



Inducción de marcadores génicos inflamatorios en cerebro de ratas expuestas a hipoxia ambiental de gran altitud

Induction of the inflammatory biomarkers in brain of rats exposed to environmental hypoxia at high altitude

Calderon-Romero, Roger ^{1*}

Ordaya-Fierro, Jorge ¹

Medina, Cristian ¹

Dávila, Roberto ¹

Lira-Mejía, Boris ¹

Ramos-Gonzalez, Mariella ²

¹Grupo de Investigación GIFATA, Laboratorio de Fisiología Animal, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima 15021, Perú

²Laboratorio de Producción Animal y Zootecnia, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima 15021, Perú

Recibido: 10 Nov. 2024 | **Aceptado:** 15 Ene. 2025 | **Publicado:** 20 Ene. 2025

Autor de correspondencia*: roger.calderon@unmsm.edu.pe

Cómo citar este artículo: Calderon-Romero, R., Ordaya-Fierro, J., Medina, C., Dávila, R., Lira-Mejía, B. & Ramos-Gonzalez, M. (2025). Inducción de marcadores génicos inflamatorios en cerebro de ratas expuestas a hipoxia ambiental de gran altitud. *Revista de Veterinaria y Zootecnia Amazónica*, 5(1), e1149. <https://doi.org/10.51252/revza.v5i1.1149>

RESUMEN

El presente estudio evaluó la expresión de genes asociados al complejo inflamatorio NLRP3 en diferentes regiones cerebrales de ratas expuestas a hipoxia ambiental de gran altitud (4 200 m s. n. m.). Los animales fueron divididos en un grupo control (Lima, 161 m s. n. m.) y un grupo expuesto a gran altitud (Casapalca, 4 200 m s. n. m.), cada uno subdividido en cinco subgrupos de tres animales, con muestreos en los días 1, 3, 7, 14 y 28. Los resultados evidenciaron un incremento diferencial en la expresión génica según la región cerebral. En el cuerpo estriado, la expresión génica de NLRP3, IL-6, IL-1 β y HIF-1 α mostraron aumentos significativos, especialmente sostenidos en IL-6 e IL-1 β . En el hipocampo se observó expresión génica temprana de NLRP3, IL-6 e IL-1 β , mientras que HIF-1 α no presentó variaciones. En la corteza frontal la expresión génica fue más limitada, sin cambios en NLRP3 y con incrementos tardíos únicamente en IL-6, IL-1 β y HIF-1 α . En el hipotálamo se registraron aumentos tempranos de la expresión génica de NLRP3, IL-6, IL-1 β y HIF-1 α , con posteriores fluctuaciones en el tiempo. En conclusión, la exposición a gran altitud indujo la expresión génica del complejo inflamatorio (NLRP3, IL-6, IL-1 β y HIF-1 α) con sensibilidad variable principalmente en el cuerpo estriado e hipotálamo.

Palabras clave: Casapalca; HIF-1 α ; IL-1 β ; IL-6; NLRP3

ABSTRACT

The present study evaluated the expression of genes associated with the inflammasome complex in different brain regions of rats exposed to environmental hypoxia at high altitude (4,200 m a.s.l.). The animals were divided into a control group (Lima, 161 m a.s.l.) and a high-altitude exposed group (Casapalca, 4,200 m a.s.l.), each subdivided into five subgroups of three animals, with samplings on days 1, 3, 7, 14, and 28. The results showed a differential increase in gene expression depending on the brain region. In the striatum, gene expression of NLRP3, IL-6, IL-1 β , and HIF-1 α showed significant increases, especially sustained in IL-6 and IL-1 β . In the hippocampus, early gene expression of NLRP3, IL-6, and IL-1 β was observed, while HIF-1 α showed no variations. In the frontal cortex, gene expression was more limited, with no changes in NLRP3 and late increases only in IL-6, IL-1 β , and HIF-1 α . In the hypothalamus, early increases in gene expression of NLRP3, IL-6, IL-1 β , and HIF-1 α were recorded, with subsequent fluctuations over time. In conclusion, high-altitude exposure induced gene expression of the inflammasome complex (NLRP3, IL-6, IL-1 β , and HIF-1 α), with variable sensitivity mainly in the striatum and hypothalamus.

Keywords: Casapalca; HIF-1 α ; IL-1 β ; IL-6; NLRP3



1. INTRODUCCIÓN

Cada año, millones de personas ascienden a altitudes mayores de 1 500 m s. n. m. (1). En Perú, el turismo hacia Cusco y otras zonas por encima de 2 500 m s. n. m. ha crecido notablemente en las últimas décadas (2). A la vez, comunidades residentes en estas regiones han desarrollado adaptaciones fisiológicas que les permiten subsistir en ambientes con baja presión de oxígeno (O_2) (3). Esta realidad evidencia la importancia de comprender los efectos de la altitud tanto en visitantes como en poblaciones residentes.

La exposición a hipoxia de gran altitud, aguda o crónica, genera cambios fisiológicos y favorece la aparición de patologías como el “mal de altura”, las cuales, pueden manifestarse en formas agudas, subagudas o crónicas (4-6). La disminución de la presión parcial de oxígeno afecta de manera crítica estructuras barosensibles como el cerebro, promoviendo inflamación y daño neuronal (5,6).

