



Universidad de Sevilla



Facultad de Farmacia

Trabajo de fin de grado

Cambios oculares en el espacio:
Síndrome neuro-ocular asociado al
viaje espacial

Autor: Javier Castillo Limón

Tutor: Sandro Argüelles Castilla



Cambios oculares en el espacio: Síndrome neuro-ocular asociado al viaje espacial.

Trabajo de fin de grado. Revisión bibliográfica.

Grado en Óptica y Optometría

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Autor: Javier Castillo Limón

Tutor: Sandro Argüelles Castilla

Departamento de Fisiología

Sevilla, junio de 2020

ÍNDICE

1.- RESUMEN Y ABSTRACT

2.- INTRODUCCIÓN

3.- OBJETIVOS

4.- METODOLOGÍA

5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1- Características del síndrome neuro-ocular asociado al viaje espacial

5.2- Causas y mecanismos del síndrome neuro-ocular asociado al viaje espacial

5.2.1- Hidrodinámica y presión intracraneal en microgravedad

5.2.2- Epigenética en el espacio

5.2.3- Cambios en el metabolismo de un carbono

5.3- Evolución del síndrome neuro-ocular asociado al viaje espacial tras el vuelo

5.4- Posibles contramedidas y prevención

6.- APLICABILIDAD

7.- CONCLUSIONES

8.- BIBLIOGRAFÍA

1.-RESUMEN.

El síndrome neuro-ocular asociado al viaje espacial (SANS en inglés) es un conjunto de síntomas que sufre un gran porcentaje de los astronautas que pasan varios meses en el espacio, produce hipermetropización, edema macular y otros daños cuyo alcance se desconoce en la retina, la coroides y el nervio óptico. Actualmente, su etiología y la búsqueda de una forma de contrarrestarlo son uno de los campos de estudio más importantes a nivel médico para la NASA (National Aeronautics and Space Administration) así como una de las incógnitas clave que se deben responder para llevar a cabo viajes a Marte o estancias más largas en el espacio.

La historia del estudio de este tema es de apenas una década y los sujetos con los que se analiza son pocos, por tanto, el conocimiento que existe es limitado, pero se sabe que el SANS está causado por una combinación de cambios en el cuerpo asociados a la microgravedad y la radiación espacial a los que se ven expuestos los astronautas en el entorno de la estación espacial internacional. El desplazamiento de líquido producido por la microgravedad podría aumentar la presión intracraneal y afectar al nervio óptico.

No todos los astronautas desarrollan el SANS. Posiblemente, la explicación detrás de esto sea que solo algunos presentan una predisposición genética en la que, debido a una serie de polimorfismos en ciertos genes, se vería alterado el metabolismo de un carbono, haciéndolos más vulnerables a los cambios fisiológicos en el espacio.

Aún no se conocen contramedidas efectivas, pero se está estudiando el uso de trajes o equipamiento que contrarreste el desplazamiento de fluido hacia la cabeza que produce la microgravedad; variar de forma controlada la presión intraocular e intracraneal y el uso de suplementos vitamínicos.

Palabras clave: Vuelos espaciales, Presión intraocular, Microgravedad, Nervio óptico, Edema macular.

ABSTRACT

The spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) is a group of symptoms suffered by a significant part of the astronauts that spend several months in space, it produces hyperopic shifts in vision, optic disc edema and other potential damage in the optic nerve. Currently, its etiology, and the search for a way to counter it, are among the most important fields of study for NASA's (National Aeronautics and Space Administration) medical research, and is one of the key questions that must be answered in order to travel to Mars or doing longer stays in space.

The history of research on this topic is barely a decade long and the subjects on which this has been studied are few, therefore, the existing information is limited, however there is evidence to confirm that SANS is caused by a combination of factors resulted of microgravity and space radiation, which astronauts are exposed to in the environment of the international space station. The liquid displacement produced by microgravity could increase intracranial pressure and affect the optic nerve.

Not all astronauts develop SANS, the explanation behind it might be that some of them present a genetic predisposition in which, due to a series of genetic polymorphisms, the one carbon pathway could be altered, making them more vulnerable to physiological changes in space.

There are still not effective countermeasures, but the use of suits and equipment that can counter the cephalad fluid shifts produced by microgravity is been studied as well as changing intraocular and intracranial pressure in a controlled way and the use of vitamin supplements.

Keywords: Space flight, Intraocular pressure, Microgravity, Optic nerve, Optic disc edema.

2.- INTRODUCCIÓN.

El ser humano actual es el resultado de millones de años de evolución en las mismas condiciones gravitatorias, por lo tanto, no es de extrañar que, al salir de estas condiciones, el cuerpo sufra de varias afecciones.

Los astronautas sufren una serie de síntomas al experimentar la microgravedad del espacio durante períodos prolongados, incluso los que permanecen poco tiempo ya sienten algunos de estos cambios. El más aparente que describen todos los astronautas es el cambio en la dinámica de fluidos corporales, a saber, las llamadas “patas de pollo” (delgadez en las piernas) y una hinchazón en la cara. Esto se produce por una descompensación hidrodinámica, el cuerpo humano tiene una serie de mecanismos para contrarrestar la gravedad y empujar la sangre y otros fluidos hacia arriba, así que cuando esta gravedad desaparece encontramos un desplazamiento de los fluidos de hasta 2 litros hacia la parte superior del cuerpo (Garrett-Bakelman et al., 2019).

A nivel genético se producen cambios en la longitud de los telómeros, un alargamiento durante el viaje espacial seguido de un acortamiento especialmente brusco tras el aterrizaje, que podría ser un factor de riesgo para enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo y el envejecimiento (Garrett-Bakelman et al., 2019). La expresión genética también puede ser alterada, por ejemplo, mediante un aumento de las translocaciones e inversiones; en las translocaciones un fragmento de un cromosoma se transfiere a otro; en la inversión, un fragmento de cromosoma cambia su orientación (Garrett-Bakelman et al., 2019). Estos cambios podrían ser explicados por la radiación a la que se ven expuestos los astronautas en el espacio, pues se ha observado que estos cambios aumentan con el tiempo de exposición (Garrett-Bakelman et al., 2019; Ray et al., 2014). A nivel vascular se ha registrado engrosamiento carotídeo, así como mayor rigidez vascular asociada a resistencias a la insulina, estrés oxidativo e inflamación. Se ha observado que esto se mantiene meses después del regreso del viaje y se desconoce si pudiesen llegar a ser cambios definitivos. Desde luego, queda patente que los astronautas podrían presentar un mayor riesgo de contraer patologías cardiovasculares (Demontis et al., 2017; Garrett-Bakelman et al., 2019).

