



## Nipah: Avances y desafíos en la investigación de un virus complejo

Oswaldo Méndez-Atlatenco [iD](#), Francisco Armando Sánchez-Díaz [iD](#), María de los Ángeles Martínez-Martínez [iD](#), Cristina Domínguez-Castillo\* [iD](#)

Departamento de Agentes Biológicos, Facultad de medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

Autor para correspondencia: \*[cristina.dominguezc@correo.buap.mx](mailto:cristina.dominguezc@correo.buap.mx)

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.16734917>

**Editado por:** D.C. Jesús Muñoz Rojas (Instituto de Ciencias, Benemérita universidad Autónoma de Puebla).

### Revisado por:

D.C. Dulce Flores Martínez (Laboratorio de Parasitología y Microbiología Veterinaria, Medicina Veterinaria Zootecnista, Universidad Realística de México, Puebla, México).

M.C. Bruce Manuel Morales Barron (Laboratorio de Parasitología y Microbiología Veterinaria, Medicina Veterinaria Zootecnista, Universidad Realística de México, Puebla, México).

### Resumen

Los virus son elementos cuya letalidad a menudo, radica en su simplicidad estructural, pudiendo mutar con facilidad y rapidez adaptándose a diferentes entornos e incluso “saltando” entre especies. El virus de Nipah (Ni V) ejemplifica la preocupante capacidad de pasar de hospederos animales a humanos, siendo considerado como una enfermedad zoonótica. La proximidad entre humanos y los murciélagos frugívoros del género *Pteropus*, exacerbada por actividades como la deforestación, la expansión de las actividades agrícolas y el consumo de alimentos contaminados son algunos de los factores que contribuyen a la transmisión zoonótica. El virus Ni V tiene una alta letalidad que puede variar entre el 40-70% según el brote, convirtiéndose en uno de los virus más letales conocidos. Los peligros de esta infección por zoonosis, son notorios, y representan un riesgo para la salud pública.

**Palabras clave:** Virus; Virus de Nipah; Ni V; zoonosis; patogénesis.

## Abstract

Viruses are elements whose lethality often lies in their structural simplicity, being able to mutate easily and quickly, adapting to different environments and even “jumping” between species (zoonosis). The Nipah virus (Ni V) exemplifies this worrying ability to pass from animals to humans, the proximity between humans and these animals, exacerbated by activities such as deforestation, the expansion of agricultural activities and the consumption of contaminated food are some of the factors that contribute to zoonotic transmission. The Ni V virus has a high lethality that can vary between 40-70% depending on the outbreak, making it one of the most lethal viruses known. The dangers of this zoonotic infection are notorious, and represent a risk to public health.

**Keywords:** Viruses, Nipah virus, Ni V, zoonosis, pathogenesis.

## Introducción

Del latín “*virus*” que significa *toxina* o *veneno*, los virus son agentes infecciosos microscópicos acelulares llamados “parásitos intracelulares obligados” debido a una dependencia absoluta de una célula huésped para su replicación. Los virus se han adaptado a diferentes ambientes y hospederos provocando diferentes reacciones en cada uno de estos. En el ámbito médico, los agentes víricos han sido agentes causales de diferentes patologías, probando una gran diversidad de síntomas y enfermedades que varían en su gravedad. Dentro de estos agentes virales encontramos al virus de Nipah (NiV). Los murciélagos frugívoros del género *Pteropus*, conocidos como zorros voladores, constituyen el reservorio natural del Ni V. Portan el virus sin enfermarse y lo excretan por orina, saliva, heces y fluidos de parto, lo cual facilita su transmisión a otros animales o humanos sin síntomas aparentes [1]. Este virus se ha asociado con la aparición de encefalitis, poseyendo un gran potencial para provocar brotes y epidemias. Debido a esto, el Ni V se encuentra en la lista de enfermedades prioritarias de la OMS para investigación y desarrollo de contramedidas médicas eficaces [2; 3].

## Historia del Virus de Nipah

Entre finales de 1998 y 1999 se produjo un brote de encefalitis entre los criadores de cerdos de la zona de Bukit Pelando en el estado de Negeri Sembilan (Malasia) donde se notificaron más de 200 casos de encefalitis, falleciendo 105 personas, además de otros 11 casos de encefalitis o enfermedad respiratoria en Singapur reportando una muerte [4]. En otros casos similares se pudo aislar al agente infeccioso a partir de muestras de líquido cefalorraquídeo y mediante microscopía electrónica, estudios serológicos y genéticos; se determinó que el agente infeccioso causante de la enfermedad era un virus aún no reportado perteneciente a la familia de los *Paramyxovirus* el cual se encontraba relacionado, aunque era distinto con el virus Hendra descubierto en Australia en 1999 [5; 6]. El nuevo virus se denominó Nipah en honor al pueblo de Malasia donde había vivido uno de los pacientes y donde se confirmó mediante caracterización molecular que era el agente responsable de la enfermedad tanto en humanos como en cerdos [6; 7]. El nombre propuesto para la nueva enfermedad porcina fue “síndrome respiratorio y neurológico porcino”, también conocido como síndrome respiratorio y de encefalitis porcino o en la península de Malasia “síndrome del cerdo ladrador” [8].

## Epidemiología

El virus Nipah tiene tasas de mortalidad que oscilan entre el 40% y el 75% de los casos humanos.

Los primeros casos, se produjeron en Malasia entre el periodo de 1998 y 1999, durante el cual se descubrió el virus, registrándose alrededor de 300 casos de infecciones en humanos y ocasionando más de 100 muertes. Se reportó que el brote fue originado en animales, de manera específica en el cerdo, viéndose obligados a sacrificar a un millón de ellos para poder controlar la situación.

