



FISIOLOGÍA DEL ESTRÉS DURANTE LOS VIAJES ESPACIALES



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
CRISTINA DEL CASTILLO RUIZ



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
TRABAJO FIN DE GRADO



FISIOLOGÍA DEL ESTRÉS DURANTE LOS VUELOS ESPACIALES

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGÍA
GRADO EN FARMACIA

Alumna: Cristina Del Castillo Ruiz

Tutor: Sandro Argüelles Castilla

Sevilla, Enero de 2020

Facultad de Farmacia

ÍNDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo general	6
2.2 Objetivos específicos	6
3. METODOLOGÍA.....	6
4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	7
4.1 Fisiología del estrés y sistemas de protección.....	7
4.1.1 Fisiología del estrés.....	7
4.1.2 Daño celular producido por radicales libres.....	10
4.1.3 Respuesta biológica frente al daño oxidativo	12
4.2 Factores de riesgo y consecuencias fisiológicas de los vuelos espaciales.....	16
4.2.1 Desafíos del entorno espacial para la fisiología humana	16
4.2.2 Consecuencias clínicas de estancias prolongadas en el espacio.....	18
4.2.3 Vuelos espaciales y daño oxidativo	21
4.3 Aproximaciones frente a las consecuencias clínicas inducidas por el estrés durante los vuelos espaciales.....	23
4.3.1 La importancia de antioxidantes y nutrientes relacionados durante el vuelo espacial	25
5. CONCLUSIONES	27
6. BIBLIOGRAFÍA.....	28

RESUMEN

Desde el alunizaje de 1969, la humanidad no ha dejado de investigar el universo con la intención de hacer posible habitar otros planetas o la exploración de Marte. Gracias a la inversión comercial, incluso se han empezado a planear vuelos civiles acercando cada vez más el turismo espacial a la realidad.

Exponerse al ambiente espacial conlleva enfrentarse a riesgos reseñables tales como la microgravedad, radiación, vacío y temperaturas extremas. Todo esto amenaza la salud del viajero, ya que estos factores producen un aumento de estrés que provoca alteraciones significativas en la fisiología del individuo, como pérdida ósea, atrofia muscular y problemas cardiovasculares.

Hasta ahora, los viajes espaciales estaban enfocados a misiones gubernamentales y llevadas a cabo por personal cualificado y rigurosamente seleccionado, pero cada vez es más real la intención de incluir en dichos viajes a población civil. Se hace, por tanto, cada vez más necesaria la recopilación de datos y experiencias con el fin de ofrecer una orientación médica adicional y garantizar la seguridad de los participantes de los vuelos espaciales.

En este trabajo se expone de forma general algunos conceptos sobre la fisiología del estrés, además de su influencia en la salud durante los viajes espaciales. Documentando, además, sobre las contramedidas existentes o posibles tratamientos para minimizar el daño fisiológico y haciéndonos conscientes de la imprescindible preparación previa (no sólo física) para prevenir, en la medida de lo posible, los efectos de un viaje espacial sobre la salud.

Palabras clave: fisiología del estrés, viajes espaciales, estrés oxidativo, antioxidantes, microgravedad.

1. INTRODUCCIÓN

LA NUEVA ERA DE LOS VIAJES ESPACIALES

El 4 de octubre de 1957, la Unión Soviética lanzó el Sputnik 1, siendo el primer satélite artificial que orbitó la Tierra y abriendo una nueva era en los límites del conocimiento humano (Komerath, 2019). Cuatro años después, en 1961, tiene lugar el primer viaje espacial tripulado con Yuri Gagarin y finalmente, en 1969, se lograría el primer alunizaje con la misión Apollo 11. A partir de ahí, se construyeron estaciones espaciales y se consiguieron explorar planetas y lunas del sistema solar en misiones no tripuladas (Komerath, 2019).

Estos eventos (entre muchos otros) han servido para descubrir los límites del espacio, satisfaciendo así la curiosidad de muchos científicos, y abrir la posibilidad de establecer una estancia permanente del ser humano fuera de la Tierra. De hecho, en los últimos años han aumentado las evidencias del deterioro ambiental de nuestro planeta provocado por la actividad humana: el calentamiento global, el descongelamiento de los polos, etcétera; por lo que se han propuesto varios lugares de destino para el asentamiento humano como la Luna, ciudades espaciales o Marte (planeta con grandes similitudes a la Tierra, que quiere modificarse para que presente condiciones adecuadas para concebir el desarrollo de vida tal y como la conocemos) (Iglesias Leal, 2016).

Para dichas misiones, se hizo indispensable el desarrollo de una amplia y variada tecnología de sistemas y aparatos, herramientas necesarias para las misiones espaciales con el fin de facilitar y dar seguridad a estos viajes, que se han convertido, además, en beneficios colaterales de los viajes espaciales, ya que hemos incorporado muchos de ellos en nuestra vida cotidiana. Podemos mencionar descubrimientos tan comunes como el velcro de los zapatos o el teflón; aportaciones médicas como la píldora transmisora (una píldora inteligente que es tragada por el individuo y avisa de las posibles infecciones por un registro de cambios térmicos mientras viaja por el tubo digestivo) (Orozco Serna et al., 2016); y otros productos como minicámaras o satélites, que nos ayudan a predecir las condiciones del tiempo o mejorar la representación cartográfica de la Tierra (de la Torre León et al., 2016).

Se espera que las actividades de las misiones espaciales aumenten en los próximos años, tanto en número como en duración, y la esperanza de realizar vuelos comerciales con el fin de ofrecer estos viajes espaciales como viajes turísticos y/o vacacionales. De hecho, existen numerosas empresas comerciales que ofrecen estas experiencias a civiles, por lo que podemos esperar que las oportunidades de vuelos espaciales para un público más general estén cada vez más cerca (Grenon et al., 2012). Por ejemplo, los vuelos a la Estación Espacial Internacional (EEI) ya están disponibles a través de la Agencia Espacial Rusa que, por lo general, dura una o dos semanas y requieren un examen médico exhaustivo y capacitación previa (Grenon et al., 2012).

Son muchas las razones que se plantean para justificar los viajes espaciales y extenderlos a la población civil, y no sólo el afán de ampliar nuestros conocimientos más allá de los límites de la Tierra, como el desarrollo de proyectos enfocados en aprovechar las riquezas extraterrestres: minería, obtención de combustible, energía solar (limpia, abundante y económica) o helio para usarse en fusión nuclear que proporcionaría energía suficiente para los próximos ocho siglos) (Iglesias Leal, 2016).

Por todo lo anterior, sería necesario estudiar cómo afecta las condiciones del entorno espacial en la salud de los tripulantes y así, poder ofrecer unas condiciones inocuas, no sólo durante, sino también tras el viaje espacial. Cabe decir, por ende, que el éxito de una misión espacial no sólo se basa en tener una tecnología suficientemente avanzada, sino que también debe estar provista de una ciencia médica a su servicio como elemento fundamental para dar certeza de supervivencia a los pioneros de estas misiones que han debido y deben adaptarse a ambientes desconocidos.

En este trabajo de fin de grado, se dará a conocer parte de la información más relevante sobre como el estrés puede afectar a la fisiología de las personas que viajen al espacio.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Dar a conocer el impacto fisiológico del estrés durante los viajes espaciales.

2.2. Objetivos específicos

- Explicar los principales mecanismos a través de los cuales el estrés genera daño celular y su importancia fisiológica.
- Conocer los riesgos que suponen los viajes espaciales y las consecuencias fisiológicas que acarrearán.
- Resumir las diferentes aproximaciones disponibles para la prevención, control y tratamiento de las alteraciones fisiológicas inducidas por el estrés durante los vuelos espaciales.

