling. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*, 510619.
- Van Leeuwen, J. C., Goossens, L. K., Hendrix, R. M. G. R., Van Der Palen, J., Lusthusz, A., & Thio, B. J. (2012). Equal virulence of rhinovirus and respiratory syncytial virus in infants hospitalized for lower respiratory tract infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *31*(1).

- Van Royen, T., Sedeyn, K., Moschonas, G. D., Toussaint, W., Vuylsteke, M., Van Haver, D., Impens, F., Eyckerman, S., Lemmens, I., Tavernier, J., Schepens, B., & Saelens, X. (2022). An Unexpected Encounter: Respiratory Syncytial Virus Nonstructural Protein 1 Interacts with Mediator Subunit MED25. *Journal of Virology*, 96(19), 19.
- van Summeren, J., Meijer, A., Aspelund, G., Casalegno, J. S., Erna, G., Hoang, U., Lina, B., de Lusignan, S., Teirlinck, A. C., Thors, V., & Paget, J. (2021). Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Eurosurveillance*, 26(29), 2100639.
- Vandini, S., Biagi, C., Fischer, M., & Lanari, M. (2019). Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses 2019, Vol. 11, Page 521, 11(6)*, 521.
- Varela, F. H., Sartor, I. T. S., Polese-Bonato, M., Azevedo, T. R., Kern, L. B., Fazolo, T., de David, C. N., Zavaglia, G. O., Fernandes, I. R., Krauser, J. R. M., Stein, R. T., & Scotta, M. C. (2022). Rhinovirus as the main co-circulating virus during the COVID-19 pandemic in children. *Jornal de Pediatria*, 98(6), 579–586.
- Varga, S. M., Braciale, T. J., Varga, S. M., Braciale Beirne B, T. J., Braciale, T. J., Anderson, L. J., & Graham, B. S. (2013). The Adaptive Immune Response to Respiratory Syncytial Virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 372, 155–171.
- Venter, M., Madhi, S. A., Tiemessen, C. T., & Schoub, B. D. (2001). Genetic diversity and molecular epidemiology of respiratory syncytial virus over four consecutive seasons in South Africa: Identification of new subgroup A and B genotypes. *Journal of General Virology*, 82(9), 2117–2124.
- Volz, E. M., & Frost, S. D. W. (2017). Scalable relaxed clock phylogenetic dating. *Virus Evolution*, 3(2).

- Walsh, E. E., & Falsey, A. R. (2004). Humoral and Mucosal Immunity in Protection from Natural Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *The Journal of Infectious Diseases*, *190*(2), 373–378.
- Welliver, T. P., Garofalo, R. P., Hosakote, Y., Hintz, K. H., Avendano, L., Sanchez, K., Velozo, L., Jafri, H., Chavez-Bueno, S., Ogra, P. L., McKinney, L. A., Reed, J. L., & Welliver, R. C. (2007). Severe Human Lower Respiratory Tract Illness Caused by Respiratory Syncytial Virus and Influenza Virus Is Characterized by the Absence of Pulmonary Cytotoxic Lymphocyte Responses. *The Journal of Infectious Diseases*, *195*(8), 1126–1136.
- WHO. (n.d.). *Global Influenza Programme*. Retrieved December 25, 2024, from <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/global-respiratory-syncytial-virus-surveillance/laboratory-testing>
- WHO. (2020, March 11). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- WHO. (2024). *The top 10 causes of death*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Winther, B., McCue, K., Ashe, K., Rubino, J. R., & Hendley, J. O. (2007). Environmental contamination with rhinovirus and transfer to fingers of healthy individuals by daily life activity. *Journal of Medical Virology*, *79*(10), 1606–1610.
- Wisdom, A., McWilliam Leitch, E. C., Gaunt, E., Harvala, H., & Simmonds, P. (2009). Screening respiratory samples for detection of human rhinoviruses (HRVs) and enteroviruses: Comprehensive VP4-VP2 typing reveals high incidence and genetic diversity of HRV species C. *Journal of Clinical Microbiology*, *47*(12), 3958–3967.

- Wolpe, S. D., & Cerami, A. (1989). Macrophage inflammatory proteins 1 and 2: members of a novel superfamily of cytokines. *The FASEB Journal*, 3(14), 2565–2573.
- Wu, A., Mihaylova, V. T., Landry, M. L., & Foxman, E. F. (2020). Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. *The Lancet Microbe*, 1(6), e254–e262.
- Xu, S., Li, L., Luo, X., Chen, M., Tang, W., Zhan, L., Dai, Z., Lam, T. T., Guan, Y., & Yu, G. (2022). Ggtree: A serialized data object for visualization of a phylogenetic tree and annotation data. *IMeta*, 1(4), e56.
- Yu, G. (2020). Using ggtree to Visualize Data on Tree-Like Structures. *Current Protocols in Bioinformatics*, 69(1), e96.
- Yu, G., Lam, T. T. Y., Zhu, H., & Guan, Y. (2018). Two Methods for Mapping and Visualizing Associated Data on Phylogeny Using Ggtree. *Molecular Biology and Evolution*, 35(12), 3041–3043.
- Yu, G., Smith, D. K., Zhu, H., Guan, Y., & Lam, T. T. Y. (2017). ggtree: an r package for visualization and annotation of phylogenetic trees with their covariates and other associated data. *Methods in Ecology and Evolution*, 8(1), 28–36.
- Yu, J. M., Fu, Y. H., Peng, X. L., Zheng, Y. P., & He, J. S. (2021). Genetic diversity and molecular evolution of human respiratory syncytial virus A and B. *Scientific Reports 2021 11:1*, 11(1), 1–11.
- Yun, K. W., Choi, E. H., & Lee, H. J. (2020). Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus for 28 consecutive seasons (1990–2018) and genetic variability of the duplication region in the G gene of genotypes ON1 and BA in South Korea. *Archives of Virology*, 165(5), 1069–1077.

Zhang, L., Peeples, M. E., Boucher, R. C., Collins, P. L., & Pickles, R. J. (2002). Respiratory Syncytial Virus Infection of Human Airway Epithelial Cells Is Polarized, Specific to Ciliated Cells, and without Obvious Cytopathology. *Journal of Virology*, 76(11), 5654–5666.

Apéndices

Apéndice A.

