

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

¿Nos dejará el cuerpo humano llegar a Marte?

Will the human body allow us to reach Mars?

Autor/a: David Alcaraz Guillén

Director/es: Julio Pascual Gómez

Santander, Mayo 2024

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	3
2.	ABSTRACT	3
3.	OBJETIVOS.....	4
4.	METODOLOGÍA.....	4
5.	INTRODUCCIÓN Y CÓMO LLEGAR A MARTE	5
5.1.	Contexto histórico	5
5.2.	El problema de la distancia	6
5.3.	El problema logístico.....	8
6.	EL PROBLEMA DE LA RADIACIÓN ESPACIAL.....	9
7.	EFFECTOS DE LA INGRAVIDEZ PROLONGADA SOBRE EL CUERPO HUMANO	16
7.1.	Manifestaciones y consideraciones generales	16
7.2.	La cefalea espacial	20
7.3.	Alteraciones anatómicas del sistema nervioso central	21
7.4.	Cambios en la neuroplasticidad y conectividad cerebral	24
7.5.	El globo ocular	29
7.6.	Alteraciones cardíacas	32
7.7.	Alteraciones óseas	35
7.8.	Cambios en la masa muscular y fuerza.....	36
7.9.	Microbioma intestinal y el exposoma espacial	38
7.10.	Fluctuaciones inmunológicas.....	40
7.11.	Inflamación	41
7.12.	Alteraciones en la división celular.....	42
7.13.	Impacto en la dinámica de los telómeros.....	43
8.	¿QUÉ NOS QUEDARÍA POR INVESTIGAR Y OTROS RIESGOS POTENCIALES?	45
9.	CONCLUSIONES	49
10.	LIMITACIONES.....	50
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	51
12.	AGRADECIMIENTOS	56

1. RESUMEN

Una vez conseguido con éxito la exploración de la Luna y el espacio exterior más cercano gracias a la Estación Espacial Internacional, la humanidad sigue con el afán de explorar; por ello, en este Trabajo de Fin de Grado se aborda la posible viabilidad de un viaje interplanetario a Marte considerando los desafíos médicos, legales, logísticos y financieros que lo afrontan.

Se analiza clínica y fisiopatológicamente el impacto de la ingravidez prolongada y la radiación espacial en la salud de los astronautas, así como los riesgos y áreas de investigación pendientes. Para ello, se emplea una revisión bibliográfica sistemática de la literatura científica más relevante y actualizada, consultando bases de datos y revistas especializadas en la materia.

Se concluye que, aunque logísticamente factible, persisten obstáculos significativos que requieren una solución, como la falta de medidas preventivas adecuadas y el desconocimiento de los efectos a largo plazo en la salud de los astronautas que se producen por la exposición al exposoma espacial. Se destaca la necesidad de continuar investigando los efectos del espacio en el cuerpo humano y desarrollar estrategias preventivas óptimas para garantizar la salud y el bienestar de los astronautas en misiones futuras a Marte.

Palabras clave: Marte, espacio, ingravidez, radiación, daño.

2. ABSTRACT

Once successfully achieving the exploration of the Moon and the nearest outer space through the International Space Station, humanity continues its quest for exploration. Therefore, this Bachelor's Thesis addresses the potential feasibility of an interplanetary journey to Mars considering the medical, legal, logistical, and financial challenges it faces.

The clinical and physiopathological impact of prolonged weightlessness and space radiation on astronauts' health is analyzed, along with the risks and pending areas of research. A systematic literature review of the most relevant and up-to-date scientific literature is conducted, consulting databases and specialized journals in the field.

It is concluded that, while logistically feasible, significant obstacles remain requiring solutions, such as the lack of adequate preventive measures and the unknown long-term effects on astronauts' health resulting from exposure to the space exposome. The need to continue investigating the effects of space on the human body and develop optimal preventive strategies to ensure the health and well-being of astronauts on future missions to Mars is emphasized.

Keywords: Mars, space, microgravity, radiation, damage.

3. OBJETIVOS

- Este Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo principal dilucidar si es posible realizar un viaje interplanetario a Marte con los conocimientos que se tienen actualmente. Para ello, se exponen las múltiples adversidades a las que se expondrían los astronautas durante el transcurso de la misión espacial y cómo estas afectan a la salud de los tripulantes.
- Estudiar desde un punto de vista fisiopatológico y clínico el impacto de la radiación espacial sobre el cuerpo humano.
- Analizar fisiopatológica y clínicamente el efecto de la ingravidez prolongada sobre los tripulantes de las naves espaciales.
- Exponer los potenciales riesgos que aún quedan por investigar.
- Aunar y considerar las posibles medidas preventivas y optimizaciones previas a las misiones.
- Discutir consideraciones legales y económicas de los vuelos espaciales en la actualidad.
- Mostrar cuáles serían las cuestiones astronómicas y logísticas que se deben tener en cuenta para realizar un viaje al Planeta Rojo.
- Identificar nuevas áreas y campos de investigación futura para buscar un bienestar pleno y seguro de los astronautas en el espacio.

4. METODOLOGÍA

La metodología utilizada en este Trabajo de Fin de Grado es una exhaustiva revisión sistemática de la literatura científica de los efectos de la ingravidez prolongada y la radiación espacial y cómo estas afectan a la salud de los tripulantes de las naves espaciales, así como búsqueda de posibles nuevas medidas preventivas y tratamientos para los astronautas.

Para ello se han consultado bases de datos científicas como PubMed, UpToDate, Elsevier, Google Scholar usando términos de búsqueda relevantes como “microgravity”, “space radiation”, “Mars”, “long-duration spaceflight”, entre otros. También se han revisado artículos de la NASA y ESA, además de importantes revistas como New England Journal of Medicine, Nature y Frontiers.

En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron tanto revisiones sistemáticas como estudios de investigación como tal. Los estudios centrados en animales de experimentación no fueron excluidos del Trabajo de Fin de Grado, pero sí se matiza cuáles son.

A partir de todos ellos, se realiza una revisión bibliográfica que sintetiza la información más relevante para elaborar conclusiones significativas sobre un posible viaje a Marte.

5. INTRODUCCIÓN Y CÓMO LLEGAR A MARTE

5.1. Contexto histórico

Desde los primeros destellos de la imaginación humana se soñó con viajar y explorar el espacio exterior. No obstante, no fue hasta la llegada de la Segunda Guerra Mundial y la Guerra Fría cuando empezaron los avances tecnológicos más notorios para hacerse posible dicho deseo. En 1957 la Unión Soviética lanzó el primer satélite, el Sputnik 1, hito que promovió el inicio de la famosa carrera espacial entre la Unión Soviética y Estados Unidos.

Gracias a esta competencia entre ambas superpotencias, se consiguieron importantes desarrollos científico-tecnológicos que permitieron en el 1961 poner en órbita al primer ser humano, Yuri Alekseyevich Gagarin por parte de la Unión Soviética; años más tarde, Estados Unidos conseguirá llevar al primer hombre a la luna, en su misión Apollo 11 en 1969 [1], [2].

Posteriormente, se dejarán relativamente de lado dichas competencias y cinco agencias espaciales (NASA, Roscosmos, JAXA, ESA y CSA) trabajarán conjuntamente para en el 1998 poner en órbita el primer módulo de la Estación Espacial Internacional (EEI), que a día de hoy lleva 25 años en órbita. Según han pasado los años se han ido construyendo y lanzando a órbita múltiples módulos, siendo el último (llamado *Prichal*) lanzado el 28 de noviembre de 2021 por parte de Roscosmos. La EEI es un ejemplo de cooperación y acuerdos internacionales con un objetivo común: la exploración científico-tecnológica.

Desde 1961 hasta el 2020 se han realizado un total de 1265 vuelos espaciales tripulados y 563 han sido los humanos que han estado en órbita [3]. La inmensa mayoría de este tipo de viajes se han realizado en la órbita terrestre baja; esta órbita está entre la atmósfera y el cinturón de radiación de Van Allen, entre 160 y 2000 kilómetros de distancia. La órbita terrestre baja es un lugar sostenible para poder realizar viajes espaciales gracias a su proximidad a la Tierra, principal factor para poder mantener el abastecimiento de las múltiples aeronaves que están en órbita. Esta corta distancia también permite que la duración de los vuelos sea de menor duración, así como que todavía existe protección por parte de la Tierra en cuanto a términos de radiación se refiere y las temperaturas no cambian drásticamente, fenómenos que permiten un abaratamiento de los costes, que también es un factor limitante importante en el mundo espacial. En esta órbita es donde se encuentran una gran cantidad de satélites y la EEI [4].

Actualmente, y con cierta experiencia en lo que a los viajes espaciales se refiere, el auge por el descubrimiento del espacio exterior sigue en pie, marcando un nuevo objetivo que va más allá de lo conocido: Marte. Sin embargo, esto no es tarea fácil y existen múltiples adversidades desde el punto de vista médico y tecnológico que hay que solventar, las cuales se tratarán en este trabajo.

5.2. El problema de la distancia

Lo primero que se debe conocer es cómo de lejos se encuentra Marte, cuestión que no es fácil de resolver dado que no existe un valor de distancia fijo. Tanto la Tierra como Marte forman parte del sistema solar, siendo el Sol la estrella central alrededor del cual orbitan; dicha órbita no es circular sino, elíptica y tampoco es fija, pues debido a las perturbaciones gravitacionales su excentricidad a lo largo del tiempo varía (en el caso de Marte, Júpiter influye especialmente). Además, las órbitas de ambos planetas no se encuentran a la misma altura, sino que están ligeramente inclinadas entre sí.

Es por tanto que la distancia que existe entre la Tierra y el Planeta Rojo es diferente en función de sus posiciones relativas. De esta forma, la distancia puede ser desde 54,6 millones de kilómetros hasta 399 millones de kilómetros [5].

Por este motivo es de vital importancia realizar una ruta espacial adecuada y elegir el momento exacto. Múltiples opciones han sido descritas; una de ellas es la maniobra de transferencia orbital de Hohmann. Figura número 1 [6]. Esta plantea una elipse que se entrecruza entre la órbita de la Tierra y la órbita de Marte, aprovechando al máximo el movimiento orbital de los propios planetas. La aeronave despegua cuando Marte se encuentre delante de la Tierra en un ángulo de aproximadamente 45 grados (fenómeno que ocurre cada 26 meses), llegando a la órbita de Marte justo en el lado opuesto al Sol de la localización terrestre original. Para la vuelta, se debe esperar a que Marte esté a aproximadamente 75 grados delante de la Tierra, despegar, alcanzar la órbita terrestre y

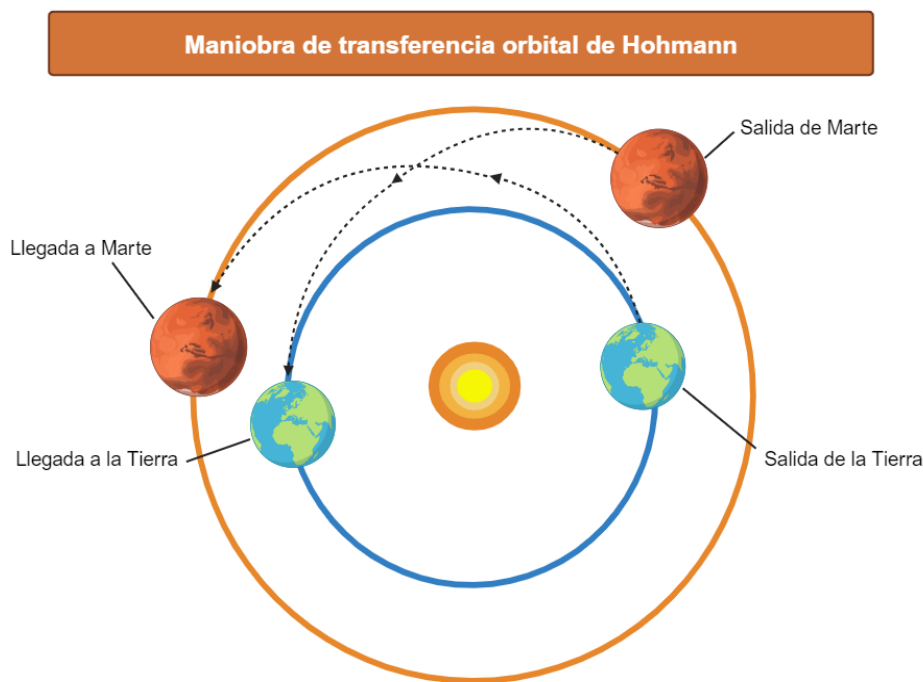


Figura número 1. Maniobra de transferencia orbital de Hohmann, basada en [7].

esperar que la Tierra los alcance. Con este planteamiento el viaje completo llevaría aproximadamente 2 años y medio, 260 días para ir a Marte, 260 días para volver a la Tierra y 460 días en Marte esperando a una adecuada posición interplanetaria para poder alcanzar la órbita terrestre [7].

Otra opción de viaje se basa en la oposición, momento en el cual Marte está lo más cercano posible de la Tierra, figura número 2. Puede parecer la opción más lógica, pues es con la que menos kilómetros se deben recorrer; no obstante, presenta dos problemas. El primero, el itinerario de viaje. La ida conlleva 220 días y la vuelta 290 días, con una estancia en Marte de 30 días. Supone demasiado tiempo de viaje para una estancia muy corta. El segundo, cada cuanto tiempo se produce este fenómeno de oposición. Como se ha explicado anteriormente, debido a la dinámica de los movimientos interplanetarios en sus órbitas, la última vez que Marte y la Tierra estuvieron tan juntos fue el 27 de agosto de 2003 y los cálculos prevén que esto no volverá a ocurrir hasta el 28 de agosto de 2287 [7].

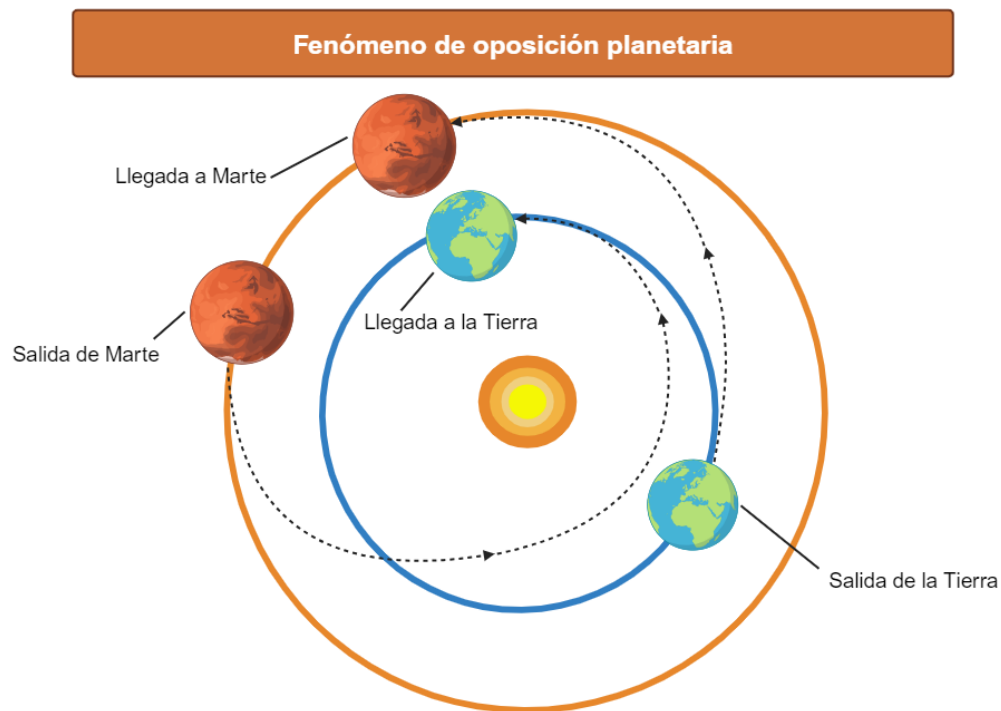


Figura número 2. Fenómeno de oposición planetaria, basada en [7].

Mencionar una tercera y última forma de intentar alcanzar el Planeta Rojo, que sería usada en aquellas aeronaves que presenten motores de baja propulsión. Este tipo de motores no presentan la fuerza suficiente como para sobrepasar la órbita terrestre de una sola vez, por lo que en este modelo de viaje la aeronave se queda dando vueltas alrededor de la órbita terrestre hasta alcanzar la velocidad suficiente como para alcanzar la órbita de Marte. El principal inconveniente es que puede tardar hasta un año en conseguir el impulso suficiente como para escapar de la órbita terrestre, tiempo durante el cual la aeronave y sus tripulantes se ven expuestos a la radiación [7].

5.3. El problema logístico

Una vez descritas las diferentes formas a través de las cuales se puede alcanzar Marte desde un punto de vista astronómico, otro aspecto a tener en mente es cómo llegar hasta allí desde el enfoque logístico. Como mínimo se trata de un viaje de 54 millones de kilómetros, siendo el sistema de propulsión y el combustible un factor limitante. Existen múltiples opciones en cuanto a los sistemas de propulsión, siendo la relación entre el empuje y la eficiencia del combustible su principal característica. Así, se encuentran dos tipos de sistemas de propulsión: los de alto empuje, que tienen la capacidad de acelerar de una forma más rápida, a expensas de consumir una mayor cantidad de combustible; y los de bajo empuje, cuya capacidad de aceleración es menor que los anteriores, pero su consumo es menor. Escoger uno no es excluyente del otro dentro de una misma aeronave, pues en determinados momentos conviene más un tipo de empuje que otro; por ejemplo, para alcanzar las órbitas interplanetarias se usan los de alto empuje, mientras que una vez alcanzada dicha órbita, se usan los del bajo empuje.

A continuación, se describen los principales sistemas de propulsión con sus respectivas características [7]:

- Propulsión química. Casi la totalidad de naves lanzadas a órbita usan este tipo, que se basa en la expansión de gases producida al quemar hidrógeno y oxígeno. Se trata de una propulsión de alto empuje que permite alcanzar la velocidad máxima en cuestión de minutos, pero con un elevadísimo consumo de combustible. Existe un diseño para ir a Marte compuesto por 3 fases de propulsión, una primera que pondría la aeronave alrededor de la órbita terrestre, una segunda que permitiría llegar a Marte y una última que se corresponde con la vuelta a la tierra. En cada fase existiría un gran consumo de combustible y se produciría el desacople de dicho motor.
- Propulsión nuclear. El gobierno de Estados Unidos investigó acerca de este tipo de propulsión en los años 60. En este tipo de propulsión, se produce un paso de hidrógeno a través de un reactor nuclear que los calienta hasta los 2500 grados Celsius y permite el escape de dichos hidrógenos para el empuje de la aeronave. Este tipo supone la ventaja de que también podría usarse dicho reactor para la generación de electricidad de la nave. Una aeronave tripulada de 170 toneladas con 3 cohetes de este tipo de propulsión y 90 toneladas de hidrógeno líquido permitiría llegar a Marte en 6-7 meses. Sin embargo, el principal inconveniente es la negativa pública a poner en órbita un reactor nuclear, motivo por el cual no se ha continuado su investigación desde hace una década.
- Propulsión iónica. A diferencia de las anteriores que se fundamentaban en el uso de calor, esta utiliza campos eléctricos y gases como el cesio y xenón. El problema es que el motor probablemente no pueda alcanzar la energía suficiente para llevar la aeronave hasta Marte.