3. METODOLOGÍA

Para este trabajo se han consultado diversas fuentes bibliográficas: libros de texto, en concreto Human Adaptation to Space Flight: The role of nutrition y Medicina Espacial; páginas webs y artículos científicos.

En cuanto a los artículos científicos, se han utilizado tanto artículos originales como revisiones, preferiblemente aquellas que se han publicado en los últimos 10 años, tanto en inglés como en español. La búsqueda de artículos se ha llevado a cabo mediante las siguientes bases de datos: PubMed, Dialnet, Google Scholar y Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público de Andalucía (Gerión), seleccionándose aquellos artículos cuyo contenido se adaptaban más a los objetivos de la revisión.

Los descriptores que se han utilizado en la búsqueda de dichos artículos, o combinaciones de ellos, son: “stress oxidative”, “reactive oxygen species”, “space flights AND stress”, “antioxidant defense system”, “microgravity”, “spacial medicine”, “space exploration”, “spacial biology/physiology”, “space flights AND stress oxidative AND therapy”, “antioxidant therapy”.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 FISIOLÓGÍA DEL ESTRÉS Y SISTEMAS DE PROTECCIÓN

4.1.1 Fisiología del estrés

Los seres humanos, como todos los organismos aerobios, usamos el oxígeno como medio para conseguir energía y no cabe duda de que es, por tanto, una molécula vital (Constanza Corrales y Muñoz Ariza, 2012).

El metabolismo normal del oxígeno molecular para la producción de energía consiste en la aceptación de cuatro electrones por el complejo citocromo-oxidasa de la mitocondria (Figura 1). Sin embargo, hay un pequeño porcentaje (2%) que es reducido de forma incompleta, es decir, acepta un menor número de electrones generando, así, especies químicas con electrones no apareados denominadas especies reactivas de oxígeno (EROs) (Sánchez-Valle y Méndez-Sánchez, 2013).

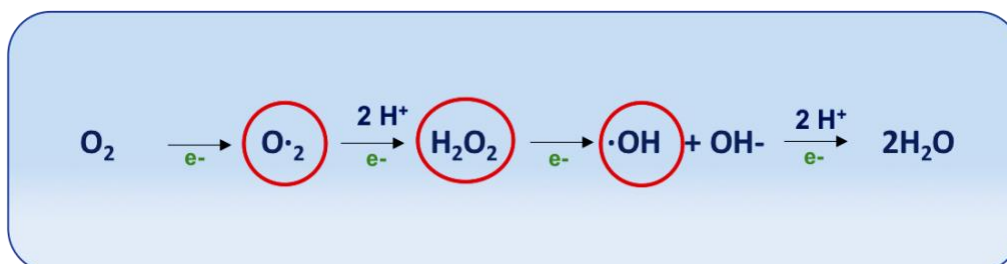


Figura 1: Metabolismo del oxígeno molecular. El oxígeno debe aceptar cuatro electrones (e^-) y cuatro protones (H^+) para ser reducido completamente hasta agua (H_2O), de manera que si acepta un menor número de electrones se reducirá de forma incompleta y generará EROs. (rodeadas en rojo, de izquierda a derecha: radical superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo). Fuente: Sánchez-Valle y Méndez-Sánchez, 2013 (modificado)

Las ERO se generan por procesos endógenos tales como la respiración mitocondrial, metabolismo de células defensivas y transducción de señales, entre otros (Avello y Suwalsky, 2006; Carrillo Esper et al., 2016). Es decir, el organismo humano está constantemente produciendo EROs, ya que tienen un papel indiscutible en procesos fisiológicos habituales para mantener un balance en el organismo, sin embargo, al mismo tiempo, pueden ejercer efectos tóxicos en el caso de que sus niveles aumenten y el organismo no sea capaz de disminuirlos (Carrillo Esper et al., 2016).

Hay que aclarar que las EROs son tanto radicales libres (RL) como compuestos que son capaces de producir, a su vez, a algunos de ellos (Hernández Espinosa et al., 2019). Nos referimos, entonces, a RL cuando hablamos de átomos o moléculas que contienen un electrón desapareado en su orbital más exterior, dándole, por tanto, una alta reactividad. Esto hace que pueda reaccionar rápidamente con otras especies químicas, razón por la que también son conocidas como especies reactivas de oxígeno (Gutiérrez Salinas, 2006).

Existen diferentes tipos de radicales libres de importancia para la célula que se clasifican de acuerdo con el principal átomo del cual provienen. En la Tabla 1 se refieren las derivadas de oxígeno, que son, a su vez, las de mayor relevancia en las células (Gutiérrez Salinas, 2006).

Tabla 1: Especies Reactivas de Oxígeno (ERO).

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ERO)	
Radical libre	Pro radical libre*
Superóxido ($O_2\cdot$)	Óxido singlete ($1 O_2$)
Radical hidroxilo ($OH\cdot$)	Péroxido de hidrógeno (H_2O_2)
Radical peroxilo ($R-OO\cdot$)	Ácido hipobromoso ($HOBr$)
Radical alcoxilo ($RO\cdot$)	Ácido hipocloroso ($HOCl$)
Hidroperoxilo ($HO_2\cdot$)	

*Se exponen las EROs clasificadas en radicales libres y pro-radicales libres, *entendiéndose por pro-radical libre aquella sustancia que por su inestabilidad química tienen capacidad para generar o convertirse en radicales libres Fuente: (Gutiérrez Salinas, 2006).*

Estas especies reactivas provienen de dos fuentes principales (Figura 2):

- **Fuentes endógenas**, a nivel subcelular, en mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, membrana nuclear y citoplasma de diversas células (donde existen fuentes como NADPH o la óxido nítrico sintasa (NOS)). Siendo la mayor fuente la mitocondria (Hernández Espinosa et al., 2019).

- **Fuentes exógenas**, sí evitables en cierta medida, como el humo del cigarro, ciertos componentes de la dieta (ácidos grasos poliinsaturados) algunos medicamentos (como doxorubicina, bleomicina o antidiabéticos), radiación o contaminantes del aire (Constanza Corrales y Muñoz Ariza, 2012; Sánchez-Valle y Méndez-Sánchez, 2013).

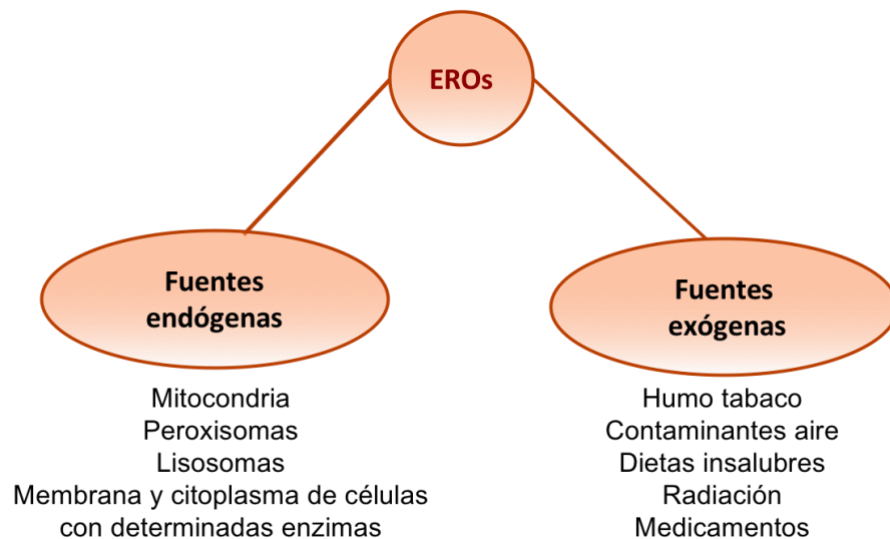


Figura 2: Esquema fuentes principales de la generación de EROs. Fuentes: Hernández Espinosa et al., 2019; Constanza Corrales y Muñoz Ariza, 2012; Sánchez-Valle y Méndez-Sánchez, 2013.