En el 2001 en Siliguri (India), se reportó la transmisión del NiV en centros de atención médica, observando que su propagación entre los pacientes fue contagio persona a persona, presentándose el 75% de los casos en personal de salud y visitantes. En el periodo del 2001 al 2008 en Bangladesh se reportó que aproximadamente la mitad de los casos notificados se originaron por un contagio directo persona a persona, relacionando el cuidado de pacientes infectados con la aparición de la enfermedad. En este mismo periodo se reportaron varios brotes, observando que tenían una frecuencia anual [9].

Bangladesh no fue el único país afectado en este periodo, existieron diferentes brotes en India, Tailandia, Camboya, Ghana y Madagascar, evidenciando que el virus tiene la capacidad de propagarse, observando ya su presencia en varios países del sudeste asiático.

En Kerala, India en el 2018 se presentó un nuevo brote que resultó en la muerte de 21 personas, permitiendo visualizar la importancia de entender y conocer este virus, siendo incluido en la lista de enfermedades prioritarias de la OMS. En el año 2023, la Organización Mundial de la Salud reporto 1288 casos por contacto directo, siendo el sexto brote en la India desde el reportado en el año 2021 [9].

Los brotes actuales de NiV muestran un cambio significativo en los patrones de transmisión. Mientras que en el pasado los cerdos desempeñaron un papel clave como intermediarios, la evidencia reciente apunta a una transmisión más directa de murciélago a humano por consumo de alimentos contaminados con saliva de murciélago y de persona a persona, lo que ha terminado por reducir significativamente el papel de los animales domésticos en los ciclos de infección [2; 9].

## Estructura del virus de Nipah

El virus de Nipah (NiV) pertenece a la familia de virus *Paramyxoviridae* del género *Henipavirus* [10].

Es un virus con envoltura cuyo genoma es de ARN monocatenario de sentido negativo no segmentado, por lo que necesita en primer lugar convertir su ARN en uno de sentido positivo para comenzar con la síntesis de proteínas virales [5]. El genoma viral posee los genes N, P, M, F, G y L (Figura 1).

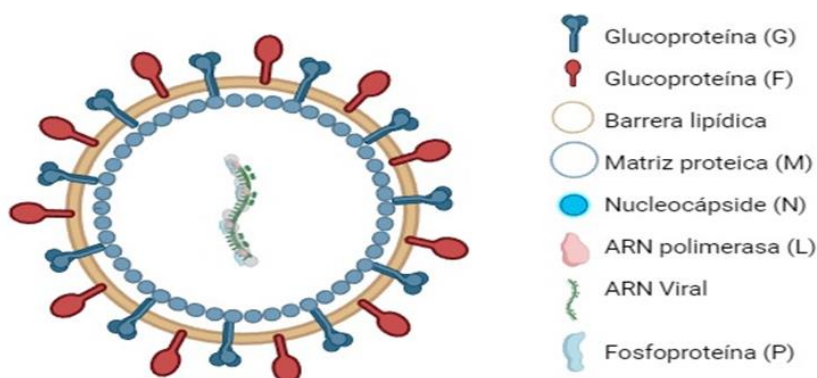


Figura 1: Estructura del virus Nipah. Imagen realizada en el programa BioRender.

El gen N codifica para la proteína de la nucleocápside viral. El gen P se transcribe a un ARNm el cual se somete a edición por la ARN polimerasa que contiene en su nucleocápside, produciendo así un total de 4 proteínas que interactúan con el sistema inmune del huésped; La fosfoproteína P que se traduce directamente del ARNm del gen P sin necesidad de edición adicional; Las proteínas W y V que se generan a partir de la edición del ARNm del gen P insertando nucleótidos adicionales en este, cambiando el marco de lectura y permitiendo la producción de diferentes proteínas a partir del mismo ARN; La proteína C es traducida del ARNm del gen P, pero en un marco de lectura alternativo. Los genes M, F y G codifican para la proteína de la matriz M, la glicoproteína de fusión F y la glicoproteína de unión G, respectivamente. Por último, el gen L codifica para la subunidad catalítica de la polimerasa dependiente de ARN (Tabla 1), [6; 11-13].

Tabla 1: Descripción de genes, proteínas y sus funciones del virus de Nipah		
Proteínas presentes en el virus Nipah		
Gen	Proteína	Función
N	Proteína de la nucleocápside (N)	Forma parte de la nucleocápside, protege el RNA del virus
P	Fosfoproteína (P)	Participa en la replicación viral y forma parte del complejo de la ARN polimerasa viral
	Proteína W	Interfieren con la respuesta inmune del huésped
	Proteína V	Interfieren con la respuesta inmune del huésped
	Proteína C	Interfieren con la respuesta inmune del huésped
M	Proteína de la matriz (M)	Rodea la nucleocápside viral y participa en el ensamblaje y liberación de nuevos virus
F	Glicoproteína de fusión (F)	Encargada de fusionar al virus a la célula
G	Glicoproteína de unión (G)	Reconocimiento de receptores presentes en la membrana plasmática de las células
L	Polimerasa de ARN (L)	RNA polimerasa viral

La síntesis de ARN viral requiere la participación de la proteína de la nucleocápside (N), la fosfoproteína (P) y la subunidad catalítica de la polimerasa dependiente de ARN (L), juntas forman el complejo de Ribonucleoproteico (RNP), el cual se ha propuesto podría cumplir dos funciones distintas siendo la primera su actividad de transcriptasa que está presente en los viriones maduros y es responsable de transcribir los ARNm virales al entrar a la célula, y como segunda

función presenta una actividad de replicasa responsable de la producción de ARN viral antigenómico y genómico y su concomitante encapsidación con proteínas N.

La disponibilidad de la proteína N es importante para la activación de la replicasa, además, de la encapsidación del genoma y la regulación de la síntesis de ARN viral, aunque los mecanismos que controlan estas acciones aún no se describen por completo. Por otro lado, estas reacciones de síntesis de ARN viral en el citoplasma pueden generar moléculas que desencadenan respuestas inmunes innatas a la infección, respuestas que son silenciadas con ayuda de las proteínas codificadas por el gen P [10; 14-18].