Secuencias de VSR-A utilizadas en el análisis filogenético por ML

Género	Especie	Nombre del virus	Número de acceso	Genotipo
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF065257,1	GA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF065407,1	GA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233902,1	GA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233914,1	GA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233917,1	GA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	JF920069,1	GA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	M11486,1	GA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	Z33427,1	GA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	Z33431,1	GA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	Z33432,1	GA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF065256,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233900,1	GA2

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233915,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233923,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF448498,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AY114149,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AY114151,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AY146435,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AY472086,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	Z33422,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233905,1	GA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233913,1	GA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233920,1	GA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233921,1	GA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	Z33414,1	GA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	Z33416,1	GA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	Z33426,1	GA3

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF065254,1	GA4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AB175815,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF065255,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233903,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233906,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233909,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233916,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233919,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF348803,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AY114150,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AY146437,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AY472094,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	Z33430,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	Z33494,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233901,1	GA6

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233918,1	GA6
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233904,1	GA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233907,1	GA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF233910,1	GA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF348804,1	GA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	Z33417,1	GA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	Z33455,1	GA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AB470478,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KF300972,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KP792358,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KP792359,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AB470478,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	DQ289605,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	DQ289633,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	FJ210826,1	NA1

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	FJ210829,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	FJ210830,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	GU550471,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ710390,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KU681137,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634161,1	NA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	JX256960,1	NA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AB603443,1	NA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AB603445,1	NA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KC297260,1	NA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KC297277,1	NA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KC297292,1	NA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KC297324,1	NA4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KC297381,1	NA4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	JN257694,1	ON1

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KF300973,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KP792361,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KP792362,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KP792365,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KP792370,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KP792373,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KP792374,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KP792375,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AB808757,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	JN257693,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	JN257694,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	JX912364,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KF587987,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ710405,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KT326802,1	ON1

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KT326812,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KT781387,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	LC037732,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG971431,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH129254,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH760648,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634186,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634197,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634204,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634222,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634223,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634232,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634234,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634235,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634245,1	ON1

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634246,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634258,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634259,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK634282,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MN122462,1	ON1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AY911262,1	PRO
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	M17212,1	PRO
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF348807,1	SAA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	AF348808,1	SAA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF173101,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF173102,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF173103,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF173104,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF173105,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372390,1	GA2

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372391,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372392,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372393,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372394,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372395,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372396,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372397,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372398,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372399,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372400,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372401,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372402,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372403,1	GA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372404,1	GA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372405,1	GA5

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MF372414,1	GA5
-------------------------	---------------------------------	--------------------------------	------------	-----

Apéndice B.

Secuencias de VSR-A utilizadas en el análisis filogenético bayesiano

Género	Especie	Nombre del virus	Número de acceso	País	Fecha
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649668,1	USA	1956
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642031,1	USA	1982
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642028,1	USA	1980
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642024,1	USA	1981

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642081,1	USA	1982
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642060,1	USA	1980
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642063,1	USA	1982
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642038,1	USA	1985
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642026,1	USA	1982
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642074,1	USA	1980
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642071,1	USA	1984
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642056,1	USA	1982

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642069,1	USA	1985
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642058,1	USA	1980
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642035,1	USA	1984
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642079,1	USA	1982
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642032,1	USA	1980
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642040,1	USA	1980
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642034,1	USA	1985
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642052,1	USA	1994

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642075,1	USA	1986
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649589,1	USA	1994
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649592,1	USA	1994
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642080,1	USA	1994
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649675,1	USA	1994
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649659,1	Canada	1995
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649590,1	USA	1994
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642050,1	USA	1994

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642083,1	USA	1987
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642055,1	USA	1990
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642070,1	USA	1986
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642061,1	USA	1994
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649676,1	USA	1993
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649674,1	USA	1995
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649657,1	Canada	1995
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649673,1	USA	1995

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ416565,1	USA	1987
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MG642033,1	USA	1994
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649669,1	USA	1994
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ627659,1	USA	2003
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ627679,1	USA	2001
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ627714,1	USA	2003
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795307,1	Germany	16/12/200 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795316,1	Germany	3/2/2005

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ627690,1	USA	2001
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ627682,1	USA	2001
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ627684,1	USA	2001
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KF973321,1	USA	2002
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ627728,1	USA	2003
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795315,1	Germany	11/1/2005
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795306,1	Germany	12/12/200 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ627696,1	USA	2001

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KF973339,1	USA	2002
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ627708,1	USA	2001
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ627663,1	USA	2003
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KF973330,1	USA	2002
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KF973336,1	USA	2002
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795310,1	Germany	7/2/2004
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795314,1	Germany	6/1/2005
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649623,1	Brazil	2008

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795318,1	Germany	27/1/2006
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	ON237286,1	Argentina	21/6/2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK109763,1	Jordan	27/1/2011
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KY654511,1	Philippines	8/4/2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH181908,1	Kenya	13/2/2012
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR466353,1	USA	5/3/2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP525302,1	USA	2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH447953,1	Thailand	1/11/2013

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH447957,1	Thailand	1/9/2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ643504,1	USA	2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MK109787,1	Jordan	10/2/2011
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MW582528,1	Germany	15/3/2015
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH181969,1	Kenya	4/12/2012
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	ON237267,1	Argentina	13/7/2015
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR466336,1	USA	6/11/2012
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649640,1	Brazil	2009

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795329,1	Germany	29/3/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ643507,1	USA	2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ643543,1	USA	2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH181985,1	Kenya	17/1/2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OQ848529,1	USA	1/11/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795322,1	Germany	5/2/2007
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649630,1	Brazil	2008
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ643498,1	USA	2013

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	ON237285,1	Argentina	10/6/2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP525305,1	USA	2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR466354,1	USA	7/3/2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH181933,1	Kenya	27/10/201 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ643478,1	USA	2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH181944,1	Kenya	17/11/201 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KY982517,1	USA	3/1/2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	ON237276,1	Argentina	16/5/2016

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795336,1	Germany	6/3/2012
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH182012,1	Kenya	14/12/201 4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH181981,1	Kenya	10/1/2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ643463,1	USA	2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH447952,1	Thailand	17/9/2012
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	ON237283,1	Argentina	31/5/2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	ON237229,1	Argentina	9/6/2014
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ643550,1	USA	2013

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH181966,1	Kenya	29/11/201 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	KJ643488,1	USA	2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH181972,1	Kenya	15/12/201 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MN630099,1	USA	19/1/2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR466334,1	USA	26/10/201 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649646,1	Brazil	2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649616,1	Brazil	2008
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OK649643,1	Brazil	2010

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MH182035,1	Kenya	24/1/2015
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP882672,1	USA	18/10/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP795136,1	USA	16/10/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP970029,1	Ireland	29/10/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OQ024128,1	USA	3/11/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP819400,1	China	14/1/2024
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OQ171912,1	USA	12/7/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP342422,1	USA	4/12/2023