Para que altos niveles de EROs no supongan un daño para la célula, estas poseen sistemas de defensa antioxidante para contrarrestarlas (Constanza Corrales y Muñoz Ariza, 2012). Dichos mecanismos consiguen que exista un balance controlado entre producción de radicales libres y especies reactivas, de manera tal que la toxicidad es neutralizada. Sin embargo, existe el peligro de que las defensas antioxidantes se vean sobrepasadas por las fuerzas oxidantes. Es entonces cuando hablamos de estrés o daño oxidativo.

El estrés oxidativo se define, entonces, como la ruptura del equilibrio entre sustancias o factores prooxidantes y los mecanismos antioxidantes encargados de eliminar dichas especies químicas, ya sea por una disminución de los niveles de estas defensas, por un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno, o resultado de ambas condiciones (Constanza Corrales y Muñoz Ariza, 2012).

4.1.2 Daño celular producido por radicales libres

Este desequilibrio entre la generación de EROs y los mecanismos antioxidantes, se traduce en una agresión oxidativa, ya que las ERO que se producen y escapan a los sistemas de defensa actúan sobre macromoléculas esenciales (lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y carbohidratos, aunque estos últimos en menor medida) lo que puede resultar en consecuencias irremediables (expuestas en la Figura 3) a corto, medio o largo plazo (Quintanar Escorza y Calderón Salinas, 2009).



Figura 3: Acción de la sobreproducción de radicales libres sobre principales macromoléculas esenciales en el organismo (lípidos, proteínas y ácidos nucleicos)

⇒ **Lípidos:** Estas moléculas son especialmente susceptibles a desarrollar procesos de oxidación no controlados, denominados peroxidación lipídica o liperperoxidación, es decir, oxidación de los lípidos de las membranas biológicas (por ejemplo, la membrana celular o mitocondrial). Los ácidos grasos que se encuentran en las membranas biológicas son especialmente sensibles frente a la oxidación ya que poseen dobles enlaces de carbono vulnerables a la agresión de estas especies reactivas. Esta agresión produce alteración estructural en las membranas pudiendo desembocar en muerte celular (Ayala et al., 2014; Maldonado Saavedra et al., 2010).

- ⇒ **Proteínas:** Los radicales libres ejercen su acción sobre los enlaces insaturados, por lo que, en proteínas ricas en determinados aminoácidos, pueden generar cambios conformacionales modificando de manera significativa su función modificando con ello el metabolismo, transporte y regulación, entre otros (Quintanar Escorza y Calderón Salinas, 2009; Maldonado Saavedra et al., 2010).

- ⇒ **Ácidos nucleicos:** Los radicales libres causan entrecruzamientos entre proteínas y ADN, intercambio de cromátidas hermanas, daños y alteraciones en la estructura del ADN como oxidación de las bases nitrogenadas, conversión de bases, apertura de anillos, liberación de bases... etc.: lo que induce mutaciones y carcinogénesis al perder expresión o sintetizar proteínas alteradas. Cabe reseñar que el ADN mitocondrial generalmente presenta mayor número de modificaciones que el ADN nuclear debido al ambiente oxidativo de la mitocondria (Quintanar Escorza y Calderón Salinas., 2009).

El dogma central de la teoría que expone la relación entre el estrés oxidativo y determinadas patologías (algunas de ellas expuestas en Figura 4), radica en que estas especies reactivas promueven reacciones que dañan macromoléculas esenciales (anteriormente expuestas) y este daño, que suele ser irreversible, puede producir una pérdida gradual de la capacidad funcional de la célula (Maldonado Saavedra et al., 2010). Esta degradación puede conducir a la pérdida parcial o total de sistemas fisiológicos del organismo humano, relacionándose así con el desarrollo y evolución de una gran variedad de procesos degenerativos, enfermedades y síndromes, incluyendo diabetes, enfermedades cardiovasculares y hepáticas, cáncer, enfermedades neurodegenerativas e incluso con el propio envejecimiento (Sánchez-Valle y Méndez-Sánchez, 2013).

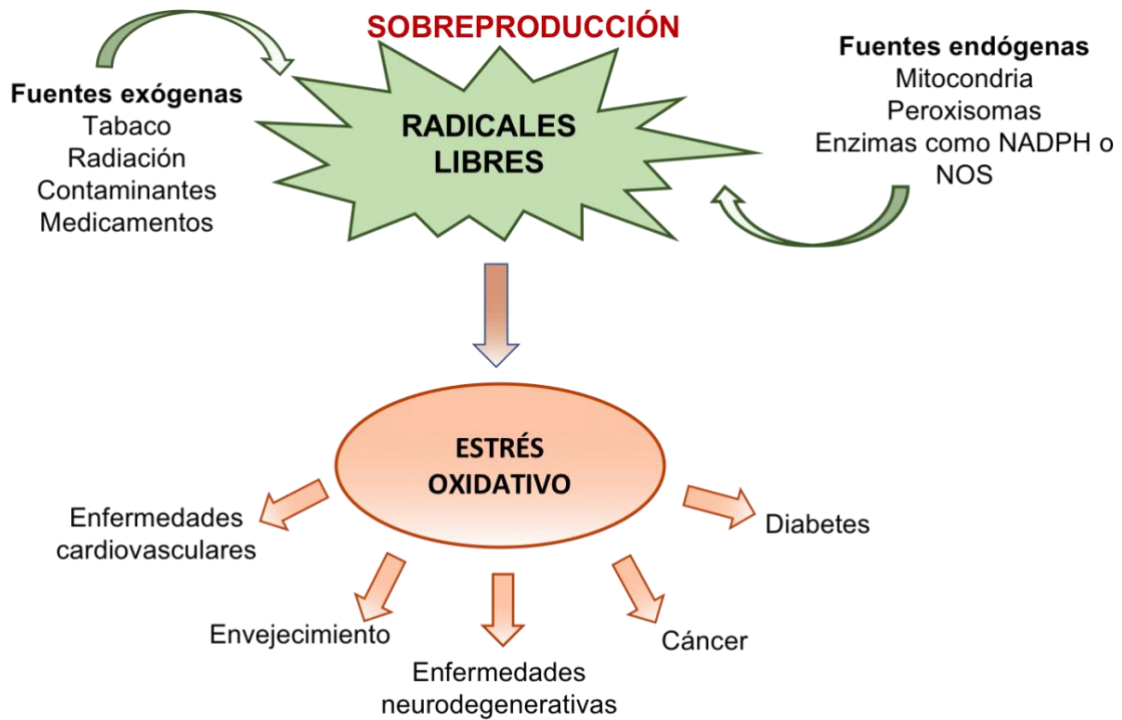


Figura 4: Generación (exógena y endógena) de radicales libres y su relación con el estrés oxidativo y la patogénesis de enfermedades.

4.1.3 Respuesta biológica frente al daño oxidativo

Como hemos dicho, nuestro organismo cuenta con una batería de defensas antioxidantes para contrarrestar la producción de ERO y prevenir así su acumulación y posibles efectos adversos. Ante una determinada agresión oxidante de baja intensidad el propio organismo reacciona neutralizando dicha agresión, esto hace que una célula pueda resistir posteriormente a condiciones más oxidantes. Este sistema de defensa está constituido por sustancias que retrasan o previenen la oxidación del sustrato oxidable, entendiendo como sustrato oxidable cualquier molécula orgánica o inorgánica que se encuentra en las células vivas (proteínas, lípidos, ADN...) (Quintanar Escorza y Calderón Salinas, 2009).