## Patogénesis

El NiV infecta a las células mediante un proceso de fusión independiente del pH que está mediado por la glicoproteína de unión (G) y la glicoproteína de fusión (F) presentes en su envoltura. La glicoproteína de unión (G) es una proteína de membrana de tipo II con un tallo proximal a la envoltura y un dominio de cabeza globular C-terminal, que a diferencia de la mayoría de paramixovirus, carece de actividad hemaglutinante y neuraminidasa y no se une a ácido siálico anclado a proteínas, en cambio, se une a los ligandos Efrina B2/B3 [6; 19-22]. Las efrinas son miembros de la familia de ligandos anclados transmembrana y junto con sus receptores constituyen un grupo importante de moléculas de señalización bidireccional que controlan una amplia variedad de interacciones célula-célula en los sistemas nervioso y vascular, así como en epitelios especializados [23; 24]. A pesar de que el NiV utiliza tanto la Efrina-B2 como la Efrina-B3 para infectar a las células, se une con mayor afinidad a la Efrina-B2. La Efrina-B2 se expresa en arterias, capilares y células epiteliales tipo II alveolares, bronquiales y pulmonares mientras que la Efrina-B3 se encuentra predominantemente en el sistema nervioso central (SNC) y en niveles más bajos en la vasculatura [6; 25-27]. La alta expresión de receptores para el NiV en el SNC puede explicar su potencial como causante de enfermedades neurológicas que a menudo son letales [28]. Además de mediar la unión inicial del virus a una célula, la glicoproteína de unión (G) también puede tener una actividad promotora de la fusión celular, debido a que induce cambios conformacionales en la glicoproteína de fusión (F) mediante interacciones con el dominio del tallo y la cabeza globular, necesarias para que esta inicie con el proceso [22; 29; 30]. La proteína de fusión (F) por su parte se sintetiza como precursor inactivo para posteriormente ser escindida por las proteasas de la célula huésped en las subunidades F1 y F2 fusogenicamente activas; las cuales están presentes en la envoltura del virión. Es una proteína de

membrana de tipo I que contiene dos repeticiones de heptada (HRA y HRB) que al interactuar forman un haz estable de seis hélices; el cual facilita la formación del poro de fusión. Se considera que la fusión de membranas está impulsada por cambios conformacionales muy grandes después de la activación de la proteína F, lo que lleva a la exposición e inserción del péptido de fusión en la membrana objetivo y la posterior fusión de las membranas viral y celular [13; 25; 31-35].

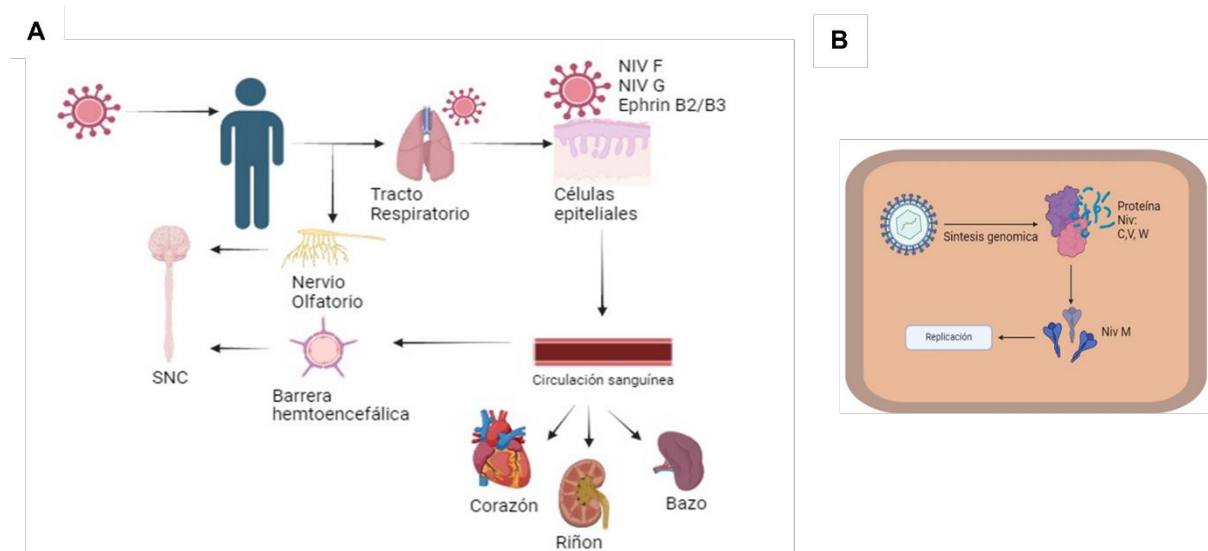
Después de la fusión del virus y la membrana celular, la nucleocápside viral se disocia de la proteína M por un mecanismo desconocido y se libera en el citoplasma de la célula [36]. Como se mencionó antes, la replicación del genoma viral requiere la participación de las proteínas que conforman el complejo ribonucleoproteico (N, P y L), además del ARN viral [15; 18]. Una vez liberada la nucleocápside, la polimerasa es reclutada hacia ésta a través de su cofactor, la fosfoproteína P, la cual une a la polimerasa a la plantilla de la nucleocápside. El genoma está encapsidado por la nucleoproteína (N) dentro de una nucleocápside helicoidal. Este complejo helicoidal N-RNA, en lugar de ARN desnudo, sirve como sustrato tanto para la transcripción como para la replicación del genoma viral [37]. Según el modelo actual y al igual que los demás miembros del orden *Mononegavirales* las polimerasas que están empaquetadas dentro de las partículas virales comienzan la transcripción primaria al liberar la nucleocápside al citoplasma [38]. El avance de la polimerasa a lo largo de su plantilla requiere la disolución iterativa y la reformación de interacciones transitorias entre los protómeros P y N en un proceso altamente regulado [17]. Más allá de su papel en el reclutamiento de la proteína L, la proteína P sirve como chaperona para la proteína N, en el sentido de que la proteína P se une a la proteína N poco después de la síntesis y lo mantiene en una forma soluble bloqueando su polimerización, al mismo tiempo que mejora la especificidad de la proteína N para el ARN viral en lugar del ARN celular no específico al acercarla al sitio de replicación del virus [10; 39; 40]. El complejo ribonucleoproteico transcribe el genoma de ARN monocatenario de sentido negativo en ARN mensajeros monocistronicos con una tapa de guanosina metilada en el extremo 5' y poliadenilados (ARN de sentido positivo) que pueden ser utilizados por los ribosomas celulares para generar nuevas proteínas virales [41]. Después de la traducción de las transcripciones primarias y la acumulación de las proteínas virales, inicia la síntesis del antígenoma que es una copia complementaria del genoma viral de ARN de sentido negativo. Los productos de esta síntesis son luego utilizados por el mismo complejo ribonucleoproteico para producir copias exactas y complementarias del ARN genómico [36]. Además, la proteína N desempeña un papel en la transición de la polimerasa viral de la transcripción viral a la producción del genoma [14].