Asimismo, la altitud induce estrés oxidativo, constituyendo un mecanismo central en la fisiopatología de la hipoxia (7). El incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la reducción de defensas antioxidantes activan vías proinflamatorias y la liberación de citocinas (IL-1 β , TNF- α , IL-6). Esto compromete la barrera hematoencefálica, favorece edema cerebral, potenciando el daño en distintas regiones cerebrales por acción de HIF-1 α (8).

Las alteraciones en la homeostasis cerebral pueden activar complejos inflamasomas, tales como el NLRP3, promoviendo un estado inflamatorio nervioso (9). La activación de estos complejos y la liberación de mediadores proinflamatorios explican, en parte, las manifestaciones clínicas del mal de altura, al vincular las respuestas moleculares con los cambios fisiológicos y patológicos. En este marco, la investigación evaluó la expresión génica de inflamasomas en cuerpo estriado, hipocampo, corteza frontal e hipotálamo de ratas expuestas a hipoxia de gran altitud.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Animales: Se utilizaron 30 ratas albinas machos con pesos aproximados de 200 g y de 8 semanas de edad, que recibieron una dieta basada en alimento balanceado comercial y agua ad libitum, alojadas en cajas de policarbonato con viruta. Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requisitos del Comité de Bioética de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (autorización CEBA 2021-22).

Diseño experimental: Las ratas fueron criadas de forma randomizada en dos grupos, cada una separada en 10 subgrupos (3 animales por subgrupo). Cada grupo se evaluó en condiciones ambientales controladas (22 ± 2 °C y $40 \pm 10\%$ de humedad relativa) con un ciclo de luz de 12 horas. Estos grupos fueron: Cinco subgrupos evaluados en la ciudad de Lima a 161 m. s.n.m. Cinco grupos evaluados en la ciudad de Casapalca a 4200 m. s.n.m. Ambas crianzas se realizaron en simultáneo.

Inicialmente ambos grupos fueron criados durante sus primeras 8 semanas en la ciudad de Lima; posteriormente, el grupo de exposición a la hipoxia de gran altitud se transfirió a la ciudad de Casapalca. Los animales fueron sacrificados por decapitación a los días 1, 3, 7, 14 y 28 en ambas ciudades. Los cerebros fueron diseccionados rápidamente y se enjuagaron con cloruro de Na⁺ al 0,9% (p/v) para eliminar rastros de otros tejidos y sangre. Las regiones cerebrales (cuerpo estriado, hipocampo, corteza e hipotálamo) se diseccionaron en frío (4 °C) y se congelaron inmediatamente a -20 °C y -80 °C para su posterior análisis.

Expresión molecular de marcadores inflamatorios: Cada muestra de cerebro (30 mg aprox.) se sometió a tres pasos secuenciales: La extracción de ARN, se realizó con el uso del kit-Nucleospin plus (Macherey-Nagel, Alemania). La pureza del ARN se confirmó con una relación 260/280 > 1,95. La síntesis de ADNc se realizó utilizando el kit cDNA (PCRBIO SYSTEMS, Reino Unido). Para la PCR cuantitativa (qPCR), se utilizó el masterMix FastGene IC green (Nippon Genetics, Alemania). Las condiciones de ciclado fueron las

siguientes: desnaturalización inicial a 95 °C durante 2 minutos (1 ciclo); desnaturalización a 95 °C durante 5 segundos (40 ciclos); elongación a 60-65 °C durante 20-30 segundos (40 ciclos).

Los cebadores específicos (Sigma-Aldrich, EE. UU.) fueron los siguientes:

GAPDH	5'-TCCCTGTTCTAGAGACAG-3'	5'-CCACTTTGTCAACAAGAGA-3'
NLRP3	5'-GCACCAAAGAGCCTAGCAGA-3'	5'-GAATGTCTCCCCTCACAGCC-3'
IL-6	5'-CCCACCAGGAACGAAAGTCA-3'	5'-CCCACCAGGAACGAAAGTCA-3'
IL-1 β	5'-GTCCTCTGCCAAGTCAGGTC-3'	5'-GTCCTCTGCCAAGTCAGGTC-3'
HIF-1 α	5'-TGGTGGCTCAGCAGTCTATTT-3'	5'-GTGCTGTGATCTGGCATTTCG-3'

Se utilizó GAPDH como gen normalizador, y se calcularon mediante el método $\Delta\Delta Ct$ (Delta Delta Ct).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al evaluar la expresión génica de NLRP3 a nivel del cuerpo estriado por efecto de la altitud (barras azules), respecto al grupo control (barras verdes), se observó un aumento significativo al día 7 (34%), al día 14 (36%) y al día 28 (66%); mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental, se encontró un aumento significativo a partir del día 7 en adelante (Figura 1 A). La expresión génica de IL-6 a nivel del cuerpo estriado aumentó significativamente por efecto de la altitud al día 1 (96%), al día 3 (131%), al día 7 (162%), al día 14 (196%) y al día 28 (98%); mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental aumentó significativamente al día 14 (Figura 1B). La expresión génica de IL-1 β a nivel del cuerpo estriado aumentó significativo por efecto de la altitud al día 1 (50%), al día 3 (202%), al día 7 (149%), al día 14 (186%) y al día 28 (222%); mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental se encontró un aumento significativo en todos los días de exposición (Figura 1C). La expresión génica de HIF-1 α a nivel del cuerpo estriado aumentó significativamente por efecto de la altitud en el día 1 (51%), en el día 3 (69%) y en el día 7 (118%), en el día 14 (96%) y en el día 28 (79%); además, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental se encontró un aumento significativo al día 7, día 14 y al día 28 (Figura 1D).