Se ha estudiado también que en el viaje espacial se reduce el rendimiento cognitivo, esto es especialmente preocupante en vista a viajes de varios años como pudiera ser a Marte (Garrett-Bakelman et al., 2019).

Un término asociado con la microgravedad en el espacio es el síndrome neuro-ocular asociado al viaje espacial o SANS, del inglés, Spaceflight Associated Neuro-ocular Syndrome, anteriormente conocido como VIIP (Visual Impairment due to Intracranial Pressure, Discapacidad visual por presión intracraneal). Este síndrome se usa para describir los síntomas encontrados al examinar la visión de los astronautas que han sido expuestos a viajes espaciales de larga duración (Lee et al., 2020). De hecho, la visión se ve afectada tras largos períodos de tiempo en microgravedad. El SANS está siendo estudiado por la NASA desde hace más de una década a partir de las primeras observaciones de los astronautas que llevaban a cabo misiones de varios meses. Los astronautas notaban una disminución de la agudeza visual en el espacio. Estudios posteriores han determinado que detrás de todo esto podría esconderse un daño en la retina y en el nervio óptico (Mao et al., 2019a; Navneet et al., 2019). Estos daños serían el resultado de la exposición prolongada a las altas dosis de radiación que se dan en el espacio, así como a la microgravedad. Se desconoce si este daño pudiera ser irreversible, luego sería precisa una investigación más amplia.

En este trabajo de fin de grado se dará una visión general de los cambios oculares causados por el SANS y se expondrá la información que existe actualmente acerca de sus causas, su posible funcionamiento y las contramedidas que se han estudiado hasta ahora para prevenirlo.

3.- OBJETIVOS.

El **objetivo principal** de este trabajo de revisión bibliográfica es describir el síndrome neuro-ocular asociado al viaje espacial y exponer la información que existe actualmente.

Para ello se han propuesto los siguientes **objetivos secundarios**:

- Describir las características del SANS y los síntomas con los que aparece, así como su evolución.

- Dar a conocer las causas genéticas e hidrodinámicas responsables de los cambios oculares.

- Ofrecer una explicación al mecanismo responsable del SANS.

- Señalar las posibles contramedidas que se han propuesto para contrarrestar sus efectos o prevenirlos.

4.- METODOLOGÍA.

Para este trabajo se han hecho búsquedas de artículos científicos en inglés (al ser un tema de estudio reciente, apenas hay información original en español) en Pubmed usando las palabras clave: ocular changes in space flight, microgravity, countermeasures and space ocular changes, SANS, space flight associated neuro-ocular síndrome, optic disc edema, choroidal folds. Solo se han hecho búsquedas en español en Pubmed y Google Scholar sobre homocisteína y nutrición, al ser un tema más estudiado. Para ello se han combinado las palabras clave: “nutrición”, “homocisteína” y “ácido fólico”.

No ha sido necesario filtrar la información por fecha de publicación para encontrar los artículos más relevantes, ya que este campo de estudio no tiene más de una década.

Para obtener toda la información posible, se ha revisado parte de la bibliografía de algunos de los artículos citados y también se han utilizado como criterio de búsqueda a los autores más recurrentes en el tema, en este caso Brandon Macias, Thomas Mader, Andrew Lee, Michael Stenger, Peter Wostyn o Li-Fan Zhang entre otros.

5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1.- Características del Síndrome neuro-ocular asociado al viaje espacial (SANS)

El síndrome neuro-ocular asociado al vuelo espacial o SANS se caracteriza por:

- La aparición de edema macular mono o bilateral, como se puede ver en la **Figura 1**.
- Hinchazón en la vaina del nervio óptico.
- Aplanamiento en la zona posterior del globo ocular.
- Pliegues coroideos.
- Cambios refractivos hipermetrópicos.
- Isquemias en la retina en “bola de algodón”.

Estos síntomas aparecen durante los vuelos espaciales de varios meses de duración y en ocasiones se mantienen tras la vuelta a la Tierra, pudiendo durar hasta 1 año o más (Garrett-Bakelman et al., 2019; Macias et al., 2020).

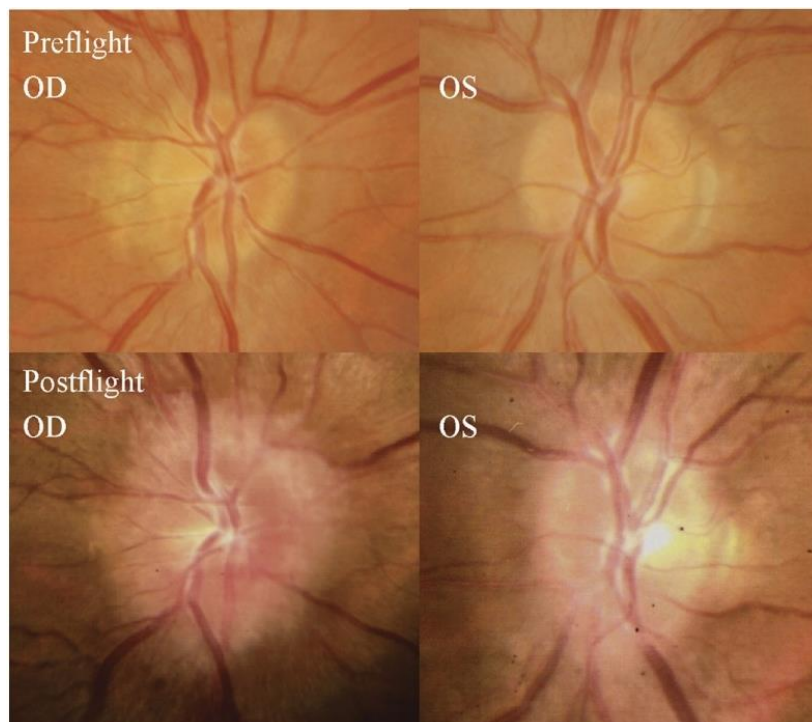


Figura 1. Comparación antes y después vuelo del estado de la mácula. Se aprecia edema ocular bilateral. El ojo derecho presenta edema de grado 3 y el izquierdo de grado 1 en la escala de Lars Frisen (Mader et al., 2011).

