

Medicina Espacial y Astronomía en Chile: Futuro esplendor

EDUARDO ÁVILA¹, JUAN CARLOS BEAMÍN MUHLENBROCK²

Advancing Space Medicine and Astronomy in Chile for Health on Earth

The sky of Chile has the ideal conditions for astronomy worldwide, which has led to crucial scientific development for the country in this and other areas. In the coming years, several space missions will occur, the crew members' health being essential for their success. Space medicine studies the changes in human physiology in space, which is entirely altered. It is essential to understand the pathology in the space environment to develop countermeasures to mitigate the different risks, one of the main ones being space radiation, among others. The development of this area of medicine will allow new advances in health on Earth.

(Rev Med Chile 2023; 151: 639-648)

Key words: Aerospace Medicine, Astronomy, Cosmic Radiation, Chile.

RESUMEN

El cielo de Chile cuenta con las condiciones ideales para la astronomía a nivel mundial, lo que ha conllevado un desarrollo científico importante para el país en esta y otras áreas. En los próximos años varias misiones espaciales sucederán, siendo de importancia para su éxito la salud de los tripulantes. La medicina espacial se preocupa y estudia los cambios en la fisiología humana en el espacio, la que se ve alterada en su totalidad. Es fundamental el entendimiento de la patología en el ambiente espacial para el desarrollo de contramedidas para mitigar los diferentes riesgos, siendo uno de los principales la radiación espacial entre otros. El desarrollo de esta área de la medicina permitirá nuevos avances en la salud en la Tierra.

Palabras clave: Astronomía; Chile; Medicina Aeroespacial; Radiación Cósmica.

El cielo del norte de Chile es considerado uno de los mejores del mundo para realizar astronomía. Las condiciones climáticas, provocadas por el Océano Pacífico y la Cordillera de los Andes, ausencia de nubes casi todo el año, ambiente seco, baja contaminación lumínica, lo convierte en la zona perfecta para los ojos de la humanidad. Chile, posee el 40% de la observación astronómica del mundo, para el año 2030

podría llegar al 55%, dado que tres de los cuatro telescopios más grandes del mundo que están en construcción se encuentran en el norte de Chile, entre ellos el más grande "ELT" (Extremely Large Telescope)¹.

En los próximos años sucederán varios acontecimientos en el ámbito de la exploración espacial, entre ellos el programa Artemis, cuyo objetivo es establecer la presencia humana en la Luna

¹Unidad de Tratamiento Intermedio Médico, Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz. La Florida, Chile. Diplomado Astronomía General Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.
²Astrónomo, PhD Astrofísica. Instituto de astrofísica, Facultad de ciencias. Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

Sin fuente de apoyo financiero. Los autores declaran no tener conflictos de interés

Recibido el 26 de enero de 2023, aceptado el 13 de julio de 2023.

Correspondencia a: Eduardo Ávila Jiménez Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. eavilajimenez@gmail.com

antes del año 2030 y de allí centro de embarque a futuras misiones al espacio profundo, esperando establecer asentamientos humanos en Marte, además junto con los cada vez más frecuentes viajes de turismo espacial, harán en el futuro una nueva era de desarrollo espacial, que abarcara todas las áreas del conocimiento. Chile, como potencia mundial de la astronomía tendrá la oportunidad para el desarrollo tecnológico y científico en diversas áreas y así estar a la vanguardia y altura de la envergadura de los proyectos astronómicos en el país, así se mantendrá un desarrollo multidisciplinario que permitirá potenciar aún más la astronomía local con nuevos enfoques en beneficio de la exploración espacial.

Desde la primera misión, el desarrollo de la medicina espacial ha acompañado a los desafíos de la exploración, en el presente informe revisaremos en general los aspectos que involucran a la medicina y el espacio, con una visión de un Chile futuro.

Medicina espacial

La medicina espacial se encarga de la pesquisa, prevención, cuidado y mantención de la salud, a corto y largo plazo de los viajeros espaciales, en las circunstancias extremas del ambiente espacial (Figura 1)².

Cerca de 600 personas han navegado en el espacio, la mayoría con entrenamiento y excelentes condiciones físicas³. El avance de los vuelos espaciales comerciales privados significará cada vez más posibilidad que personas con condiciones de salud preexistentes tengan la oportunidad de estar afuera.

Los vuelos espaciales son aquellos que suceden > 100 km del nivel del mar. Existen diferentes clases de vuelos espaciales, suborbital, órbita baja terrestre (OBT) y misiones espaciales (Figura 2). Los vuelos suborbitales son aquellas donde se experimenta los efectos de la microgravedad e ingravidez, además de los cambios en la aceleración en los diferentes ejes (Figura 2), en general los movimientos positivos son mejor tolerados que los negativos, por ejemplo, movimientos en eje Gz negativos aumentan el volumen sanguíneo y la presión hacia cefálico. Los vuelos en OBT son las misiones en que los vehículos están orbitando alrededor de la Tierra bajo 2.000 km, típicamente

entre 200 a 400 km, como la estación espacial internacional (ISS). Finalmente, las misiones espaciales, son aquellos vuelos más allá de OBT, de larga distancia como la Luna, Marte².

Cambios en la fisiología humana

Existen cambios fisiológicos que suceden de acuerdo con la clase de vuelo y de la duración de la misión³. Precozmente existen cambios fisiológicos, en los primeros 3 días puede suceder el síndrome de adaptación espacial, manifestado con desórdenes en el sistema vestibular, con náuseas, vómitos y cefalea. Como contramedidas se intenta no realizar movimientos bruscos ni actividades críticas en los primeros días, como prevención y tratamiento se ha usado con éxito prometazina⁴⁻⁷.