Estos mecanismos de defensa se pueden clasificar esencialmente en dos grandes grupos: defensa antioxidante enzimática y no enzimática.

⇒ **Defensa antioxidante enzimática**

En este grupo pueden encontrarse enzimas detoxificadoras notables, enzimas que catalizan reacciones de reducción parcial de una especie reactiva (Quintanar Escorza y Calderón Salinas, 2009): citamos principalmente a la Catalasa (CAT), Glutación peroxidasa (GPx) y Superóxido dismutasa (SOD) (Tabla 2).

Tabla 2: Defensa antioxidante enzimática.

DEFENSA ANTIOXIDANTE ENZIMÁTICA			
ENZIMAS	PRINCIPAL RADICAL AL QUE ATACA	LOCALIZACIÓN	DATOS DE INTERÉS*
CATALASA (CAT)	PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (H ₂ O ₂)	PEROXISOMAS Y MITOCONDRIA	Necesidad de Fe (14 mg/día)
GLUTATIÓN PEROXIDASA (GPx)	PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (H ₂ O ₂) HIDROPERÓXILOS (R-OOH)	CITOSOL Y MITOCONDRIA	Dependiente de Se (55 mg/día)
SUPERÓXIDO DISMUTASA (SOD)	ANIÓN SUPERÓXIDO (O ₂ ⁻) PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (H ₂ O ₂)	CITOSOL Y MITOCONDRIA	Existen 4 isoformas siendo las más relevantes en la fisiología humana: dependiente de cobre y zinc (900mg/día; 15 mg/día) y manganeso (20 mg/día)

En datos de interés* se destacan las ingestas recomendadas de los oligoelementos que son necesarios para constituir parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes según cantidad diaria recomendada (CDR) establecidas por la normativa Española/Europea. Fuentes: https://seom.org/seomcms/imagenes/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soport_eNutricional/pdf/anexo_05.pdf. Constanza Corrales y Muñoz Ariza, 2012; Nimse y Pal, 2015; Quintanar Escorza y Calderón Salinas, 2006.

⇒ **Defensa antioxidante no enzimática**

Incluimos aquí componentes que actúan como secuestradores de aquellos RL que no han podido ser neutralizados por la primera línea de defensa o defensa enzimática (Maldonado Saavedra et al., 2010)

Dentro de este apartado expondremos los más destacados a las Vitaminas C y E y compuestos como flavonoides y carotenoides; aunque también podríamos citar algunos compuestos de los cuales se ha demostrado eficacia antioxidante como el ácido úrico, la glutatión reducida o bilirrubina, entre otros (Maldonado Saavedra et al., 2010).

Tabla 3. Clasificación de la defensa antioxidante no enzimática en dos subgrupos (hidrófobos e hidrófilos)

DEFENSA ANTIOXIDANTE NO ENZIMÁTICA			
HIDRÓFOBOS	PRINCIPAL RADICAL AL QUE ATACA	INGESTA RECOMENDADA*	FUENTES
VITAMINA E (TOCOFEROL)	PEROXILO LIPÍDICO (LOO·)	10 mg /día	Aceites vegetales, aceites de semillas prensadas en frío, germen de trigo y maíz, almendras, avellanas, frijol de soya, nuez.
CAROTENOIDES (Betacarotenos, licopenos)	PEROXILO (ROO·)	800 µg/día	Zanahoria, tomate, verduras y frutas amarillas, anaranjadas y verduras verde oscuro
HIDRÓFILOS	PRINCIPAL RADICAL AL QUE ATACA	INGESTA RECOMENDADA*	FUENTES
VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)	PEROXILO LIPÍDICO (LOO·) (regenera vitamina E oxidada)	60 mg/día	Limón, lima, naranja, guayaba, mango, kiwi, fresa, papaya, mora, piña
FLAVONOIDEOS	HIDROXILO (OH·)		Té verde, vino, manzana, pera

*Se reflejan los principales antioxidantes, principal radical al que neutraliza e ingesta recomendada al ser necesario incorporar al organismo mediante dieta, así como las fuentes donde se encuentra mayor concentración de dicho antioxidante. Fuentes: Avello y Suwalsky, 2006; Nimse y Pal, 2015; *Ingestas diarias recomendadas según: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/anexo_05.pdf*

Si estas defensas no son efectivas, será imposible inactivar a las EROs produciéndose un estado de estrés oxidativo que afectará a una amplia variedad de funciones fisiológicas, pudiéndose iniciar el desarrollo de enfermedades humanas de tipo crónicas degenerativas (Sánchez-Valle y Méndez-Sánchez, 2013).

Como ya hemos expuesto, son muchas las patologías que se han relacionado a lo largo de los años con los RL y el daño celular que estos producen, entre ellos el propio envejecimiento o enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson o enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial (Hernández Espinosa et al., 2019).

Estas evidencias han servido para ser conscientes de la importancia de dicha oxidación y para enfocarlas como blanco terapéutico (Hernández Espinosa et al., 2019), además de poder combatir los factores prevenibles (radiación, dieta hipercalórica insuficiente en antioxidantes y agentes químicos como el humo del tabaco entre otros). La medicina preventiva, en estos casos, podrían evitar del 40-70% de las muertes prematuras, al encargarse de mejorar el control de los factores de riesgo: disminución del tabaquismo, ejercicio moderado o aumento del consumo de antioxidantes mediante dietas equilibradas) (Mayor Oxilia, 2010).

4.2 FACTORES DE RIESGO Y CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS DE LOS VUELOS ESPACIALES

4.2.1 Desafíos del entorno espacial para la fisiología humana

Durante más de 40 años se han investigado los desafíos que ofrece el entorno espacial para la fisiología humana con el fin de definir y establecer contramedidas frente a las agresiones que presentan, o pueden presentar, los viajes espaciales. Sin embargo, el éxito de estas investigaciones no ha sido satisfactorio por la falta de sujetos y tecnología para monitorear y diagnosticar en tiempo real; y por una falta de una base de datos fiable (Goodwin y Christofidou-Solomidou, 2018).

La Administración Nacional de la Aeronáutica y del Espacio (NASA) agrupa los riesgos más importantes de realizar un viaje espacial en cinco grupos (Figura 5): microgravedad, radiación, aislamiento/encierro, entorno hostil y distancia a la Tierra (<https://www.nasa.gov/hrp/bodyinspace>) (como veremos en el punto 4.3).



Figura 5: Riesgos más importantes de los viajes espaciales según la NASA.

Centrándonos en los riesgos que supone la exposición al ambiente espacial destacamos la microgravedad, radiación, temperaturas extremas, alto vacío, basura espacial y micrometeoritos de alta velocidad (Figura 6) (Thirsk et al., 2009); siendo dos los factores predominantes, a saber, la microgravedad y la radiación espacial (Carrillo Esper et al., 2015). Cabe decir, que las consecuencias que pueden acarrear el enfrentamiento a dichos peligros, están definidos por la duración y trayectoria del vuelo (Williams et al., 2009).



Figura 6: Algunos de los riesgos más destacados del entorno espacial, siendo los más relevantes la microgravedad y la radiación.