Solo algunos astronautas desarrollan estos síntomas (entre el 37,5% y el 51% entre astronautas estadounidenses) tras pasar varios meses en misiones en el espacio. Algunos síntomas se dan en los primeros días (Macias et al., 2020; Stenger et al., 2017). Existen varias hipótesis que intentan explicar el mecanismo de este fenómeno, pero el consenso científico es que las causas de estos cambios oculares podrían ser una mezcla de los efectos combinados de la exposición prolongada a la microgravedad y a dosis de radiación ligeramente mayores que en la Tierra (Mader et al., 2011).

Inicialmente, el SANS se ha comparado con la hipertensión intracraneal ideopática (HII) debido a algunas similitudes en sus síntomas como el aumento del espacio subaracnoideo en la vaina del nervio óptico; los pliegues coroidales o el edema macular. A diferencia del HII, los pacientes con SANS no presentan dolor de cabeza ni amaurosis (pérdida fugaz de la visión), síntomas que los pacientes con HII sufren con una incidencia del 90% y del 68% respectivamente. Asimismo, el grado de ensanchamiento de la vaina del nervio óptico y de los pliegues coroidales es mucho mayor en el SANS. Todo esto nos indica que nos hallamos ante un síndrome diferente (Mader et al., 2011). Sin embargo, sus similitudes serán muy útiles en la búsqueda del mecanismo exacto que produce los síntomas.

5.2.- Causas y mecanismos del síndrome neuro-ocular asociado al viaje espacial.

El SANS es un síndrome causado por varios factores, por lo tanto, se han dividido sus causas entre las relacionadas con los cambios hidrodinámicos y aquellas que son consecuencia de una predisposición genética, dividiéndose esto último en tratar la forma en la que los genes se expresan en el espacio y la forma en la que éstos modifican el metabolismo de un carbono.

5.2.1.- Hidrodinámica y presión intracraneal en microgravedad.

En el ambiente de microgravedad de la Estación Espacial Internacional (EEI), los astronautas sufren un desplazamiento de fluidos hacia la cabeza al no estar sujetos a la gravedad de la Tierra a la que sus cuerpos están acostumbrados. Esto lleva a que se produzca un acumulamiento de líquido en la cabeza que lleva a su vez a un aumento de

la presión intracraneal (Roberts et al., 2019). El líquido cefalorraquídeo, que fluye en el espacio sub-aracnoideo, se acumula y esto causa un aumento del mismo en la vaina del nervio óptico. Un posible mecanismo del SANS podría estar relacionado con un cambio en la homogeneidad que existe entre la presión del líquido cefalorraquídeo en el espacio sub-aracnoideo del cerebro y de la órbita ocular. Los cambios hidrodinámicos producidos por la microgravedad alterarían este equilibrio inhibiendo la absorción de líquido cefalorraquídeo en la órbita, produciendo así un cúmulo en la vaina del nervio óptico y una acumulación de sustancias tóxicas en la zona. Es posible que una de las sustancias que cause los síntomas del SANS sea la prostaglandina D sintasa, que se ha encontrado en altas concentraciones en las vainas del nervio óptico de pacientes terrestres con HII. La prostaglandina D sintasa en altas concentraciones es tóxica para los astrocitos y causa vasoconstricción, lo que podría causar isquemias en la retina en “bola de algodón” (Mader et al., 2017). Otro problema asociado al aumento de presión en la vaina del nervio óptico sería la alteración del equilibrio entre la presión intraocular y la intracraneal, separadas por la lámina cribosa. Normalmente, la presión intraocular es superior a la intracraneal, pero debido al aumento de presión intracraneal en el espacio, el llamado gradiente de presión translaminar se vería invertido, causando un edema macular (**Figura 2**) (Zhang and Hargens, 2018).

Otra hipótesis que explicaría las isquemias es el efecto prolongado de la radiación espacial. De hecho, en los tratamientos de radioterapia a pacientes con cáncer también se observan “bolas de algodón” en la retina, a veces meses o años después del tratamiento. En este caso, sería el efecto de dosis más bajas a lo largo de varios meses lo que la causaría (Mader et al., 2017).