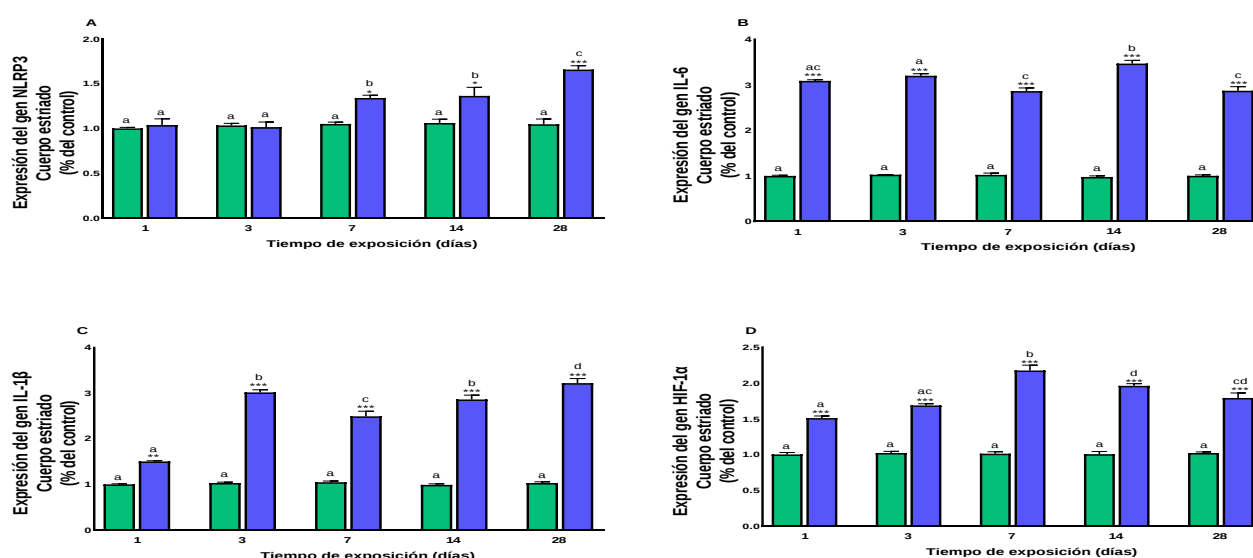


Figura 1. Expresión génica de NLRP3 (A), IL-6 (B), IL-1 β (C) y HIF-1 α (D) a nivel del cuerpo estriado de ratas expuestas (1, 3, 7, 14 y 28 días) a hipoxia ambiental a 4200 m.s.n.m.

Los datos se expresan como media $\pm$ SEM. Las diferencias significativas entre los grupos a altitud (barras azules) y el control (barras verdes) se indican con * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ y *** $p \leq 0,001$. Mientras que las diferencias significativas debidas al efecto del tiempo de la exposición se indican con las letras a, b, c, d ($p \leq 0,05$). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de dos vías seguido de la prueba post hoc de Tukey.

En hipocampo, la expresión génica de NLRP3 aumentó significativamente al día 3 (39%), al día 7 (56%), al día 14 (44%) y al día 28 (21%); mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental, se encontró un aumento significativo a partir del día 3 (Figura 2A). La expresión génica de IL-6 aumentó significativamente por efecto de la altitud al día 1 (96%), al día 3 (131%), al día 7 (162%), al día 14 (196%) y al día 28 (98%); mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental aumentó significativamente al día 3, al día 7 y al día 14 (Figura 2B). La expresión génica de IL-1 β aumentó significativamente por efecto de la altitud en el día 1 (25%), al día 3 (72%), al día 7 (92%), al día 14 (94%) y al día 28 (196%); mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental se encontró un aumento significativo en todos los días de exposición (Figura 2C). Finalmente, la expresión génica de HIF-1 α no mostró variaciones significativas por efecto de la altitud ni por el tiempo de exposición a la hipoxia ambiental (Figura 2D).