- Propulsión basada en el efecto Hall. De forma similar al anterior, el empuje se genera a través de un campo eléctrico en el que se lanzan partículas cargadas positivamente, fundamentalmente xenón. Rusia lleva usando este tipo de propulsión desde los años 70 para sus satélites, pero no parece tener suficiente como para poder propulsar una aeronave para una misión en Marte.
- Propulsión magnetoplasma dinámica. Se fundamentan en el uso de campos magnéticos para la generación del empuje, siendo el argón, litio o hidrógeno el combustible. Actualmente sigue en investigación, pero parece ser bastante prometedora, pues permitiría conseguir un empuje similar al de los motores de propulsión química, pero con una mejor eficiencia de combustible.
- Propulsión de magnetoplasma de impulso específica variable (VASIMR). Se basa en el uso de hidrógeno, que primero es ionizado por ondas de radio y posteriormente es guiado a una cámara con campos magnéticos. La principal ventaja que presenta este tipo de propulsión es que se puede regular cuánto se calienta el hidrógeno y ajustar los campos magnéticos para así controlar la propulsión, similar a una caja de cambios de un coche. Hoy en día, este tipo de propulsión presenta especial interés, pues de hacerse definitivamente viable permitiría reducir el tiempo de los viajes a Marte de meses de duración, a 39 días aproximadamente [8].
- Propulsión por velas solares. Se trata de un sistema de propulsión complementario a los citados anteriormente, pues no presentan el empuje suficiente como para permitir poner en órbita las aeronaves; no obstante, las velas solares permiten captar fuentes externas a la nave (fotones o plasma) para generar empuje, de forma que no se necesita transportar combustible para que estas funcionen, factor fundamental que permite el aligeramiento de la aeronave [9].

Si planeamos viajar en el presente, lo más factible sería utilizar la propulsión química, pues es con la que más experiencia se tiene pese al alto consumo de combustible, en combinación con la propulsión por velas solares, que está experimentando un desarrollo relativamente acelerado. Lo óptimo consistiría en el uso de la propulsión VASIMR, pues permitiría reducir el tiempo del viaje exponencialmente, y con ello, la exposición a la radiación e ingravidez, de forma que los tripulantes de la aeronave sufrirían una menor cantidad de efectos adversos durante el transcurso de la misión; sin embargo, esta aún no está disponible y habrá que esperar a un futuro para averiguar la viabilidad de dicho sistema de propulsión.

6. EL PROBLEMA DE LA RADIACIÓN ESPACIAL

Además de la necesidad de planificar una ruta y un momento adecuado para el despegue, así como fabricar un sistema de propulsión óptimo, otro factor fundamental se debe tener en cuenta: la radiación.

La radiación terrestre es diferente a la radiación espacial gracias a la atmósfera de la Tierra y el campo magnético, que sirven como escudo para la radiación. Las formas más comunes de radiación en la Tierra son la alfa (α), beta (β) y gamma (γ), las cuales se clasifican como

de baja transferencia lineal de energía (hace referencia a la cantidad de energía media que una radiación emite al medio por unidad de longitud) [10]. Al contrario, en el espacio el tipo de radiación se cataloga como de alta transferencia lineal de energía, formada fundamentalmente por protones e iones de alta energía (en inglés HZE, por sus siglas de “High atomic number and energy”) cuya densidad de ionización (ionizaciones por unidad de distancia recorrida) es aproximadamente 1000 veces mayor que las radiaciones encontradas en la Tierra. En el espacio, dichas radiaciones se originan a partir de eventos de partículas solares, también llamados tormentas de radiación solar y de los rayos cósmicos.

Los eventos de partículas solares son fenómenos excepcionalmente poco frecuentes donde el Sol emana grandes cantidades de protones, partículas α e iones de alta energía, siendo los protones su principal componente. Este tipo de erupciones presentan una gran variabilidad en intensidad, duración y dirección unas de las otras, pudiendo originarse en cualquier parte de la esfera solar. De esta manera, en caso de que la tormenta solar ocurra en una dirección que no apunte hacia la aeronave, no supondría riesgos para la salud en términos de radiación; en el caso de los vuelos en la órbita terrestre baja, el campo magnético terrestre aporta protección frente a estos eventos, siendo mínima en los polos magnéticos terrestres [11].

A diferencia de los anteriores, los rayos cósmicos se producen de forma omnidireccional y continua, por lo que son una fuente de exposición de radiación permanente a la que se está expuesto en el espacio. Similar a los eventos de partículas solares, los protones son su principal componente, teniendo en menor proporción partículas α e iones de alta energía [11].

El daño biológico que produce la radiación, al menos a nivel terrestre, es bien conocido, por lo que obliga a llevar una adecuada dosificación de esta. Para ello, se utiliza el Gray (Gy), que mide la absorción de radiación ionizante en un material y el Sievert (Sv), que no solo tiene en cuenta la cantidad de radiación absorbida por el material, sino que también el tipo de radiación y el efecto biológico relativo de dicha radiación en el cuerpo humano [10]. Por tanto, la relación entre ambas unidades depende del tipo de radiación y de los factores de ponderación asociados.

Debido a esto, las agencias espaciales han marcado límites para la exposición a la radiación de sus astronautas. Por ejemplo, la NASA marca los límites de exposición en función de la parte del cuerpo, el tiempo que ha estado expuesto, edad y sexo; por su parte, la ESA y Roscosmos marcan el límite máximo de exposición en 1 Sv independientemente de la edad y el sexo.

Recientemente, para estudiar más profundamente el impacto de la radiación espacial en el cuerpo humano en los viajes más allá de la órbita terrestre baja, la NASA ha incluido medidores de radiación en las aeronaves no tripuladas que han sido lanzadas a Marte. La aeronave Odyssey lleva orbitando alrededor del Planeta Rojo desde 2001 y recogiendo información sobre ello [12]; en agosto del 2012 el Curiosity aterrizó en la superficie

marciana, llevando consigo integrado un detector especial de radiación que no solo ha recogido datos desde entonces en Marte, sino que también tituló las dosis de radiación en el viaje desde la Tierra. Los resultados obtenidos hasta el momento reflejan la existencia de múltiples tormentas solares como importante fuente de radiación, así como la constante fuente por parte de los rayos cósmicos. En lo referentes a datos analíticos, se estima que la dosis de radiación a la que se verían expuestos los tripulantes de una aeronave en su viaje a Marte sería de 662 ± 108 mSv; estimación en la cual no se incluye ni el tiempo que se pasaría en la superficie de Marte ni la posibilidad de tormentas solares de alta intensidad. Este nivel de radiación registrado es 4 veces superior al observado en el Skylab 4, que fue una misión donde se registró la dosis más alta de radiación hasta la fecha, con una dosis de 178 mSv; además, este nivel titulado por el Curiosity sobrepasaría los actuales límites de radiación por año marcados por la NASA [11].

Gracias al seguimiento de los supervivientes de la bomba de Hiroshima y Nagasaki, de la catástrofe de Chernobyl, así como de los trabajadores de centrales nucleares entre otras fuentes de información, se conoce con gran detalle los diferentes efectos que tiene la radiación terrestre sobre la salud humana; sin embargo, en lo referente a la radiación espacial no es así. El principal motivo es la diferencia en la composición de dichas radiaciones, de forma que la radiación espacial está formada fundamentalmente por protones e iones de alta energía, como se ha citado anteriormente; extrapolar los efectos biológicos de la radiación terrestre a la radiación espacial, no es, por tanto, factible. La información de la que se consta actualmente sobre este tipo de radiación es mínima, siendo el principal factor limitante la falta de personas expuestas a dichas radiaciones de forma prolongada [13].

Para intentar solventar dicha falta de información, la NASA ha desarrollado el Laboratorio de Radiación Espacial, ubicado en Nueva York. Se trata de uno de los pocos laboratorios en todo el mundo capaz de simular las radiaciones espaciales de alta transferencia lineal de energía y así experimentar con materia biológica como animales para conocer los potenciales efectos adversos sobre la salud de dichas radiaciones. Sin embargo, pese a conseguir imitar dichas radiaciones espaciales a nivel terrestre, múltiples siguen siendo los retos que se deben superar, pues imitar al 100% dichas radiaciones a nivel terrestre no son posibles debido la influencia de los efectos del ciclo solar en las radiaciones cósmicas y la gran variabilidad de las tormentas solares [13].

Desde un punto de vista molecular, las radiaciones de alta transferencia lineal de energía pueden producir daño de forma directa o indirecta; directa debido a la altísima energía que presentan estas radiaciones que dañan todo aquello que se encuentre en mitad de su camino lineal; e indirecta por la formación de partículas secundarias a la interacción de dichas radiaciones con los tejidos, que resulta en la formación de especies reactivas de oxígeno y radicales libres.

Pese a que la información que se tiene es limitada, se conoce que tanto la radiación terrestre como la espacial producen roturas de una única y doble hebra de ADN; no obstante, esta

última asocia más frecuentemente daño molecular más complejo, como puede ser la formación de *clusters* aberrantes de ADN con una mezcla de daños de una y doble hebra. Este daño molecular puede resultar en dos tipos de consecuencias; que el daño desencadenado por la radiación a nivel del ADN sea lo suficientemente grande como para que los sistemas de reparación molecular no lo pueda restaurar y que se produzca la apoptosis de la célula, o que no el daño no produzca la muerte celular, pero sí deleciones de fragmentos de ADN y aberraciones a nivel cromosómico que en caso de que la célula sobreviva pueda desembocar en un crecimiento descontrolado, siendo un riesgo oncogénico [14].

Múltiples estudios en ratones han demostrado que el daño producido por la radiación de alta transferencia lineal de energía produce más frecuentemente deleciones terminales que la radiación de baja transferencia lineal de energía, así como un daño y acortamiento telomérico [13].

Pese a que todavía los mecanismos moleculares a través de los cuales se produce daño celular permanecen en una nebulosa de incertidumbre y se requieren estudios en humanos, los anteriores descritos parecen ser los principales responsables en la inestabilidad celular.

El impacto biológico que pueden tener estas alteraciones moleculares debido a la exposición a la radiación espacial es múltiple. Por ejemplo, el riesgo de desarrollar cáncer es uno de ellos. Gracias a un extenso estudio realizado en los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki se conoce que la incidencia del cáncer aumenta de manera prácticamente lineal en función de la dosis de radiación recibida. Con este tipo de estudios se ha conseguido una fuerte asociación entre la dosis de radiación a la que un humano ha estado expuesto y el incremento de la morbilidad de cáncer que se puede relativamente extrapolar para el riesgo de las misiones espaciales más allá de la órbita terrestre baja; sin embargo, es importante remarcar que los estudios realizados sobre las radiaciones espaciales a nivel terrestre se han realizado en animales y no en humanos. Estos estudios han demostrado que los tipos de tumores producidos por la radiación espacial pueden ser diferentes a los producidos por la radiación terrestre, por lo que son necesarios nuevos y exhaustivos estudios en humanos para realmente conocer el impacto carcinogénico de dicha radiación [13].

La NASA fija el límite de dosis de radiación recibida durante toda la carrera del astronauta en 4 Sv para los hombres y 3 Sv para las mujeres. Esta dosis acumulada supone un incremento del riesgo de padecer un cáncer letal a lo largo de la vida de un 16%.

Realmente el riesgo oncogénico inducido por la radiación no supone un factor limitante para realizar las misiones espaciales interplanetarias en lo que a corto tiempo se refiere ya que la inmensa mayoría de los cánceres se desarrollarán décadas después, sin embargo, conociendo la alta probabilidad de que los tripulantes padezcan una neoplasia a largo plazo sí que resultaría en un problema médico y ético que se debe solventar.

Además, otro factor importante a tener en cuenta es la susceptibilidad interindividual de desarrollar cáncer en función de factores genéticos y epigenéticos. Se podría considerar seleccionar aquellos astronautas que presenten la menor predisposición a padecer neoplasias; no obstante, esto supone un conflicto moral y legal, pues en los Estados Unidos existe desde el 2008 la Ley de no discriminación por información genética que evita la discriminación de los trabajadores por presentar diferencias genómicas que puedan tener impacto en su salud [11].

Mientras que el riesgo de cáncer es un evento que puede que se dé a lo largo de la vida del astronauta, existen otros efectos inducidos por la radiación que se producen a corto plazo y que pueden ser catastróficos en el transcurso de un viaje interplanetario.

El síndrome de irradiación agudo es un término que describe a una serie de signos y síntomas producidos por la exposición a una gran cantidad de dosis de radiación en un periodo breve de tiempo. La mayoría de la información sobre este síndrome, al igual que lo descrito anteriormente, proviene de los supervivientes del bombardeo de Hiroshima y Nagasaki, así como los primeros operarios en responder ante la catástrofe de Chernobyl. Pese a que la posibilidad de que se alcancen dosis de radiación tan altas en un breve periodo de tiempo es pequeña en el espacio, no es nula, y esta surgiría a partir de una tormenta solar de alta intensidad [11]. Tormentas de dicho calibre han sido registradas en noviembre del 1960, agosto del 1972 y octubre del 1989, por lo que no son algo excepcional y se deberían tener en cuenta. En dichos eventos las dosis de radiación podrían superar los 500 mGy, dosis suficiente para producir un síndrome de irradiación aguda [15].

Desde el punto de vista clínico, en este síndrome se encuentra una combinación de diferentes síndromes a su vez: síndrome hematopoyético, gastrointestinal, cerebrovascular y cutáneo. Están descritas cuatro fases, donde en cada uno predominan una serie de síntomas [15].

- Fase prodrómica. Asocia síntomas inespecíficos similares a un cuadro pseudogripal, tales como pérdida de apetito, fatiga, náuseas, vómitos y diarrea. En el caso de recibir dosis de radiación muy alta, puede acompañarse de fiebre, dificultad respiratoria e hiperexcitabilidad.
- Fase de latencia. Tras la fase anterior, existe un periodo de tiempo en el que la persona no presenta ninguna afectación. La duración de esta fase dependerá de la dosis a la que se ha expuesto.
- Fase de enfermedad. Están descritas infecciones, hemorragias, colapso del sistema cardiovascular y coma.
- Fase final. El síndrome converge en una dualidad, bien sea la resolución del cuadro o la muerte. Al igual que los anteriores, esto dependerá de la dosis recibida y el tratamiento que se haya realizado.

El tratamiento está basado fundamentalmente en la reposición de fluidos intravenosos, inmunoestimulantes, antibióticos, transfusiones sanguíneas y una estrecha monitorización de las constantes vitales [15].

Con dosis de radiación de 1 Gy/hora ya se produce un síndrome de irradiación agudo de intensidad moderada, y a partir de 7.5 Gy/hora, la mortalidad se produce en el 100% de los casos. Cuanto más alta de 7.5 Gy/hora sea la dosis de radiación, antes se producirá la muerte de la persona [11]. En la figura número 3. se resumen las principales problemáticas de la radiación espacial.

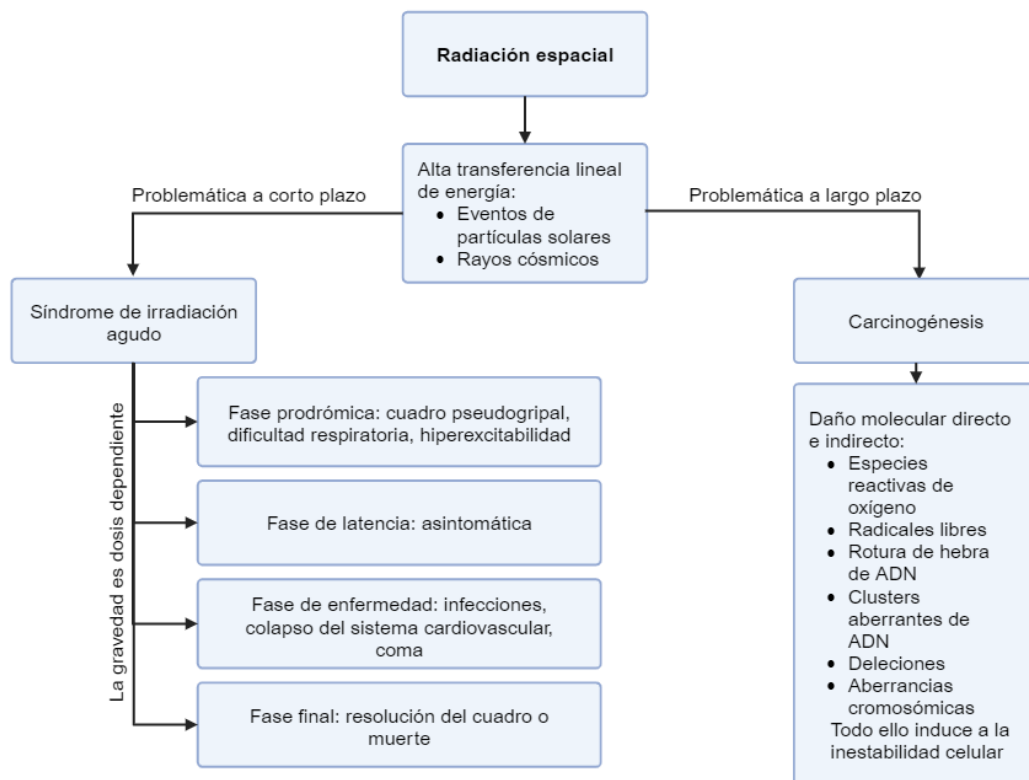


Figura número 3. Principales problemáticas de la radiación espacial.

Asimismo, existe otro tipo de daño biológico que produce la exposición a la radiación que se encuentra entre el síndrome de irradiación agudo y el riesgo de desarrollar cáncer, y es el daño tisular degenerativo. La dosis de radiación recibida puede que no acabe produciendo un síndrome agudo o una neoplasia; sin embargo, sí que producirá un aumento del riesgo de daño tisular desde un punto de vista degenerativo a nivel oftálmico, cardiovascular, digestivo, respiratorio, endocrino e inmune.