En primer lugar, el factor de riesgo más importante y que ejerce el efecto más amplio es la **microgravedad**, entendiéndolo como un ambiente en cual los efectos de la gravedad se hallan reducidos (Carrillo Esper et al., 2015). Este ambiente representa un factor de estrés para los seres humanos adaptados a un ambiente de gravedad y se ha demostrado que altera la función esquelética, neurosensible, endocrina, renal, respiratoria y cardiovascular; en definitiva, altera casi a todos los órganos en mayor o

menor grado (Carrillo Esper et al., 2015). Aunque estas alteraciones las describiremos en el punto 4.2.2, cabe decir que los tres problemas fundamentales de la microgravedad son la cinetosis (Demontis et al., 2017), alteraciones cardiovasculares (Demontis et al., 2017) y la disminución de la actividad y esfuerzo físico que se traducirán en problemas óseos (Carrillo Esper et al., 2015)

Por otro lado, al encontrarnos fuera de la protección del campo magnético terrestre, otro de los factores de riesgo más importantes es la radiación altamente ionizante o **radiación cósmica** (Schoenfeld et al., 2011). Aunque la Administración Nacional del Aeronauta y del Espacio (NASA) priorizó la protección contra la radiación de la tripulación, en concreto para vuelos de larga duración, la tecnología actual no es capaz de proteger a los astronautas completamente de esta radiación (Schoenfeld et al., 2011). Esta radiación puede producir un desequilibrio que conduce a un aumento de estrés oxidativo. Esta lesión oxidativa, como ya hemos explicado anteriormente provoca daños en macromoléculas esenciales del organismo conduciendo a una amplia variedad de enfermedades tanto crónicas como agudas. La radiación está relacionada con riesgos como cáncer, cataratas o daños en el sistema nervioso central, entre otros (Schoenfeld et al., 2011).

4.2.2 Consecuencias clínicas de estancias prolongadas en el espacio

A medida que la duración de la estancia en el espacio se extiende a meses y años, se hace cada vez más evidente que el entorno espacial afecta a nuestras funciones fisiológicas. A pesar de que los astronautas son personas jóvenes, sanas y preparadas mediante un riguroso entrenamiento, a los desafíos que les expone el ambiente espacial hay que sumarle el efecto sinérgico de la exposición prolongada o trayectoria augurando consecuencias significativas.

Aunque probablemente se desconocen muchos riesgos fisiológicos de un viaje interplanetario (Muñoz Gallego et al., 2019) hay ciertos riesgos que se tienen claros, siendo los más importantes los indicados en la Figura 7.

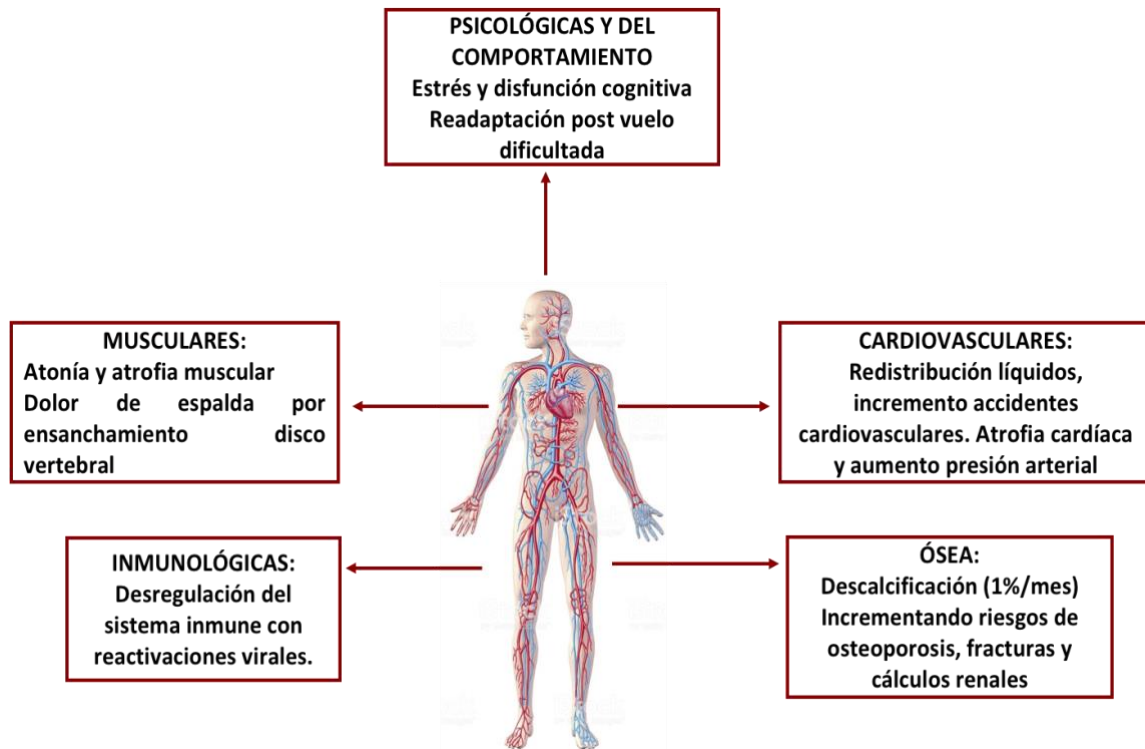


Figura 7: Alteraciones más destacadas en humanos tras estancia espacial. Fuentes: Carrillo Esper et al., 2016; Mann et al., 2019; Muñoz Gallego et al., 2019 y <https://www.nasa.gov/hrp/bodyinspace>.

- ⇒ **Alteraciones musculares:** Acentuada atonía y atrofia muscular con disminución de la síntesis de proteínas constitutivas del músculo. Se han descrito dos fases bien diferenciadas: la primera donde se disminuye en un 20-30% de fuerza muscular y la segunda donde la magnitud de deterioro muscular está relacionada con el nivel de ejercicio físico a bordo (Carrillo Esper et al., 2015). Ensanchamiento del disco intervertebral por ganancia de agua e incremento de estatura (5-7 cm), lo que genera dolor de espalda (Muñoz Gallego et al, 2019).
- ⇒ **Alteraciones óseas:** Descalcificación de más del 1% al mes, en comparación al 1-1,5% al año en hombres y mujeres mayores de la Tierra (<https://www.nasa.gov/hrp/bodyinspace>), sobre todo en fémur, pelvis y columna vertebral, lo que incrementa el riesgo de osteoporosis, fracturas y desarrollo de cálculos renales debido a la deshidratación y aumento de excreción de calcio de los huesos (<https://www.nasa.gov/hrp/bodyinspace>; Muñoz Gallego et al, 2019).

- ⇒ **Alteraciones cardiovasculares:** Redistribución de líquidos, lo que conlleva sobrecarga cardíaca, incremento de presión intravascular, hinchazón y congestión facial (que podría además causar problemas de visión) (<https://www.nasa.gov/hrp/bodyinspace>). Incremento del riesgo de arritmias y otros accidentes cardiovasculares. Se han observado otras alteraciones de mayor relevancia, como disminución de la masa cardíaca e incremento de la presión arterial, que no recupera sus valores normales hasta tres semanas después del vuelo. Estas alteraciones se producen hasta que los mecanismos de adaptación del sistema cardiovascular son efectivos (Demontis et al., 2017; Carrillo Esper et al., 2015). Dichas alteraciones son reversibles a corto plazo e irreversibles a largo plazo, sin tenerse evidencias de cuál es el tiempo de exposición mínimo tolerable para un astronauta. La manifestación más inmediata es la intolerancia ortostática post vuelo causada por perfusión insuficiente al cerebro (Guzmán González y García Salazar, 2016).
- ⇒ **Alteraciones psicológicas y del comportamiento:** Estrés y disfunción cognitiva por ambiente cerrado, estrecho, ruido, vibración constante, privación del sueño, sentimiento de soledad y aislamiento, luz artificial. Consecuencias de vivir en confinamientos cerrados por tiempo prolongado que afectará a su readaptación en el regreso tras estancia espacial prolongada (Carrillo Esper et al., 2016).
- ⇒ **Alteraciones inmunológicas:** Los estudios demuestran función inmune comprometida durante el vuelo y reactivación viral asociada a condiciones estresantes. Se observa especial aumento de la reactivación del virus del herpes, considerándolo como posible “marcador biológico” de una función inmune desregulada en astronautas (Mann et al., 2019).