Las nucleocápsides virales se ensamblan en dos pasos: primero, la nucleoproteína recién sintetizada se asocia con el ARN genómico nascente para formar la estructura helicoidal de la nucleocápside y, segundo, el complejo de polimerasa P-L se asocia con la nucleocápside [36]. El ensamblaje y la gemación virales están orquestados por la proteína de matriz (M), una proteína estructural importante subyacente a la envoltura viral. Se asocia con la hoja interna de la membrana plasmática y media el contacto entre el complejo ribonucleoproteico y las glicoproteínas de la superficie. Aunque NiV se replica en el citoplasma, la proteína de la matriz (M) contiene señales de importación y exportación nucleares y experimenta tránsito nuclear lo que es necesario para adquirir su capacidad funcional de localizarse y brotar de la membrana plasmática de las células infectadas. La proteína M parece actuar concentrando las proteínas F y G, así como la nucleocápside en el sitio de ensamblaje del virus para su posterior gemación y liberación de la célula [36; 42-46].

El NiV tiene un tropismo celular extenso y puede infectar diferentes tipos de células, como células endoteliales, neumocitos alveolares, células musculares lisas, neuronas, células gliales, macrófagos y células epiteliales del tracto respiratorio superior. La propagación del virus depende principalmente de la distribución de sus receptores celulares, como efrina-B2 y -B3 [47]. El virus penetra en el huésped por vía oronasal y causa la infección [48]. Desde el tracto respiratorio superior, el NiV puede ingresar al SNC a través del nervio olfatorio [25; 47]. La infección viral posteriormente se extiende a través de la placa cribiforme hasta el bulbo olfatorio. Finalmente, el virus se disemina por toda la corteza ventral junto con el tubérculo olfatorio. Una vez dentro del cerebro, infecta neuronas y otras células parenquimales dentro del SNC que expresan efrina-B3 y/o efrina-B2. La barrera hematoencefálica (BHE) se altera y se expresan IL-1 $\beta$  junto con el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  debido a la infección del SNC por el virus, lo que finalmente conduce al desarrollo de signos neurológicos [25; 49].

El NiV es capaz de reconocer a las efrina-B2/B3 de la célula epitelial en el sistema respiratorio inferior utilizando sus glicoproteínas F y G para unirse a estas. Después de la unión, el poro de fusión creado en la envoltura de la célula epitelial puede ayudar al NiV a ingresar a la célula. Dentro de la célula epitelial, ocurre la replicación del NiV (se produce la síntesis de proteínas estructurales y no estructurales, la replicación del genoma del NiV y el ensamblaje de los virus) [47]. Las citocinas inflamatorias se inducen debido a la infección del epitelio del tracto respiratorio, reclutando así células del sistema inmunológico y, en última instancia, conduciendo al desarrollo de una enfermedad similar al síndrome de

dificultad respiratoria aguda (SDRA). Mediadores inflamatorios significativos incluyen interleucina (IL)-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8; factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), quimiocina con motivo CXC 10 (CXCL10), etc., que se inducen cuando el epitelio de las vías respiratorias se infecta [49; 50]. Después de liberarse de la célula epitelial, el NiV ingresa a las células endoteliales que expresan efrina-B2 que actúan como el objetivo principal durante la infección sistémica. Dentro de la célula endotelial, ocurre la replicación del virus y si la proteína F se coexpresa con la proteína G en la superficie de las células infectadas durante esta replicación, se generan sincitios multinucleados a través de la fusión de células vecinas, además de la fusión virus-célula y se produce trombosis inducida por vasculitis. Los virus ingresan al torrente sanguíneo libremente o en forma unida a los leucocitos del huésped. Los receptores de efrina en los leucocitos ayudan al NiV a unirse a los leucocitos y al movimiento a través de los vasos sanguíneos del endotelio, donde los leucocitos cruzan el endotelio, la membrana basal y los tejidos intersticiales al experimentar una cascada de eventos, que también se conoce como migración transendotelial. Después, estos virus entran al endotelio de otros órganos como el corazón, bazo y riñones. Esto eventualmente conduce a una enfermedad neurológica, insuficiencia orgánica múltiple y muerte del huésped (Figura 2) [25; 28; 47; 51-54].



**Figura 2.** Patogenia del virus Nipah. A) Esquema que representa la entrada del virus y las diferentes vías por las cuales puede llegar a infectar los tejidos blancos. B) Representación de la replicación del virus Nipah en una célula epitelial. Imagen realizada en el programa BioRender.