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP352335,1	USA	1/10/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP970013,1	Ireland	30/11/2022 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP681248,1	USA	6/12/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP970032,1	Ireland	31/10/2022 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ618043,1	Panama	22/7/2024
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP970033,1	Ireland	26/10/2022 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OP890329,1	USA	1/11/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP760404,1	USA	1/12/2022

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ618025,1	Panama	3/10/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795472,1	Germany	14/10/2022 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OQ024111,1	USA	8/11/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OP890340,1	USA	1/10/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP978496,1	USA	2024
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP530261,1	USA	3/1/2024
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP352382,1	USA	1/11/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ618079,1	Panama	11/8/2023

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OQ171901,1	USA	18/10/202 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ348881,1	UK	16/10/202 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP882676,1	USA	21/11/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR601477,1	USA	19/12/202 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP970061,1	Ireland	19/10/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OQ024139,1	USA	4/11/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP795151,1	USA	22/11/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ618026,1	Panama	22/9/2022

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OQ024147,1	USA	3/11/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ610202,1	Argentina	11/5/2023
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP352337,1	USA	1/11/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP352330,1	USA	1/10/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP969960,1	Ireland	27/11/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OP890317,1	USA	2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ349013,1	UK	4/8/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP352346,1	USA	1/10/2022

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ348879,1	UK	12/10/202 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP411984,1	Thailand	12/8/2023
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP203262,1	USA	2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP681255,1	USA	8/12/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OQ024148,1	USA	3/11/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ348864,1	UK	14/8/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP795132,1	USA	5/10/2023
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP969993,1	Ireland	29/11/202 3

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	LC816571,1	Japan	8/8/2023
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP833560,1	China	1/3/2024
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ610209,1	Argentina	15/5/2023
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP151366,1	Kuwait	18/9/2021
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MZ515945,1	Netherlands	11/12/201 8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OQ024145,1	USA	14/11/202 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	ON237307,1	Argentina	22/5/2017
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795378,1	Germany	13/2/2019

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP151342,1	Kuwait	16/9/2021
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ618041,1	Panama	20/9/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ348865,1	UK	28/8/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP525317,1	USA	2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP681270,1	USA	20/12/202 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376612,1	Japan	14/11/201 9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP495874,1	USA	19/12/201 9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP151390,1	Kuwait	4/9/2021

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP151386,1	Kuwait	9/9/2021
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR287930,1	USA	5/1/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP495914,1	USA	8/1/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OQ171906,1	USA	27/7/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376331,1	Canada	15/12/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP795139,1	USA	26/10/2023
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376698,1	Canada	21/11/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OQ024144,1	USA	3/11/2022

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ618063,1	Panama	8/8/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376790,1	Netherlands	4/1/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MZ515951,1	UK	14/11/201 8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MZ515718,1	Netherlands	20/12/201 9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376655,1	Netherlands	18/12/201 9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MZ515632,1	Netherlands	3/12/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376519,1	Australia	5/11/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP681274,1	USA	3/1/2023

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376388,1	Netherlands	20/12/201 8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376456,1	South Africa	27/2/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OM857356,1	Australia	7/2/2021
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MZ515842,1	Spain	10/1/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OP890319,1	USA	1/11/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376682,1	Japan	2/9/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376837,1	UK	9/12/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MZ516044,1	Netherlands	27/11/201 9

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376539,1	Netherlands	7/12/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR666560,1	China	3/2/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PQ618074,1	Panama	27/6/2024
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR287986,1	USA	18/8/2021
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MZ516080,1	Netherlands	21/11/201 9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376341,1	Canada	17/1/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	MZ515647,1	UK	20/11/201 8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376636,1	South Africa	16/3/2018

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OM857340,1	Australia	12/1/2021
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	OR795406,1	Germany	29/2/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376429,1	Australia	25/1/2021
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio A	PP376667,1	France	19/12/201

8

Apéndice C.

Secuencias de VSR-B utilizadas en el análisis filogenético por ML

Género	Especie	Nombre del virus	Número de acceso	Genotipo
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY333364,1	BA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227363,1	BA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227364,1	BA1

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227368,1	BA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227373,1	BA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227374,1	BA1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459883,1	BA10
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459884,1	BA10
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459886,1	BA10
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459888,1	BA10
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459890,1	BA10
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459891,1	BA10
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KC297426,1	BA10
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336523,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336524,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336525,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336526,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336527,1	BA11

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336528,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336530,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336531,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336532,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336533,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336534,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336535,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336536,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336537,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336538,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336540,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336541,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336542,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336543,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336544,1	BA11

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KP336545,1	BA11
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	JX256976,1	BA12
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	JX256977,1	BA12
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF246585,1	BA12
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF246586,1	BA12
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KX262619,1	BA13
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KX262621,1	BA13
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KX262625,1	BA13
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KX262638,1	BA13
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF300952,2	BA14
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF300953,2	BA14
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF300954,2	BA14
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF300955,2	BA14
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF300957,2	BA14
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF300958,2	BA14

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF300959,2	BA14
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF300960,2	BA14
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF300970,2	BA14
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KX371866,1	BA14
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KX371868,1	BA14
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB175821,1	BA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751119,1	BA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751121,1	BA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751122,1	BA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751123,1	BA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227377,1	BA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227389,1	BA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227393,1	BA2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227370,1	BA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227375,1	BA3

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227397,1	BA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227403,1	BA3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227396,1	BA4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227407,1	BA4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ227408,1	BA4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459858,1	BA4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459860,1	BA4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459861,1	BA4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459863,1	BA4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB175819,1	BA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB175820,1	BA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB603480,1	BA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB603482,1	BA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB603483,1	BA5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB603484,1	BA5

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751105,1	BA6
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751111,1	BA6
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751116,1	BA6
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751117,1	BA6
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB470481,1	BA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB603476,1	BA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751087,1	BA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459864,1	BA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459865,1	BA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459866,1	BA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459867,1	BA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459868,1	BA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459870,1	BA7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB470482,1	BA8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB603477,1	BA8

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459871,1	BA8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459872,1	BA8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459875,1	BA8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB603467,1	BA9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB603469,1	BA9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB603470,1	BA9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	EU635867,1	BA9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459878,1	BA9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459880,1	BA9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459881,1	BA9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459882,1	BA9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF246607,1	BA9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF246624,1	BA9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KF246629,1	BA9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	HM459879,1	BA9

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KC297456,1	BA/C
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KC297486,1	BA/C
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KU254641,1	BA/CCA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KU254642,1	BA/CCA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KU254638,1	BA/CCB
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KU254643,1	BA/CCB
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KC297428,1	CB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF013254,1	GB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF065250,1	GB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751256,1	GB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	M73540,1	GB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	M73541,1	GB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	M73542,1	GB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751174,1	GB12
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171867,1	GB13