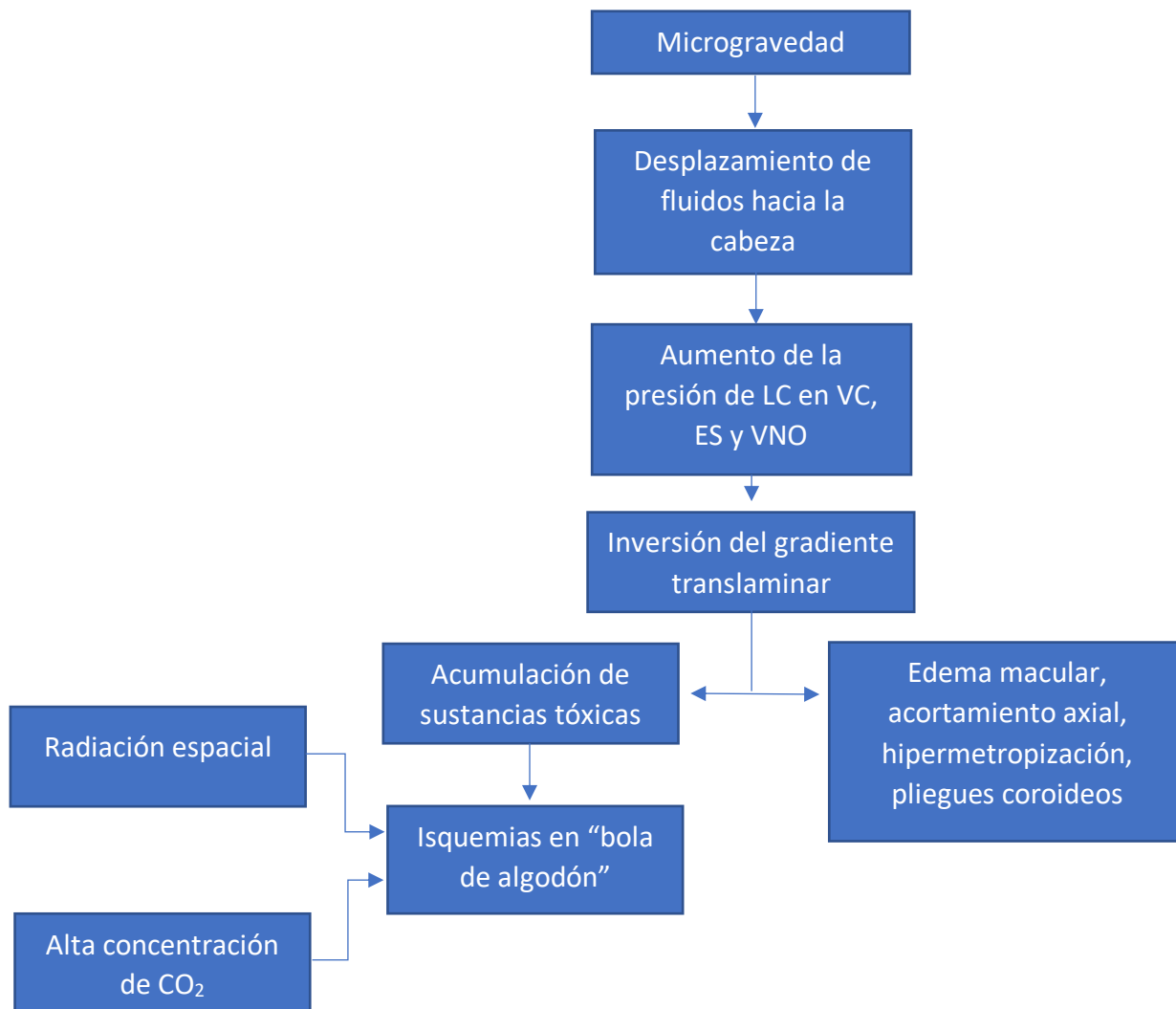


Figura 2. Posible funcionamiento del SANS. Siglas: LC: Líquido cefalorraquídeo, ES: Espacio subaracnoideo, VNO: Vaina del nervio óptico, CO₂: Dióxido de carbono.

Además de la prostaglandina D sintasa, la homocisteína podría ser otra sustancia que resultara tóxica para la vaina del nervio óptico tras el acumulamiento de líquido. Esta sustancia está presente en niveles elevados en diversas patologías que dañan el tejido neuronal como en el Alzheimer y el Parkinson, y dado que la retina es un tejido neurovascular, como tal, sería también susceptible a la hiperhomocisteinemia (Navneet et al., 2019). Se ha observado que en los astronautas que pasan varios meses en el espacio se encuentran niveles más altos de homocisteína (Zwart et al., 2016). Aunque no existe evidencia de que sea la causa del daño en la retina, se sabe que está siempre presente, por lo tanto, si bien no fuera la causa del SANS, podría ser un biomarcador para detectar su presencia ya que se encuentra en su mecanismo. Se ha visto en ratones

que los valores altos de homocisteína en el espacio podrían estar relacionados con un déficit del factor de transcripción NRF2. Esta proteína entre otras cosas, juega un papel importante en la capacidad de las células de Müller para resistir la hiperhomocisteinemia. En los ratones, el déficit de NRF2 tenía una correlación con la pérdida de agudeza visual. Es posible que el daño en la visión se produjera por la incapacidad de las células de Müller para mantener a las células gliales de la retina (Navneet et al., 2019).

Una de las principales incógnitas del SANS es por qué se da en unos astronautas y en otros no. Una posible explicación es que algunos posean una mayor flexibilidad en los tejidos de la vaina del nervio óptico y en los ventrículos cerebrales, que son las zonas más afectadas por el desplazamiento de líquido (**Figura 3**). Esta flexibilidad permitiría que el exceso de líquido cefalorraquídeo no produjera un aumento de la presión tan grande y no se produjera el daño (Wostyn et al., 2020). También es posible que el tamaño de las vías ópticas sea esclarecedor para predecir qué astronautas van a sufrir el SANS, ya que se ha observado que el papiledema en pacientes con HII es más grave cuando su canal óptico es menor, posiblemente porque una vía más estrecha limita la cantidad de líquido que llega a la vez, favoreciendo el colapso (Wostyn et al., 2019b)(Wostyn et al., 2019a).

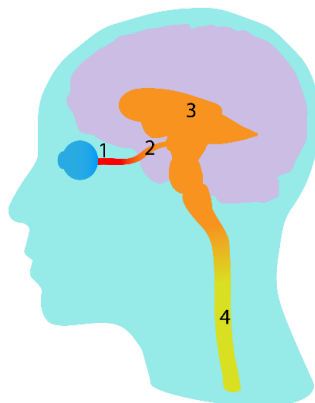


Figura 3. Perfil del nervio óptico y los ventrículos cerebrales. La vaina del nervio óptico y los ventrículos cerebrales contienen el líquido cefalorraquídeo. Éste, al verse desplazado hacia arriba, causa en estas zonas un aumento de presión. (La presión se representa de mayor a menor desde el rojo al amarillo. 1: Lámina cribosa, 2: Nervio óptico, 3: Ventrículos cerebrales, 4: Médula espinal).

Otro factor que puede servir como predictor de si una persona desarrollará SANS o no es el peso. Existe una correlación positiva entre el peso corporal y el cambio refractivo de los astronautas, así como una tendencia a que los sujetos con una mayor circunferencia de cabeza tengan un mayor cambio refractivo en el espacio. También se ha visto que cuando se divide a los individuos estudiados en cuantiles según su peso, los cuantiles que más pesan tienen más de un 50% de probabilidad de tener edema ocular. La explicación que se da a este fenómeno es que al eliminarse las fuerzas compresivas que ejercen los tejidos entre sí, se acumulen los líquidos intersticiales entre ellos provocando el edema. Así, un individuo con más peso sufriría este cambio de manera más significativa (Buckey et al., 2018).