Gran parte de estas degeneraciones tisulares ocurren de forma fisiológica debido al proceso de senescencia, como es el caso de las cataratas. No obstante, la exposición a la radiación tanto terrestre como espacial está asociada a un mayor riesgo de sufrir cataratas. De la

misma forma que lo mencionado previamente, esto se conoce gracias al seguimiento y estudio de los supervivientes de los bombardeos atómicos de Japón y de los operarios afectados en el accidente de Chernobyl; en ellos se dilucidó que la severidad de las cataratas dependía altamente de la dosis de radiación recibida. Posteriormente se realizaron estudios con modelos animales que fueron expuestos a radiación de iones pesados y se ratificó la asociación entre radiación y riesgo de desarrollar cataratas. También se han realizado estudios epidemiológicos en astronautas sobre este mismo tema; en ellos se ha visto que aproximadamente el 90% de los astronautas que han desarrollado cataratas habían estado en viajes espaciales más allá de la órbita terrestre baja, como las misiones lunares, donde la radiación de alta transferencia lineal de energía es mucho mayor [11].

De la misma manera que ocurre con las cataratas, existe una evidente relación entre la exposición a la radiación y la aparición de enfermedades cardiovasculares degenerativas. En este caso, la principal fuente de conocimiento han sido los pacientes que han estado bajo radioterapia. Novedosos estudios realizados en animales y cultivos celulares han demostrado la especial susceptibilidad del sistema cardiovascular al ambiente de radiación espacial, en donde se ha visto un estado proinflamatorio y remodelado patológico que convergía en una modificación de la función cardíaca [16].

Finalmente, el impacto de la radiación sobre el sistema nervioso central es un evento que no se puede despreciar. Al contrario de lo que se ha expuesto anteriormente, los conocimientos que se tienen acerca de este tema están basados en estudios animales y modelos teóricos, por lo que existe una importante nube de incertidumbre acerca de sus posibles efectos sobre la salud humana. Algunos modelos teóricos en lo que se hipotetiza un viaje de 3 años a Marte estiman que un 47% de las células del hipocampo y un 18% de las células del tálamo serían alcanzadas directamente por la trayectoria lineal de los iones de alta energía, siendo su verdadero impacto en la salud desconocido. Otro tipo de estudios realizados en roedores expuestos a radiaciones de alta transferencia lineal de energía objetivaron efectos negativos sobre el sistema nervioso central que no aparecían en los roedores expuestos a radiaciones de baja transferencia lineal de energía; en estos estudios se simulaban las dosis de radiación que recibirían en un hipotético viaje a Marte, y se observó una importante afectación en la neurocognición, expresado fundamentalmente como una pérdida de rendimiento que se asemeja a la afectación neurocognitiva observada en las personas de edad avanzada en la Tierra. Además, este tipo de radiación produce una alteración de la neurogénesis, limitando el desarrollo de nuevas neuronas [11].

La radiación espacial también podría producir daño de forma indirecta a nivel del sistema nervioso central vía formación de radicales libres; no obstante, los estudios en roedores han demostrado que el uso de antioxidantes antes o después de la irradiación permiten neutralizar dichos radicales, evitando los potenciales daños que pueden llegar a causar [11].

7. EFECTOS DE LA INGRAVIDEZ PROLONGADA SOBRE EL CUERPO HUMANO

7.1. Manifestaciones y consideraciones generales

Como se ha ido analizando previamente, los vuelos espaciales presentan una alta complejidad multifactorial. De hecho, desde el mismo inicio del vuelo, durante el despegue, los tripulantes de la aeronave ya se ven expuestos a diversos estresores ambientales como son el ruido, vibración y las fuerzas de aceleración; la intensidad, duración y dirección de estas fuerzas dependen del tipo de diseño de la nave y su respectiva posición en la plataforma de lanzamiento. La gran mayoría de los diseños permiten que esta fuerza se produzca en dirección del pecho hacia la espalda ($+G_x$) ya que es la que mejor se tolera fisiológicamente en comparación a las otras dos (aceleración en dirección de los pies a la cabeza ($+G_z$) o en dirección de lado a lado ($\pm G_y$)). No obstante, aun siendo la mejor soportada por el cuerpo, puede producir malestar y ansiedad en algunas personas [17].

El potencial riesgo sobre la salud de los tripulantes en las misiones espaciales viene determinado por la duración y trayectoria del vuelo. De esta forma, se pueden clasificar en función del tipo de vuelo, tabla número 1 y figura número 4 [17]:

- Vuelos suborbitales. Son aquellos que alcanzan una altitud de más de 100 km sobre el nivel del mar y presentan por lo general una duración de pocos minutos. Los problemas médicos asociados a este tipo de vuelo son fundamentalmente a corto plazo, tales como ansiedad, factores psicológicos, enfermedad por el movimiento espacial e hipocapnia. Los problemas ambientales a los que se enfrentan son el ruido, vibración, fuerzas de aceleración e ingravidez.
- Vuelos en la órbita terrestre baja. Se dividen en función de la duración en:
 - Corta duración (<48 horas). A corto plazo los problemas médicos son los mismos que los que se presentan en los vuelos suborbitales. En este caso, a nivel ambiental la ingravidez empieza a producir un desplazamiento de fluidos a nivel corporal que actúa como desencadenante de dolor de cabeza, congestión y dolor de espalda bajo por el alargamiento espinal.
 - Larga duración (≥ 48 horas). Las alteraciones en las funciones de las células T, desplazamiento de fluidos, desacondicionamiento neurovestibular y cardiovascular y síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales son las alteraciones que se manifiestan en este tipo de vuelos. A largo plazo destaca cambios moderados inducidos por la exposición a la radiación y el síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales, cuyo riesgo es directamente proporcional a la duración de la misión.
 - En ambos la ingravidez es el factor ambiental principal.
- Vuelos más allá de la órbita terrestre baja. Se dividen en:
 - Lunares (1-2 semanas). A corto plazo las dificultades médicas vienen determinadas por la aparición del desacondicionamiento neurovestibular y cardiovascular, alteraciones en el volumen del plasma, síndrome neuro-

ocular asociado a vuelos espaciales y cambios inducidos por la exposición a la radiación; a largo plazo están presentes los dos últimos mencionados.

- Interplanetarios (>12 meses). Las adversidades médicas a corto plazo son los cambios inducidos por la exposición a la radiación, alteraciones nutricionales, desacondicionamiento neurovestibular y cardiovascular, pérdida de hueso y músculo, formación de litiasis renales, alteraciones del volumen del plasma, síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales y alteraciones del estado inmunológico. A largo plazo están presentes fundamentalmente los daños inducidos por la radiación, alteraciones musculoesqueléticas y síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales.
- En los dos tipos de viajes más allá de la órbita terrestre los tripulantes se enfrentan a la ingravidez, radiación y aislamiento como principales factores ambientales.

Tipo de misión	Problemas médicos		Problemas ambientales
	A corto plazo	A largo plazo	
Suborbitales	Ansiedad, factores psicológicos, enfermedad por el movimiento espacial e hipocapnia	Mínimos	Ruido, vibración, fuerzas de aceleración e ingravidez
Órbita terrestre baja			
Corta duración	Ansiedad, factores psicológicos, enfermedad por el movimiento espacial e hipocapnia	Mínimos	Ingravidez que produce dolor de cabeza, congestión y dolor de espalda bajo por el alargamiento espinal.
Larga duración	Alteraciones de las células T, desplazamiento de fluidos, desacondicionamiento neurovestibular y cardiovascular y síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales	Cambios inducidos por la exposición a la radiación y el síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales	Ingravidez

Más allá de la órbita terrestre baja			
Lunares	Desacondicionamiento neurovestibular y cardiovascular, alteraciones en el volumen del plasma, síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales y cambios inducidos por la exposición a la radiación	Síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales y cambios inducidos por la exposición a la radiación	Ingravidez, radiación y aislamiento
Interplanetarios	Cambios inducidos por la exposición a la radiación, alteraciones nutricionales, desacondicionamiento neurovestibular y cardiovascular, pérdida de hueso y músculo, formación de litiasis renales, alteraciones del volumen del plasma, síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales y alteraciones del estado inmunológico	Daños inducidos por la radiación, alteraciones musculoesqueléticas y síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales	Ingravidez, radiación y aislamiento

Tabla número 1. Principales problemas médicos y ambientales de viajes espaciales tanto de corta como de larga duración.

La importancia que presenta la diferente duración de las misiones radica, por tanto, en los diversos riesgos médicos y la capacidad de respuesta médico – terapéutica frente a ellos. En el caso de los vuelos en órbita terrestre baja, la comunicación con médicos que está disponible en la Tierra y el material médico que está operativo en la Estación Espacial Internacional, así como material médico de la propia aeronave permiten solventar gran parte de problemas de salud; sin embargo, a medida que la aeronave se aleja de la órbita terrestre baja, la distancia se incrementa y el tiempo de comunicación nave – Tierra aumenta. De esta forma, puede existir hasta un retraso de 40 minutos en las misiones espaciales que se encuentren orbitando en Marte, por lo que la utilidad de la telemedicina terrestre se puede ver comprometida en situaciones de relativa urgencia. Además, la opción de volver a la Tierra, que sí estaba presente en los otros tipos de misiones, en este caso no está disponible debido a la larga distancia interplanetaria [17].

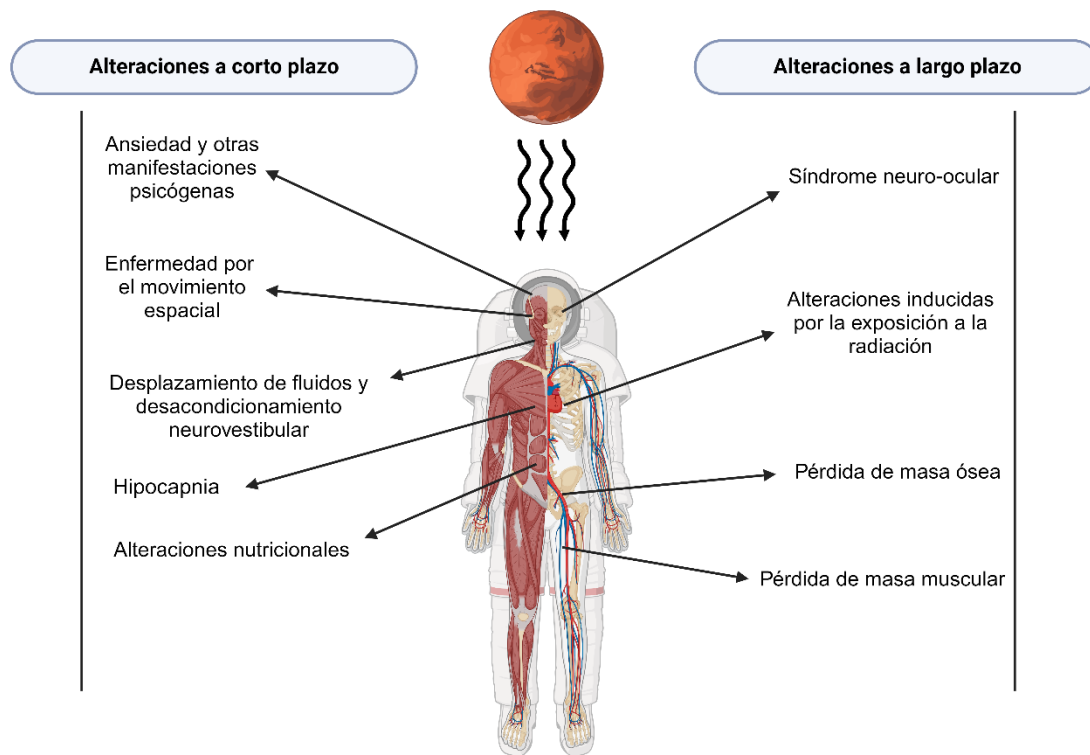


Figura número 4. Dicotomía de los principales problemas médicos en el espacio en función de la cronología de aparición.

Pese a que son múltiples los factores ambientales a los que se enfrentan los tripulantes de la aeronave, el denominador común en todos los tipos de vuelos que siempre está presente y tiene una importancia clave es la ingravidez.

La exposición del cuerpo humano al estado de ingravidez puede producir múltiples consecuencias en él, tanto reversibles como irreversibles, y se trata de un estresor ambiental fundamental que puede limitar en gran medida los viajes interplanetarios, como puede ser una misión tripulada a Marte.

Aunque la exposición de pocos minutos a este estado de no gravedad es raro que produzca algún tipo de síntoma, exposiciones más duraderas sí que lo harán. Una afectación muy frecuente producida por la ingravidez es la enfermedad por el movimiento espacial, caracterizada por presentarse en forma de dolor de cabeza, náuseas y vómitos, manifestándose principalmente durante los primeros días de exposición al ambiente de gravedad espacial. A diferencia de lo que ocurre en la gravedad terrestre en donde los estímulos neurovestibulares suponen la principal forma de orientación tridimensional en el espacio, en el caso de la ingravidez extraterrestre son las referencias y estímulos visuales la piedra angular de la orientación espacial. Esta transición en la forma de orientarse en el espacio se produce durante las primeras 48 a 72 horas de exposición a la ingravidez, coincidiendo temporalmente con el pico de máxima incidencia de la enfermedad por el

movimiento espacial, por lo que el rendimiento de los tripulantes de la aeronave se puede ver notablemente afectado al estar alterados el seguimiento con la mirada y la coordinación mano – ojo. Por tanto, este tipo de manifestaciones son importantes a tener en cuenta durante las primeras hora y días y puede llegar a ser necesario el tratamiento con antieméticos [17].

7.2. La cefalea espacial

Posteriormente, a medida que se prolonga en el tiempo la exposición al estado de ingravidez se produce una serie de adaptaciones fisiológicas clínicamente significativas y alteraciones del cuerpo humano, siendo múltiple y diverso el impacto biológico.

Así, la cefalea se corresponde con uno de los síntomas primordiales. Hasta un 70% de los astronautas sufren en algún momento del viaje de cefalea [18]. Existen una gran cantidad de desencadenantes capaces de producir cefalea; sin embargo, uno menos estudiado y conocido es la exposición al ambiente espacial.

Es por ello que un grupo de neurólogos de los Países Bajos realizó un estudio en 21 astronautas para conseguir caracterizar este tipo de cefaleas. Se utilizó como fuente de estudio un cuestionario basado en la Clasificación Internacional de Cefaleas (segunda edición) que fue rellenado durante diferentes etapas de las misiones espaciales, siendo estas el despegue, la estancia en la Estación Espacial Internacional, la actividad realiza fuera de la estación y el aterrizaje [19].

Los resultados objetivaron que la gran mayoría de los tripulantes padecieron de cefalea, tanto en viajes de corta duración como en viajes de larga duración, sin encontrar diferencias en las incidencias de ambos. Los dos momentos dónde más cefaleas se registraron fueron durante el despegue y la estancia en la EEI, siendo menor su incidencia en las actividades realizadas fuera de la EEI y el aterrizaje. En cuanto a la intensidad de la cefalea, el 71% de ellas fueron catalogadas de intensidad moderada a intensa y un 64% de los astronautas requirieron del uso de analgésicos para paliar dicho dolor. Asimismo, gracias a los criterios previamente nombrados, dos de las cefaleas cumplían criterios de migraña, mientras que el resto de ellas fueron clasificadas como cefaleas tensionales y no específicas, siendo una sensación “explosiva” y/o “pesadez” la semiología clínica más frecuentemente descrita por los afectados [19].

Es importante remarcar que ninguno de los astronautas analizados padecía de antecedentes de cefalea discapacitante en la Tierra y que el 76% de las cefaleas registradas no demostraron asociación de náuseas, vómitos o vértigos, síntomas principales de la enfermedad por el movimiento espacial, por lo que probablemente la cefalea descrita en este estudio se trata de una manifestación que no guarda relación con dicha entidad patológica [19].

En abril del 2024 se publica otro artículo con objetivos similares al anteriormente descrito. En este, se cuenta con un tamaño muestral mayor, siendo un total de 66 astronautas. De ellos, 24 son estudiados de forma prospectiva, y el resto, de forma retrospectiva.

Se describió que durante la primera semana de vuelo las características que presentaba la cefalea cuadraban dentro del fenotipo migrañoso, asociando náuseas, vómitos, edema facial y congestión nasal; por el contrario, una vez pasada la semana de duración, las cefaleas presentaban características clínicas de tipo tensional. A medida que aumentaba el tiempo de estancia en el ambiente de ingravidez la incidencia de episodios de cefalea y su respectiva duración disminuían [18].

La gran mayoría de sujetos tomaron medicación para paliar la cefalea, siendo los antiinflamatorios no esteroideos y el paracetamol los más usados. La toma de cafeína, realizar ejercicio y dormir fueron medidas complementarias que también realizaron los tripulantes para ayudar a controlar la sintomatología de forma efectiva [18].

La principal hipótesis fisiopatológica por la cual se produce la cefalea se basa en las alteraciones de los fluidos corporales e hipoxia inducida por la exposición del cuerpo a un estado de ingravidez. Dicho estado provoca un desplazamiento del flujo sanguíneo y del líquido cefalorraquídeo en dirección craneal que puede provocar edema cerebral y consecuentemente un incremento de la presión intracraneal, que permitiría explicar la semiología descrita por los astronautas a partir de los 7 días de estancia espacial [18], [19].

En cuanto a la primera semana, el fenómeno de la cefalea puede ser explicado por la hipótesis del conflicto sensorial vestibular, donde el sistema vestibular juega un papel crucial. Se fundamenta en que en situaciones de ingravidez los otolitos tienen una pérdida del input de señales fisiológicas, dando lugar a un conflicto entre las señales reales y las señales anticipadas esperadas que sirven para la orientación, desencadenando así la clínica [18].

La cefalea asociada a los viajes espaciales ya ha sido reconocida como una entidad y se la clasifica dentro del grupo de cefaleas secundarias en la última guía de Clasificación Internacional de Cefaleas (tercera edición – 2018) [20].

7.3. Alteraciones anatómicas del sistema nervioso central

Haciendo más hincapié en lo que al sistema nervioso central (SNC) y su relación con la ingravidez respecta, existen otras alteraciones estructurales importantes que se deben tener en cuenta.

A raíz de un síndrome caracterizado por la presencia de edema en el disco óptico y elevada presión intracraneal, nombrado por la NASA como “síndrome de alteración visual y elevación de presión intracraneal” para agrupar los síntomas y signos producidos, se ha

prestado especial atención a cómo la ingravidez puede afectar al cerebro y todo lo relacionado con él.