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171878,1	GB13
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF065251,1	GB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171849,1	GB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171858,1	GB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF233929,1	GB3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF233932,1	GB3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF233933,1	GB3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF348817,1	GB3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF233924,1	GB4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF233928,1	GB4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF233931,1	GB4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF348824,1	GB4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY672691,1	GB4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY672698,1	GB4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751280,1	GB5

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751281,1	GB5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751237,1	GB6
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751239,1	GB6
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY751241,1	GB6
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB161386,1	JAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB161387,1	JAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB161388,1	JAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB161389,1	JAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB161390,1	JAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB161391,1	JAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB161392,1	JAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB161395,1	JAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AB161399,1	JAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171862,1	NZB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171863,1	NZB1

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171864,1	NZB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171865,1	NZB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171841,1	NZB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171842,1	NZB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171843,1	NZB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171844,1	NZB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171845,1	NZB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171846,1	NZB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	DQ171847,1	NZB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	M17213,1	PRO
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF348825,1	SAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY524573,1	SAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY660682,1	SAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	JF704213,1	SAB1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF309676,1	SAB2

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF309678,1	SAB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF348821,1	SAB2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF348811,1	SAB3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF348812,1	SAB3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AF348813,1	SAB3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	JN119976,1	SAB4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	JN119979,1	SAB4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	JN119987,1	SAB4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	JN119989,1	SAB4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	JN120007,1	SAB4
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KC297471,1	THB
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KC342336,1	THB
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KC342343,1	THB
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY488804,1	URU1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY488805,1	URU1

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY333361,1	URU2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	AY488803,1	URU2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372406,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372407,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372408,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372409,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372410,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372411,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372412,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372413,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372415,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372416,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372417,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372418,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372419,1	BA

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372420,1	BA
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF372421,1	BA

Apéndice D.

Secuencias de VSR-B utilizadas en el análisis filogenético bayesiano

Género	Especie	Nombre del virus	Número de acceso	País	Fecha
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OQ941661,1	Australia	1977
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OQ941662,1	Australia	1977
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642045,1	USA	1979
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642037,1	USA	1980

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642047,1	USA	1980
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642065,1	USA	1981
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642025,1	USA	1982
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642043,1	USA	1982
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642044,1	USA	1982
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642078,1	USA	1982
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642059,1	USA	1983
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642046,1	USA	1984

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642057,1	USA	1984
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642039,1	USA	1985
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642042,1	USA	1985
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642051,1	USA	1986
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642068,1	USA	1987
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642076,1	USA	1987
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642036,1	USA	1989
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642082,1	USA	1989

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649745,1	USA	1990
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642066,1	USA	1990
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649749,1	USA	1991
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642027,1	USA	1991
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642054,1	USA	1991
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642072,1	USA	1991
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649747,1	USA	1992
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649748,1	USA	1992

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PQ416568,1	USA	1993
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PQ416569,1	USA	1993
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PQ416570,1	USA	1993
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642049,1	USA	1993
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649750,1	USA	1994
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649751,1	USA	1994
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649752,1	USA	1994
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649740,1	Canada	1995

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649746,1	USA	1995
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642064,1	USA	1995
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PQ591399,1	UK	1996
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MG642062,1	USA	1996
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568943,1	Germany	20/12/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MH594423,1	Kenya	1/3/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568992,1	Germany	11/2/2011
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MH594422,1	Kenya	6/3/2010

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KY249669,1	UK	6/12/2012
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568977,1	Germany	23/2/2007
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MH594391,1	Kenya	5/4/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KY249670,1	UK	4/12/2012
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568975,1	Germany	27/1/2009
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649697,1	Brazil	2009
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649739,1	Brazil	2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KY249667,1	UK	21/12/201

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568952,1	Germany	20/1/2005
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PQ591398,1	UK	1997
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OQ848551,1	USA	1/1/2011
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568939,1	Germany	7/12/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568987,1	Germany	26/3/2012
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568938,1	Germany	8/12/2003
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649742,1	Kenya	2007
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KY249680,1	UK	1/12/2011

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PQ416567,1	USA	2004
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568946,1	Germany	6/1/2005
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649688,1	Brazil	2009
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649713,1	Brazil	2009
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568958,1	Germany	15/1/2011
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649709,1	Brazil	2009
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649727,1	Brazil	2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OR466400,1	USA	24/2/2012

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649744,1	Kenya	2009
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568982,1	Germany	1/4/2004
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649734,1	Brazil	2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MH594397,1	Kenya	8/4/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649735,1	Brazil	2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KY249679,1	UK	22/12/2011
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MH594390,1	Kenya	2/4/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649732,1	Brazil	2010

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649698,1	Brazil	2009
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KY249668,1	UK	6/12/2012
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MH594437,1	Kenya	5/4/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MH594410,1	Kenya	23/2/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK109789,1	Jordan	10/3/2011
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MH594402,1	Kenya	27/1/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK109770,1	Jordan	29/4/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649741,1	Kenya	2007

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649716,1	Brazil	2009
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MH594421,1	Kenya	8/3/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237208,1	Argentina	18/7/2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377468,1	Spain	7/12/2017
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649718,1	Brazil	2009
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237092,1	Argentina	21/5/2014
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377304,1	Netherlands	20/12/201 7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KY249677,1	UK	6/1/2012

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MF001044,1	USA	2015
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	LC385000,1	Philippines	12/10/201 5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237169,1	Argentina	28/3/2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KY249656,1	UK	7/1/2014
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	KY249682,1	UK	10/1/2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	LC384997,1	Philippines	30/7/2014
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK109778,1	Jordan	20/12/201 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OR466377,1	USA	15/12/201 4

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK749880,1	Nicaragua	14/10/201 5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ568970,1	Germany	26/1/2015
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MH594441,1	Kenya	25/3/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OQ848548,1	USA	1/1/2011
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649714,1	Brazil	2009
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK749868,1	Nicaragua	1/9/2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377222,1	Spain	15/11/201 7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK749873,1	Nicaragua	20/11/201 5

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP376994,1	Netherlands	22/12/2011 7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP974173,1	China	18/12/2011 6
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP974178,1	China	20/12/2011 6
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OK649703,1	Brazil	2009
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK749915,1	Nicaragua	7/1/2016
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237141,1	Argentina	2/6/2015
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK749889,1	Nicaragua	11/11/2011 5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237130,1	Argentina	4/5/2015