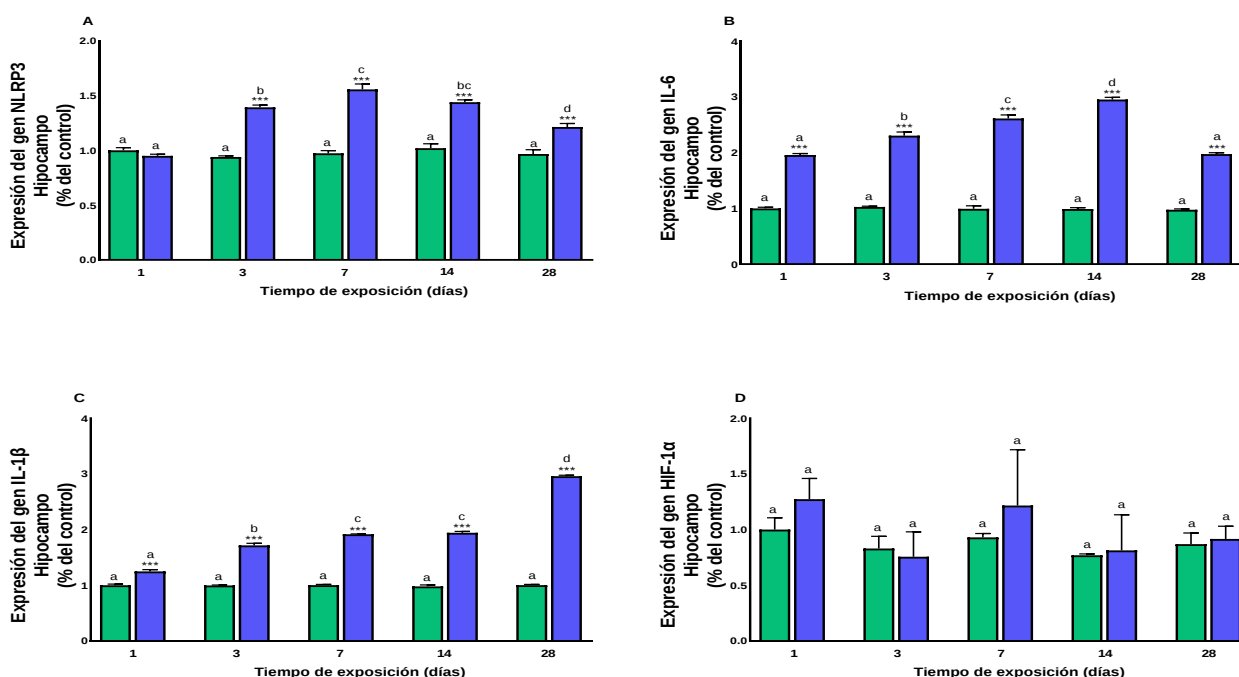


Figura 2. Expresión génica de NLRP3 (A), IL-6 (B), IL-1 β (C) y HIF-1 α (D) a nivel del hipocampo de ratas expuestas (1, 3, 7, 14 y 28 días) a hipoxia ambiental a 4200 m.s.n.m.

Los datos se expresan como media $\pm$ SEM. Las diferencias significativas entre los grupos a altitud (barras azules) y el control (barras verdes) se indican con *** $p \leq 0,001$. Mientras que las diferencias significativas debidas al efecto del tiempo de la exposición se indican con las letras a, b, c, d ($p \leq 0,05$). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de dos vías seguido de la prueba post hoc de Tukey.

A nivel de corteza frontal, la expresión génica de NLRP3 no mostró cambios significativos por efecto de la altitud ni del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental (Figura 3A). La expresión génica de IL-6 aumentó significativamente por efecto de la altitud al día 1 (96%), al día 3 (131%), al día 7 (162%), al día 14 (196%) y al día 28 (98%); mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental, tuvo un aumento significativo solo al día 14 (Figura 3B). La expresión génica de IL-1 β aumentó significativamente por efecto de la altitud en el día 1 (94%), día 3 (52%), día 7 (209%) el 14 (233%) y el día 28 (223%),

mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental se encontró un aumento significativo al día 7, al día 14 y al día 28 (Figura 3C). La expresión génica de HIF-1 α aumentó significativo al día 1 (86%), y al día 28 (97%), en comparación con el control; mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental no se encontró ningún aumento significativo en los días de evaluación (Figura 3D).