De hecho, la cantidad de información que se tiene acerca los efectos de los vuelos aeroespaciales en la configuración anatómica del cerebro y de los espacios de líquido cefalorraquídeo es muy limitada. Existen estudios que han intentado imitar la ingravidez espacial a nivel terrestre mediante el uso de estudios de reposo en cama con la cabeza inclinada hacia abajo de forma prolongada. Este tipo investigaciones se basan en sujetos que permanecen largos periodos de tiempo en una cama inclinada aproximadamente -6° ; pese a que no consigue replicar a la totalidad el ambiente espacial, sirve como una aproximación a dicho ambiente. Así, manteniendo a la persona en dicha posición durante largos periodos de tiempo se ha objetivado, vía imágenes de resonancia magnética cerebral, un desplazamiento de la masa encefálica en dirección ascendente y posterior, un incremento en la densidad del tejido cerebral en el vértice craneal, una contracción de los espacios cefalorraquídeos extraaxiales, así como un aumento del volumen ventricular [21].

Debido a los resultados previamente descritos a nivel terrestre y con la finalidad de conocer en profundidad el efecto de la ingravidez espacial en la anatomía del sistema nervioso central, se realizó un estudio en una cohorte de 34 astronautas, 18 de los cuales participaron en viajes de larga duración y 16 en viajes de corta duración. La base de este estudio es la toma de imágenes con resonancia magnética cerebral de alta resolución de 3 Tesla sin el uso de contraste antes y después de la misión espacial, donde las imágenes previas a la misión se obtienen en una media de 287,5 días antes y las imágenes posteriores a la misión en una media de 6,7 días a la vuelta. Con dichas secuencias tomadas, se estudian los cambios anatómicos a nivel del SNC que han ocurrido una vez que vuelven a la tierra, mediante la comparación de las imágenes pre-vuelo con las post-vuelo; para ello, todas las secuencias fueron interpretadas por neurorradiólogos expertos bajo enmascaramiento, pues no sabían ni el tiempo de duración del vuelo, ni si se trataba de imágenes pre-vuelo o post-vuelo espacial [21].

Dentro de los resultados que fueron estadísticamente significativos se encuentran múltiples cambios estructurales del SNC; en un 59% de los astronautas se objetivó un estrechamiento del surco central, en un 21% un estrechamiento de la cisterna supravermiana y en un 15% un estrechamiento del surco calcarino. También se apreció un aumento de la anchura del tercer ventrículo del $0,74 \pm 0,54$ mm en los vuelos de larga duración frente a un aumento del $0,11 \pm 0,23$ mm en los de corta duración. De forma similar, se produjo desplazamiento ascendente de las amígdalas cerebelosas, que al igual que lo citado anteriormente, fue más acusado en las misiones de más tiempo de duración comparado con las de menor duración [21].

El desplazamiento ascendente del encéfalo y del troncoencéfalo se apreció en un 67% de los participantes, un estrechamiento de los espacios cefalorraquídeos a nivel del vértice craneal en un 72%, una rotación del acueducto cerebral en un 67%, un aumento del tamaño de la glándula pituitaria en un 61% y un ascenso del quiasma óptico en un 33%. La incidencia

fue mayor en los vuelos de mayor duración, siendo destacable mencionar que el ascenso del quiasma óptico se observó únicamente en los de larga duración [21]. En la figura número 5 se resumen las principales alteraciones.

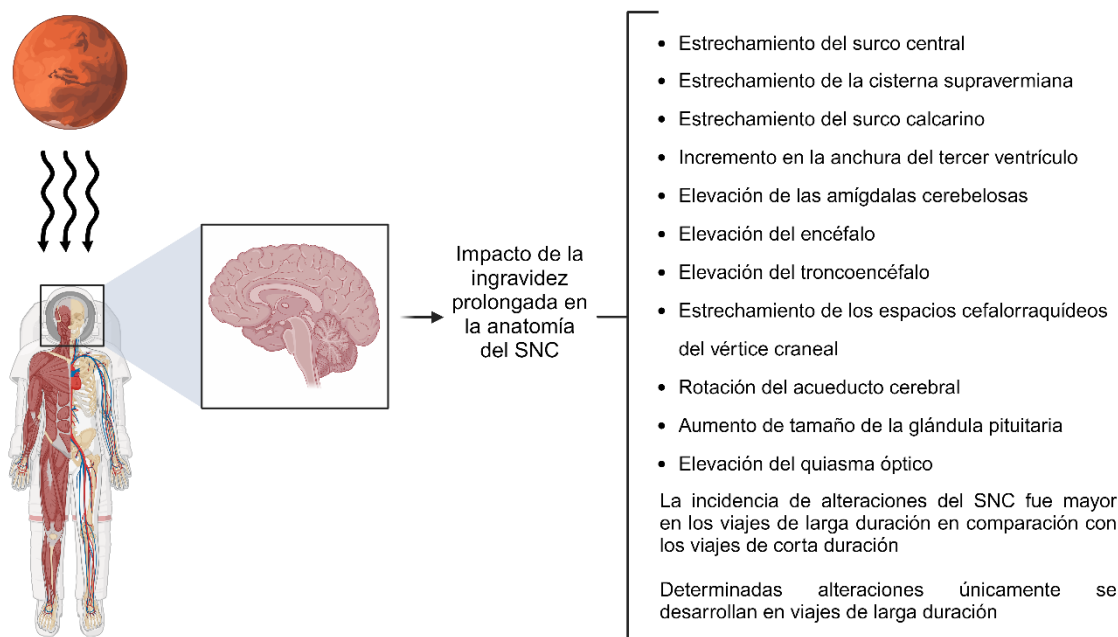


Figura número 5. Resumen de las alteraciones anatómicas del SNC inducidas por la ingravidez espacial.

Asimismo, existen notables diferencias en función de la duración de la misión en cuanto al incremento total del volumen del sistema ventricular, siendo mayor en el grupo de misiones de larga duración. Además, los neurorradiólogos apreciaron edema en el disco óptico en 3 astronautas, los cuales no lo presentaban previamente a la misión espacial y todos ellos fueron del grupo de vuelos de larga duración [21].

Las posibles explicaciones fisiopatológicas de estos cambios estructurales actualmente son hipótesis. Por ejemplo, en relación con el estrechamiento del surco central, una de ellas está basada en el desplazamiento en dirección craneal de los hemisferios cerebrales y alargamiento ventricular; así como el aumento del volumen del córtex sensoriomotor que ya se había objetivado en estudios previos. La rotación del acueducto cerebral, que se ha objetivado en todos los astronautas que han participado en viajes de larga duración, podría desencadenar un incremento de la resistencia en el flujo del líquido cefalorraquídeo a nivel del tercer ventrículo y que consecuentemente esto explique la extensión del sistema ventricular [21].

En cuanto al desarrollo del edema en el disco óptico, la principal hipótesis está basada en que el desplazamiento ascendente de la masa encefálica junto con el apiñamiento tisular a nivel de vértice craneal inducido por la ingravidez espacial puede comprimir las estructuras venosas adyacentes o incluso obstruir las vellosidades aracnoideas a lo largo del seno sagital superior, desencadenando una obstrucción en el flujo del líquido cefalorraquídeo y venoso responsable de elevar la presión intracraneal y consecuentemente producir el edema en el disco óptico [21].

Los resultados en este estudio son similares a los que se apreciaron en los estudios que intentan imitar la ingravidez realizados a partir de camas inclinadas, hecho que respalda la evidencia de las conclusiones obtenidas. Sin embargo, se requiere seguir realizando técnicas de neuroimagen y la incorporación de estas dentro de los protocolos de misiones espaciales de larga duración para dilucidar si estos cambios anatómicos a nivel del SNC son permanentes y sus posibles repercusiones clínicas a largo plazo. Esta incertidumbre sería fundamental resolverla en caso de que se quieran realizar viajes tripulados interplanetarios, como puede ser a Marte [21].

7.4. Cambios en la neuroplasticidad y conectividad cerebral

De la misma forma que la exposición a ingravidez produce alteraciones estructurales anatómicas en el SNC, también puede modificarlo desde un punto de vista funcional. Así, la neuroplasticidad se conoce como la capacidad funcional del cerebro humano a adaptarse frente cambios endógenos y exógenos. Múltiples son los factores que pueden influir en la neuroplasticidad; no obstante, la información que se tiene acerca de factores ambientales extremos, como son las alteraciones en las fuerzas gravitacionales sufridas en los viajes espaciales, es muy limitada [22], [23].

La electroencefalografía (EEG) se trata de la técnica neurofisiológica que más se ha utilizado en las misiones espaciales para investigar las posibles alteraciones a nivel cerebral. Esto se debe gracias a su pequeño tamaño, que permite ser fácilmente transportado dentro de la aeronave, y la posibilidad de poder usarlo en ambientes extremos, como es el caso de la ingravidez. No obstante, pese a que la EEG tiene una resolución temporal muy alta, su resolución espacial es muy baja, de forma que hace bastante complicado asociar y determinar los hallazgos encontrados en la prueba con si se trata de zonas corticales o subcorticales y a qué zonas con mayor precisión [23], por lo que limita bastante su uso de forma aislada para el estudio de la neuroplasticidad.

A nivel terrestre se conoce que determinadas alteraciones en la gravedad inducen un descenso en la conectividad de la unión ténporo-parietal derecha en participantes previamente sanos, objetivado vía resonancia magnética funcional. A raíz de esto se plantea la hipótesis que las regiones multisensoriales cerebrales puedan mediar en las adaptaciones neurales inducidas por las alteraciones gravitacionales [22].

Ampliar los conocimientos de cómo puede afectar la ingravidez en la neuroplasticidad supone una cuestión de especial interés para los astronautas que pasan largas estancias de tiempo en la EEI [22] y para posibles misiones espaciales a otros planetas en un futuro, pues podría suponer un factor limitante para tener en cuenta. No obstante, realizar este tipo de estudios espaciales en humanos presenta importantes obstáculos a nivel de materia económica, logística, escasez del tamaño muestral y una elevada dificultad. Para solventar dichas restricciones se han desarrollado modelos terrestres que intentan simular las alteraciones gravitacionales que se producen en el espacio y así realizar estudios en mayor escala y conseguir mayor potencia estadística [23].

La inmersión fue el primer modelo terrestre usado para simular la ingravidez y estudiar sus repercusiones a nivel biológico, pero no tuvo mucho éxito y no está ampliamente distribuido su uso. Otro modelo con mayor cabida son los vuelos parabólicos, en los que se realizan múltiples ascensos y descensos que inducen situaciones de hipergravedad e ingravidez, teniendo la capacidad de imitar las parábolas de gravedad marciana y lunar mediante la modificación del perfil del vuelo. Pero son los estudios de reposo en cama con la cabeza inclinada hacia abajo los que más ampliamente establecidos están para estudiar los efectos de la ingravidez a nivel terrestre, tanto desde el punto de vista fisiológico como fisiopatológico [23].

Es por ello que para intentar esclarecer esta nebulosa de falta de información a nivel espacial se puso en marcha un estudio que incluyó a astronautas desde febrero de 2014 hasta febrero de 2020 que participaban en misiones espaciales de larga duración. Para objetivar las alteraciones en la neuroplasticidad se realizaron técnicas de neuroimagen obtenidas con resonancia magnética funcional antes, después y a los 8 meses tras la misión [22]. Este tipo de resonancia magnética permite analizar patrones cerebrales inducidos por actividades o estímulos; para ello, se basa en que la actividad neuronal está asociada a respuestas locales vasculares, dando lugar a una señal dependiente de los niveles de oxígeno en sangre. La magnitud de esta señal refleja la respuesta hemodinámica del organismo y de forma indirecta está relacionada con la magnitud de actividad neuronal en zonas encefálicas específicas [23].

El córtex cingulado posterior y su conectividad fue una de las estructuras estudiadas. Se demostró una menor participación de dicho córtex en la conectividad total cerebral después de las misiones espaciales que se mantuvo en el tiempo ya que en las pruebas de imagen de seguimiento a los 8 meses todavía permanecía el cambio de conectividad. El impacto que puede tener esta alteración a nivel funcional se desconoce, pero podría modificar alguna de las funciones en las que está involucrado el córtex cingulado posterior como son el nivel de conciencia, el nivel de excitación cortical y alerta, el control de los estímulos externos e internos y la detección de cambios en el ambiente. Asimismo, también se desconoce qué alteraciones funcionales produce en la red neuronal por defecto, pues este córtex es uno de sus principales ejes [22].

De forma similar, en el tálamo también se produjo una disminución de la conectividad global mantenida postvuelo. En este caso, la región anterior, mediodorsal y posterior fueron las que mayores alteraciones en la conectividad mostraron; dichas regiones son fundamentales en la memoria de trabajo, procesamiento espacial, toma de decisiones y atención. Desde un punto de vista más específico a nivel regional, se objetivó una disminución en la conectividad del tálamo con el córtex prefrontal bilateral y la circunvolución frontal superior izquierda [22].

Al contrario, se observó un aumento mantenido a los 8 meses en la conectividad global del giro angular derecho y un aumento de la conectividad regional con el giro temporal medial. Estas estructuras permiten comparar el input de información sensorial recibido con las acciones esperadas, generando de esta forma patrones motores del agente de la acción; es decir, permiten predecir el resultado de la acción. Sin embargo, en el espacio los astronautas se encuentran bajo un estado de ingravidez que altera la predicción de los resultados de las acciones y es por ello que se genera la hipótesis de que esta disrupción en el input sensorial con la predicción de resultados induce a una adaptación en la neuroplasticidad a nivel del giro angular [22].

A su vez, también se demostró una alteración a nivel de la corteza insular y su relación con la red neuronal cíngulo-insular que volvió a su estado basal de normalidad tiempo después de volver del espacio. Una de las funciones principales que lleva a cabo esta red es la selección de estímulos y la generación adecuada de respuestas motores y autonómicas; así, la reducción en la conectividad entre la ínsula anterior y el córtex cingulado medio observado después de las misiones sugiere una alteración de respuestas autonómicas adecuadas en los tripulantes que podría guardar relación con la enfermedad por el movimiento espacial, que días después de volver al territorio terrestre se resuelve [22].

En cuanto a otras publicaciones que también han estudiado la neuroplasticidad a nivel espacial, A. Demertzi et al. describieron alteraciones en la conectividad cerebelo-motora y un descenso de la conectividad a nivel vestibular, específicamente en la conectividad intrínseca de la ínsula derecha, tras un vuelo espacial de larga duración. La principal hipótesis postulada en este estudio defiende que los problemas inducidos con el vuelo como puede ser la enfermedad por el movimiento espacial, desorientación e inestabilidad postural podrían no solo achacarse a la afectación de los órganos periféricos, sino que también existe un componente cortical central como responsable de los cuadros clínicos [24].

Asimismo, existen más estudios que han investigado acerca de la neuroplasticidad y cómo esta se afecta en situaciones de ingravidez, pero a diferencia de los anteriormente citados que se han realizado en humanos que se han expuesto a la ingravidez espacial como tal, estos se han realizado a nivel terrestre mediante estudios de reposo en cama con la cabeza inclinada hacia abajo como forma de simular la ingravidez. Los principales hallazgos de estos estudios se exponen en la tabla número 2.

Principales hallazgos de los estudios de reposo en cama con la cabeza inclinada hacia abajo a nivel de neuroplasticidad [23]		
Características del estudio	Hallazgos	Observaciones
90 de días de duración	Reducción de la actividad cortical en las áreas motoras que tienen representada la zona de la pierna y un descenso de la excitabilidad corticoespinal	El descenso de actividad cortical motora podría explicar parte de las alteraciones y dificultades motoras que sufren los astronautas
72 horas de duración	Descenso de la conectividad a nivel del tálamo y del lóbulo parietal inferior izquierdo.	Combinaron técnicas de neuroimagen con información conductual que permitiría explicar el menor rendimiento mental en situaciones de ingravidez
45 días de duración	Menor actividad del córtex prefrontal ventromedial	Este córtex es una de las piedras angulares del circuito neuronal que permite la toma de decisiones en situaciones de riesgo, por lo que su menor actividad podría en peligro a los tripulantes en determinadas situaciones extremas
45 días de duración	Alteraciones en la red neuronal formada por la ínsula anterior y el córtex cingulado medial	Las alteraciones en las redes neuronales podrían ser uno de los mecanismos subyacentes que producen las alteraciones de las funciones cognitivas en ingravidez
7 días de duración	Descenso de la actividad del córtex cingulado posterior y un aumento del córtex cingulado anterior y del lóbulo cerebeloso posterior izquierdo	El aumento de la actividad del lóbulo cerebeloso posterior podría ser un mecanismo compensatorio del descenso de actividad funcional del lóbulo paracentral, manteniendo así el control motor fino en situaciones no gravedad
70 días de duración	Alteraciones en la conectividad funcional a nivel vestibular y de las redes neuronales somatosensoriales y sensoriomotoras	Estas alteraciones sugieren que los problemas sensoriomotores que se experimentan en los viajes podrían tener un origen cortical

	Aumento de la actividad parietal, frontal, temporal y del cíngulo cuando el sujeto realizaba simultáneamente dos tareas	
--	---	--

Tabla número 2. Resumen de los estudios de reposo en cama con la cabeza inclinada hacia abajo y su influencia en la neuroplasticidad.

Esclarecer las bases fisiopatológicas de los cambios en la neuroplasticidad inducidos por la ingravidez prolongada espacial es complejo. Se ha descartado relativamente su asociación con las alteraciones anatómicas como son los cambios de volumen de materia gris, siendo las modificaciones a nivel sináptico la principal hipótesis que está en vigor; así, las alteraciones a nivel de la plasticidad podrían resultar por modificaciones en la expresión de canales iónicos y la generación de nuevas espinas y formaciones dendríticas. Además, hay que tener en cuenta otros posibles mecanismos fisiopatológicos como puede ser las alteraciones vasculares y otros factores ambientales estresantes que puede influir también en la neuroplasticidad más allá de la ingravidez, como pueden ser el aislamiento, la alta carga de trabajo a la que están sometidos los tripulantes y las alteraciones de los ritmos circadianos con problemas para el sueño [22]. Es importante matizar que esta hipótesis respalda los cambios que son inducidos por la ingravidez espacial propiamente dicha, no por la ingravidez producida por modelos terrestres, pues estos presentan limitaciones y no consiguen imitar al 100% el ambiente espacial.

Un aspecto fundamental a tener en cuenta en todos estos estudios y que puede suponer una limitación importante a la hora de extrapolar la información es la alta variabilidad interindividual en la neuroplasticidad. Esta se ve influenciada por factores como el sexo, la edad, la actividad física, la genética e incluso las diferentes tareas que lleva cada persona en la aeronave; por ejemplo, el ratio hombre-mujer actualmente está en 9:1, siendo el sexo uno de los principales factores que influyen en la neuroplasticidad, por lo que la información que se tiene en relación con el sexo femenino es minoritaria en comparación con el sexo masculino [23].