4.2.3 Vuelos espaciales y daño oxidativo

Durante los vuelos espaciales existe un desarrollo de condiciones prooxidativas ya que se observa una expresión aumentada de enzimas oxidativas (tales como nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, NADP+) y la disminución de enzimas antioxidantes como SOD y GPx. Estas condiciones se han observado en diferentes tipos de órganos y células (eritrocitos, retina, piel, células neuronales y músculos esqueléticos entre otros) tanto en vuelos espaciales reales como en entornos espaciales simulados (Takahashi et al., 2017).

La radiación espacial y la microgravedad, parámetros que caracterizan predominantemente el entorno espacial, son los principales responsables de la producción de EROs en el organismo durante la estancia espacial (Takahashi et al., 2017). Debido a la limitación de estas condiciones, los datos se recogen de experiencias espaciales reales (escasas evidencias) y de entornos simulados donde ambos procesos deben separarse (Ran et al., 2016).

Por un lado, la radiación genera especies reactivas de oxígeno (Ran et al., 2016) produciendo daño directo a estructuras celulares como el ADN, descompone las moléculas de agua en O_2^- , $OH \cdot$ y H_2O_2 (EROs), genera radiación alrededor de su ubicación inicial y puede extender las EROs a células cercanas y causar daños a largo plazo (Takahashi et al., 2017)

La microgravedad, por su lado, influye en la generación de EROs. Se ha observado un aumento significativo en la producción de EROs en células de rata, así como daños asociados (Ran et al., 2016), mediante regulación positiva de enzimas oxidativas y regulación negativa de enzimas antioxidantes: en estudios de microgravedad simulada se observó disminución de SOD, GPx y CAT, así como un aumento de cantidad de EROs en células neuronales de rata. Se observaron otros sucesos, como peroxidación lipídica en amplia gama de áreas del cerebro o en los eritrocitos después del vuelo espacial (Takahashi et al., 2017).

Además, la combinación de estos factores parece ser sinérgico. Se han realizado estudios que han sugerido efectos sinérgicos en la oxidación lipídica, por ejemplo. Sin

embargo, en otros estudios se ha sugerido que el estrés oxidativo disminuye durante el vuelo espacial y aumenta tras regresar a la Tierra según estudios y mediciones de biomarcadores de oxidación de lípidos en orinas (Takahashi et al., 2017).

Dichas evidencias se exponen de manera esquemática en Figura 8:

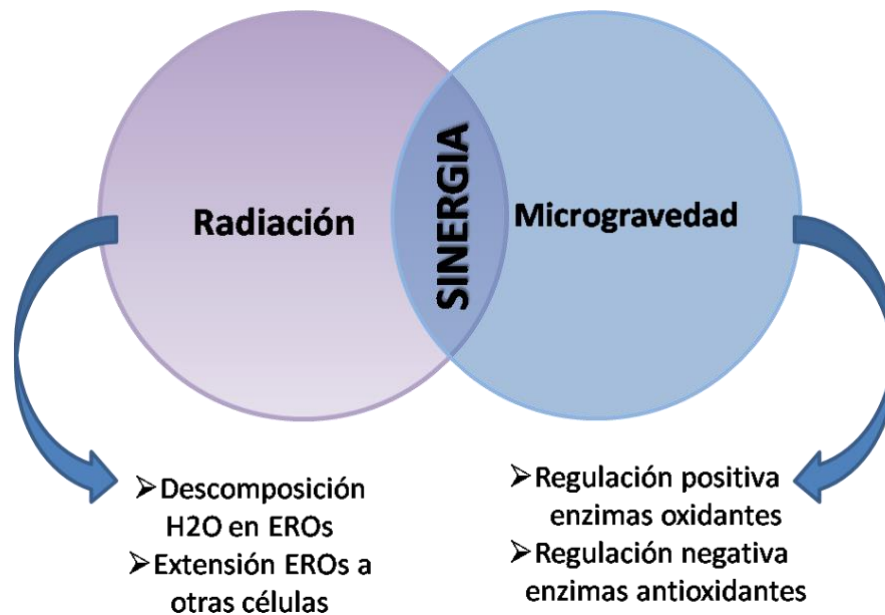


Figura 8: Daño oxidativo producido por la radiación y la microgravedad. Parece ser que ambos factores (radiación y microgravedad) actúan de forma sinérgica.

Dicha controversia puede atribuirse a diferentes motivos:

- ⇒ Ya que la mitocondria es la principal fuente de EROs debido a su función de producción de energía y la ingesta de alimentos disminuye durante la estancia espacial, es posible que se advierta una disminución de producción de EROs.
- ⇒ Diferentes grados de estrés oxidativo según el tipo de tejido.
- ⇒ Elección del método de detección de estrés oxidativo (se sugiere la combinación de biomarcadores para proporcionar mayor precisión) (Takahashi et al., 2017).

4.3 APROXIMACIONES FRENTE A LAS CONSECUENCIAS CLÍNICAS INDUCIDAS POR EL ESTRÉS DURANTE LOS VUELOS ESPACIALES.

Ya que las misiones de exploración espacial están en auge, debemos entender los riesgos asociados y planear estrategias para que este tipo de misiones no sean peligrosas. Teniendo en cuenta que las fuentes sobre las respuestas humanas en vuelos espaciales se centran en una población de astronautas profesionales, mayoritariamente masculina, sana y con una preparación innegable, el número es demasiado pequeño para poder realizar recomendaciones generales (Stepanek et al., 2019). Sin embargo, la NASA, en su constante investigación para minimizar los riesgos de las misiones espaciales ha propuesto medidas clave a tomar para que los riesgos estén controlados y evaluados durante el vuelo espacial. Estas herramientas han sido resumidas en la Tabla 4.

Tabla 4: Principales claves propuestas por la NASA para el control y evaluación de las consecuencias clínicas causadas por los cinco riesgos más importantes (según la NASA) de un viaje espacial.

FACTOR DE RIESGO	CONSECUENCIA	MEDIDAS DE PREVENCIÓN
Microgravedad	Desmineralización ósea y desarrollo de cálculos renales Pérdida muscular Redistribución líquidos: alteraciones cardiovasculares y problemas de visión	Pruebas de habilidades motoras finas para control cambios en capacidad. Monitorización de distribución de fluidos para evitar riesgos asociados. Autoevaluación de aptitud física para mejorar disminución de función cardiovascular. Recolecciones de orina para evaluar salud tripulantes. Medicamentos y suplementos.
Aislamiento/encierro	Problemas psicológicos y del comportamiento	Preparación estricta y escrutinio Actigrafía (estudio sueño-vigilia y exposición a la luz de los tripulantes). Autoevaluación de reacción (ReactionSelf Test) para monitorizar efectos de fatiga.
Entornos hostiles	Contagios	Monitorización de la calidad del aire. Recolección de muestras biológicas como orina y sangre para valorar posibles infecciones
Radiación	Daño al SNC Aumento estrés oxidativo	Procedimientos de protección (blindaje) y monitoreo para control de radiación.
Distancia de la Tierra	Eventos imprevisibles (eventos médicos, fallos en el equipo etc.)	Planificación y autosuficiencia para solucionar problemas no previstos

Fuente: <https://www.nasa.gov/hrp/bodyinspace>, https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/explorer/Investigation.html?id=286; https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/explorer/Investigation.html?id=955)

Si bien estas claves propuestas por la NASA no son suficientes, para las alteraciones fisiológicas más comunes que presentan los astronautas en un viaje espacial existen otras contramedidas (tanto farmacológicas como no farmacológicas) con el fin de evitar, minimizar y/o eliminar los riesgos (Tabla 5).