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237087,1	Argentina	14/5/2014
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK109769,1	Jordan	2/5/2011
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237106,1	Argentina	10/6/2014
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237164,1	Argentina	20/7/2015
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK109782,1	Jordan	15/1/2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OQ848541,1	USA	1/11/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP376910,1	Netherlands	16/11/201 7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP376938,1	Netherlands	18/12/201 7

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OR466387,1	USA	23/1/2015
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377377,1	Finland	27/12/201 7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MH594418,1	Kenya	19/2/2010
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237138,1	Argentina	27/5/2015
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ515743,1	Netherlands	28/12/201 7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK109788,1	Jordan	18/2/2013
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MK749898,1	Nicaragua	23/12/201 5
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237202,1	Argentina	5/7/2016

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237146,1	Argentina	8/6/2015
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	ON237160,1	Argentina	7/7/2015
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ515710,1	Netherlands	8/12/2017
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377354,1	Mexico	25/2/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377291,1	Spain	2/12/2017
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377346,1	South_Afric a	24/6/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377020,1	South_Afric a	24/5/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP828957,1	China	22/2/2024

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377305,1	France	20/12/201 8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OR795265,1	Germany	25/10/202 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP970083,1	Ireland	16/11/202 2
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377252,1	South_Afric a	17/4/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377249,1	Russia	17/3/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OR795242,1	Germany	18/10/202 1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OM857375,1	Australia	6/3/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OM857390,1	Australia	1/2/2020

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP342499,1	USA	17/12/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ515824,1	UK	23/11/201 8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP871358,1	USA	28/10/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP376847,1	Netherlands	10/12/201 9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OR795254,1	Germany	15/11/202 1
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377191,1	South_Afric a	12/3/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377163,1	Russia	10/3/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP770455,1	USA	16/1/2024

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377214,1	Germany	14/2/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ515975,1	Netherlands	14/12/201 9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377230,1	Japan	15/7/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP376995,1	Finland	22/2/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ516041,1	Netherlands	18/12/201 8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ569010,1	Germany	20/4/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	OR326732,1	USA	29/10/201 9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377455,1	South_Korea	6/1/2020

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP084063,1	USA	22/10/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP495998,1	USA	25/12/201 9
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ515683,1	Netherlands	5/1/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ515625,1	Netherlands	30/1/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377389,1	Russia	28/1/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377110,1	Australia	4/5/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377425,1	Netherlands	31/12/201 7
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377102,1	Netherlands	4/1/2019

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377288,1	Spain	2/1/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377282,1	South_Afric a	19/3/2018
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MZ515978,1	UK	26/11/201 8
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377053,1	South_Korea	27/2/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	LC816574,1	Japan	20/9/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377071,1	Canada	29/3/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377004,1	South_Afric a	22/7/2019
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377030,1	South_Afric a	25/4/2019

<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP377382,1	Mexico	27/2/2020
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP882673,1	USA	31/10/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP342478,1	USA	10/12/202 3
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	PP970080,1	Ireland	8/12/2022
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Orthopneumovirus</i> <i>hominis</i>	Virus Sincitial Respiratorio B	MT373703,1	Russia	14/3/2019

Apéndice E.*Secuencias de RV utilizadas en el análisis filogenético por ML*

Género	Especie	Genotipo	Número de acceso
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alphacoxsackie</i>	A2	NC38306,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1	NC38311,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1	FJ445111,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A10	DQ473498,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A100	FJ445175,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	GQ415051,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A102	EF155421,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A103	JF965515,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A104	JN562727,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A11	EF173414,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A12	EF173415,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A13	FJ445116,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A15	DQ473493,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A16	L24917,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A18	FJ445118,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A19	FJ445119,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	D00239,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	MK501734,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK181469,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A2	MN749149,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A2	OM001375,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A2	X02316,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A20	FJ445120,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A20	OL638459,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A21	FJ445121,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A21	KM576765,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A21	KM576766,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A21	LC699421,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A21	OK649399,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A21	ON729333,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A22	FJ445122,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A22	KY369885,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A22	ON311254,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A22	OP342736,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	DQ473497,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	OL638422,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	ON311223,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A24	EF173416,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A24	LC699415,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A24	OL638419,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A25	FJ445123,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A25	OL638418,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A25	ON311219,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A28	DQ473508,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A28	OL133753,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A28	ON881123,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A28	OP342734,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A29	FJ445125,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A29	LC817388,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A29	OL638456,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	DQ473512,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OL638454,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OP342733,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A31	FJ445126,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A31	KY369884,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A31	OL638462,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A32	FJ445127,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A33	FJ445128,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A33	OP342732,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A34	DQ473501,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A34	ON311270,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A34	OP342731,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A36	DQ473505,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A38	DQ473495,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A38	OP342729,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A39	AY751783,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A39	MZ629137,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A39	ON311218,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A40	FJ445129,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A40	LC720413,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A41	DQ473491,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A41	MN369037,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A43	FJ445131,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A45	FJ445132,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A45	OP342727,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A46	DQ473506,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A46	OK254831,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A47	FJ445133,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A47	OM001356,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A49	DQ473496,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A49	OP342726,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A50	FJ445135,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A51	FJ445136,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A51	OP342725,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A53	DQ473507,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A53	OK017946,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A53	OP342724,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A54	FJ445138,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A54	OL961530,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A54	OP342722,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A55	DQ473511,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A56	FJ445140,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A56	OP342720,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A56	OQ116582,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A57	FJ445141,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A58	FJ445142,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A58	OL961521,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A58	OP342718,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A59	DQ473500,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A59	ON729338,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A60	FJ445143,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A60	ON729329,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A60	OP342717,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A61	FJ445144,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A61	OL961529,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A61	ON881121,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A62	FJ445145,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A63	FJ445146,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A64	EF173417,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A64	FJ445181,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A65	FJ445147,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A66	FJ445148,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A66	OK649378,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A67	FJ445149,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A67	PP411923,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A68	FJ445150,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A68	KY369887,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A7	DQ473503,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A7	ON311264,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A71	FJ445152,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A73	DQ473492,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A73	LC720410,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A74	DQ473494,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A75	DQ473510,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A76	DQ473502,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A76	OP342714,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A77	FJ445154,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A77	PP411922,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A78	EF173418,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A78	LC699414,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A78	OK254871,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A8	FJ445113,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A80	FJ445156,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A80	LC817387,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A80	OL638424,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A80	OP342713,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A81	FJ445157,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A82	DQ473509,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A85	FJ445163,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A85	ON729334,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A88	DQ473504,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A88	LC699419,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A89	M16248,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A9	FJ445177,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A9	OL133739,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A9	ON881120,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A90	FJ445167,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A94	EF173419,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A94	OK649392,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A94	ON729330,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A96	FJ445171,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alfarhino</i>	RV-A98	FJ445173,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B100	HQ123444,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B100	MZ629139,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B101	JF781500,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B102	JX074053,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B103	JN614996,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B104	FJ445137,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B14	K02121,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B14	NC001490,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B17	EF173420,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B26	FJ445124,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B27	FJ445186,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B27	KY369901,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B27	ON311185,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B3	DQ473485,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B3	NC038312,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B3	OM001374,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B3	OP342704,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B3	OP342707,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B35	DQ473487,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B35	ON311181,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B37	EF173423,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B4	DQ473490,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B4	MZ629155,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B42	FJ445130,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B48	DQ473488,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B48	KY348863,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B5	FJ445112,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B52	FJ445188,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B52	ON881124,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B6	DQ473486,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B6	OL638410,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B69	FJ445151,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B70	DQ473489,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B70	OL961525,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B72	FJ445153,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B72	KY189314,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B79	FJ445155,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B79	MT512399,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B83	FJ445161,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B83	MN306025,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B84	FJ445162,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B86	FJ445164,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B86	MN369039,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B91	FJ445168,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B91	KX494871,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B91	OL961542,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B92	FJ445169,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B93	EF173425,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B97	FJ445172,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B97	KY369883,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B99	FJ445174,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C	NC009996,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C1	EF077279,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C10	GQ323774,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	EU840952,2
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	OQ348028,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C13	OQ116581,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	GU219984,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	OP342697,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C16	KR997882,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	OR726585,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C19	EU840728,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C19	MN369038,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C2	EF077280,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C2	MZ835576,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C2	ON881125,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C20	MZ427502,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C20	OL961518,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C22	KJ675507,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C22	OP342696,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C23	KJ675506,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C23	MZ540948,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C24	OP342695,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C26	OQ331223,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C27	KY369877,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C28	OK017915,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C3	EF186077,2
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C3	LC699425,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C32	PP314216,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C33	OM001346,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C34	KM486097,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C34	ON729335,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C35	JF436925,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C35	OP342693,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C36	OP342692,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C39	JN205461,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C4	EF582385,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C40	JN815251,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C40	OK254858,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C41	KF958311,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C41	MK279354,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C42	KJ675505,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C42	OP342691,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C43	JN815249,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C43	OK161404,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C44	OM001412,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C45	KY624849,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C47	MF806525,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C49	JN798566,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C5	EF582386,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C5	ON881137,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C50	KF688606,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C51	JF317015,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C51	ON311158,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C53	ON881138,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C54	KP282614,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C55	KR997885,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C55	LC720415,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C56	MZ629123,1