## Interacción con el sistema inmune

El gen de la fosfoproteína (P) del virus Nipah (NiV) codifica las proteínas C, P, V y W, P, V y W, estas proteínas tienen en común un dominio amino-terminal suficiente para unirse a STAT1, inhibiendo su fosforilación de tirosina inducida por interferón (IFN). La proteína V del virus Nipah no induce la degradación de STAT, sino que inhibe las respuestas de IFN mediante la formación de complejos de alto peso molecular con STAT1 y STAT2 y como resultado, previene eficazmente su translocación nuclear en respuesta al interferón reteniéndolos en el citoplasma e inhibiendo las respuestas celulares tanto a IFN- $\alpha$  como a IFN- $\gamma$ . Se ha demostrado que la fosfoproteína (P) también tiene actividad agonista del IFN pero no es tan fuerte como la de V y W lo que puede explicar por qué el virus Nipah ha evolucionado para expresar estos dos productos editados. La proteína W, sin embargo, posee una señal de localización nuclear (NLS) dentro de su dominio carboxilo terminal único que la localiza en el núcleo donde retiene STAT1 no fosforilado. Se ha postulado que la proteína C tiene actividad antagonista de IFN parcial, aunque su mecanismo no está claro [12-14; 41; 55-61].

## Cuadro clínico

El periodo de incubación del virus de Nipah (NiV) varía de 4 a 21 días [48]. Tras este periodo, pacientes que han estado en contacto con animales infectados como lo son los cerdos o con excretas o fluidos de murciélagos pueden presentar signos y síntomas prodrómicos como fiebre, dolor de cabeza y mialgia [62]. Las características de la encefalitis se desarrollan en el plazo de una semana, siendo los síntomas más comunes alteración del estado mental, arreflexia, hipotonía, mioclonos segmentarios, parálisis de la mirada y debilidad de las extremidades [63; 64].

Los pacientes con un nivel reducido de conciencia pueden mostrar signos prominentes de disfunción del tronco encefálico, incluyendo: reflejo palmar anormal, pupilas puntiformes con reactividad variable y cambios vasomotores prominentes como hipertensión y taquicardia, sugiriendo afectación del centro vasomotor medular [4; 28].

En algunos casos, la afectación respiratoria puede presentarse con síntomas como tos, dificultad respiratoria y neumonía atípica [65; 66].

En los brotes en países como Singapur, una pequeña fracción de los pacientes sólo presentaba síntomas respiratorios sin encefalitis. En Bangladesh y la India,

se observaron tasas más altas de afectación respiratoria, en algunos pacientes se desarrolló síndrome de dificultad respiratoria aguda [7].

## Diagnóstico

El diagnóstico, se realiza por clínica, tomando en cuenta factores como viajes recientes a zonas donde es común, recurriendo a exámenes de laboratorio para su confirmación, como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). También se puede realizar la detección de anticuerpos mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) [2; 67-69].

## Tratamiento

Si bien, en la actualidad, no existen tratamientos comerciales autorizados, algunos grupos de antivirales, han demostrado ser bastante eficientes para combatir esta infección como son Favipiravir que se ha observado ser efectivo contra la infección por el virus Nipah en células Vero, inhibidores de la fusión de lipopéptidos, efectivo contra la infección por el virus Nipah en hámsters dorados sirios y la ribavirina que ha sido utilizada en Malasia y en la India para tratar infecciones por el virus Nipah, pero su eficacia en humanos aún no está clara [9].

Dentro de las medidas de tratamiento, se limitan a paliativas, como descanso, hidratación, antipiréticos y cuidados de apoyos intensivos en complicaciones [2; 67-69].

## Conclusiones

A lo largo de este capítulo, hemos recorrido los avances y los retos en la investigación del virus Nipah, que sigue siendo motivo de preocupación para la salud pública a nivel global. Desde que se identificó por primera vez en Malasia en 1998, el virus ha provocado brotes recurrentes en lugares como Bangladesh e India, con tasas de letalidad alarmantes.

Los científicos han logrado progresos significativos en la comprensión de la biología y la forma en que se transmite el virus. Se ha identificado a los murciélagos frugívoros del género *Pteropus* como sus reservorios naturales, y se ha documentado que se transmite a los humanos a través de alimentos contaminados o por contacto directo con animales infectados. Además, se han

desarrollado varias estrategias terapéuticas, como anticuerpos monoclonales y antivirales, aunque todavía no hay un tratamiento específico aprobado.

Sin embargo, hay desafíos importantes que persisten. La naturaleza esporádica de los brotes complica la realización de ensayos clínicos a gran escala, y la falta de incentivos comerciales ha limitado el desarrollo de vacunas. Además, la transmisión de persona a persona en ciertos brotes resalta la necesidad de fortalecer los sistemas de vigilancia y respuesta rápida.

En conclusión, aunque se han logrado avances notables en la investigación del virus Nipah, es fundamental seguir con los esfuerzos multidisciplinarios que integren la salud humana, animal y ambiental. Solo a través de una colaboración internacional sostenida y una inversión adecuada en investigación y desarrollo podremos mitigar el impacto de este virus y prevenir futuras pandemias.

## Conflicto de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés con el contenido de este manuscrito.

## Agradecimientos

Extendemos nuestra gratitud a nuestras familias por su paciencia, y a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, institución pública, autónoma y plural, por promover la investigación científica con sentido social y contribuir a la formación de profesionales críticos y comprometidos, valores que están detrás de este trabajo.