En la EEI los niveles de CO₂ son superiores a los que se encuentran en la atmósfera terrestre, en la que constituye el 0,04% en volumen, causando una presión de 0,3 mmHg. En comparación, en la EEI, al tratarse de un espacio cerrado y poco ventilado, los niveles pueden aumentar hasta los 5mmHg; de hecho, debido a la microgravedad, se pueden formar bolsas locales de CO₂ de 9mmHg en 10 minutos alrededor de la boca y la nariz de un astronauta cuando duerme. Esto se soluciona con el uso de unos ventiladores instalados en sus dormitorios orientados hacia ellos. Sin embargo, cuando se mueven por el complejo, también se forman bolsas locales de CO₂ y se cree que estas podrían contribuir al SANS. Se han asociado niveles altos de CO₂ atmosférico con las “bolas de algodón”, aunque se desconoce el mecanismo de esta relación. Se sabe que los niveles altos de CO₂ no aumentan la presión intracraneal, aunque sí aumenta la velocidad arterial cerebral media; aun así, no se ha estudiado aún el efecto de la exposición prolongada durante meses a niveles altos de CO₂ como en la EEI (Stenger et al., 2017; Zwart et al., 2016).

5.2.2.- Epigenética en el espacio.

Una de las claves para entender el mecanismo del SANS parece encontrarse en la predisposición genética de algunos astronautas para padecer estos síntomas, ya que ciertos genotipos podrían hacer a algunos astronautas más susceptibles a los cambios anteriormente descritos.

Se ha demostrado que, en el ambiente del espacio, por efecto de la microgravedad, la radiación, o una mezcla de ambos, algunos genes se expresan de forma diferente, algunos de los cuales están relacionados con la visión y están asociados a ciertas patologías. Al secuenciar el ARN de varios ratones que se mandaron a la EEI, se vio que 600 genes se expresaron de forma diferente a como lo hicieron los del grupo control de la Tierra. De los 75 genes asociados a la retinosis pigmentaria, 12 se expresaron de forma diferente (*SAG*, *BC027072/PCARE*, *GUCA1B*, *RBP3*, *AHI1*, *GUCA1A*, *PRPF8*, *RP1*, *GUCY2E*, *CACNA2d4*, *PDE6B*, *DHDDS*) (Overbey et al., 2019). En otros estudios con ratones se ha visto que estos presentaban apoptosis en fotoreceptores y células del endotelio retiniano, así como alteraciones en la barrera hemato-retiniana. Se desconoce si estos daños se han llegado a dar en humanos. Otros cambios encontrados en ratones incluyen alteraciones en proteínas clave que regulan la apoptosis; el estrés metabólico; los procesos inflamatorios y la regulación del ciclo circadiano, es decir, que ésta podría ser la causa de esos daños en la retina (Mao et al., 2019b).

Según Overbey et al (2019), todo esto apunta a que la organización de la cromatina cambia en el espacio (Overbey et al., 2019). Se estudiaron tres genes en ratones, pertenecientes a la categoría de regulación negativa de la muerte celular inducida por estrés oxidativo: *PDE8A*, *HIF1A* y *HGF*. El gen *PDE8A* pertenece a la familia de la fosfodiesterasa. Esta familia ha mostrado que, cuando se inhibe, disminuye el estrés oxidativo en varios tejidos. El *HIF1A* ha demostrado proteger contra el estrés oxidativo en la mitocondria, aunque su efecto parece solo darse ante especies reactivas al oxígeno. En cuanto al *HGF*, éste activa una señal antioxidante que aumenta los niveles de óxido nítrico y la actividad de enzimas antioxidantes. En el espacio aumenta la expresión de *PDE8A* y se inhibe la expresión de *HIF1A* y *HGF*, de forma que aumenta el estrés oxidativo en la retina de los ratones (Overbey et al., 2019).

Por otra parte, se ha descubierto que hay polimorfismos puntuales, es decir, de un solo nucleótido, en el metabolismo del carbono, que parecen predisponer a algunos astronautas a padecer los pliegues coroidales y las “bolas de algodón”. Concretamente se ha apreciado una relación entre los polimorfismos en el gen metionina sintasa reductasa 66 (*MTRR 66*) y el gen serina hidroximetiltransferasa 1420 (*SHMT 1420*) (Zwart et al., 2016).

El alelo *SHMT 1420 C* se ha asociado al edema macular en el espacio, mientras que el alelo *SHMT 1420 T* parece tener un efecto protector. Ninguno de los astronautas con este último alelo ha sufrido el edema. El alelo *MTRR 66 G* presenta mayor prevalencia en astronautas con pliegues coroidales. Todos los astronautas en los que se han estudiado estos genes con el alelo homocigótico *MTRR 66 GG* presentaban pliegues oculares y “bolas de algodón”, mientras que ninguno de los que tienen el alelo *MTRR 66 AA* ha presentado signos de tener pliegues coroidales ni “bolas de algodón”. Todo esto demuestra que existe una predisposición genética a sufrir los cambios en el espacio, sin embargo, puesto que se desconoce el mecanismo por el que estos genes actúan en el SANS, se desconoce si son su causa o tan solo biomarcadores genéticos (Zwart et al., 2016).

5.2.3.- Cambios en el metabolismo de un carbono.

El metabolismo de un carbono, llamado así por los grupos metilos implicados en él, que solo tienen un átomo de carbono, es un conjunto de ciclos bioquímicos en los que se engloban el ciclo de la homocisteína, el de la metionina y el de la transulfuración. Este ciclo es esencial en la síntesis de ácidos nucleicos y el metabolismo del folato (Ducker and Rabinowitz, 2017).

Algunas sustancias relacionadas con el metabolismo de un carbono (**Figura 4**) han demostrado estar asociadas al SANS. Se ha visto que el nivel de folato en los glóbulos rojos al aterrizar está asociado negativamente al desarrollo de pliegues coroidales. Así mismo los niveles de vitamina B6 se asocian negativamente. Se ha mencionado anteriormente la posible relación entre el SANS y la homocisteína. Los niveles altos de homocisteína se han asociado a una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares como los infartos de miocardio o la trombosis (Luisa Rosabal Nieves Servicio de Laboratorio Clínico Hospital Clínico quirúrgico et al., 2016). Además, se ha visto que la hiperhomocisteinemia aumenta una respuesta andrógina así como la incidencia de edema macular (Zwart et al., 2016, 2012). Existen casos de individuos con hiperhomocisteinemia que han desarrollado síntomas como hemorragias en la retina,

escotomas y edema macular. Al ser tratados estos pacientes con ácido fólico, recuperaron su agudeza visual (Özdek et al., 2004).