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C57	KP890662,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C6	EF582387,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C6	OP342702,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C7	DQ875932,2
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C7	OM001408,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C8	GQ223227,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C8	OL365068,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C9	GQ223228,1
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C9	OK649391,1

Apéndice F.

Secuencias de RV utilizadas en el análisis filogenético bayesiano

Género	Especie	Genotipo	Número de acceso	País	Fecha
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-1A	KC894167,1	USA	2011
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A	GQ223229,1	China	19/7/2007
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A	MW587078,1	China	1/12/2017
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A	PP158741,1	USA	13/4/2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A	MW587065,1	China	1/12/2017
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A	KR871677,1	China	17/6/2013
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A	MH899591,1	USA	1/1/2015
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A	MW587090,1	China	1/12/2017
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A	MW587079,1	China	1/12/2017
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A	JQ837718,1	USA	2000
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A	JQ837716,1	USA	2000
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	OM001440,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	MZ363438,1	USA	10/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	MZ835593,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	MZ629112,1	USA	27/5/2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	MZ363468,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	OK539466,1	USA	14/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	ON311204,1	USA	7/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	MZ835568,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	MZ629156,1	USA	1/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	MZ629126,1	USA	5/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	MZ629176,1	USA	1/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	OM001398,1	USA	21/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A101	MZ460708,1	USA	14/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A103	MH517019,1	India	2018
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A105	MZ268661,1	USA	26/4/2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A11	MZ670589,1	USA	9/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OL365069,1	USA	15/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OL365071,1	USA	15/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OL638404,1	USA	10/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OM001345,1	USA	22/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OM001347,1	USA	22/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OM001357,1	USA	9/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OM001364,1	USA	9/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OM001369,1	USA	2/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OM001370,1	USA	3/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OM001371,1	USA	1/7/2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK649414,1	USA	18/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OM001410,1	USA	21/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	MZ835589,1	USA	10/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK649390,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	MZ670573,1	USA	9/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK649401,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OL638414,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK181470,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK161357,1	USA	8/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK181477,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK539463,1	USA	2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK181453,1	USA	21/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK539483,1	USA	2/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OL638430,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK539461,1	USA	10/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OL638443,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OK161365,1	USA	8/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A1B	OL133749,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A20	OK181488,1	USA	21/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A20	MZ363466,1	USA	8/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A21	LC699421,1	Japan	2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A22	OP342736,1	China	30/3/2017

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A22	OM001446,1	USA	22/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A22	OK539478,1	USA	14/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A22	MZ629173,1	USA	7/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A22	KY369885,1	USA	2016
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A22	ON311254,1	USA	21/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	ON311235,1	USA	9/9/2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	MZ835617,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	ON311229,1	USA	14/9/2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	MZ629158,1	USA	5/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	OK017935,1	USA	25/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	ON311231,1	USA	9/9/2020

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	ON311239,1	USA	25/8/2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	OK649369,1	USA	28/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	ON311250,1	USA	10/8/2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A23	ON311232,1	USA	9/9/2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A24	OK254868,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A24	OK649393,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A25	MZ363461,1	USA	27/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OP342733,1	China	28/12/2017
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OL638454,1	USA	16/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OM001394,1	USA	2/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OM001444,1	USA	1/7/2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OM001453,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OM001459,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OK017961,1	USA	27/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OK161359,1	USA	8/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OK161360,1	USA	8/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A30	OK254828,1	USA	28/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A32	FJ445127,1	NA	1959
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A34	OM001368,1	USA	9/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A36	DQ473505,1	USA	2006
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A39	OK649372,1	USA	28/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A39	OL638420,1	USA	10/7/2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A39	OL638442,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A39	MZ629175,1	USA	1/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A40	LC720413,1	Japan	2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A45	OP342727,1	China	12/2/2018
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A49	OL133734,1	USA	15/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A49	OL133741,1	USA	10/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A53	OP342724,1	China	30/1/2018
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A53	OK017946,1	USA	27/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A53	MN306049,1	USA	2019
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A54	OK539505,1	USA	14/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A54	OP342722,1	China	31/1/2018