## Referencias

- [1]. Spickler AR. Nipah Virus Infection [Technical fact sheet]. Center for Food Security and Public Health, College of Veterinary Medicine, Iowa State University. 2025. Disponible en: <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets.php>
- [2]. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy: 2019 Release, EC 51, Berlin, Germany, July 2019. Disponible en: <https://ictv.global/>

- [3]. Organización Mundial de la Salud. Infección por el virus Nipah (VNi) [fact sheet en línea]. OMS. Consultado el 22 de mayo de 2018. Disponible en: <https://www.who.int>
- [4]. Goh KJ, Tan CT, Chew NK, Tan PS, Kamarulzaman A, Sarji SA, *et al.* Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 342(17): 1229–1235. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM200004273421701>
- [5]. Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, Harcourt BH, Tamin A, Lam SK, *et al.* Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science (New York, N.Y.)*. 2000; 288(5470): 1432–1435. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.288.5470.1432>
- [6]. Amaya M, Broder CC. Vaccines to emerging viruses: Nipah and Hendra. *Annual Review of Virology*. 2020; 7(1): 447-473. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-021920-113833>
- [7]. Ang BSP, Lim TCC, Wang L. Nipah virus infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018; 56(6): e01875-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.01875-17>
- [8]. Mohd Nor MN, Gan CH, Ong BL. Nipah virus infection of pigs in peninsular Malaysia. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*. 2000; 19(1), 160–165. Disponible en: <https://doi.org/10.20506/rst.19.1.1202>
- [9]. Stable-Rodríguez Y, Machado Rivero MO, Díaz-Chieng LY. Virus Nipah: Análisis de la producción científica en acceso abierto en la Web of Science, 2000-2020. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2023; 3, 325. Disponible en: <https://sct.ageditor.ar/index.php/sct/article/view/445>
- [10]. Omi-Furutani M, Yoneda M, Fujita K, Ikeda F, Kai C. Novel phosphoprotein-interacting region in Nipah virus nucleocapsid protein and its involvement in viral replication. *Journal of Virology*. 2010; 84(19): 9793–9799. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.00339-10>
- [11]. Harcourt BH, Lowe L, Tamin A, Liu X, Bankamp B, Bowden N, *et al.* Genetic characterization of Nipah virus, Bangladesh, 2004. *Emerging Infectious Diseases*. 2005; 11(10): 1594–1597. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid1110.050513>
- [12]. Lo MK, Peebles ME, Bellini WJ, Nichol ST, Rota PA, Spiropoulou CF. Distinct and overlapping roles of Nipah virus P gene products in modulating the human

endothelial cell antiviral response. PLOS ONE. 2012; 7(10): e47790. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047790>

[13]. Kulkarni S, Volchkova V, Basler CF, Palese P, Volchkov VE, Shaw ML. Nipah virus edits its P gene at high frequency to express the V and W proteins. Journal of Virology. 2009; 83(8): 3982-3987. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jvi.02599-08>

[14]. Basler CF. Nipah and hendra virus interactions with the innate immune system. Henipavirus: Ecology, Molecular Virology, and Pathogenesis. 2012; 359: 123-152. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/82\\_2012\\_218](https://doi.org/10.1007/82_2012_218)

[15]. Ranadheera C, Proulx R, Chaiyakul M, Jones S, Grolla A, Leung A, *et al.* The interaction between the Nipah virus nucleocapsid protein and phosphoprotein regulates virus replication. Scientific Reports. 2018; 8(1): 15994. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34484-7>

[16]. Curran J, Kolakofsky D. Replication of paramyxoviruses. Advances in Virus Research. 1999; 54: 403-422. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(08\)60373-5](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(08)60373-5)

[17]. Wolf JD, Plemper RK. A three-way interface of the Nipah virus phosphoprotein X-domain coordinates polymerase movement along the viral genome. Journal of Virology. 2024; 98(10): e00986-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jvi.00986-24>

[18]. Sala FA, Ditter K, Dybkov O, Urlaub H, Hillen HS. Structural basis of Nipah virus replication. bioRxiv. 2014; 2024-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2024.10.04.616610>

[19]. Wickenhagen A, van Tol S, Munster V. Molecular determinants of cross-species transmission in emerging viral infections. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2024; 88(3): e00001-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mnbr.00001-23>

[20]. Bossart KN, Crameri G, Dimitrov AS, Mungall BA, Feng YR, Patch JR, *et al.* Receptor binding, fusion inhibition, and induction of cross-reactive neutralizing antibodies by a soluble G glycoprotein of *Hendra virus*. Journal of Virology. 2005; 79(11): 6690-6702. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.79.11.6690-6702.2005>

[21]. Bonaparte MI, Dimitrov AS, Bossart KN, Crameri G, Mungall BA., Bishop KA, *et al.* Ephrin-B2 ligand is a functional receptor for Hendra virus and Nipah virus.

Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005; 102(30): 10652-10657.  
Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0504887102>

[22]. Bossart KN, Wang LF, Flora MN, Chua KB, Lam SK, Eaton BT, *et al.* Membrane fusion tropism and heterotypic functional activities of the *Nipah virus* and *Hendra virus* envelope glycoproteins. *Journal of Virology*. 2002; 76(22): 11186-11198.  
Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.76.22.11186-11198.2002>

[23]. Himanen JP, Saha N, Nikolov DB. Cell-cell signaling via Eph receptors and ephrins. *Current Opinion in Cell Biology*. 2007; 19(5): 534-542. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2007.08.004>

[24]. Flanagan JG, Vanderhaeghen P. The ephrins and Eph receptors in neural development. *Annual Review of Neuroscience*. 1998; 21(1): 309-345. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.21.1.309>

[25]. Navaratnarajah CK, Generous AR, Yousaf I, Cattaneo R. Receptor-mediated cell entry of paramyxoviruses: Mechanisms, and consequences for tropism and pathogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2020; 295(9): 2771-2786. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.009961>

[26]. Negrete OA, Wolf MC, Aguilar HC, Enterlein S, Wang W, Mühlberger E, *et al.* Two key residues in ephrinB3 are critical for its use as an alternative receptor for Nipah virus. *PLoS Pathogens*. 2006; 2(2): e7.  
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020007>