Es interesante ver que se encuentran similitudes entre pacientes con SANS y los que tienen síndrome de ovario poliquístico en la tierra, ya que ambos tienen grandes concentraciones de homocisteína e hiperandrogenismo. Los pacientes con síndrome de ovario poliquístico y sus familiares cercanos han demostrado tener niveles altos de homocisteína. Ambos tipos presentan edema macular y un descenso de la agudeza visual. Por último, aunque no se han tomado datos de la resistencia a la insulina de los astronautas, los datos apuntan a que, al igual que en los pacientes con síndrome de ovario poliquístico, el metabolismo de la glucosa-manosa podría estar alterado. Ambos presentan, además, un engrosamiento de las fibras del nervio óptico (Zwart et al., 2016).

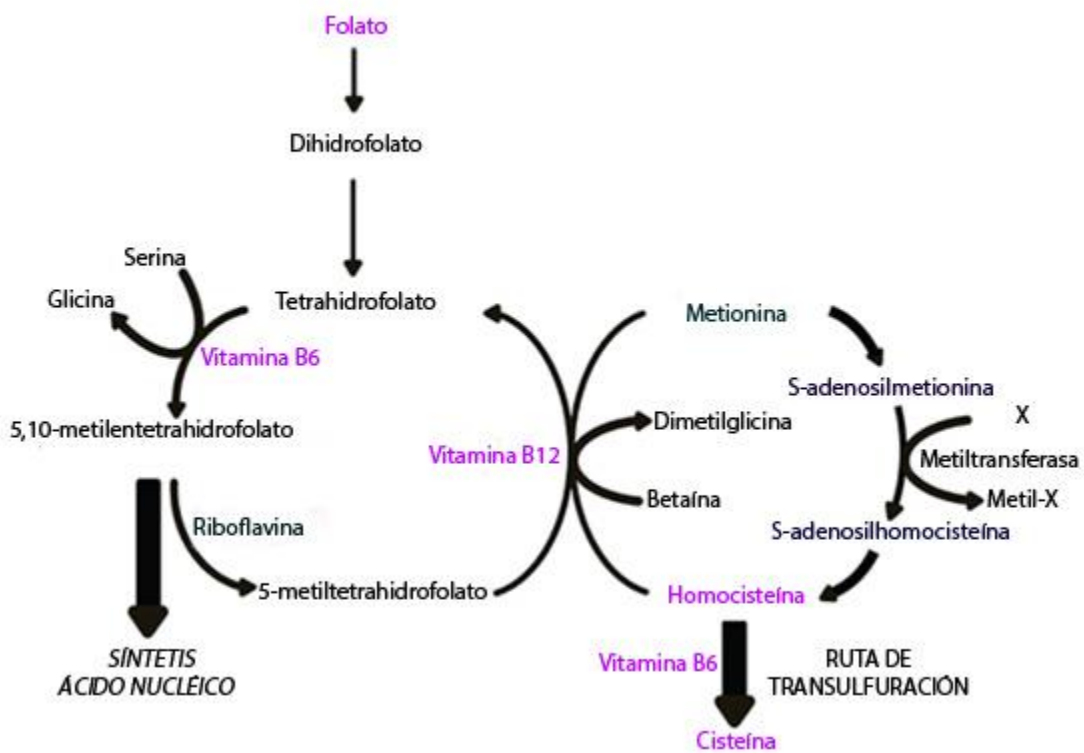


Figura 4. Esquema del metabolismo de un carbono, en el que se metaboliza el folato. Los niveles de varias de las sustancias presentes en este proceso se ven alteradas en el SANS (folato, Vitaminas B6 y B12, homocisteína).

Zwart et al, (2012), hallaron que las concentraciones de homocisteína, cistationina, ácido 2-metilcátrico y ácido metilmalónico eran entre un 25 y 45% mayores en aquellos astronautas que habían sufrido cambios oculares, sugiriendo que estos intermediarios estarían asociados al desarrollo del SANS. Debido al hecho de que estos valores ya se daban antes de la misión espacial, se ha llegado a la conclusión de que estos valores no se deben a la microgravedad, sino a uno o varios polimorfismos genéticos. Zwart et al señalaron los polimorfismos de *MTHFR T* y sugirieron la siguiente hipótesis sobre el mecanismo del SANS: La hiperhomocisteinemia producida por un déficit de folato o por un polimorfismo de un solo nucleótido aumentaría la permeabilidad arterial al CO₂, lo que produciría un aumento de la velocidad arterial que llevaría a su vez a un aumento de la presión intracraneal (Zwart et al., 2012).

5.3.- Evolución del síndrome neuro-ocular asociado al viaje espacial tras el vuelo.

Hasta la fecha se han hecho pocos estudios sobre los efectos a largo plazo del SANS una vez se ha vuelto a la Tierra. Para cuantificar el cambio de grosor en la retina, se ha medido la distancia mínima desde la apertura de la membrana de Bruch hasta la membrana interior limitante. Durante el vuelo, esta medida del grosor del nervio óptico aumentó en un 4% (una media de 12,5 µm) en los primeros 10 días de vuelo y un 10% (una media de 35.7 µm) a los 150 días. Tras volver a la Tierra, 7 días después, la media seguía siendo mayor, 20.9 µm, y 30 días después del aterrizaje se situó en una media de 10.3 µm. Volvió a valores similares a los anteriores al vuelo 90 días después del aterrizaje. El grosor retinal total también sufrió un aumento durante todo el vuelo, y se recuperó de forma similar a las medidas anteriores, alrededor de los 90 días. Se ha observado que las misiones más largas están asociadas con un edema macular que se propaga de forma radial. El grosor peripapilar de la coroides aumentó tras la primera semana en 24 µm y siguió aumentando a lo largo de la misión de forma progresiva. En el día 150 aumentó un 18%, una media de 43 µm. Tras el aterrizaje, a los 7 días, se mantuvo en una media de 20 µm; a los 30 días en una media de 38 µm y a los 90 se encontró en valores normales. En el primer examen ocular tras el aterrizaje, a los 7 días, la longitud axial ocular se había reducido en un 0,3%, una media de 0,08mm y la