Además, debido a la repercusión que pueden tener las alteraciones de la neuroplasticidad en las misiones espaciales, como interferir en un aterrizaje óptimo en Marte por la afectación a nivel del control motor, llevar a cabo medidas que puedan contrarrestarlo sería un aspecto clave. Dentro de ellas, se ha planteado el uso de la imaginación motora para preparar a los tripulantes antes de los viajes espaciales. Esta medida se fundamenta en el proceso por el cual una acción específica es reproducida internamente en la mente del sujeto, de forma que se reproduce en la memoria de trabajo desde la perspectiva de la primera persona, pero sin llegar a producirse el movimiento motor como tal. Con ello, se ha visto que la actividad cerebral es similar a la que se produce cuando el movimiento motor es llevado a cabo, de forma que permitiría en cierta medida mentalizar a los pasajeros a bordo de lo que posiblemente experimenten durante el viaje espacial. Otras medidas descritas son la estimulación magnética transcraneal que gracias a su portabilidad podría usarse como medida para combatir la afectación de las extremidades inferiores y la

generación de gravedad artificial intravuelo (mediante mecanismos de centrifugación) para contrarrestar el fenómeno de desacondicionamiento del SNC y facilitar la adaptación a diferentes gravedades, como puede ser la de la superficie del Planeta Rojo [23].

7.5. El globo ocular

Siguiendo en la línea del efecto de la ingravidez prolongada a nivel craneal, el globo ocular y la visión también se ven afectados de forma no menospreciable. De hecho, ya desde el 1989 se realizan exámenes oftalmológicos a los astronautas que vuelven de las misiones espaciales debido al elevado número de casos que referían afectación visual. Con el tiempo se han protocolizado el uso de diferentes técnicas para conocer en más detalle a nivel ocular los efectos inducidos por la ingravidez en todo aquel que vuelve del espacio; de esta manera, dentro de las posibles pruebas que se les realiza a los tripulantes se encuentra un estudio del fondo de ojo con un oftalmoscopio binocular, gotas ciclopéjicas, tomografía de coherencia óptica e incluso en alguna ocasión resonancia magnética del globo ocular, tanto antes como después de la misión [25].

Sin embargo, la información publicada sobre este tema era mínima, por lo que Mader et al. llevaron a cabo una investigación en la que se realizaba un estudio exhaustivo a nivel oftalmológico en 7 astronautas que realizaban viajes espaciales de 6 meses de duración y un cuestionario de calidad visual a otros 300 astronautas para así detallar la influencia de la ingravidez prolongada [25]. Los resultados obtenidos quedan reflejados en la tabla número 3.

Principales hallazgos de Madet et al. en los 7 astronautas estudiados [25]			
Número del caso	Hallazgos	Observaciones	
1	Disminución de la agudeza visual cercana a partir de la semana 6 de vuelo que persistió durante todo el viaje Pliegue coroideo y exudado algodonoso en el ojo derecho	El pliegue coroideo sigue presente 5 años después de la vuelta a la superficie terrestre	
2	Disminución de la agudeza visual a partir del 3º mes de vuelo Edema del disco óptico nasal bilateral, pliegues coroides, engrosamiento de la capa de fibras del nervio óptico, un exudado algodonoso y aplanamiento bilateral de los globos oculares	La agudeza visual mejoró postvuelo, pero de forma incompleta Ligero aumento de la presión de apertura en la punción lumbar	

3	No presentó disminución de la agudeza visual Edema del disco óptico bilateral asimétrico, hemorragia pequeña debajo del edema y engrosamiento de la capa de fibras del nervio óptico	Ligero aumento de la presión de apertura en la punción lumbar
4	Disminución progresiva de la agudeza visual cercana en el ojo derecho entre la semana 6 y 8 con la aparición de un escotoma en forma de balón de fútbol vertical Edema del disco óptico moderado, pliegue corioideo y una importante dilatación de las vainas del nervio óptico, todo ello del ojo derecho	El escotoma desapareció durante la misión sin secuelas aparentes Las imágenes del fondo del ojo fueron tomadas en la EEI Aumento importante de la presión de apertura en la punción lumbar Recibió tratamiento con corticoides durante el vuelo por un rash cutáneo
5	Disminución de la agudeza visual cercana en la 3ª semana de vuelo más notable en el ojo derecho que en el izquierdo Aplanamiento bilateral de los globos oculares y engrosamiento y aumento de la tortuosidad de las vainas del nervio óptico	Los cambios de agudeza visual se mantuvieron en regreso a la Tierra
6	No presentó disminución de la agudeza visual Aplanamiento bilateral de los globos oculares, edema del disco óptico en el ojo derecho y exudados algodonosos y pliegue corioideo en el ojo izquierdo	Su visión lejana era más nítida a través de las gafas que usaba para leer cuando regresó post misión
7	Disminución de la agudeza visual cercana en el 2º mes de misión. Entre el 3-4º mes las gafas que usaba para las tareas de cerca ya no tenían la suficiente graduación como para ver nítidamente Edema del disco óptico, pliegues corioideos, aplanamiento de los globos oculares y engrosamiento de las vainas del nervio ópticos bilaterales	En una misión espacial previa ya presentó una disminución de la agudeza visual con un aumento de la hipermetropía Aumento de la presión de apertura en la punción lumbar

Tabla número 3. Principales hallazgos de Madet et al. en los 7 astronautas estudiados.

Por su parte, en cuanto a la encuesta realizada en aproximadamente 300 astronautas, un 23% de los implicados en viajes de corta duración y un 48% en los de larga duración refirieron una afectación de la visión cercana; destacar que también se produjeron cambios en la refracción ocular, siendo más frecuente en las misiones de mayor duración en comparación con los de menor duración (34% y 11%, respectivamente). La afectación de la visión lejana se produjo en una pequeña parte de la muestra [25].

La etiología exacta por la cual se producen estas alteraciones se desconoce; sin embargo, lo que parece estar más claro es que no es un único mecanismo el responsable de ello, sino una combinación multifactorial junto con una cierta predisposición genética.

El aumento de presión del espacio subaracnoideo secundario al aumento de presión intracraneal debido al ascenso de los fluidos es uno de los posibles mecanismos que se sugieren; se plantea la hipótesis que la presión intracraneal es directamente transmitida al compartimiento intraorbitario a través del espacio subaracnoideo, produciendo así la distensión de las vainas del nervio óptico y una estasis del flujo axoplásmico cuyo resultado final es el edema de disco óptico [25]. Sin embargo, la ausencia de otros síntomas de hipertensión intracraneal como diplopía, pérdida transitoria de la visión, el síndrome de cefalea crónica refractaria, disfunción del nervio facial, neuropatía del trigémino y fugas espontáneas de LCR por la base del cráneo apuntan a otra etiología diferente que no sea el aumento de presión intracraneal como responsable de los hallazgos encontrados [26], [27]. De esta forma, se ha generado la hipótesis de que pueda haber una alteración en el intercambio de fluidos entre el líquido cefalorraquídeo intracraneal con el espacio subaracnoideo del nervio óptico como posible responsable del edema de papila y pérdida de la agudeza visual. Dicha alteración en la dinámica de fluidos por la situación de ingravidez se basaría en una entrada del líquido normal, pero una salida alterada, de forma que se desencadenaría un síndrome compartimental-like en el nervio óptico que permitiría explicar los síntomas incluso en ausencia de elevación de la presión intracraneal [25].

Añadido a las anteriores hipótesis, la hipotonía ocular también podría jugar un papel relevante. Tanto en estudios terrestres como espaciales se conoce que durante las situaciones de ingravidez se produce inicialmente un pico en el que aumenta la presión intraocular para posteriormente descender a lo largo de los días. Así, una presión intraocular <6,5 mmHg podría ser la causante del edema de disco, aplanamiento del globo ocular y plegamientos coroides. Además, se plantea la posibilidad de que debido a la no gravedad se produzca una ingurgitación corioidea por alteración en el intercambio de fluidos, generando una ingurgitación mantenida a este nivel que podría desplazar ligeramente la mácula y así acortar la distancia entre la mácula y la lente, desencadenando de esta forma el aumento de la hipermetropía; no obstante, la predisposición individual y variaciones anatómicas interindividuales también jugarían un papel importante justificando porque sólo se ha producido en algunos astronautas [25].

Así mismo, también se ha puesto sobre el papel la hipótesis de una alteración a nivel del flujo del líquido cefalorraquídeo en la parte intraorbitaria del nervio óptico. Esta alteración

desencadenaría una alteración bioquímica que secundariamente produciría toxicidad metabólica y esta, a su vez, un cierre de las arteriolas focales, siendo estas las responsables de producir los exudados algodonosos que se han visto algunos de los tripulantes [25].

Con todo, es fundamental subrayar que los hallazgos encontrados no se explicarían por una única hipótesis, sino que sería la combinación de varias lo que permitiría conseguir una etiología coherente; aun así, el denominador común en todas ellas es la exposición a una ingravidez prolongada.

7.6. Alteraciones cardíacas

Tradicionalmente el corazón se ha considerado como un órgano relativamente resistente a la radiación. Sin embargo, en las últimas décadas esta afirmación ha sido descartada y se conoce que se trata de una estructura vital que es altamente sensible a la misma [28]. De hecho, el desarrollo de pericarditis, remodelamiento miocárdico y fibrosis, arterioesclerosis acelerada, cardiomiopatías, alteraciones valvulares y arritmias forman parte del abanico de complicaciones cardíacas que pueden aparecer tras la exposición a la radiación, algunas de ellas incluso de 10 a 15 años después [29].

No obstante, este conocimiento científico es importante extrapolarlo con mucha delicadeza, pues la fuente principal de información han sido pacientes oncológicos que han recibido radioterapia a nivel del mediastino con un estado funcional basal muy frágil, siendo esta una situación que no afectaría a los astronautas, que son sujetos sanos que han superado previamente estrictas pruebas médicas [29]. Además, como se ha explicado previamente, la radiación espacial es significativamente diferente a la radiación terrestre, tanto en dosis como en composición, por lo que es esperable que el impacto que esta tiene a nivel cardíaco difiera de lo ya conocido [10], [13].

Por ello, con la finalidad de clarificar este problema se han desarrollado múltiples estudios en animales y cultivos celulares a los que se les expone a radiación espacial y se analiza el efecto de esta en el aparato cardiocirculatorio.

A nivel cardíaco se objetivaron múltiples afectaciones, como una descompensación temprana sistólica y diastólica, hipertrofia cardíaca, alteración de la presión telediastólica y aumento de la fracción de eyección. También se observó un importante remodelamiento cardíaco y fibrosis a expensas de un aumento de miofibroblastos, colágeno y de los niveles de α actina de músculo liso [29].

En lo referente a lo vascular, destaca una arterioesclerosis acelerada, siendo la raíz aórtica la zona anatómica más sensible al daño inducido por la radiación. Esto es de especial interés por las complicaciones que puede tener, como es el caso de la cardiopatía isquémica por alteraciones de las arterias coronarias, que supondría una situación de elevadísimo riesgo y que tendría un pronóstico infausto en caso de que ocurra durante el transcurso de una misión espacial de larga duración [29].

Dentro del componente vascular también se presenta el daño microvascular inducido por radiación. Se observó una degeneración del músculo liso con fibrosis y una acumulación extracelular en la matriz de la túnica media, pudiendo de esta forma afectar a los miocardiocitos del nodo sinusal y del nodo auriculoventricular y así producir trastornos de la conducción y arritmias [29].

Los mecanismos moleculares subyacentes de estas alteraciones cardíacas no se conocen del todo, pero se genera la conjetura de que son múltiples los procesos que intervienen. En la figura número 6 se muestra un resumen de ellos [29].

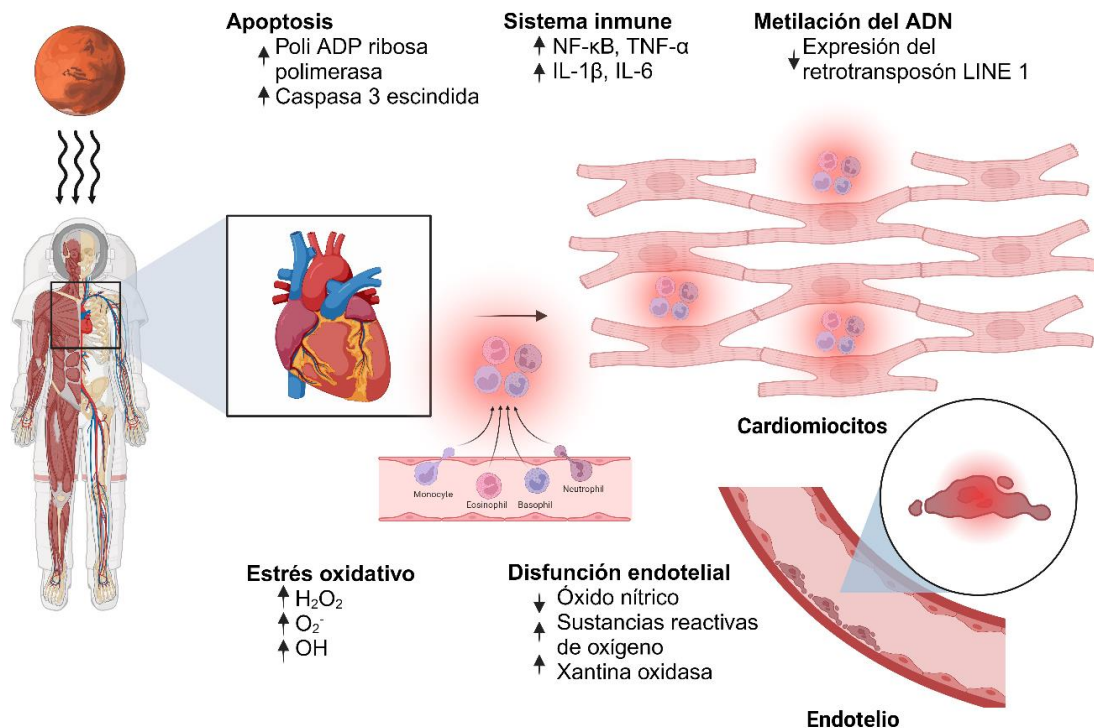


Figura número 6. Fisiopatología y mecanismos moleculares de daño cardíaco inducido por la radiación espacial.

Dentro de ellos, se encuentra la disfunción endotelial. En las zonas afectadas por la radiación se encontró una disminución en la producción de óxido nítrico, aumento de la actividad de sustancias reactivas de oxígeno e incremento de la xantina oxidasa en comparación con el endotelio no irradiado. También se apreció un disfuncionamiento del sistema de la trombomodulina, pero el impacto que esto pueda tener actualmente se desconoce [29].

Así mismo, se piensa que la apoptosis y senescencia celular juegan un papel importante. Se vio un aumento en los niveles de la poli ADP ribosa polimerasa y de la caspasa 3 escindida, ambos marcadores de muerte celular. Además, la exposición a la radiación promueve una activación del sistema inmunitario a expensas de un aumento de los niveles de NF-κB, IL-1β, IL-6 y TNF-α, induciendo un estado proinflamatorio crónico que está relacionado con el

descenso de la función cardíaca y aumento del estrés oxidativo. Este último es especialmente tóxico para los miocardiocitos debido al alto contenido de fosfolípidos que presentan, induciendo así una disminución de la contractibilidad, alteraciones estructurales, elevados niveles de peroxidación fosfolipídica y aumento de la tensión en reposo [29].

Finalmente, la alteración en la metilación del ADN es otro posible mecanismo subyacente. Esta es fundamental para mantener una homeostasis celular y en los estudios se observó una disminución en la expresión del retrotransposón LINE 1, marcador usado para conocer el nivel de metilación del ADN de forma global. La afectación de la vía metabólica de carbonos y metionina también parecen estar involucrados [29].

Sin embargo, una importante limitación que presentan los estudios y que podría sesgar los hallazgos encontrados es que se han llevado a cabo fundamentalmente a partir de la exposición de forma única con ^{56}Fe u ^{16}O , mientras que en el ambiente espacial los tripulantes se ven expuestos a ellos de forma simultánea. Además, sería necesario estudiar el impacto que tienen otro tipo de iones que también forman parte de la radiación espacial como son el ^{28}Si o ^{24}Mg [29].

Al igual que la radiación puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas, la exposición a ingravidez prolongada también puede hacerlo [30], [31], [32], [33]. Dentro de ellas, la que mayor importancia tiene en los astronautas es la fibrilación auricular (FA); de hecho, pese a que su prevalencia en astronautas es similar a la de la población en general, en estos la aparición de la arritmia se manifiesta de forma más temprana, entre los 41 y 45 años, mientras que en el resto de población es característica a partir de los 60 años [31].

En cuanto a la bibliografía disponible con relación a esto, cabe destacar un estudio de la American Heart Association publicado en mayo de 2018 en el que se investigó el impacto de la ingravidez prolongada y su posible riesgo de producir FA. Para ello, se realizó una resonancia magnética cardíaca pre y post misión, así como un estudio electrofisiológico del corazón con un holter pre, durante y post vuelo, siendo la duración media de la estancia espacial de 6 meses [31].

En él, se objetivó un aumento transitorio del tamaño de la aurícula izquierda, volviendo a sus valores basales una vez regresan a la gravedad terrestre. Su función no se modificó, al igual que la aurícula derecha, que permaneció sin cambio alguno. Desde el punto de vista electrofisiológico, la duración de la onda P no se vio afectada, pero sí que se objetivó un descenso en la amplitud de dicha onda en determinadas derivaciones. No se evidenció un aumento significativo de arritmias supraventriculares [31].

La hipótesis que intenta explicar estos resultados está fundamentada en el ascenso de los fluidos corporales en situación de ingravidez, como se ha visto anteriormente en otros apartados [17], [19], de forma que esta redistribución hemodinámica genera una distensión en la aurícula izquierda de forma aguda [30], [31], [32]. La hipopotasemia, el edema

miocárdico, la disautonomía nerviosa y el estrés físico parece que también influyen en el desarrollo de la FA [30], [33].

De esta forma, se plantea la posibilidad de un incremento del riesgo de sufrir FA en astronautas que se expongan a misiones espaciales de larga duración (6 meses o más), especialmente en individuos con cierta susceptibilidad [31], [32], [33].