Tabla 5. Contramedidas para las posibles alteraciones fisiológicas en el astronauta durante el vuelo.

EFFECTO FISIOLÓGICO	MEDIDA FARMACOLÓGICA	MEDIDA NO FARMACOLÓGICA
Efectos musculares	En estudio el posible uso de testosterona, debido a observaciones de pérdida de concentración de la misma en vuelos espaciales y sujetos en reposo prolongado en cama	Ejercicio Suplementos proteicos y aminoácidos
Efectos óseos	Bifosfonatos, citrato de potasio, hormona paratoidea	Ejercicios de resistencia Suplementos con calcio y vitaminas D y K Vibraciones de baja y alta frecuencia
Efectos cardiovasculares	Antieméticos (para el mareo espacial) como prometazina o escopolamina, combinado con dextroanfetamina (para contrarrestar efecto sedante)	Ejercicio Trajes de presión negativa (inducción de distribución de líquidos equivalente a la Tierra)
Efectos psicosociales	Hipnóticos de acción corta (prevenir pérdida de sueño y sueño acumulado) + modafinil (mejorar rendimiento tras períodos de sueño)	Horario de trabajo individualizado y vigilado 8 h de descanso/ día
Efectos inmunológicos		Gravedad artificial Suplementos nucleótidos (en consideración)

Fuente: Nava López et al., 2016; Smith et al., 2014.

Además, se han planteado otras alternativas, por ejemplo, la terapia de hidrógeno o la intervención fisioterapéutica, como contramedidas.

Terapia de hidrógeno: El hidrógeno, recientemente descubierto como gas medicinal terapéutico, tiene potentes actividades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas (Schoenfeld et al., 2011). La administración de hidrógeno, ya sea por inhalación a concentraciones seguras (<4.6%) o ingesta de agua potable rica en hidrógeno, puede generar una estrategia preventiva/terapéutica novedosa y factible para prevenir los efectos adversos inducidos por la radiación. Además, se ha demostrado la seguridad del hidrógeno para humanos. No se han encontrado efectos adversos al beber agua rica en hidrógeno en estudio en humanos (Schoenfeld et al., 2011). El hidrógeno se ha defendido por su papel antioxidante y eliminador de radicales libres: reduce los radicales hidroxilo y peroxinitrito, que son oxidantes fuertes que reaccionan con moléculas biológicas produciendo daño oxidativo. Otro posible mecanismo podría ser porque produce un aumento de enzimas antioxidantes (CAT, SOD o hemooxigenasa) (Schoenfeld et al., 2011).

Intervención fisioterapéutica: Debido a las alteraciones que se producen a nivel musculoesquelético y cardiovascular durante las misiones a nivel espacial, a los protocolos de evaluación anteriormente descritos (ir a Tabla 3) se proponen protocolos de entrenamiento con el fin de obtener un reacondicionamiento muscular y cardiovascular. El objetivo radica en garantizar una misión exitosa y lograr prevenir el desacondicionamiento físico (Alfonso Mantilla et al., 2018).

4.3.1. La importancia de antioxidantes y nutrientes relacionados durante el vuelo espacial

La ingesta de sustancias antioxidantes (como vitaminas, p. ej.: vitamina C y E) podría reducir los daños oxidativos en los huesos (Tian et al., 2018) o dietas ricas en antioxidantes como carotenoides y flavonoides son eficaces para revertir las alteraciones esqueléticas inducidas por factores estresantes del ambiente espacial como la microgravedad. Aunque muchos de estos datos no tienen estudios en vuelos pueden iluminar el

desarrollo de contramedidas contra las agresiones oxidativas en astronautas (Tian et al., 2018).

Las vitaminas C y E son antioxidantes de referencia. Por su lado, la vitamina E es la primera línea de defensa frente a la peroxidación lipídica) y el pretratamiento con dicha sustancia puede ayudar a contrarrestar el daño producido por radicales libres originados por la exposición a radiación (Smith et al., 2014).

La vitamina C, por otro lado, tiene funciones antioxidantes, así como función reparadora de la vitamina E oxidada (como se describió en Tabla 3) y devolviéndole, así, a su estado biológicamente activo. A su vez, otras sustancias antioxidantes, como glutatión o NADH, regeneran los productos de oxidación del ascorbato. Además, no sólo se sugiere útil frente a la producción de EROs sino que también tiene otras funciones útiles para los astronautas, ya que tiene un importante papel en la síntesis de hormonas y cofactor en la síntesis de colágeno (lo que puede resultar útil para mantener la salud ósea durante el vuelo).

Pero, aunque estos datos parezcan obvios y esperanzadores, hay que tener en cuenta factores en contra, como la inestabilidad de estas sustancias, sobre todo en entornos estresantes como el espacio (Smith et al., 2014) y cantidades de ingesta adecuadas para obtener dosis óptimas, ya que existe debate y hasta se discute su beneficio (Sánchez-Valle y Méndez-Sánchez, 2013).

También podemos mencionar el selenio, como nutriente relacionado como antioxidante, ya que tiene funciones clave en el estrés celular como mantenimiento del citocromo P450 o cofactor para enzimas antioxidantes (descrito en Tabla 3). Sin embargo, frente a sus efectos beneficiosos hay que tener cuidado con sus altas concentraciones en el organismo pues también puede generar efectos adversos (gastrointestinales, renales...).

Ya que existen pocos estudios debido a la limitación de número de sujetos a estudiar y tiempo, los modelos terrestres podrían usarse como plataforma experimental vital para que los investigadores propongan posibles aplicaciones para solucionar la lesión oxidativa durante la estancia espacial (Tian et al., 2018).