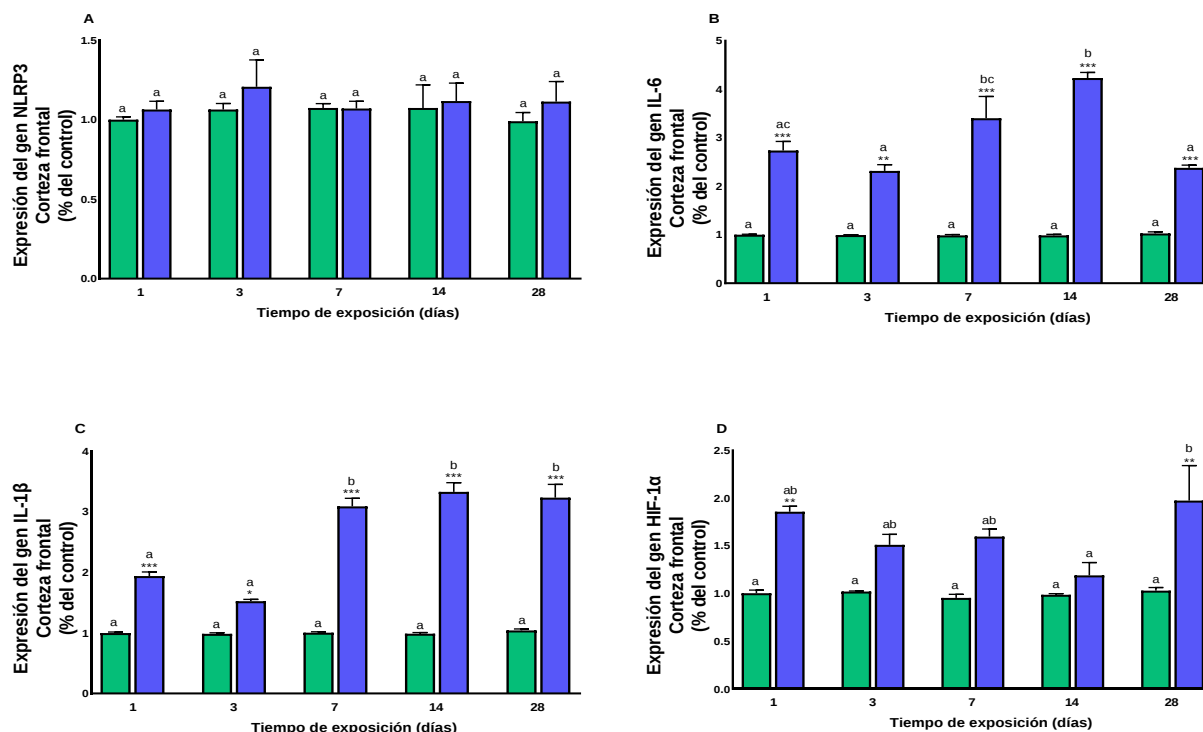


Figura 3. Expresión génica de NLRP3 (A), IL-6 (B), IL-1 β (C) y HIF-1 α (D) a nivel de la corteza frontal de ratas expuestas (1, 3, 7, 14 y 28 días) a hipoxia ambiental a 4200 m.s.n.m.

Los datos se expresan como media $\pm$ SEM. Las diferencias significativas entre los grupos a altitud (barras azules) y el control (barras verdes) se indican con * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ y *** $p \leq 0,001$. Mientras que las diferencias significativas debidas al efecto del tiempo de la exposición se indican con las letras a, b, c ($p \leq 0,05$). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de dos vías seguido de la prueba post hoc de Tukey

En el hipotálamo, la expresión génica de NLRP3 aumentó significativamente al día 1 (92%), al día 3 (129%), al día 7 (163%), al día 14 (62%) y al día 28 (68%); mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental, se encontró un aumento significativo al día 3 y al día 7 (Figura 4A). La expresión génica de IL-6 aumentó significativamente por efecto de la altitud al día 1 (85%), al día 3 (182%), al día 7 (165%) y al día 14 (158%), mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental, se encontró un aumento significativo al día 3, al día 7 y al día 14 (Figura 4B). La expresión génica de IL-1 β aumentó significativamente por efecto de la altitud, en el día 1 (7%), en el día 3 (37%) y en el día 7 (63%), en comparación con el control; mientras que, por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental se encontró un aumento significativo al día 14 y al día 28 (Figura 4C). La expresión génica de HIF-1 α aumentó significativamente al día 1 (155%), al día 3 (118%) y al día 7 (153%); además cuando se evaluó la expresión génica por efecto del tiempo de exposición a la hipoxia ambiental se encontró una disminución significativa al día 14 y al día 28 (Figura 4D).

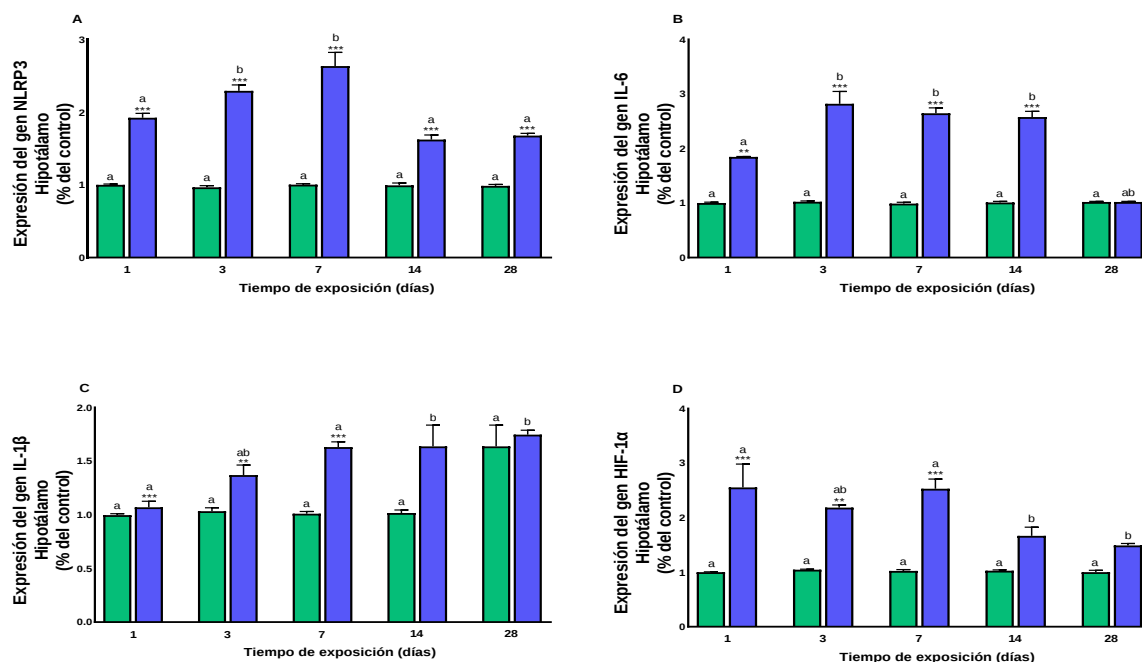


Figura 4. Expresión génica de NLRP3 (A), IL-6 (B), IL-1 β (C) y HIF-1 α (D) a nivel del hipotálamo de ratas expuestas (1, 3, 7, 14 y 28 días) a hipoxia ambiental a 4200 m.s.n.m.