Asimismo, en la literatura se relatan múltiples alteraciones cardíacas favorecidas por la ingravidez, especialmente en roedores. Destacan la reducción en la fracción de eyección, dilatación y atrofia biventricular, decremento en la contractilidad de los músculos papilares, aumento de la fibrosis y autofagia miocardiocitaria, alteración de la respuesta β adrenérgica y fenómenos de disautonomía nerviosa, prolongación del intervalo QT, alteraciones en las proteínas que forman el sarcómero y una disrupción en la homeostasis del calcio que predispone a una disminución de la capacidad inotrópica cardíaca y a una mayor susceptibilidad de desarrollar arritmias [30], [33].

Es importante resaltar estos hallazgos, pues permitirían no solo tener en cuenta ciertos riesgos a los que se enfrentan los astronautas durante el transcurso de las misiones espaciales, sino también dilucidar determinadas condiciones clínicas que padecen los tripulantes en su regreso a un ambiente normogravitacional, como es el caso de la intensa hipotensión ortostática.

7.7. Alteraciones óseas

Aproximadamente desde mediados de los años 70 ya se conocía que los astronautas presentaban una importante afectación a nivel óseo debido a la situación de ingravidez a la que se veían sometidos durante los viajes espaciales [17], [34]. La carga mecánica gravitacional a la que se ven enfrentados los huesos en la Tierra supone el principal estímulo para el mantenimiento y homeostasis de la densidad mineral ósea y fuerza, por lo que la pérdida de dicha carga al estar inmersos en una situación de ingravidez explica en gran medida las alteraciones óseas de los astronautas [17], [34], [35].

En la pérdida de masa ósea inducida por la ingravidez influyen múltiples factores y no afecta por igual a todo el esqueleto, por lo que para conocer con más detalle esto L. Gabel et al. llevaron a cabo un trabajo de investigación en el que estudiaron el impacto de la ingravidez a nivel óseo en sujetos que habían realizado misiones espaciales de larga duración. Para conocer al máximo detalle el tipo de daño que se inducía utilizaron la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución de segunda generación como técnica de imagen para la obtención de información.

En cuanto a los resultados más llamativos, se observó que a los 12 meses de recuperación postviaje existía un valor más bajo que en la situación previaje de la densidad mineral ósea total, densidad mineral ósea trabecular, el volumen de fracción trabecular, grosor cortical y trabecular y de la carga de fallo a nivel de la tibia. La duración de la misión demostró ser el

factor más influyente a la hora de alterar el hueso; así, aquellos astronautas que estuvieron involucrados en misiones de larga duración (>6 meses) experimentaron una mayor afectación y pérdida de los parámetros comentados anteriormente en comparación a aquellos que realizaron misiones de corta duración (<6 meses) [35].

Los marcadores de remodelado óseo también fueron objeto de estudio. Se observó una elevación intravuelo de marcadores urinarios de resorción ósea y una disminución de marcadores serológicos de formación ósea, volviendo a sus valores basales 1 y 6 meses postvuelo respectivamente. Además, aquellos astronautas que presentaban mayor remodelación ósea fueron quienes no consiguieron una recuperación total de la densidad mineral ósea, de forma que el estudio prevuelo del remodelado óseo vía biomarcadores permitiría reconocer a aquellos que presentan mayor riesgo de sufrir alteraciones óseas y así enfatizar más en ellos las medidas preventivas [35].

En cuanto al ejercicio de entrenamiento de peso muerto durante la misión espacial, aquellos astronautas que recuperaron la densidad mineral ósea de la tibia por completo postvuelo demostraron un aumento significativo del número de repeticiones de dicho ejercicio intravuelo en comparación con los tripulantes que no consiguieron una normalización de la densidad mineral ósea. Por ello, resultaría interesante añadir ejercicio de alto impacto y carga dinámica como el entrenamiento basado en saltos como nueva medida preventiva [35].

Un aspecto que se debe destacar es que a nivel de las extremidades superiores no se vio afectada la densidad mineral ósea ni la microarquitectura del hueso cuando se compararon los resultados pre con postviaje. La principal hipótesis se basa en que los miembros superiores, a diferencia de los inferiores, sí que son utilizados en los estados de ingravidez (ej: impulsarse, realizar trabajos de mantenimiento...), por lo que se ven sometidos a estímulos mecánicos que evitarían las alteraciones en la homeostasis del hueso. Se utilizó el radio distal como hueso de referencia para ello [35].

Pese a que todavía quedan múltiples cuestiones por resolver, se sabe que la afectación ósea inducida por la ingravidez difiere de la afectación producida por la edad a nivel terrestre. No obstante, se desconoce el verdadero impacto que tiene la ausencia de fuerzas gravitacionales a largo plazo en los astronautas, postulándose múltiples hipótesis como la de una osteoporosis acelerada. Es por este motivo que se debe seguir estudiando durante años a los tripulantes de vuelos espaciales de larga duración [35].

7.8. Cambios en la masa muscular y fuerza

El músculo esquelético se trata de otro de los pilares fundamentales que se ve afectado por el estado de ingravidez. De forma similar al hueso, también se conoce desde hace décadas el impacto que tienen las misiones espaciales a nivel musculoesquelético y la gran importancia que ello conlleva [17], [34], [36].

La pérdida de masa y atrofia muscular representan las dos manifestaciones principales producidas por la ingravidez espacial [36], [37]. A priori, podría parecer que no deberían tener una gran repercusión en el rendimiento de los astronautas ya que se encuentran en un ambiente donde la fuerza no parece tener gran importancia. Sin embargo, esta pérdida de masa y atrofia muscular conlleva múltiples repercusiones que se deben tener muy en cuenta, pues induce a una debilidad y disminución de la capacidad funcional, especialmente cuando los tripulantes de las aeronaves vuelven a la Tierra. Además, presenta un impacto negativo en el rendimiento funcional de los quehaceres diarios de los astronautas. Asimismo, la atrofia muscular es uno de los marcadores pronósticos funcionales que se utiliza ampliamente en la práctica clínica habitual, asociando un peor pronóstico y un aumento de la mortalidad [36], [37], [38]. En definitiva, se trata de una afectación que podría poner en peligro futuras misiones interplanetarias de larga duración.

En contraposición al hueso, para la pérdida de masa muscular actualmente no se tiene ningún medicamento para tratarla ni prevenirla. El ejercicio físico se trata de la única medida disponible para combatirla, siendo insuficiente en el caso de los astronautas pese a las varias horas que dedican al día para intentar evitar dicha pérdida [34], [37].

No obstante, recientemente han aparecido ensayos clínicos en roedores donde se están estudiando terapias dirigidas a la miostatina y/o su vía de señalización [37]. Esta proteína, también conocida como factor 8 de crecimiento y diferenciación, se trata de un factor de crecimiento encargado de regular negativamente el crecimiento del tejido muscular. Es generada por células del músculo esquelético y en presencia de ella se inhibe el crecimiento del músculo, mientras que el ejercicio físico conduce a la liberación hepática de follistatina, inhibidor de la miostatina [39].

Es por lo que R. Smith et al. publican en el año 2020 un estudio en el que se utiliza un anticuerpo frente a la miostatina (YN41) en dos poblaciones de roedores, una que viaja a la EEI y otra que se queda en tierra como grupo control. Se trata del primer estudio en determinar in vivo en la EEI medidas sobre las función y masa esquelética [37]. Los hallazgos más significativos se resumen en la tabla número 4.

Principales hallazgos de R. Smith et al. en las poblaciones de roedores que recibieron el anticuerpo antimioestatina en la EEI en comparación con sus grupos controles [37]	
Efectos de la inhibición de la miostatina en...	Hallazgos
La función muscular	Evitó la pérdida de función muscular (medida como fuerza de agarre)
La masa muscular y en el peso	Evitó la pérdida de masa muscular (incluyendo a nivel miocárdico) y de peso

La histomorfología y tamaño de fibra	No se apreciaron cambios inflamatorios ni degenerativos Aumento del grosor de las fibras musculares
La expresión genética	Modulación de la expresión genética de una gran cantidad de genes que varían en función del músculo estudiado
El hueso	Pérdida de la densidad mineral ósea, microarquitectura y de la fuerza ósea. Es decir, no tiene acción preventiva a nivel óseo

Tabla número 4. Resumen de los resultados del uso de anticuerpo antimiotatina en roedores.

Por tanto, estos resultados obtenidos ofrecen datos preclínicos en roedores fundamentales para respaldar e iniciar estudios de la inhibición de la miostatina en humanos y así poder valorarlo como una probable medida preventiva en un futuro para misiones espaciales prolongadas. Además, podría no solo tener interés a nivel espacial, sino también como tratamiento para la pérdida de masa y atrofia muscular a nivel terrestre en determinadas condiciones.

7.9. Microbioma intestinal y el exposoma espacial

Al microbioma se le entiende como el conjunto de microorganismos, genes y sus respectivos productos que habitan y colonizan al cuerpo humano desde el nacimiento y que son transferidos verticalmente [40]. Formando parte de él, se encuentra el microbioma intestinal, que juega un papel fundamental en la regulación de la salud del huésped. De esta forma, la mayoría de los microorganismos intestinales que colonizan el intestino brindan beneficios tales como la síntesis de sustancias que el huésped no puede, digestión de determinados nutrientes, protección frente a patógenos, regulación de los procesos de almacenamiento energético, apetito y modulación de la función inmunológica y neuroconductual [40], [41].

Así, mantener un microbioma intestinal equilibrado y sano es fundamental para una correcta homeostasis; sin embargo, su composición y funcionalidad se ve afectada durante los vuelos espaciales debido a la continua exposición de estresores tanto exógenos como endógenos. Dentro de ellos destacan la ingravidez, la radiación espacial, alteración de los ritmos circadianos, privación de sueño, disminución de la ingesta y aislamiento prolongado, agrupándose todos ellos bajo el nombre de exposoma espacial [17], [41].

Gracias al desarrollo de las técnicas de secuenciación al inicio del siglo XXI se ha conseguido conocer con detalle la riqueza y diversidad de las poblaciones del microbioma intestinal,

permitiendo realizar estudios en profundidad y desvelar las múltiples repercusiones clínicas que tiene su alteración a nivel espacial. Dichas alteraciones quedan resumidas en la figura número 7 [41].

No obstante, pese a todos los avances alcanzados, hoy en día no existe una dieta estandarizada universal que satisfaga los requerimientos nutricionales tan demandantes de los astronautas y así evitar los déficits de micro y macronutrientes, así como la disbiosis intestinal. Por ello, los últimos estudios apuntan hacia el uso de dietas ricas en fibra junto con la introducción de determinados probióticos para así asegurar una óptima nutrición del tripulante y permitir una correcta síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por parte del microbioma intestinal, pues se ha visto que los AGCC son uno de los pilares fundamentales para la homeostasis del microbioma, y, por tanto, para el resto del organismo [41].

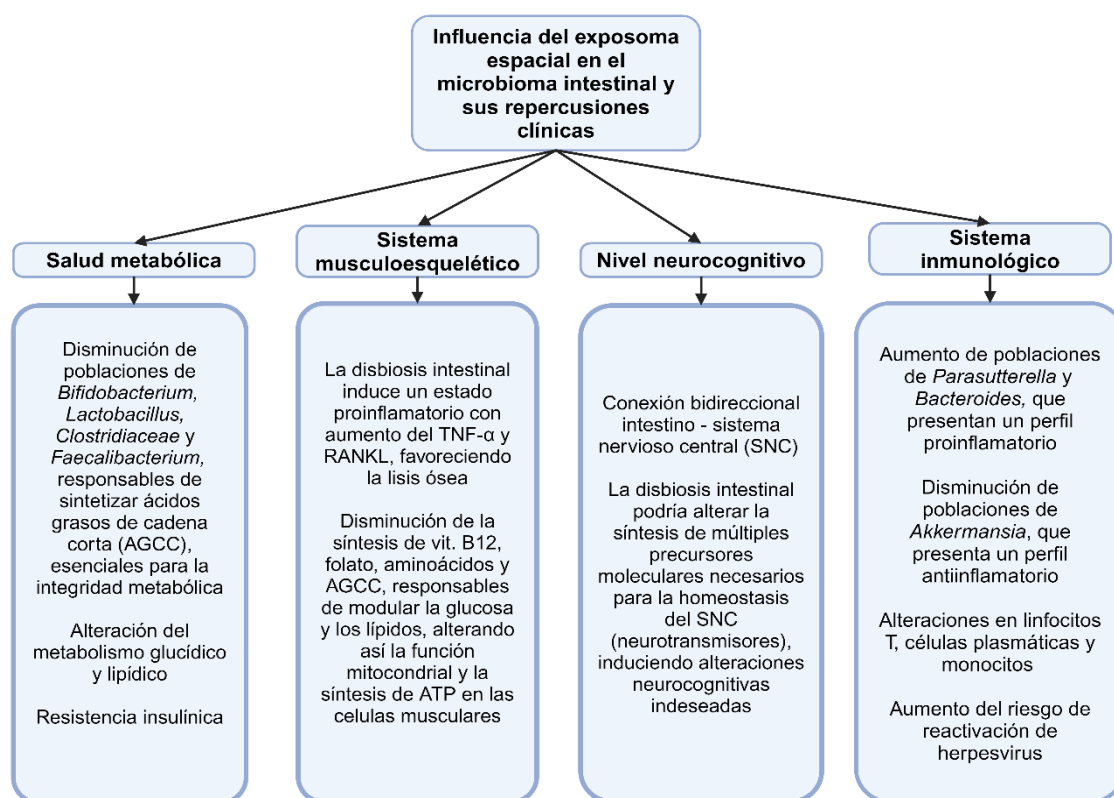


Figura número 7. Influencia del exposoma espacial en el microbioma intestinal y su repercusión en el organismo.

Con esto último se busca evitar las múltiples alteraciones a nivel metabólico, musculoesquelético, neurocognitivo e inmunológico. A pesar de que los estudios apuntan a datos muy beneficiosos en lo referente al uso de probióticos como medida preventiva en los viajes espaciales de larga duración, no se pueden sacar conclusiones definitivas, por lo que es necesario seguir investigando en esta rama [41]. Estos estudios podrían no solo ser interesante para aquellos que se van a enfrentar a viajes interplanetarios, sino también para

personas a nivel terrestre que presentan determinadas patologías en las que la disbiosis intestinal juega un papel crucial.

7.10. Fluctuaciones inmunológicas

La exposición a la ingravidez prolongada también induce modificaciones a nivel del sistema inmune, hecho que se conoce desde hace relativamente poco tiempo en comparación con otras afectaciones típicas como la musculoesquelética, la cual data de finales del siglo pasado [34].

La ingravidez es un desencadenante que obliga al cuerpo a una adaptación a nivel celular y molecular para intentar mantener la homeostasis. De esta forma, se produce una elevación aproximadamente del 17% en el recuento celular de leucocitos, junto con un descenso aproximado del 10% de la masa eritrocitaria [30], [42]. Esta última se debe a un fenómeno de hemólisis documentado en astronautas que han permanecido periodos de tiempo prolongado en la EEI [30], [43].

Es por todo esto que D. Stratis et al. lideraron una investigación para conocer en más profundidad la afectación de la inmunidad por parte de la ingravidez. Para ello analizaron el transcriptoma de los leucocitos en muestras tomadas en diferentes momentos (antes, durante y después del viaje espacial de larga duración). Se decidió estudiar así ya que el examen exhaustivo de la expresión genética del genoma ofrece una valiosa fuente de datos para entender los procesos moleculares que están detrás de las adaptaciones fisiológicas relacionadas con la exposición a la ingravidez [42].

Se observó que 276 genes modularon su expresión genética, ya sea aumentando o disminuyendo; estos se distribuyeron en dos grupos en función de cómo se modificaba su expresión. Así, al grupo 1 pertenecían aquellos cuya expresión disminuía durante el viaje espacial y aumentaba en el regreso a la gravedad terrestre, y al grupo 2, a la inversa. Los genes del grupo 1 estaban relacionados con la regulación del sistema inmune, desarrollo de los órganos linfoides y la activación de leucocitos, mientras que los del grupo 2 intervenían como factores de transcripción de unión al ADN y en la regulación de los niveles de fluidos corporales [42].

Durante la estancia en la EEI las modificaciones en la expresión genética fueron mínimas, de forma que se concluye que los cambios gravitacionales (despegue y aterrizaje) son los principales responsables de alterar la dinámica de expresión del genoma [42].

En la comparación 1 año después, los genes del grupo 1 se encontraban con una expresión ligeramente inferior respecto al valor basal anterior a la misión espacial, y los genes del grupo 2, a la inversa [42].

Sumado a lo citado en los párrafos de arriba, también se objetivó una disminución de un gen relacionado con el complejo inmunitario CD3 presente en linfocitos T y que interviene

en el reconocimiento de antígenos, así como otro gen que también vio mermada su expresión, responsable de codificar proteínas conocida como dedos de zinc, que permiten fijar objetivos virales y eliminarlos [42].

Por tanto, agrupando todos los datos se postula la hipótesis que durante los viajes espaciales el organismo entra en un estado de mayor susceptibilidad debido a esta situación que favorece la inmunosupresión, siendo el aumento del riesgo de infecciones la principal consecuencia clínica [17], [42], [44], [45], [46], [47]. La reactivación de virus de la familia *Herpesviridae* se trata de la infección más estudiada en astronautas debido a la alta tasa de personas que están infectados de forma latente por ellos. Su reactivación puede producir un cuadro banal al igual que en la Tierra; sin embargo, debido a esta situación de relativa inmunosupresión existe riesgo de que se produzca una reactivación de uno de ellos de forma descontrolada o la reactivación de varios de ellos de forma simultánea, pudiendo no solo afectar a varias parte de la piel, sino a múltiples órganos de forma sincrónica, conduciendo a un cuadro que puede causar fallos multiorgánicos y/o una pérdida permanente de la visión y/o audición [44], [46].

Además, el estado de ingravidez induce un cambio de la flora colonizadora, aumentando bacterias como *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* y *Enterobacteriaceae*, así como una modulación de la virulencia, cinética de crecimiento y generación de biofilms de las bacterias, factores importantes a tener en cuenta porque podrían favorecer infecciones de mayor gravedad [45], [46].

7.11. Inflamación

El cuerpo humano está expuesto a una continua agresión de estresores tanto endógenos como exógenos, los cuales en determinadas ocasiones pueden llegar a suponer un riesgo para la salud. De hecho, una exposición crónica a determinados estresores puede desencadenar un fenómeno de adaptación y remodelación que induce un estado proinflamatorio subclínico conocido como envejecimiento inflamatorio [47].