5. CONCLUSIONES

- El impacto sobre la fisiología humana que se observa durante los vuelos espaciales es innegable. El estrés que se genera durante los viajes espaciales, debido a la exposición a condiciones extremas, se traduce en alteraciones fisiológicas en casi todos los órganos del organismo.
- El estrés oxidativo compromete a macromoléculas esenciales, conduciendo a daño celular relacionado en la generación y desarrollo de múltiples enfermedades crónico-degenerativas. Usar herramientas para evitar, minimizar y/o eliminar dicha lesión oxidativa sería clave para la prevención primaria de enfermedades y conservar el bienestar general.
- Exponerse al ambiente espacial conlleva exponerse a factores de riesgo, siendo los más importantes la microgravedad y la radiación, que pueden conducir a diversas alteraciones fisiológicas en el organismo, siendo las más evidentes: alteraciones óseas, musculares, cardiovasculares, psicológicas e inmunológicas. Por ello, es imprescindible evaluar los riesgos que suponen los viajes espaciales y seguir obteniendo información para reducir su impacto.
- Se han propuesto diversas aproximaciones y contramedidas con el fin de evitar los posibles daños asociados a un vuelo espacial. Entre ellas, medidas de control y evaluación de dichos daños; medidas farmacológicas y no farmacológicas frente a las alteraciones fisiológicas durante el vuelo; así como otras contramedidas alternativas como la terapia de hidrógeno o intervención fisioterapéutica.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Alfonso Mantilla JI, Martínez Santa J. Efectos de la microgravedad sobre la condición física en astronautas. ¿Existe intervención fisioterapéutica? Rev. Ib. CC.Fís. Dep. 2018; 7(2): 53-60.
- Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. Atenea (Concepc.). 2006; 494: 161-172.
- Ayala A, Muñoz MF., Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanism of Malondialdehyde and 2-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014: 360438.
- Carrillo Esper R, Díaz Ponce Medrano JA, Padrón San Juan L. Inicios y avances de la medicina espacial en México. En: Carillo Esper R, Díaz Ponce Medrano JA, Padrón San Juan L, coordinadores. Medicina Espacial. 1ª Ed. México: Intersistemas; 2016. p.11-17.
- Carrillo Esper R, Díaz Ponce Medrano JA, Peña Pérez CA, Flores Rivera OI, Neri Maldonado R, Zepeda Mendoza AD et al. Especies reactivas de oxígeno, sepsis y teoría metabólica del choque séptico. Rev. Fac. Med. (Méx.) 2016; 59 (1): 6-18.
- Carrillo Esper R, Díaz Ponce Medrano JA, Peña Pérez CA, Flores Rivera OI, Ortiz Trujillo A, Cortés AO et al. Efectos fisiológicos en un ambiente de microgravedad. Rev. Fac. Med. (Méx) 2015; 58 (3): 14-24.
- Constanza Corrales L, Muñoz Ariza MM. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. Nova. 2012; 10 (18): 213-225.
- Czeisler Charles A, Barger Laura K. Sleep-Wake Actigraphy and Light Exposure During Spaceflight-Long. [en línea] [Consultado en Diciembre 2019] Disponible en:https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/explorer/Investigation.html?id=286
- De la Torre León T, de la Torre León MA. Tecnología de la información aplicada a la medicina. En: Carillo Esper R, Díaz Ponce Medrano JA, Padrón San Juan L, coordinadores. Medicina Espacial. 1ª Ed. México: Intersistemas. 2016; p-39-53.
- Demontis Gian C., Germani Marco M., Caianni Enrico G, Barravecchia I, Passino C, Angeloni D. Human Pathophysiological Adaptions to the Space Environment. Front Physiol. 2017; 8: 547.

- Finges David F. Psychomotor Vigilance Self Test on the International Space Station. [en línea] [Consultado en Diciembre 2019] Disponible en: https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/explorer/Investigation.html?id=955
- Goodwin TJ., Christofidou-Solomidou M. Oxidative Stress and Space Biology: An Organ-Based Approach. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(4): 959.
- Grenon SM, Saary J Gray G, Vanderploeg JM, Hughes-Fulford M. Can I take a spaceflight? Considerations for doctors. *BMJ.* 2012; 345: e8124.
- Gutiérrez Salinas J. ¿Qué sabe usted acerca de... radicales libres? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* 2006; 37 (4): 69-73.
- Guzmán González JM, García Salazar ME. Rehabilitación en microgravedad. En: Carillo Esper R, Díaz Ponce Medrano JA, Padrón San Juan L, coordinadores. *Medicina Espacial.* 1ª Ed. México: Intersistemas; 2016. p 175-184
- Hernández Espinosa DR, Barrera Morín V, Briz Tena O, González Herrera EA, Laguna Maldonado KD, Jardínez Díaz OS et al. El papel de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en algunas enfermedades neurodegenerativas. *Rev Fac Med UNAM.* 2019; 62(3): 6-19.
- Iglesias Leal R. Perfil de hombre cósmico. En: Carillo Esper R, Díaz Ponce Medrano JA, Padrón San Juan L, coordinadores. *Medicina Espacial.* 1ª Ed. México: Intersistemas. 2016; p.73-85.
- Komerath Narayanan M. Space exploration and space science industry. *Salem Press Encyclopedia.* 2019
- Maldonado Saavedra O, Jiménez Vázquez EN, Guapillo Vargas MRB, Ceballos Reyes GM, Méndez Bolaine E. Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas. *Rev.Med.UV.* 2010; 10(2): 32-39.
- Mann V, Sundaresan A, Mehta SK, Crucian B, Doursout MF, Devakottai S. Effects of microgravity and other space stressors in immunosuppression and viral reactivation with potential nervous system involvement. *Neurol. India* 2019; 67, Suppl 2: 198-203.

- Muñoz Gallego FM, Pinzón Fernández MV, Zúñiga Cerón LF, Mahecha Virgüez LF, Saavedra-Torres JS. Riesgos de ser un astronauta: Héroes del espacio. *Med.* 2019; 41 (1): 47-62.
- Mayor-Oxilia R. Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. *Rev. Nst. Med. Trop.* 2010; 5(2): 23-29.
- National Aeronautics and Space Administration. Gravity, Who Needs it? NASA Studies Your Body in Space [en línea]. Oct.9, 2019. [Consultado en Diciembre 2019] Disponible en: <https://www.nasa.gov/hrp/bodyinspace>
- Nava López JA, Beltrán Rodríguez AL, Silva Blas L, Garrido Aguirre E, García Colmenero IG. Anestesia y manejo de la vía aérea en microgravedad. En: Carillo Esper R, Díaz Ponce Medrano JA, Padrón San Juan L, coordinadores. *Medicina Espacial*. 1ª Ed. México: Intersistemas; 2016. p.299-310.
- Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants and their reaction mechanisms. *RSC Adv.* 2015; 5: 27986-28006.
- Orozco Serna B, Vázquez Torres F, Morón Solares LE. Aportaciones de la tecnología espacial humana. En: Carillo Esper R, Díaz Ponce Medrano JA, Padrón San Juan L, coordinadores. *Medicina Espacial*. 1ª Ed. México: Intersistemas; 2016. p.99-120.
- Quintanar Escorza MA; Calderón Salinas JV. La capacidad antioxidante total. Bases y aplicaciones. *Rev Educ Bioquímica*. 2009; 28 (3): 1665-1995.
- Ran F, Lili A, Fan Y, Hang H, Wang S. Simulated microgravity potentiates generation of reactive oxygen species in cells. *Biophys Rep.* 2016; 2 (5-6): 100-105.
- Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Rev. Invest. Med. Sur. Mex.* 2013; 20 (3): 161-168.
- Schoenfeld MP., Ansari RR., Zakrajsek JF., Billiar TR., Toyoda Y, Wink DA. et al. Hydrogen therapy may reduce the risks related to radiation-induced oxidative stress in spaceflight. *Med Hypotheses*. 2011; 76: 117-118.
- Smith SM., Zwart SR., Heer M. *Human Adaptation to Space Flight: The role of nutrition*. Houston (Texas); 2014.

- Sociedad Española de Oncología médica. Tabla de recomendaciones (Normativa y recomendaciones nutricionales) [en línea] [Consultado en Diciembre 2019] Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/anexo_05.pdf.
- Stepanek J, Blue RS., Parazynski S. Space Medicine in the Era of Civilian Spaceflight. N Engl J Med. 2019; 380: 1053-60.
- Takahashi K, Okumura H, Guo R, Keiji N. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18: 1426.
- Thirsk R, Kuipers A, Mukai C, Williams D. The space-flight environment: The International Space Station and beyond. CMAJ. 2009; 180 (12): 1216-1220.
- Tian Y, Ma X, Yang C, Su P, Yian C, Qian A. The Impact of Oxidative Stress on the Bone System in Response to the Space Special Environment. Int J Mol Sci. 2018; 18 (10): 2132.
- Williams D, Kuipers A, Mukai C, Thirsk R. Acclimation during space flight: effects on human physiology. CMAJ. 2009; 180 (13): 1317-1323.