Los datos se expresan como media $\pm$ SEM. Las diferencias significativas entre los grupos a altitud (barras azules) y el control (barras verdes) se indican con ** $p \leq 0,01$ y *** $p \leq 0,001$. Mientras que las diferencias significativas debidas al efecto del tiempo de la exposición se indican con las letras a, b ($p \leq 0,05$). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de dos vías seguido de la prueba post hoc de Tukey.

Discusión

El presente estudio demuestra que la exposición a de ratas a la gran altitud (4 200 m.s.n.m.), induce la expresión génica del complejo inflamasa en el cuerpo estriado, hipocampo, corteza frontal e hipotálamo. La fisiología nerviosa es muy sensible a la concentración tisular de O_2 , lo que ocasiona que su variación repercuta significativamente en el mantenimiento de la homeostasis local y su disfunción (10). Es sabido que las regiones cerebrales tienen su propia citoarquitectura, por ese motivo, la biodisponibilidad y sensibilidad y al O_2 no son uniformes a nivel de todo el cerebro, postulando que las áreas corticales primarias son las que necesitan de una demanda oxigénica y metabólica mayor comparadas a otras regiones cerebrales (11).

La disminución de O_2 en el tejido nervioso tiene la capacidad de activar el complejo multiproteico inflamasa NLRP3, el cual es clave en la respuesta inflamatoria local. Este inflamasa también puede ser activado por diversos mecanismos, como la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la acumulación de productos de desecho celular en respuesta a la hipoxia o las vías clásicas de la inmunidad innata (12,13).

Los resultados obtenidos tras la exposición de ratas a hipoxia de gran altitud muestran un aumento significativo en la expresión génica del NLRP3, especialmente a partir del día 7 en regiones como el cuerpo estriado, el hipocampo y el hipotálamo. Sin embargo, este incremento puede observarse desde el día 3 en el hipocampo y desde el día 1 en el hipotálamo. Estos hallazgos son coherentes con estudios realizados en el tejido nervioso de ratas sometidas a modelos de privación de O_2 , donde también se observaron niveles elevados de NLRP3 (14). Estos datos refuerzan el rol del NLRP3 como mediador clave de la neuroinflamación inducida por la hipoxia.

Los niveles de NLRP3 a nivel de la corteza cerebral no indicaron cambios significativos, estos resultados podrían indicar que en condiciones naturales e in vivo las áreas corticales que comúnmente son consideradas más sensibles al déficit de O_2 , podrían contar con mecanismos fisiológicos compensatorios más eficientes ante la hipoxia, debido a la importancia para restablecer su homeostasis local (5,6).

La activación del inflammasoma NLRP3 se ha asociado a mecanismos de inmunidad innata, inducidos por la presencia de patógenos o eventos de daño tisular (12,15). No obstante, la neuroinflamación desencadenada por la sensibilidad a la disminución de O_2 , sugieren que la exposición a gran altitud también puede activar estos inflammasomas en un grado comparable a las rutas tradicionales. Esta activación exagera el daño de la barrera hematoencefálica y aumenta los niveles de estrés oxidativo induciendo activación de las vías de muerte celular en diversas regiones del cerebro (16).

Los niveles de expresión génica de IL-6 tras la exposición a la gran altitud, indican una mayor sensibilidad a la hipoxia por parte de este gen comparado a otros mediadores inflamatorios. En nuestro estudio se encontraron aumentos significativos de la expresión del IL-6 desde el día 1 en el cuerpo estriado, hipocampo, corteza frontal e hipotálamo. Estos hallazgos concuerdan con estudios en ratas expuestas a condiciones simuladas de hipoxia hipobárica (niveles de 7620 msnm) presentaron niveles aumentados de ROS y niveles reducidos de enzimas antioxidantes (SOD y GPx) y con ello el aumento significativo de la expresión de IL-6 dentro de las primeras 48 horas (8). La neuroinflamación y el estrés oxidativo ocasionado por la hipoxia a gran altitud puede aumentar la sensibilidad de la expresión de los niveles de IL-6 (17).

En muestras de tejido humano obtenidas durante cirugías neurovasculares, en las que se registraron episodios de disminución de oxígeno, también se reportaron niveles elevados de expresión génica de NLRP3 e IL-1 β , en concordancia con nuestros resultados en áreas cerebrales de ratas expuestas a hipoxia de gran altitud. Estos hallazgos refuerzan la idea de que la activación del inflammasoma es un proceso multifactorial, desencadenado tanto por la reducción del aporte de O_2 en contextos de hipoxia ambiental como en condiciones patológicas (18).