En el caso de los tripulantes de viajes espaciales se debe añadir el exposoma espacial como conjunto de estresores frente a los que están expuestos [17], [41], [47]. Una exposición prolongada a dicho exposoma actúa como agente inductor para desencadenar un fenómeno de maladaptación cuyo resultado final es la producción de moléculas aberrantes (desplegadas o malposicionadas) agrupadas bajo el nombre de basura molecular [47].

Debido a la formación y el acumulo de basura molecular, similar a lo que ocurre a nivel terrestre, los astronautas que pasen largas temporadas de tiempo en el espacio estarían predispuestos a presentar un estado proinflamatorio subclínico que actuaría como un importante factor de riesgo para desarrollar múltiples enfermedades relacionadas con la edad y a un proceso de envejecimiento relativamente acelerado [47].

Las consecuencias clínicas de todo esto son múltiples y presenta una afectación multiorgánica. Así, el sistema neuroendocrino – inmune, eje cerebro – intestino, metabolismo, sistema cardiovascular y sistema musculoesquelético son los que primordialmente se ven afectados por este fenómeno proinflamatorio [17], [29], [34], [35], [36], [37], [41], [42], [47].

El conjunto de estresores que forman el exposoma espacial convergen todos ellos en la modulación de la vía molecular NF- κ B, siendo esta la piedra angular en la regulación del proceso de envejecimiento inflamatorio y de regular la expresión genética a nivel sistémico [47].

Por tanto, desarrollar terapias dirigidas a la modificación de dicha vía molecular sería de gran interés para intentar frenar los riesgos que esta conlleva para los astronautas; sin embargo, la gran pleiotropía de este factor de transcripción dificulta en gran medida este proceso [47].

7.12. Alteraciones en la división celular

La célula como unidad funcional de vida ha sido extraordinariamente estudiada desde que se descubrió en el 1665 por Robert Hooke a partir de modelos basados en plantas. El conocimiento del que se dota actualmente sobre todo lo que acontece alrededor de ella es inmenso, pero incompleto [48]. De hecho, el comportamiento que estas presentan en situaciones de ingravidez espacial es bastante incierto y desconocido.

Las células madre neuronales son la base de la regeneración del sistema nervioso central y la alteración de estas puede conllevar múltiples alteraciones neurológicas. Por ello, es de especial interés esclarecer cómo afecta la ausencia de fuerzas gravitacionales a dicha población celular y así conocer las posibles consecuencias clínicas que podría desencadenar [49].

S. Shaka et al. publican a finales del 2022 los resultados obtenidos en el estudio de células madre neurales que han sido sometidas a un estado de ingravidez. En él se describe que las células experimentan un aumento de la división celular, pero siendo esta incompleta debido a que la citocinesis no se llegaba a producir (independientemente de que se haya realizado o no la cariocinesis). Asimismo, en otra subpoblación celular se objetivó que el producto final de la división celular no eran 2 células hijas, sino 3, especialmente en la segunda semana del estudio [49].

La expresión molecular también parece jugar un papel importante en cuanto que se sometió a una subpoblación celular terrestre al secretoma de otra subpoblación que había estado previamente en estado de ingravidez, viéndose resultados similares a los obtenidos en el espacio. En dicho secretoma la molécula dominante en cuanto a expresión fue SPARC, la cual se sospecha que actúa como sensor gravitacional y su expresión génica se vería modulada por los cambios de gravedad. Es importante destacar que SPARC presenta efectos

deletéreos a nivel de sistema nervioso central y podría favorecer el desarrollo de neoplasias [49].

Por consiguiente, experimentalmente se demuestra que el estado de ingravidez induce a una división celular atípica y aberrante, así como fenómenos de hipertrofia e hiperplasia celular. Si a esto se le suma el aumento de expresión de SPARC y la radiación como factores añadidos, los astronautas se enfrentan a un aumento del riesgo de desarrollar neoplasias a nivel del sistema nervioso central, siendo por lo tanto un factor limitante importante a tener en cuenta en viajes interplanetarios de años de duración [11], [49]. En la figura número 8 se refleja un resumen de las alteraciones que sufren las células madre neurales.

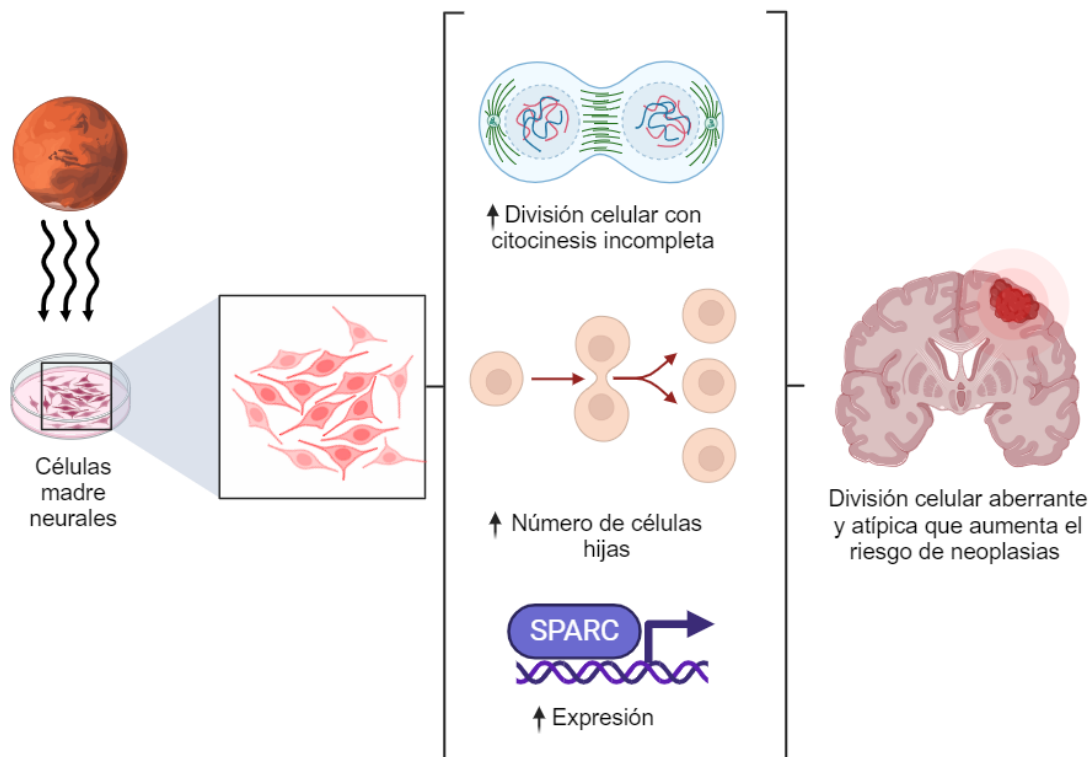


Figura número 8. Resumen del efecto de la ingravidez espacial en las células madre neurales y sus posibles consecuencias clínicas.

7.13. Impacto en la dinámica de los telómeros

Los telómeros son estructuras formadas por nucleoproteínas altamente conservadas organizadas en repeticiones tándem de ADN cuya función principal es asegurar la estabilidad e integridad genómica impidiendo realizar procesos de división celular cuando el genoma se encuentre en riesgo de no ser preservado correctamente [50], [51], [52], [53].

Se encuentran regulados por múltiples proteínas y están íntimamente relacionados con los procesos de división y senescencia celular fisiológicos, así como con fenómenos patológicos como es el caso de las células tumorales y su elevada capacidad replicativa [50], [52], [53].

El envejecimiento y cada ciclo de división celular son los principales responsables del acortamiento telomérico fisiológico. Sin embargo, múltiples son los factores que pueden inducir a una pérdida de telómeros [50], [52], [53]. Muchos de ellos son ampliamente conocidos como es el caso de altos niveles de estrés, baja actividad física, obesidad, hábito tabáquico, alcoholismo y determinadas enfermedades como el síndrome de Hutchinson-Gilford, síndromes de Cockayne, síndrome de Down y ataxia telangiectasia entre otros [50].

No obstante, la ingravidez y la radiación espacial también son factores que pueden modificar la dinámica de los telómeros y su estudio está en el punto de mira debido al auge de las misiones espaciales en la actualidad [54], [55].

En un estudio americano realizado con la colaboración de la NASA se llevó a cabo la medición en muestras de sangre y orina mediante PCR cuantitativa y Telo-FISH de los telómeros antes, durante y después de misiones espaciales de 6 meses y de 1 año de duración para así conocer la dinámica telomérica [54].

El resultado más notorio se caracterizaba por un aumento en la longitud de los telómeros durante la estancia en el espacio con una disminución de esta en su regreso a la Tierra; sin embargo, la longitud telomérica no volvió a su rango basal, sino que se objetivaron niveles inferiores en comparación con los previos a la misión. La actividad de la telomerasa no se pudo cuantificar durante la estancia espacial, pero su actividad post viaje era inferior en comparación con las mediciones antes del viaje y con los sujetos control [54].

También se demostró un aumento en la frecuencia de inversiones en el ADN que se mantuvieron estables en las mediciones realizadas ya en un ambiente gravitacional terrestre post misión [54].

The NASA Twins Study merece una mención especial. Se trata del primer estudio espacial en el que se comparan dos gemelos monocigóticos antes, durante y después de un viaje espacial de 1 año de duración, quedándose un gemelo en tierra y otro en el espacio, siendo toda la información recogida durante un periodo de 25 meses [55].

Se tomaron un total de 317 muestras de ambos sujetos (sangre, heces y orina) durante el transcurso de la investigación, a partir de las cuales se realizaron análisis epigenéticos, metabólicos, proteómicos, moleculares y microbiológicos [55].

Dentro de las múltiples variables de estudio, los telómeros fueron una de ellas. Los resultados de este estudio apoyan la evidencia previamente descrita acerca de la dinámica telomérica; se objetiva un aumento de la longitud de los telómeros durante el transcurso del viaje espacial en comparación con el gemelo que está en tierra. En su regreso a un ambiente gravitacional terrestre, los telómeros sufren un rápido acortamiento durante las

primeras 48 horas, alcanzando una longitud similar a la previa del viaje espacial durante el transcurso de meses [55].

La actividad de la telomerasa en muestras tomadas en la EEI no pudo ser objeto de estudio. Esto se debe a la alta sensibilidad y fragilidad enzimática que presenta la telomerasa, de forma que los cambios en la temperatura de la muestra y el tiempo transcurrido hicieron que no fuera viable su estudio [55].

Un aumento del estrés oxidativo inducido por el ambiente espacial parece ser la principal hipótesis subyacente a este proceso. Dicho estrés afecta al ADN mitocondrial desencadenando una respuesta proinflamatoria, así como un daño directo a la estructura del ADN. Todo esto conllevaría un daño mantenido en las hebras de ADN frente al cual el organismo responde intentando realizar una reparación intensiva que favorece un aumento en la dinámica telomérica con un aumento del tamaño de los telómeros, asociaciones satélites entre cromosomas y la formación de inversiones [54], [55].

El impacto clínico que pueden tener estas alteraciones actualmente se desconoce debido al bajo tamaño muestral y al corto periodo de tiempo estudiado. Sin embargo, los resultados encontrados demuestran cierta inestabilidad genómica que podría predisponer a un aumento del riesgo de padecer procesos tumorales si la exposición es lo suficientemente prolongada [54].

8. ¿QUÉ NOS QUEDARÍA POR INVESTIGAR Y OTROS RIESGOS POTENCIALES?

Los avances científico-tecnológicos en las últimas décadas en el campo de la aeronáutica espacial han sido gigantescos y han permitido lograr hazañas inimaginables, ampliando enormemente el conocimiento que presenta el humano sobre el cosmos.

Sin embargo, lo que antes era dominado únicamente por agencias espaciales gubernamentales, en la actualidad ha evolucionado hacia una era en la que compañías y asociaciones privadas están encabezando la exploración espacial [56].

Este emerger de vuelos espaciales privatizados se espera que permita a la población general ir más allá de la órbita terrestre siempre y cuando se lo puedan permitir económicamente, incluso aquellos ciudadanos que presenten condiciones médicas preexistentes [17].

Dichas empresas serán (o deberían ser) las responsables de informar adecuadamente de los múltiples riesgos que puede suponer un viaje de semejante envergadura, así como cribar y desestimar personas pluripatológicas en las que su vida podría ponerse en riesgo.

La ley actualmente vigente en los Estados Unidos, aplicada por la Administración Federal de Aviación (FAA, por sus siglas en inglés) del Departamento de Transporte, Oficina de Transporte Espacial Comercial, obliga a que los tripulantes de vuelos espaciales aporten un consentimiento informado por escrito una vez que hayan comprendido con claridad los riesgos inherentes que supone dicho viaje. Aunque en el caso de los pilotos de aeronaves

espaciales privadas están obligados a poseer un certificado médico de segunda clase de la FAA con sus respectivos requisitos médicos, hoy en día no existen criterios médicamente vinculantes para determinar la idoneidad de un tripulante no piloto para un vuelo espacial comercial privado, más allá de las pautas establecidas y ya conocidas impuestas por organizaciones especializadas en lo aeroespacial [17].

Es decir, se está produciendo un viraje drástico en el campo de los vuelos espaciales en los que inicialmente sólo podían ser partícipes sujetos que dotaban de una salud “perfecta” y eran rigurosamente seleccionados a través de múltiples pruebas, a que ahora cualquier persona, incluso con enfermedades establecidas, pueda viajar al espacio a cambio de una cuantía monetaria. Además, sumado a todo esto, se carece de una ley propiamente dicha que regule los requisitos médicos que deben presentar los tripulantes en dichos viajes más allá de la órbita terrestre, aunque la FAA prioriza la autonomía y la toma de decisiones de las personas bajo su propia responsabilidad [17].

Todo el conocimiento de cómo afecta el exposoma espacial al cuerpo humano se ha investigado a partir de individuos que dotaban de unas condiciones de salud óptima, por lo que extrapolar esto a sujetos con condiciones médicas preexistentes no es posible. Por tanto, las consecuencias clínicas que conllevaría un viaje de tal calibre en una persona que carece de una salud perfecta se desconoce, siendo esto un factor muy importante a tener en cuenta para el inminente inicio de vuelos espaciales privados [17].

Además de este conflicto médico legal pendiente de resolver, existen otro tipo de amenazas a las que se les debe prestar atención por el riesgo que tienen de comprometer la seguridad de los viajes interplanetarios.

Uno de ellos es la radiación, que como se ha analizado previamente, supone un riesgo importante al que tienen que hacer frente los tripulantes. Dentro de las opciones que existen para prevenirla, destaca la cuantía de escudo frente a ella, refiriéndose tal al grosor de las paredes de la aeronave [11].

En el caso de los eventos de partículas solares, estos se ven fácilmente interrumpidos si el grosor de la pared tiene el suficiente tamaño. En un viaje a Marte, se debe plantear la posibilidad de que se enfrenten a una tormenta solar lo suficientemente intensa como para producir un síndrome de irradiación aguda, por lo que tener un escudo apto frente a la radiación de este tipo no debe faltar. El problema surge en que un aumento del escudo supone un incremento importante en la masa del habitáculo, entrando en juego por tanto el factor logístico, siendo una limitación importante que se debe resolver [11].

Sin embargo, al contrario que con los eventos de partículas solares, los rayos cósmicos se ven mínimamente influenciados por el grosor del escudo de la aeronave. Incluso si se usa una pared lo suficientemente gruesa con la tecnología y materiales actuales, sólo se conseguiría mitigar de un 10% a un 30% de dicha radiación [11], [29].

Por ende, es necesario tomar medidas preventivas extras. Múltiples estudios apuntan a que la toma de antioxidantes permitiría reducir el estrés oxidativo inducido por la exposición a la radiación y así intentar mitigar en lo posible el daño que produce en el organismo [11]. La N-acetilcisteína, ácido ascórbico, ácido α -lipoico, coenzima Q10, vitamina E, ascorbato de sodio y L-seleniometionina son ejemplos de antioxidantes que demostraron ser eficaces [29]. Además, se postula que el uso de amifostina también resultaría eficaz a la hora de proteger a los tejidos del deterioro tisular inducido por la radiación. Pese a que su mecanismo de acción todavía permanece parcialmente desconocido, parece ser buen candidato como fármaco preventivo en viajes de larga duración [11], [57], [58].

Sin embargo, la principal limitación de estas medidas farmacológicas es que todos los resultados han sido obtenidos a partir de modelos animales y/o cultivos celulares, por lo que su extrapolación a sujetos humanos se debe tomar con mucha cautela; así pues, realizar investigaciones en el hombre debe ser una prioridad para conseguir esclarecer si realmente son efectivas dichas medidas y así facilitar la realización de un viaje a Marte.

No sólo es la radiación el problema, sino que también lo resulta la ingravidez prolongada. Múltiples son los estudios sobre ella y cómo afecta clínicamente a los humanos, pero todavía persisten nebulosas que se deben esclarecer. Por ejemplo, la incertidumbre de cuáles son las repercusiones clínico-conductuales inducidas por los cambios de la neuroplasticidad, que en caso de que sean significantes, podría comprometer la seguridad de las misiones interplanetarias y que, por tanto, estas no sean factibles [23].

Tampoco se dispone actualmente de unas medidas plenamente efectivas que permitan prevenir la pérdida de masa ósea. Pese a que realizan un plan de ejercicio físico riguroso, así como una dieta estricta, estas medidas son insuficientes para combatir el deterioro óseo. La forma en la que se quiere solventar este problema es mediante el uso de bifosfonatos, especialmente el alendronato, el cual está actualmente bajo estudio para determinar su eficacia [35]. Pero hasta entonces, la pérdida de masa ósea en los vuelos espaciales de larga duración se trata de algo inevitable y que podría conllevar importantes riesgos en el caso de que los tripulantes aterricen en otros planetas que presenten una gravedad diferente a la terrestre.

La mayoría de las investigaciones realizadas sobre el aumento del riesgo oncológico abarcan un periodo de estudio de entre 6 meses a 1 año, siendo como máximo 2 años si se tiene en cuenta el seguimiento [11], [49], [54]. Este margen no es lo suficientemente amplio en el tiempo para una enfermedad crónica como es el caso de las neoplasias, por lo que sus verdaderas consecuencias aún están por descubrir en aquellos astronautas que ya han realizado múltiples vuelos espaciales de larga duración. Así pues, lo único que se puede hacer actualmente es esperar a tener resultados.