[27]. Negrete OA, Levroney EL, Aguilar HC, Bertolotti-Ciarlet A, Nazarian R, Tajyar S, *et al.* EphrinB2 is the entry receptor for Nipah virus, an emergent deadly paramyxovirus. *Nature*. 2005; 436(7049): 401-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature03838>

[28]. Wong KT, Shieh WJ, Kumar S, Norain K, Abdullah W, Guarner J, *et al.* Nipah virus infection: pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonosis. *The American Journal of Pathology*. 2002; 161(6): 2153-2167. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64493-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64493-8)

[29]. Xu K, Rajashankar KR, Chan YP, Himanen JP, Broder CC, Nikolov DB. Host cell recognition by the henipaviruses: crystal structures of the Nipah G attachment glycoprotein and its complex with ephrin-B3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105(29): 9953-9958. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0804797105>

- [30]. Aguilar HC, Ataman ZA, Aspericueta V, Fang AQ, Stroud M, Negrete OA, *et al.* A novel receptor-induced activation site in the Nipah virus attachment glycoprotein (G) involved in triggering the fusion glycoprotein (F). *Journal of Biological Chemistry*. 2009; 284(3): 1628-1635. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.M807469200>
- [31]. Chang A, Dutch RE. Paramyxovirus fusion and entry: multiple paths to a common end. *Viruses*. 2012; 4(4): 613-636. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v4040613>
- [32]. Smith EC, Popa A, Chang A, Masante C, Dutch RE. Viral entry mechanisms: the increasing diversity of paramyxovirus entry. *The FEBS Journal*. 2009; 276(24): 7217-7227. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07401.x>
- [33]. Baker KA, Dutch RE, Lamb RA, Jardetzky TS. Structural basis for paramyxovirus-mediated membrane fusion. *Molecular Cell*. 1999; 3(3): 309-319. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80458-X](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80458-X)
- [34]. Aguilar HC, Matreyek KA, Choi DY, Filone CM, Young S, Lee B. Polybasic KKR motif in the cytoplasmic tail of Nipah virus fusion protein modulates membrane fusion by inside-out signaling. *Journal of Virology*. 2007; 81(9): 4520-4532. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.02205-06>
- [35]. Russell CJ, Jardetzky TS, Lamb RA. Membrane fusion machines of paramyxoviruses: capture of intermediates of fusion. *The EMBO Journal*. 2001; 20(15): 4024-4034. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/emboj/20.15.4024>
- [36]. Takimoto T, Portner A. Molecular mechanism of paramyxovirus budding. *Virus Research*. 2004; 106(2): 133-145. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.08.010>
- [37]. Blocquel D, Beltrandi M, Eralles J, Barbier P, Longhi S. Biochemical and structural studies of the oligomerization domain of the Nipah virus phosphoprotein: Evidence for an elongated coiled-coil homotrimer. *Virology*. 2013; 446(1-2): 162-172. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.031>
- [38]. Bloyet LM, Welsch J, Enchery F, Mathieu C, de Breyne S, Horvat B, *et al.* HSP90 Chaperoning in Addition to Phosphoprotein Required for Folding but Not for Supporting Enzymatic Activities of Measles and Nipah Virus L Polymerases. *Journal of Virology*. 2016; 90(15): 6642-6656. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.00602-16>

- [39]. Yabukarski, F, Lawrence P, Tarbouriech N, Bourhis JM, Delaforge E, Jensen MR, *et al.* Structure of Nipah virus unassembled nucleoprotein in complex with its viral chaperone. *Nature Structural & molecular biology*. 2014; 21(9): 754-759. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nsmb.2868>
- [40]. Bourhis JM, Yabukarski F, Communie G, Schneider R, Volchkova VA, Frénéat M, *et al.* Structural Dynamics of the C-terminal X Domain of Nipah and Hendra Viruses Controls the Attachment to the C-terminal Tail of the Nucleocapsid Protein. *Journal of Molecular Biology*. 2022; 434(10): 167551. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2022.167551>
- [41]. Jensen MR, Yabukarski F, Communie G, Condamine E, Mas C, Volchkova V, *et al.* Structural description of the Nipah virus phosphoprotein and its interaction with STAT1. *Biophysical Journal*. 2020; 118(10): 2470-2488. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.04.010>
- [42]. Patch JR, Crameri G, Wang LF, Eaton BT, Broder CC. Quantitative analysis of Nipah virus proteins released as virus-like particles reveals central role for the matrix protein. *Virology Journal*. 2007; 4: 1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-4-1>
- [43]. Ciancanelli MJ, Basler CF. Mutation of YMYL in the Nipah virus matrix protein abrogates budding and alters subcellular localization. *Journal of Virology*. 2006; 80(24): 12070-12078. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.01743-06>
- [44] Wang YE, Park A, Lake M, Pentecost M, Torres B, Yun TE, *et al.* Ubiquitin-regulated nuclear-cytoplasmic trafficking of the Nipah virus matrix protein is important for viral budding. *PLoS Pathogens*. 2010; 6(11): e1001186. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001186>
- [45]. Ringel M, Behner L, Heiner A, Sauerhering L, Maisner A. Replication of a Nipah virus encoding a nuclear-retained matrix protein. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020; 221(Supplement\_4): S389-S394. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jjz440>
- [46]. Dietzel E, Kolesnikova L, Sawatsky B, Heiner A, Weis M, Kobinger GP, *et al.* Nipah Virus Matrix Protein Influences Fusogenicity and Is Essential for Particle Infectivity and Stability. *Journal of Virology*. 2016; 90(5): 2514–2522. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.02920-15>
- [47]. Devnath P, Wajed S, Das RC, Kar S, Islam I, Al Masud HA. The pathogenesis of Nipah virus: A review. *Microbial Pathogenesis*. 2022; 170: 105693. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105693>