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A56	OP342719,1	China	10/6/2014
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A58	LC699420,1	Japan	2019
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A58	MZ667420,1	USA	2019
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A61	KY369886,1	USA	2016
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A61	KY189313,1	USA	2016
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A66	OK649378,1	USA	16/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A66	OK161406,1	USA	15/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A66	MZ835579,1	USA	7/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A66	MN749158,1	USA	2015
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A66	JN112340,1	USA	5/3/2008
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A66	OK539487,1	USA	2/7/2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A67	ON311214,1	USA	7/11/2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A68	OP342715,1	China	7/5/2014
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A7	ON311264,1	USA	26/3/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A75	DQ473510,1	USA	2006
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A77	PP411922,1	Thailand	12/7/2023
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A78	OK181500,1	USA	18/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A78	OK649418,1	USA	28/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A78	OM001434,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A78	OK254871,1	USA	21/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A78	OL638448,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A78	OK254855,1	USA	28/6/2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A78	OM001386,1	USA	6/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A80	LC720412,1	Japan	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A81	LC699417,1	Japan	2019
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus alpharhino</i>	RV-A9	OP342742,1	China	16/5/2014
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B	JF285331,1	Switzerland	30/12/2004
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B100	MZ629178,1	USA	7/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B100	MZ153262,1	USA	15/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B27	OK539488,1	USA	2/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B35	ON311181,1	USA	16/3/2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B48	JN990698,1	USA	2008
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B6	OM001402,1	USA	2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B6	MZ835566,1	USA	4/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B6	MZ835615,1	USA	7/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B6	OL133766,1	USA	15/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B6	OK181464,1	USA	18/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B6	MZ363443,1	USA	1/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B70	OL961525,1	USA	12/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B70	OM001422,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B70	MK501735,1	Colombia	2018
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B91	MZ268667,1	USA	1/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B91	MZ153267,1	USA	9/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B91	KX494871,1	China	25/12/201

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus betarhino</i>	RV-B91	OL961542,1	USA	12/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C	KY189320,1	USA	2016
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C	MW587060,1	China	1/12/2017
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C	MZ667421,2	USA	24/8/2009
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C	MN369033,1	USA	2018
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C	JF317014,1	China	1/12/2008
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	OQ348028,1	USA	1/11/2022
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	OM001344,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	OM001465,1	USA	21/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	OK254853,1	USA	21/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	OK649407,1	USA	2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	OK649422,1	USA	16/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	OK017910,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	MW969520,1	USA	23/2/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	MN163127,1	China	1/3/2017
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	EU840952,2	Switzerland	1/4/2008
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	MZ363429,1	USA	19/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	MZ322922,1	USA	7/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	MZ322928,1	USA	7/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	MW969518,1	USA	22/2/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C11	MZ268710,1	USA	3/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	OP342697,1	China	6/2/2018

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	OP342698,1	China	26/12/2017
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	OP342700,1	China	19/5/2014
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	ON311169,1	USA	19/1/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	ON311170,1	USA	16/1/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	ON311171,1	USA	11/1/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	ON311172,1	USA	11/1/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	GU219984,1	USA	4/4/2007
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	MZ153254,1	USA	13/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C15	ON311173,1	USA	16/11/2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	OR726585,1	USA	1/11/2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	OR726586,1	USA	1/11/2020

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	OQ116583,1	USA	2019
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	OL365070,1	USA	28/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	OL961526,1	USA	6/7/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	OK017945,1	USA	25/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	OK017955,1	USA	27/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	OK161409,1	USA	15/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	OK181457,1	USA	17/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	MZ670590,1	USA	9/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	MZ629181,1	USA	5/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	MZ268699,1	USA	13/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	MZ629165,1	USA	1/6/2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	MZ460700,1	USA	14/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C17	MZ268721,1	USA	21/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C2	ON881132,1	China	2/8/2018
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C2	ON881130,1	China	19/11/2018
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C20	MW969519,1	USA	22/2/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C26	OQ331223,1	USA	1/3/2020
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C3	OK181493,1	USA	21/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C3	MN228693,1	USA	3/2/2019
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C3	MZ153256,1	USA	13/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C3	OK017931,1	USA	25/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C3	OM001455,1	USA	2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C3	OK161371,1	USA	14/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C3	MZ268662,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C3	MZ153270,1	USA	9/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C33	MZ670597,1	USA	1/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C36	MZ835600,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C36	MZ221147,1	USA	19/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C36	OM001437,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C40	OK254858,1	USA	29/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C40	MZ268694,1	USA	2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C40	MZ363459,1	USA	6/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C40	MW969535,1	USA	22/2/2021

<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C42	MH752985,1	USA	26/1/2016
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C42	OK181472,1	USA	18/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C42	MZ460705,1	USA	12/5/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C44	MZ629168,1	USA	1/6/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C54	KP282614,1	Spain	11/5/2009
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C56	MW969529,1	USA	22/2/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C56	MZ322916,1	USA	26/4/2021
<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus cerhino</i>	RV-C56	MZ629123,1	USA	1/6/2021

Apéndice G.

Características epidemiológicas y clínicas de la población estudiada durante el periodo 2020 – 2021

		2020 – 2021						
Categorías		Todos	RV		VSR			
			% (n)	valor p	VSR-A	VSR-B		
			% (n)		%	valor p	%	valor p
					(n)	p	(n)	p
Prevalencia		N/A	4,83% (IC95% = 3,31 – 6,95)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sexo	Masculino	58,5 (351)	44,82 (13)	0,1256	0 (0)	N/A	0 (0)	N/A
	Femenino	41,5 (249)	55,17 (16)		0 (0)		0 (0)	
Edad	< 1 año	0,5 (3)	0 (0)	8,400E-05	0 (0)	N/A	0 (0)	N/A
	1 – 4 años	0,67 (4)	6,9 (2)		0 (0)		0 (0)	
	5 – 14 años	1 (6)	3,45 (1)		0 (0)		0 (0)	
	15 – 24 años	6,33 (38)	20,69 (6)		0 (0)		0 (0)	