longitud axial de la cámara anterior se redujo en un 0,3 %, una media de 0,09mm. Ambos valores se mantuvieron alterados hasta 1 año tras el fin de la misión. Estos cambios estructurales se asociaron a cambios hipermetrópicos de una media de 0.13 dioptrías. Estos cambios refractivos persistieron durante los 6 meses siguientes. Con estos datos vemos que, en efecto, se produce un engrosamiento del tejido peripapilar neural, coroidal y retiniano en ambos sexos -anteriormente se creía que había mayor incidencia en varones (Macias et al., 2020).

5.4.- Posibles contramedidas y prevención.

La capacidad para investigar formas de contrarrestar el SANS está limitada por las lagunas que existen a la hora de explicar su etiología, sin embargo, con el conocimiento de algunos eslabones de la cadena de causa-efecto, se puede llevar a cabo una profilaxis. Uno de estos eslabones es la inversión del gradiente de presión positivo en la lámina cribosa (Zhang and Hargens, 2018). Algunos autores han propuesto aumentar la presión intraocular o reducir la presión intracraneal de forma controlada para disminuir el gradiente de presión translaminar. Los cambios en este gradiente podrían verse incrementados por el ejercicio físico que realizan los astronautas en la EEI, esenciales para conservar el tono muscular y la fortaleza ósea. Algunos autores afirman que durante el ejercicio físico se reduce la presión intraocular y aumenta la intracraneal, lo que facilitaría el SANS (Stenger et al., 2017) (Scott et al., 2019). Para contrarrestar esto, Scott et al (2019) realizaron una serie de experimentos en los que varios astronautas llevaban a cabo ejercicio físico mientras se les mantenía inclinados para simular los cambios hidrodinámicos producidos de la microgravedad y se les colocaron unas gafas de bucear. Éstas, solo por la presión que ejercen, aumentan la presión intraocular en 1-3 mmHg. Se concluyó que el uso de gafas de bucear o una herramienta similar mientras se hace ejercicio en el espacio podría servir para reducir el avance del SANS. Sin embargo, se desconoce si este incremento de la presión intraocular continuado es seguro y si su efecto es duradero, por lo tanto, debe probarse aún en el espacio (Scott et al., 2019).

La susceptibilidad de algunos astronautas al SANS podría verse dada por los polimorfismos que alteran la ruta del metabolismo de un carbono, es por ello que una posible solución podría estar en suplementos alimentarios que consumieran los astronautas durante el vuelo. Estos suplementos deberían compensar las deficiencias de vitamina B-12 y otros intermediarios pero aún no se ha probado en astronautas si esta modificación de la dieta funciona en el espacio (Smith and Zwart, 2018).

No se ha informado de tantos casos de SANS en los cosmonautas rusos como en los astronautas de otros países como Estados Unidos, Canadá, Europa o Japón. Se cree que esto podría ser debido a que los rusos usan los llamados “trajes Chibis” (**Figura 5**), aparatos que se asemejan a unos pantalones en los que se crea presión negativa alrededor de las piernas para evitar el desplazamiento de líquido hacia la cabeza. Es posible que esto ayude a prevenir el SANS, sin embargo, también se dan casos de cosmonautas rusos que al volver a la Tierra presentan un edema macular leve (Stenger et al., 2017; Zhang and Hargens, 2018).



Figura 5: Cosmonauta usando un traje Chibis. El cosmonauta ruso Anton Shkaplerov usando un traje Chibis en la EEI para redirigir el flujo sanguíneo hacia las piernas. (Fuente https://twitter.com/Anton_Astrey/)

6.- APLICABILIDAD.

Ha pasado casi medio siglo desde que el ser humano dejó de viajar más allá de la órbita terrestre baja, siendo la última misión la del Apolo 17 a la Luna. Desde entonces, esta frontera solo la han cruzado máquinas controladas desde la tierra. Los viajes más largos al espacio se han dado hasta la Estación Espacial Internacional, donde son objeto de estudio, entre otros asuntos, los efectos del viaje espacial en la salud humana.

Si el ser humano quiere llevar a cabo proyectos tan ambiciosos como volver a pisar la Luna, llegar a Marte o la colonización espacial y la búsqueda de recursos más allá de la Tierra -proyectos que están volviendo a ser considerados tanto por la NASA como por empresas privadas- no solo se deberán sobrepasar las fronteras tecnológicas, sino también las médicas, para poder mantener en perfecto estado de salud a los tripulantes.

Este trabajo de fin de grado pretende, humildemente, exponer la información más relevante actualmente del SANS y ofrecer posibles explicaciones de su funcionamiento. Un mayor conocimiento del SANS podría ayudar en el estudio de otras enfermedades con aspectos en común, como el síndrome de ovario poliquístico o la hipertensión intracraneal ideopática.

7.- CONCLUSIONES.

- Los cambios oculares del SANS empiezan a aparecer los primeros días del viaje espacial y algunos de ellos, como la hipermetropización, el edema macular o las isquemias pueden mantenerse más allá de un año.
- Se confirma que la microgravedad es la causa principal del SANS. No está claro si la radiación juega un papel, otros factores como el CO₂ y los niveles de homocisteína parecen estar asociados.
- La razón por la que solo algunos astronautas sufren SANS es que estos tienen polimorfismos genéticos que alteran su metabolismo de un carbono, haciéndolos más sensibles a cambios en el gradiente de presión translaminar en la vaina del nervio óptico.
- Para aprender a contrarrestar el SANS, se debe experimentar en la estación espacial internacional con diversos métodos, como los suplementos vitamínicos, el uso de trajes Chibis o de gafas de bucear. De lo contrario, se deberá cribar a los astronautas con predisposición genética.

8.- REFERENCIAS.