Una amenaza con una alta morbilidad a la que se enfrentan los tripulantes de un viaje al Planeta Rojo son las arritmias cardíacas [29], [31], [32], [33]. Esto obligaría a dotar de personal especializado y entrenado en este campo, así como cargar en la aeronave de medicación y equipamiento para conseguir cardiovertir, o, por el contrario, permitir conseguir un control de la frecuencia cardíaca y que así el astronauta siga con un rendimiento aceptable durante el transcurso del viaje. Sin embargo, si algo se debe temer especialmente y que pone altamente en riesgo la misión interplanetaria son las taquicardias ventriculares. Durante la era espacial MIR (1986 – 2001) se reportó un episodio de taquicardia ventricular de 14 latidos a una frecuencia cardíaca de 215 latidos por minuto que fue autolimitada [33]. De esta manera, estos antecedentes hacen de la presencia de un experto en este campo una condición sine qua non si que quiere plantear un viaje a Marte.

En el hipotético caso de conseguir solventar los múltiples retos a los que todavía se enfrenta la ciencia para conseguir ir a Marte, una vez que el humano ponga pie en dicho planeta aparecerán un sinnúmero de nuevas cuestiones y amenazas que esclarecer.

Tras un viaje de entre 1 a 2 años de duración en un determinado estado de ingravidez, ahora el cuerpo se debe readaptar nuevamente a un cambio gravitacional; se cree que debido a las fuerzas gravitacionales marcianas las personas andarían un 60% más lento en comparación a como lo hacen en la Tierra. La temperatura y el tiempo es algo que se desconoce, por lo que se deberá ir preparado con una suficiente cantidad de vestimentas en la aeronave para adaptarse a cualquier evento meteorológico [7].

Las partículas de polvo podrían resultar una gran amenaza para los astronautas. Marte carece prácticamente de agua líquida, que es la responsable de absorber y limpiar las partículas más finas en la Tierra, por lo que está cubierto de un manto de polvo con un tamaño comparable al del humo de los cigarrillos de fumar [7].

Este polvo tendría la capacidad de obstruir y dañar los trajes espaciales, rayar la pantalla de la escafandra, cortocircuitar los sistemas eléctricos de la nave e incluso impedir el correcto funcionamiento de los motores. Además, uno de los compuestos de este polvo es el peróxido de hidrógeno, que tiene la capacidad de desgastar y resquebrajar los sellados del equipamiento espacial [7].

Los resultados del Mars Pathfinder sugieren que un pequeño porcentaje del contenido de dicho polvo son partículas de cuarzo, por lo que esto podría representar un importante riesgo para la seguridad de los astronautas en caso de que se inhalen. Esto obligaría a buscar soluciones como el llevar un doble traje o limpiar muy rigurosamente los trajes antes de quitárselos y entrar en los hábitáculos, pues en caso de que se inhalen, existiría riesgo de sufrir silicosis [7].

Partiendo de la base de que gran parte de la energía se obtiene a partir de paneles solares, el polvo, así como las tormentas de este, podrían poner en riesgo el suministro energético, por lo que tener otra fuente de energía también será necesaria [7].

Sumado a todo esto, está la posibilidad de que existan microorganismo en el Planeta Rojo. En el hipotético caso de que estén, múltiples científicos postulan que serían biológicamente demasiado diferentes de los de la Tierra, por lo que el infectar a humanos sería improbable. No obstante, el riesgo de infección está presente. En su regreso a la superficie terrestre, esto podría suponer un desastre a nivel global en caso de que se contraiga una infección marciana altamente contagiosa frente a la cual no se disponga tratamiento. Por ello, la NASA está desarrollando un sistema de bioaislamiento, que parece ser viable para las misiones robóticas, pero no para las humanas [7].

Esto obligaría a dotar los habitáculos de tratamientos antiinfecciosos y de extremar las medidas preventivas en la superficie marciana, pero el determinar qué terapias antimicrobianas llevar todavía está por ver [7], [45].

Finalmente, no se puede olvidar el tema económico. Sin tener un plan perfectamente definido y organizado, es muy difícil estimar cuánto costaría llegar a Marte. Sin embargo, las principales estimaciones generadas a partir de las prácticas actuales de la NASA giran en torno a 200-400 mil millones de dólares. El vuelo hasta la superficie marciana supondría alrededor de 100 mil millones de dólares, el refugio unos 0.4 mil millones de dólares y el precio de transportar e iniciar maquinaria que permita obtener agua representaría unos 21 mil millones de dólares por persona [4].

En el supuesto caso de que la NASA invierta un 5% de su presupuesto total anual para la realización de una misión a Marte, esto conllevaría aproximadamente 40 años en conseguir el dinero necesario para ella. Por tanto, sin un aumento del presupuesto será imposible poner en marcha una hazaña de tal calibre [4].

9. CONCLUSIONES

Es técnicamente viable realizar un viaje a Marte si se analiza desde un punto de vista logístico. Sin embargo, existen múltiples desafíos médicos, legales, éticos y financieros que aún se deben subsanar; especialmente las amenazas y riesgos del viaje para la salud de la tripulación, las consecuencias que este puede tener a largo plazo, así como la falta de medidas preventivas, que imposibilitan que el viaje se haga realidad en el presente.

Por tanto, se debe fomentar en la medida de lo posible seguir investigando los efectos del exposoma espacial en el organismo, especialmente a largo plazo, así como la búsqueda de medidas preventivas óptimas para asegurar un estado de salud y bienestar pleno en los astronautas si realmente la humanidad quiere poner pie en el Planeta Rojo.

10. LIMITACIONES

Un problema constante en muchos de los estudios que se han utilizado en esta revisión bibliográfica es el bajo tamaño muestral, pues el número de personas que han realizado viajes espaciales, y más aún de larga duración, es muy limitado. Además, son estudios que conllevan costes muy elevados, por lo que esto también supone un freno importante en la investigación.

No existen conflictos de interés.

11. BIBLIOGRAFÍA

- [1] R. D. Launius, «The historical dimension of space exploration: reflections and possibilities», *Space Policy* 2000; 16: 23–38.
- [2] G. Clément y A. P. Buckley, «Human space exploration - From surviving to performing», *Acta Astronaut* 2014; 100: 101-106.
- [3] M. G. Smith, M. Kelley, y M. Basner, «A brief history of spaceflight from 1961 to 2020: An analysis of missions and astronaut demographics», *Acta Astronaut* 2020; 175: 290-299.
- [4] A. García *et al.*, «Post-ISS plans: What should be done?», *REACH* 2016; 1: 63-73.
- [5] Meeus Jean, «When Was Mars Last This Close?», *Planetarian* 2003; 1: 12-13.
- [6] Y. Chi, C. Shen, J. Liu, A. Stinner, y J. Begoray, «Physics Education The Dynamic Evolution of Multipoint Interplanetary Coronal Mass Ejections Observed with BepiColombo, Tianwen-1, and MAVEN Journey to Mars: the physics of travelling to the red planet», *IOP Science* 2005; 1: 35-45.
- [7] G. Musser y M. Alpert, «HOW TO GO TO MARS», *Sci Am* 2000; 282: 44-51.
- [8] A. V Ilin, L. D. Cassady, T. W. Glover, y F. R. Chang Diaz, «VASIMR[®] Human Mission to Mars», *Space, Propulsion & Energy Sciences International Forum* 2011; 1: 1-12.
- [9] M. Leipold, D. Kassing, M. Eiden, y L. Herbeck, «Solar Sails for Space Exploration-The Development and Demonstration of Critical Technologies in Partnership», *ESA* 1999; 1: 1-6.
- [10] M. Bagshaw, «Cosmic radiation in commercial aviation», *Travel Medicine and Infectious Disease* 2008; 6: 125-127.
- [11] S. Freese, A. P. Reddy, y K. Lehnhardt, «Radiation impacts on human health during spaceflight beyond Low Earth Orbit», *REACH* 2016; 2: 1-7.
- [12] L. Narici, T. Berger, D. Matthiä, y G. Reitz, «Radiation measurements performed with active detectors relevant for human space exploration», *Frontiers in Oncology* 2015; 5: 273-277.
- [13] F. A. Cucinotta y M. Durante, «Risk of Radiation Carcinogenesis», *NASA Johnson Space Center* 2009; 1: 1-52.

- [14] W. Small, D. Pang, J. S. Greenberger, F. A. Cucinotta, M.-H. Y. Kim, y A. Rusek, «Issues for simulation of galactic cosmic ray exposures for radiobiological research at ground-based accelerators», *Frontiers* 2015; 5: 122-126.
- [15] L. Carnell *et al.*, «Human Health and Performance Risks of Space Exploration Missions», *Human Research Program, Space Radiation Program Element* 2016; 1: 1-69.
- [16] M. Boerma, «Space radiation and cardiovascular disease risk», *World J Cardiol* 2015; 7: 882-888.
- [17] J. Stepanek, R. S. Blue, y S. Parazynski, «Space Medicine in the Era of Civilian Spaceflight», *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 1053-1060.
- [18] W. P. J. van Oosterhout, M. J. L. Perenboom, G. M. Terwindt, M. D. Ferrari, y A. A. Vein, «Frequency and Clinical Features of Space Headache Experienced by Astronauts During Long-Haul Space Flights», *Neurology* 2024; 102: 209-224.
- [19] A. A. Vein, H. Koppen, J. Haan, G. M. Terwindt, y M. D. Ferrari, «Space headache: A new secondary headache», *Cephalalgia* 2009; 29: 683-686.
- [20] J. Olesen, «Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition», *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
- [21] D. R. Roberts *et al.*, «Effects of Spaceflight on Astronaut Brain Structure as Indicated on MRI», *New England Journal of Medicine*, 2017; 377: 1746-1753.
- [22] S. Jillings *et al.*, «Prolonged microgravity induces reversible and persistent changes on human cerebral connectivity», *Commun Biol* 2023; doi: 10.1038/s42003-022-04382-w.
- [23] A. Van Ombergen, S. Laureys, S. Sunaert, E. Tomilovskaya, P. M. Parizel, y F. L. Wuyts, «Spaceflight-induced neuroplasticity in humans as measured by MRI: What do we know so far?», *NPJ Microgravity* 2017; doi: 10.1038/s41526-016-0010-8.
- [24] A. Demertzi *et al.*, «Cortical reorganization in an astronaut's brain after long-duration spaceflight», *Brain Struct Funct* 2016; 221: 2873-2876.
- [25] T. H. Mader *et al.*, «Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight», *Ophthalmology* 2011; 118: 2058-2069.
- [26] B. S. Chen y J. O. T. Britton, «Expanding the clinical spectrum of idiopathic intracranial hypertension», *Curr Opin Neurol* 2023; 36: 43-50.

- [27] N. Raoof y J. Hoffmann, «Diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension», *Cephalalgia* 2021; 41: 472-478.
- [28] S. Bhattacharya y A. Asaithamby, «Ionizing radiation and heart risks», *Semin Cell Dev Biol* 2016; 58: 14-25.
- [29] M. Meerman *et al.*, «Myocardial Disease and Long-Distance Space Travel: Solving the Radiation Problem», *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021; doi 10.3389/fcvm.2021.631985.
- [30] M. R. Sy, J. A. Keefe, J. P. Sutton, y X. H. T. Wehrens, «Cardiac function, structural, and electrical remodeling by microgravity exposure», *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2022; 324: 1-13.
- [31] H. W. Khine *et al.*, «Effects of Prolonged Spaceflight on Atrial Size, Atrial Electrophysiology, and Risk of Atrial Fibrillation», *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; doi 10.1161/CIRCEP.117.005959.
- [32] O. V Popova y V. B. Rusanov, «Is space flight arrhythmogenic?», *Frontiers* 2023; 14: 1-4.
- [33] T. Anzai, M. A. Frey, y A. Nogami, «Cardiac arrhythmias during long-duration spaceflights», *Journal of Arrhythmia* 2014; 30: 139-149.
- [34] M. Stavnichuk, N. Mikolajewicz, T. Corlett, M. Morris, y S. V. Komarova, «A systematic review and meta-analysis of bone loss in space travelers», *NPJ Microgravity* 2020; doi 10.1038/s41526-020-0103-2.
- [35] L. Gabel *et al.*, «Incomplete recovery of bone strength and trabecular microarchitecture at the distal tibia 1 year after return from long duration spaceflight», *Sci Rep* 2022; doi 10.1038/s41598-022-13461-1.
- [36] A. LeBlanc *et al.*, «Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight.», *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2000; 1: 157-160.
- [37] R. C. Smith *et al.*, «Inhibition of myostatin prevents microgravity-induced loss of skeletal muscle mass and strength», *PLoS One* 2020; doi 10.1371/journal.pone.0230818.
- [38] D. Legrand, B. Vaes, C. Matheï, W. Adriaensen, G. Van Pottelbergh, y J. Degryse, «Muscle Strength and Physical Performance as Predictors of Mortality, Hospitalization, and Disability in the Oldest Old», *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1030-1038.
- [39] D. K. Garikipati, S. A. Gahr, E. H. Roalson, y B. D. Rodgers, «Characterization of Rainbow Trout Myostatin-2 Genes (rtMSTN-2a and -2b): Genomic

- Organization, Differential Expression, and Pseudogenization», *Endocrinology* 2007; 148: 2106-2115.
- [40] W. M. de Vos, H. Tilg, M. Van Hul, y P. D. Cani, «Gut microbiome and health: mechanistic insights», *Gut BMJ Journals* 2022; 71: 1020-1032.
 - [41] S. Turrioni, M. Magnani, P. KC, P. Lesnik, H. Vidal, y M. Heer, «Gut Microbiome and Space Travelers' Health: State of the Art and Possible Pro/Prebiotic Strategies for Long-Term Space Missions», *Frontiers in Physiology* 2020; doi 10.3389/fphys.2020.553929.
 - [42] D. Stratis, G. Trudel, L. Rocheleau, M. Pelchat, y O. Laneuville, «The transcriptome response of astronaut leukocytes to long missions aboard the International Space Station reveals immune modulation», *Front Immunol* 2023; doi 10.3389/fimmu.2023.1171103.
 - [43] G. Trudel, N. Shahin, T. Ramsay, O. Laneuville, y H. Louati, «Hemolysis contributes to anemia during long-duration space flight», *Nat Med* 2022; 28: 59-62.
 - [44] B. V. Rooney, B. E. Crucian, D. L. Pierson, M. L. Laudenslager, y S. K. Mehta, «Herpes virus reactivation in astronauts during spaceflight and its application on earth», *Frontiers in Microbiology* 2019; doi 10.3389/fmicb.2019.00016.
 - [45] R. Weinstein y L. A. Mermel, «Infection prevention and control during prolonged human space travel», *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56: 123-130.
 - [46] C. Dunn, M. Boyd, y I. Orengo, «Dermatologic manifestations in spaceflight: A review», *Dermatology Online Journal* 2018; doi 10.5070/D32411042001.
 - [47] M. Capri *et al.*, «Long-term human spaceflight and inflammaging: Does it promote aging?», *Ageing Research Reviews* 2023; 87: 1568-1637
 - [48] R. Uzbekov y C. Prigent, «A Journey through Time on the Discovery of Cell Cycle Regulation», *Cells* 2022; doi 10.3390/cells11040704.
 - [49] S. Shaka, N. Carpo, V. Tran, C. Cepeda, y A. Espinosa-Jeffrey, «Space Microgravity Alters Neural Stem Cell Division: Implications for Brain Cancer Research on Earth and in Space», *Int J Mol Sci* 2022; doi 10.3390/ijms232214320.
 - [50] K. Turner, V. Vasu, y D. Griffin, «Telomere Biology and Human Phenotype», *Cells* 2019; doi 10.3390/cells8010073.
 - [51] D. Rhodes, L. Fairall, T. Simonsson, R. Court, y L. Chapman, «Telomere architecture», *EMBO Rep* 2002; 3: 1139-1145.

- [52] J. Liu, L. Wang, Z. Wang, y J.-P. Liu, «Roles of Telomere Biology in Cell Senescence, Replicative and Chronological Ageing», *Cells* 2019; doi 10.3390/cells8010054.
- [53] A. Kalmykova, «Telomere Checkpoint in Development and Aging», *Int J Mol Sci* 2023; doi 10.3390/ijms242115979.
- [54] J. J. Luxton *et al.*, «Temporal Telomere and DNA Damage Responses in the Space Radiation Environment», *Cell Rep* 2020; doi 10.1016/j.celrep.2020.108435.
- [55] F. E. Garrett-Bakelman *et al.*, «The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight», *Science* 2019; doi 10.1126/science.aau8650.
- [56] M. Carmen *et al.*, «The road to privatization of space exploration: What is missing?» *64th International Astronautical Congress*. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/289635460_The_road_to_privatization_of_space_exploration_What_is_missing.
- [57] S. W. Boutros, B. Zimmerman, S. C. Nagy, J. S. Lee, R. Perez, y J. Raber, «Amifostine (WR-2721) Mitigates Cognitive Injury Induced by Heavy Ion Radiation in Male Mice and Alters Behavior and Brain Connectivity», *Front Physiol* 2021; doi 10.3389/fphys.2021.770502.
- [58] P. A. Felice *et al.*, «Amifostine Reduces Radiation-Induced Complications in a Murine Model of Expander-Based Breast Reconstruction», *Plastic and Reconstructive Surgery* 2014; 134: 551-560.

12. AGRADECIMIENTOS

La realización y exposición de este Trabajo de Fin de Grado implica el cierre de una etapa muy importante de mi vida. Este largo camino al cual he dedicado una cantidad incalculable de horas y sacrificio me ha permitido no solo formarme con conocimientos médicos, sino también madurar como persona en todos sus aspectos, siendo la constancia y disciplina la clave del éxito para llegar hasta aquí.

Por ello, me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que, de alguna manera, me han ayudado y apoyado durante todo este proceso.

Para empezar, dar mis más sinceros agradecimientos a mi tutor del TFG, Julio Pascual Gómez, pues es quién ha permitido que esto sea posible. Gracias por su gran dedicación y pasión sobre la materia, por haber invertido tanto tiempo y haber compartido su sabiduría conmigo a lo largo de todo el proceso. Ha sido el faro que ha iluminado todo el camino.

Por su puesto, agradecer a mi familia todo el apoyo que me han otorgado desde el comienzo de la carrera, ya que sin ellos hoy no estaría aquí. Su comprensión, amor y paciencia es lo que me ha permitido luchar día tras día.

No puedo olvidar mencionar a mis compañeros más cercanos de clase. Gracias por amenizar todos y cada uno de los días de estos 6 años, no solo durante el periodo académico, sino también el extrauniversitario. Mención especial a Sara, Lucia, Paula y José por estar siempre presente, luchar juntos frente la adversidad y haberme apoyado en los peores momentos. No encuentro palabras suficientes para agradecer vuestra amistad incondicional.

En último lugar, agradecer y enviar un abrazo a mis chavales, por haber sido mi refugio durante la tempestad y siempre conseguir sacarme una sonrisa. Sois la piedra angular de mi día a día.

Gracias a cada uno de vosotros,

David Alcaraz Guillén.