	25 - 64 años	56,33 (338)	58,62 (17)		0 (0)	0 (0)	
	> 65 años	35,17 (211)	10,34 (3)		0 (0)	0 (0)	
	Ambulatorio	30,16 (181)	48,27 (14)		0 (0)	0 (0)	
	Hospitalizacion	51,33 (308)	41,37 (12)		0 (0)	0 (0)	
Tipo de caso	Fatal	10 (60)	6,89 (2)	0,2223	0 (0)	N/A	0 (0) N/A
	UCI	8,5 (51)	3,44 (1)		0 (0)	0 (0)	
	Sin dato	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
	Tos	71,66 (430)	72,41 (21)		0 (0)	0 (0)	
	Fiebre	52 (312)	37,93 (11)		0 (0)	0 (0)	
	Dificultad respiratoria	52,16 (313)	27,58 (8)		0 (0)	0 (0)	
	Fatiga	42,5 (255)	24,13 (7)		0 (0)	0 (0)	
Síntomas	Dolor de garganta	28,66 (172)	37,93 (11)	7,46E-05	0 (0)	N/A	0 (0) N/A
	Cefalea	24,33 (146)	48,27 (14)		0 (0)	0 (0)	
	Rinorrea	10,33 (62)	24,13 (7)		0 (0)	0 (0)	
	Malestar general	19,33 (116)	17,24 (5)		0 (0)	0 (0)	

	Otros síntomas	19,16 (115)	17,24 (5)	0 (0)	0 (0)	
	Síntomas gastrointestinales	11,5 (69)	10,34 (3)	0 (0)	0 (0)	
	Mialgia	5,83 (35)	3,44 (1)	0 (0)	0 (0)	
	Agusia	5,16 (31)	13,79 (4)	0 (0)	0 (0)	
	Anosmia	5 (30)	13,79 (4)	0 (0)	0 (0)	
	Sin comorbilidades	37 (222)	48,27 (14)	0 (0)	0 (0)	
	Enfermedades cardiovasculares	27,33 (164)	17,24 (5)	0 (0)	0 (0)	
	Otras comorbilidades	26,66 (160)	20,68 (6)	0 (0)	0 (0)	
	Diabetes	15,5 (93)	6,89 (2)	0 (0)	0 (0)	
	Obesidad	10,5 (63)	10,34 (3)	0 (0)	0 (0)	
Comorbilidades	EPOC	9,33 (56)	6,89 (2)	0 (0)	0 (0)	
	Asma	3,83 (23)	3,44 (1)	0 (0)	0 (0)	
	Fuma	7,33 (44)	10,34 (3)	0 (0)	0 (0)	
	Desnutrición	4,16 (25)	3,44 (1)	0 (0)	0 (0)	
	Insuficiencia renal	3,5 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

0,722

N/A

N/A

Embarazo	2,16 (13)	3,44 (1)	0 (0)	0 (0)
Cáncer	2 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de inmunosupresión	0,66 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tuberculosis	0,66 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sin datos de comorbildades	0,66 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
VIH	0,16 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Apéndice H.

Características epidemiológicas y clínicas de la población estudiada durante el periodo 2023 – 2024

Categorías	2023 – 2024							
	Todos	RV		VSR				
		% (n)	% (n)	valor p	VSR-A		VSR-B	
					% (n)	valor p	% (n)	valor p
Prevalencia	N/A		N/A	5,60%	N/A	4,36%	N/A	
				(IC 95%		(IC 95%		

					3,45 –		2,49 –	
					8,87)		7,37)	
Sexo	Masculino	41,43 (133)	38,88 (35)	0,5636	44,44 (8)	0,7895	57,14 (8)	0,2224
	Femenino	58,56 (188)	61,11 (55)		55,55 (10)		42,85 (6)	
Edad	< 1 año	0 (0)	0 (0)	0,3646	0 (0)	8,000E-06	0 (0)	5,193E-01
	1 – 4 años	16,51 (53)	20 (18)		44,44 (8)		28,57 (4)	
	5 – 14 años	37,69 (121)	34,44 (31)		38,89 (7)		35,71 (5)	
	15 – 24 años	18,07 (58)	23,33 (21)		0 (0)		7,14 (1)	
	25 - 64 años	25,86 (83)	20 (18)		11,11 (2)		28,57 (4)	
	> 65 años	1,87 (6)	2,22 (2)		5,56 (1)		0 (0)	
Tipo de caso	Ambulatorio	90,03 (289)	84,44 (76)	0,1169	83,33 (15)	0,4193	71,42 (10)	0,04411

	Hospitalizacion	8,09 (26)	13 (12)		16,66 (3)		21,42 (3)	
	Fatal	0 (0)	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	UCI	0,93 (3)	1,11 (1)		0 (0)		7,14 (1)	
	Sin dato	0,93 (3)	1,11 (1)		0 (0)		0 (0)	
	Tos	92,21 (296)	90 (81)		100 (18)		92,85 (13)	
	Fiebre	74,14 (238)	62,22 (56)		72,22 (13)		71,42 (10)	
	Dificultad respiratoria	29,28 (94)	41,11 (37)	7,46E-	33,33 (6)		64,28 (9)	
Síntomas	Fatiga	33,02 (106)	37,77 (34)	05	11,11 (2)	0,4274	14,28 (2)	0,3019
	Dolor de garganta	56,38 (181)	48,88 (44)		33,33 (6)		50 (7)	
	Cefalea	59,19 (190)	48,88 (44)		33,33 (6)		42,85 (6)	

	Rinorrea	38,317 (123)	45,55 (41)		50 (9)		28,57 (4)	
	Malestar general	14,33 (46)	17,77 (16)		5,55 (1)		0 (0)	
	Otros síntomas	5,6 (18)	5,55 (5)		0 (0)		7,14 (1)	
	Síntomas gastrointestinales	15,57 (50)	12,22 (11)		11,11 (2)		21,42 (3)	
	Mialgia	2,49 (8)	2,22 (2)		0 (0)		0 (0)	
	Agusia	3,11 (10)	3,33 (3)		0 (0)		7,14 (1)	
	Anosmia	3,42 (11)	2,22 (2)		0 (0)		7,14 (1)	
	Sin comorbilidades	80,87 (258)	74,44 (67)		83,33 (15)		71,42 (10)	
Comorbilidades	Enfermedades cardiovasculares	4,04 (13)	5,55 (5)	0,08493	5,55 (1)	0,5362	0 (0)	0,1556
	Otras comorbilidades	5,29 (17)	8,88 (8)		11,11 (2)		7,14 (3)	
	Diabetes	1,55 (5)	0 (0)		0 (0)		0 (0)	

Obesidad	3,42 (11)	3,33 (3)	0 (0)	0 (0)
EPOC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asma	9,03 (29)	14,44 (13)	5,55 (1)	21,42 (3)
Fuma	0,31 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desnutrición	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insuficiencia renal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Embarazo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cáncer	0,31 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de inmunosupresión	0,31 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tuberculosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sin datos de comorbidiades	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
VIH	0,31 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)