Buckey JC, Phillips SD, Anderson AP, Chepko AB, Archambault-Leger V, Gui J, et al. Microgravity-induced ocular changes are related to body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018;315:R496–9. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00086.2018>.

Demontis GC, Germani MM, Caiani EG, Barravecchia I, Passino C, Angeloni D. Human Pathophysiological Adaptations to the Space Environment. *Front Physiol* 2017;8:547. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00547>.

Ducker GS, Rabinowitz JD. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metab* 2017;25:27–42. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>.

Garrett-Bakelman FE, Darshi M, Green SJ, Gur RC, Lin L, Macias BR, et al. The NASA twins study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science* (80-) 2019;364. <https://doi.org/10.1126/science.aau8650>.

Lee AG, Mader TH, Gibson CR, Tarver W, Rabiei P, Riascos RF, et al. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update. *Npj Microgravity* 2020;6. <https://doi.org/10.1038/s41526-020-0097-9>.

Luisa Rosabal Nieves Servicio de Laboratorio Clínico Hospital Clínico quirúrgico E, Ameijeiras H, Luisa Rosabal Nieves E. Revisión temática SOBRE EL METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA. IMPLICACIONES PARA LA NUTRICIÓN. *RCAN Rev Cuba Aliment Nutr* 2016;26:157–71.

Macias BR, Patel NB, Gibson CR, Samuels BC, Laurie SS, Otto C, et al. Association of Long-Duration Spaceflight With Anterior and Posterior Ocular Structure Changes in Astronauts and Their Recovery. *JAMA Ophthalmol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.0673>.

Mader TH, Gibson CR, Otto CA, Sargsyan AE, Miller NR, Subramanian PS, et al. Persistent Asymmetric Optic Disc Swelling After Long- Duration Space Flight : Implications for Pathogenesis. *J Neuro-Ophthalmology* 2017;37:133–9. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000467>.

Mader TH, Gibson CR, Pass AF, Kramer LA, Lee AG, Fogarty J, et al. Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight. *Ophthalmology* 2011;118:2058–69. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.06.021>.

Mao XW, Nishiyama NC, Byrum SD, Stanbouly S, Jones T, Drew A, et al. Characterization of mouse ocular response to a 35-day spaceflight mission: Evidence of blood-retinal barrier disruption and ocular adaptations. *Sci Rep* 2019a;9:1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44696-0>.

Mao XW, Nishiyama NC, Byrum SD, Stanbouly S, Jones T, Drew A, et al. Characterization of mouse ocular response to a 35-day spaceflight mission: Evidence of blood-retinal barrier disruption and ocular adaptations. *Sci Rep* 2019b;9:8215. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44696-0>.

Navneet S, Zhao J, Wang J, Mysona B, Barwick S, Ammal Kaidery N, et al. Hyperhomocysteinemia-induced death of retinal ganglion cells: The role of Müller glial cells and NRF2. *Redox Biol* 2019;24:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101199>.

Overbey EG, da Silveira WA, Stanbouly S, Nishiyama NC, Roque-Torres GD, Pecaut MJ, et al. Spaceflight influences gene expression, photoreceptor integrity, and oxidative stress-related damage in the murine retina. *Sci Rep* 2019;9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49453-x>.

Özdek Ş, Yülek F, Gürel G, Aydın B, Hasanreisöğlü B. Simultaneous central retinal vein and retinal artery branch occlusions in two patients with homocystinaemia. *Eye* 2004;18:942–5. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701355>.

Ray FA, Robinson E, McKenna M, Hada M, George K, Cucinotta F, et al. Directional genomic hybridization: Inversions as a potential biodosimeter for retrospective radiation exposure. *Radiat. Environ. Biophys.*, vol. 53, Springer New York LLC; 2014, p. 255–63. <https://doi.org/10.1007/s00411-014-0513-1>.

Roberts DR, Asemani D, Nietert PJ, Eckert MA, Inglesby DC, Bloomberg JJ, et al. Prolonged microgravity affects human brain structure and function. *Am J Neuroradiol* 2019;40:1878–85. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6249>.

Scott JM, Tucker WJ, Martin D, Crowell JB, Goetchius E, Ozgur O, et al. Association of Exercise and Swimming Goggles With Modulation of Cerebro-ocular Hemodynamics and Pressures in a Model of Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome. *JAMA Ophthalmol* 2019;137:652–9. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.0459>.

Smith SM, Zwart SR. Spaceflight-related ocular changes: the potential role of genetics, and the potential of B vitamins as a countermeasure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21:481–8. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000510>.

Stenger MB, Tarver WJ, Brunstetter T, Gibson CR, Laurie SS, Lee SMC, et al. Risk of Spaceflight Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS). Houston, Texas: 2017.

Wostyn P, Mader TH, Gibson CR, De Deyn PP. The buffering capacity of the brain and optic nerve against spaceflight-associated neuro-ocular syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019a;116:15770–1. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908865116>.

Wostyn P, Mader TH, Gibson CR, Killer HE. The perivascular space of the central retinal artery as a potential major cerebrospinal fluid inflow route: implications for optic disc

edema in astronauts. *Eye* 2019b. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0594-9>.

Wostyn P, Mader TH, Gibson CR, Wuyts FL, Van Ombergen A, Zu Eulenburg P, et al. The Possible Role of Elastic Properties of the Brain and Optic Nerve Sheath in the Development of Spaceflight-Associated Neuro-Ocular Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;1–2. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6430>.

Zhang LF, Hargens AR. Spaceflight-induced intracranial hypertension and visual impairment: Pathophysiology and countermeasures. *Physiol Rev* 2018;98:59–87. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2016>.

Zwart SR, Gibson CR, Mader TH, Ericson K, Ploutz-Snyder R, Heer M, et al. Vision Changes after Spaceflight Are Related to Alterations in Folate– and Vitamin B-12–Dependent One-Carbon Metabolism. *J Nutr* 2012;142:427–31. <https://doi.org/10.3945/jn.111.154245>.

Zwart SR, Gregory JF, Zeisel SH, Gibson CR, Mader TH, Kinchen JM, et al. Genotype, B-vitamin status, and androgens affect spaceflight-induced ophthalmic changes. *FASEB J* 2016;30:141–8. <https://doi.org/10.1096/fj.15-278457>.