- [48]. Aditi, Shariff M. Nipah virus infection: A review. *Epidemiology and Infection*. 2019; 147: e95. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0950268819000086>
- [49]. Singh RK, Dhama K, Chakraborty S, Tiwari R, Natesan S, Khandia R, *et al.* Nipah virus: epidemiology, pathology, immunobiology and advances in diagnosis, vaccine designing and control strategies - a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*. 2019; 39(1): 26-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01652176.2019.1580827>
- [50]. Rockx B, Brining D, Kramer J, Callison J, Ebihara H, Mansfield K, *et al.* Clinical outcome of henipavirus infection in hamsters is determined by the route and dose of infection. *Journal of Virology*. 2011; 85(15): 7658-7671. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.00473-11>
- [51]. Hooper P, Zaki S, Daniels P, Middleton D. Comparative pathology of the diseases caused by Hendra and Nipah viruses. *Microbes and Infection*. 2001; 3(4): 315-322. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(01\)01385-5](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(01)01385-5)
- [52]. Amurri L, Dumont C, Pelissier R, Reynard O, Mathieu C, Spanier J, *et al.* Multifaceted activation of STING axis upon Nipah and measles virus-induced syncytia formation. *PLoS Pathogens*. 2024; 20(9): e1012569. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012569>
- [53]. Talukdar P, Dutta D, Ghosh E, Bose I, Bhattacharjee S. Molecular Pathogenesis of Nipah Virus. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2023; 195(4), 2451-2462. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12010-022-04300-0>
- [54]. Saha S, Bhattacharya M, Lee SS, Chakraborty C. (2024). Recent advances of Nipah virus disease: Pathobiology to treatment and vaccine advancement. *Journal of Microbiology*. 2024; 62(10): 811-828. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12275-024-00168-3>
- [55]. Ciancanelli MJ, Volchkova VA, Shaw ML, Volchkov VE, Basler CF. Nipah virus sequesters inactive STAT1 in the nucleus via a P gene-encoded mechanism. *Journal of Virology*. 2009; 83(16): 7828-7841. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.02610-08>
- [56]. Shaw ML, Cardenas WB, Zamarin D, Palese P, Basler CF. Nuclear localization of the Nipah virus W protein allows for inhibition of both virus- and toll-like receptor 3-triggered signaling pathways. *Journal of Virology*. 2005; 79(10): 6078-6088. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.79.10.6078-6088.2005>

[57]. Rodriguez JJ, Cruz CD, Horvath CM. Identification of the nuclear export signal and STAT-binding domains of the Nipah virus V protein reveals mechanisms underlying interferon evasion. *Journal of Virology*. 2004; 78(10): 5358-5367. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jvi.78.10.5358-5367.2004>

[58]. Shaw ML, García-Sastre A, Palese P, Basler CF. Nipah virus V and W proteins have a common STAT1-binding domain yet inhibit STAT1 activation from the cytoplasmic and nuclear compartments, respectively. *Journal of Virology*. 2004; 78(11): 5633-5641. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jvi.78.11.5633-5641.2004>

[59]. Rodriguez JJ, Parisien JP, Horvath CM. Nipah virus V protein evades alpha and gamma interferons by preventing STAT1 and STAT2 activation and nuclear accumulation. *Journal of virology*. 2002; 76(22): 11476-11483. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.76.22.11476-11483.2002>

[60]. Horie R, Yoneda M, Uchida S, Sato H, Kai C. Region of Nipah virus C protein responsible for shuttling between the cytoplasm and nucleus. *Virology*. 2016; 497: 294-304. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.07.013>

[61]. Yoneda M, Guillaume V, Sato H, Fujita K, Georges-Courbot MC, Ikeda F, *et al.* The nonstructural proteins of Nipah virus play a key role in pathogenicity in experimentally infected animals. *PLoS One*. 2010; 5(9): e12709. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012709>

[62]. Abdullah S, Tan CT. Henipavirus encephalitis. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014; 123: 663-670. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53488-0.00032-8>

[63]. Siva SR, Chong HT, Tan CT. Ten year clinical and serological outcomes of Nipah virus infection. *Neurology Asia*. 2009; 14(1): 53-58. Disponible en: [https://www.neurology-asia.org/articles/20091\\_053.pdf](https://www.neurology-asia.org/articles/20091_053.pdf)

[64]. Chandni R, Renjith TP, Fazal A, Yoosef N, Ashhar C, Thulaseedharan NK, *et al.* Clinical Manifestations of Nipah Virus-Infected Patients Who Presented to the Emergency Department During an Outbreak in Kerala State in India, May 2018. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71(1): 152–157. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz789>

[65]. Paton NI, Leo YS, Zaki SR, Auchus AP, Lee KE, Ling AE, *et al.* Outbreak of Nipah-virus infection among abattoir workers in Singapore. *Lancet*. 1999; 354(9186): 1253–1256. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04379-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04379-2)

- [66]. Rajan JK, Alsenany S, Ramakrishnan N. Nipah virus infection and characteristics: A Review. *Journal of Bioscience and Applied Research*. 2024; 10(6): 9-14. Disponible en: <https://doi.org/10.21608/jbaar.2024.395630>
- [67]. Chua KB, Goh KJ, Wong KT, Kamarulzaman A, Tan PS, Ksiazek TG, *et al.* Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet*. 1999; 354(9186): 1257–1259. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04299-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04299-3)
- [68]. Mhod Nor MN, Gan CH, Ong BL. Infección por el virus Nipah en cerdos en Malasia peninsular. *Rev Salud Anim*. 2000; 19(1): 160-165. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20506/rst.19.1.1202>
- [69]. Hyatt AD, Zaki SR, Goldsmith CS, Wise TG, Hengstberger SG. Ultrastructure of Hendra virus and Nipah virus within cultured cells and host animals. *Microbes and Infection*. 2001; 3(4): 297–306. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(01\)01383-1](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(01)01383-1)