Los hallazgos de nuestro estudio manifiestan la estrecha relación entre la expresión génica de NLRP3 y la expresión génica de IL-1 β producto de la exposición a la hipoxia de gran altitud (19). Esto se refleja en el incremento de la expresión génica de IL-1 β desde el día 1 de exposición a la hipoxia en todas las regiones cerebrales, con un aumento muy acentuado en la corteza cerebral en los días 7 y 14. Tanto los mecanismos clásicos de activación del inflammasoma NLRP3 como la exposición natural a la hipoxia de gran altitud parecen contribuir a este aumento en la expresión génica de IL-1 β , reforzando su papel central en la neuroinflamación inducida por hipoxia. Asimismo, los niveles de IL-1 β detectados en la corteza frontal resultan consistentes con lo descrito en estudios previos realizados en neuronas corticales primarias expuestas a hipoxia hipobárica (14).

El HIF-1 α es un factor de transcripción sensible al O_2 y es un mediador de la respuesta metabólica adaptativa y la principal molécula que responde a la hipoxia (20).

Nuestros resultados mostraron que la expresión de HIF-1 α en el cuerpo estriado, la corteza y el hipotálamo presentaron incrementos significativos desde los primeros días de exposición a la hipoxia. En el hipocampo no se registraron variaciones relevantes en ninguno de los tiempos evaluados, esto contrasta con lo reportado en estudios en roedores de plasticidad estructural y funcional en condiciones de hipoxia hipobárica simulada (equivalente a 6 100 m s. n. m.), en los cuales se reportaron lesiones en neuronas piramidales del hipocampo y la susceptibilidad temprana del hipocampo a la disminución del O_2 (21).

La activación del inflammasoma, el aumento de su expresión génica NLRP3 y de mediadores proinflamatorios como IL-6, IL-1 β y HIF-1, constituyen un factor clave en distintas regiones cerebrales. Estos complejos pueden activarse tanto a través de las vías clásicas de la inmunidad innata (22) como por la exposición a condiciones ambientales estresantes, como la hipoxia de gran altitud, quizá en magnitudes similares.

Finalmente, este es el primer estudio que reporta la expresión molecular de genes relacionados al complejo inflammasoma en regiones cerebrales de ratas expuesta a gran altitud, pero es necesario una mayor profundización mecanística del efecto de la hipoxia ambiental sobre las vías de señalización del complejo inflammasoma en el sistema nervioso.

CONCLUSIÓN

La exposición a la hipoxia de gran altitud provoca la activación del complejo inflammasoma mediante la expresión génica de NLRP3, IL-6, IL-1 β y HIF-1 α , con respuestas que varían según la región cerebral, siendo más sensibles a la hipoxia ambiental el cuerpo estriado y el hipotálamo.

FINANCIAMIENTO

"Contrato PE501092497-2024." Tesis de Pregrado y Posgrado en Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica" PROCENCIA.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún tipo de conflicto de interés relacionado con la materia del trabajo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

1. Conceptualización: Boris Lira-Mejía, Roger Calderon, Jorge Ordaya, Cristian Medina
2. Curación de datos: Boris Lira-Mejía, Mariella Ramos-Gonzalez
3. Análisis formal: Boris Lira-Mejía, Roger Calderon
4. Adquisición de fondos: Boris Lira-Mejía, Roger Calderon
5. Investigación: Roger Calderon, Boris Lira-Mejía, Mariella Ramos-Gonzalez, Roberto Dávila
6. Metodología: Boris Lira-Mejía, Mariella Ramos-Gonzalez
7. Administración del proyecto: Boris Lira-Mejía, Roger Calderon
8. Recursos: Roger Calderon, Boris Lira-Mejía
9. Software: Boris Lira-Mejía, Mariella Ramos-Gonzalez
10. Supervisión: Boris Lira-Mejía, Mariella Ramos-Gonzalez
11. Validación: Boris Lira-Mejía, Mariella Ramos-Gonzalez
12. Visualización: Roger Calderon, Jorge Ordaya, Cristian Medina
13. Redacción - borrador original: Boris Lira-Mejía, Roger Calderon
14. Redacción - revisión y edición: Boris Lira-Mejía

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paralikar SJ, Paralikar JH. High-altitude medicine. *Indian J Occup Environ Med.* 2010 Jan;14(1):6-12. doi: 10.4103/0019-5278.64608. PMID: 20808661; PMCID: PMC2923424.
2. Salazar H, Swanson J, Mozo K, White AC Jr, Cabada MM. Acute mountain sickness impact among travelers to Cusco, Peru. *J Travel Med.* 2012 Jul;19(4):220-5. doi: 10.1111/j.1708-8305.2012.00606.x. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22776382.
3. Gatterer H, Villafuerte FC, Ulrich S, Bhandari SS, Keyes LE, Burtcher M. Altitude illnesses. *Nat Rev Dis Primers.* 2024 Jun 20;10(1):43. doi: 10.1038/s41572-024-00526-w. PMID: 38902312.
4. Getu A. Ethiopian Native Highlander's Adaptation to Chronic High-Altitude Hypoxia. *Biomed Res Int.* 2022 Apr 15;2022:5749382. doi: 10.1155/2022/5749382. PMID: 35463974; PMCID: PMC9033342.
5. Gallagher SA, Hackett PH. High-altitude illness. *Emerg Med Clin North Am.* 2004 May;22(2):329-55, viii. doi: 10.1016/j.emc.2004.02.001. PMID: 15163571.

6. Garrido E, Botella de Maglia J, Castillo O. Acute, subacute and chronic mountain sickness. *Rev Clin Esp.* 2020 Mar 17;S0014-2565(20)30064-3. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.12.013. Epub ahead of print. PMID: 32197780.
7. Pena E, El Alam S, Siques P, Brito J. Oxidative Stress and Diseases Associated with High-Altitude Exposure. *Antioxidants (Basel).* 2022 Jan 28;11(2):267. doi: 10.3390/antiox11020267. PMID: 35204150; PMCID: PMC8868315.
8. Himadri P, Kumari SS, Chitharanjan M, Dhananjay S. Role of oxidative stress and inflammation in hypoxia-induced cerebral edema: a molecular approach. *High Alt Med Biol.* 2010 Fall;11(3):231-44. doi: 10.1089/ham.2009.1057. PMID: 20919890.
9. Ma MW, Wang J, Dhandapani KM, Brann DW. NADPH Oxidase 2 Regulates NLRP3 Inflammasome Activation in the Brain after Traumatic Brain Injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:6057609. doi: 10.1155/2017/6057609. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28785377; PMCID: PMC5529650.
10. Carod-Artal, F. J. (2014). Cefalea de elevada altitud y mal de altura. *Neurología.* 29(9);533–540. doi:10.1016/j.nrl.2012.04.01.
11. Schmid F, Barrett MJP, Jenny P, Weber B. Vascular density and distribution in neocortex. *Neuroimage.* 2019 Aug 15;197:792-805. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.06.046. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28669910.
12. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 6;20(13):3328. doi: 10.3390/ijms20133328. PMID: 31284572; PMCID: PMC6651423.
13. Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D, Fernandes-Alnemri T, Wu J, Monks BG, Fitzgerald KA, Hornung V, Latz E. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol.* 2009 Jul 15;183(2):787-91. doi: 10.4049/jimmunol.0901363. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19570822; PMCID: PMC2824855.
14. Fann DY, Lee SY, Manzanero S, Tang SC, Gelderblom M, Chunduri P, Bernreuther C, Glatzel M, Cheng YL, Thundiyil J, Widiapradja A, Lok KZ, Foo SL, Wang YC, Li YI, Drummond GR, Basta M, Magnus T, Jo DG, Mattson MP, Sobey CG, Arumugam TV. Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke. *Cell Death Dis.* 2013 Sep 5;4(9):e790. doi: 10.1038/cddis.2013.326. PMID: 24008734; PMCID: PMC3789184.
15. Yang J, Liu Z, Xiao TS. Post-translational regulation of inflammasomes. *Cell Mol Immunol.* 2017 Jan;14(1):65-79. doi: 10.1038/cmi.2016.29. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27345727; PMCID: PMC5214939.
16. Shi K, Tian DC, Li ZG, Ducruet AF, Lawton MT, Shi FD. Global brain inflammation in stroke. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1058-1066. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30078-X. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31296369.
17. Peltola J, Palmio J, Korhonen L, Suhonen J, Miettinen A, Hurme M, Lindholm D, Keränen T. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res.* 2000 Oct;41(3):205-11. doi: 10.1016/s0920-1211(00)00140-6. PMID: 10962211.
18. Zhang D, Yan H, Hu Y, Zhuang Z, Yu Z, Hang C. Increased Expression of NLRP3 Inflammasome in Wall of Ruptured and Unruptured Human Cerebral Aneurysms: Preliminary Results. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 May;24(5):972-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.019. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813065.
19. Gustin A, Kirchmeyer M, Koncina E, Felten P, Losciuto S, Heurtaux T, Tardivel A, Heuschling P, Dostert C. NLRP3 Inflammasome Is Expressed and Functional in Mouse Brain Microglia but Not in Astrocytes. *PLoS One.* 2015 Jun 19;10(6):e0130624. doi: 10.1371/journal.pone.0130624. PMID: 26091541; PMCID: PMC4474809.

20. Dong P, Li Q, Han H. HIF-1 α in cerebral ischemia (Review). *Mol Med Rep.* 2022 Feb;25(2):41. doi: 10.3892/mmr.2021.12557. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34878158; PMCID: PMC8674706.
21. Maiti P, Muthuraju S, Ilavazhagan G, Singh SB. Hypobaric hypoxia induces dendritic plasticity in cortical and hippocampal pyramidal neurons in rat brain. *Behav Brain Res.* 2008 Jun 3;189(2):233-43. doi: 10.1016/j.bbr.2008.01.007. Epub 2008 Feb 2. Retraction in: *Behav Brain Res.* 2024 Jun 25;468:115016. doi: 10.1016/j.bbr.2024.115016. PMID: 18321600.
22. Xu Z, Kombe Kombe AJ, Deng S, Zhang H, Wu S, Ruan J, Zhou Y, Jin T. NLRP inflammasomes in health and disease. *Mol Biomed.* 2024 Apr 22;5(1):14. doi: 10.1186/s43556-024-00179-x. PMID: 38644450; PMCID: PMC11033252.