Dentro de los cambios el más llamativo es la redistribución del agua corporal, incrementando desde caudal hacia cefálico a consecuencia de la microgravedad⁸. Se manifiesta con edema facial “puffy face” y reducción del volumen de las extremidades “chicken legs”. Hay una reducción hasta 15% del volumen plasmático intravascular por movimiento hacia el intersticio debido al aumento de la permeabilidad capilar, causando signos de hipovolemia y ortostatismo².

Ya existen varias líneas de investigación del efecto biológico de la microgravedad en modelo animal y humano⁹. El desafío es de los científicos, de los ingenieros, astrónomos, médicos y entre otras disciplinas, de conocer y aprender los riesgos, para crear una estructura y cultura de salud preventiva y de contramedidas efectivas para su manejo asegurando no solo éxito de la misión, sino también la integridad a corto y largo plazo de los tripulantes^{10,11}.

Los riesgos en la salud del viaje espacial

La Administración Nacional de Aeronáutica y el Espacio (NASA) de EE.UU ha desarrollado una clasificación de los posibles riesgos a la salud de los viajes espaciales en función de la probabilidad de ocurrencia y gravedad en la salud humana a corto y largo plazo, y de cómo alteraría al éxito de la misión^{12,13}. La suma de todos los efectos de la navegación espacial durante la vida y su interacción con la genética determina el resultado en la fisiología del organismo, a esto se denomina exposoma espacial (Figura 2)¹³. La NASA a través

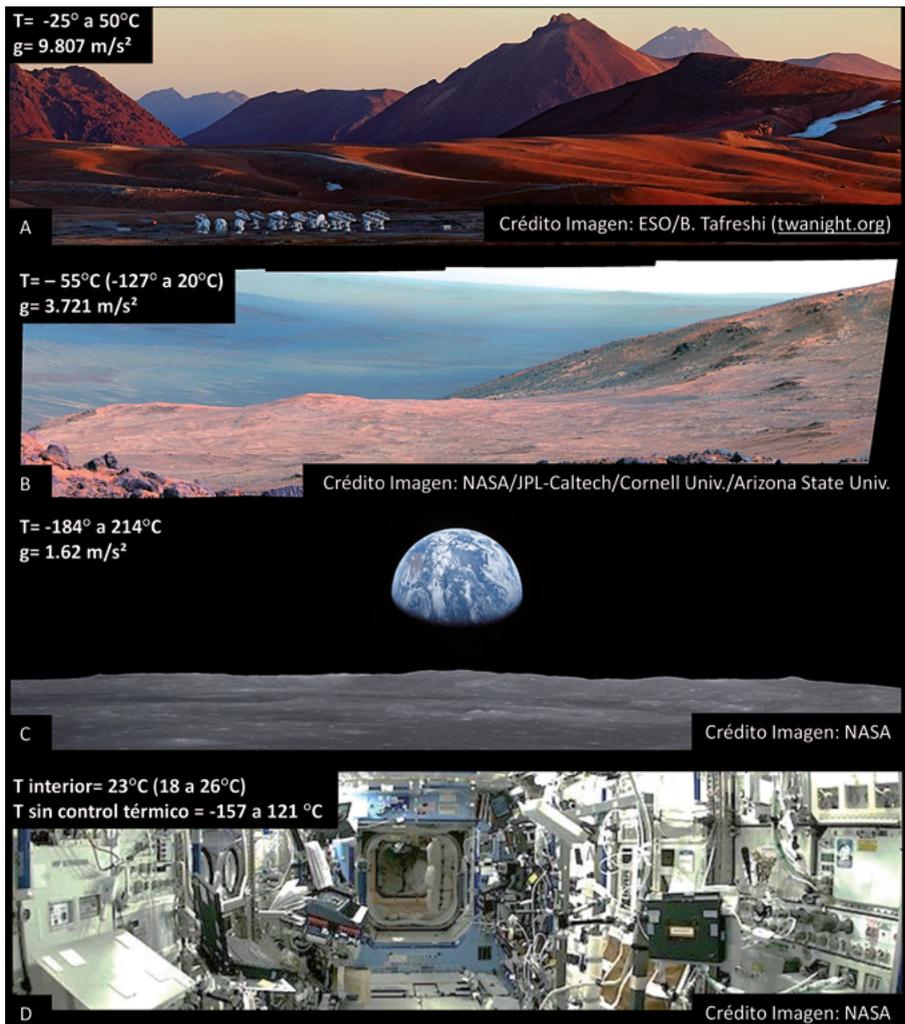


Figura 1. A.- Radiotelescopios "Atacama Large Millimeter Array" (ALMA), desierto de Atacama, norte de Chile; B.- Marte, obtenida por Rover Opportunity que muestra parte de "Marathon Valley"; C.- Superficie lunar, de fondo planeta Tierra; D.- Estación espacial internacional (ISS); T: temperatura; g: gravedad.

de su Programa de Investigación Humana (HRP), han elaborado un plan para determinar las prioridades y los enfoques estratégicos de contramedida, estos se encuentran disponibles al público^{13,14}.

A continuación, se mencionan los principales riesgos a la salud de los viajes espaciales.

Radiación espacial

En la Tierra existe un escudo contra la radiación espacial formado por la atmósfera y el campo

magnético terrestre. Existen 3 tipos de radiación en el espacio, todos diferentes a cualquier radiación terrestre; la radiación cósmica galáctica (RCG), partículas de eventos solares (PES) y la radiación atrapada^{2,15,16}.

Fuera del escudo terrestre, la tripulación se expone a daño por radiación con patrones de daño al ADN difíciles de reparar, además del daño oxidativo de los tejidos penetrados. La tripulación se encuentra inmersa en RCG omnipresente, radiación indirecta por fragmentos producidos por

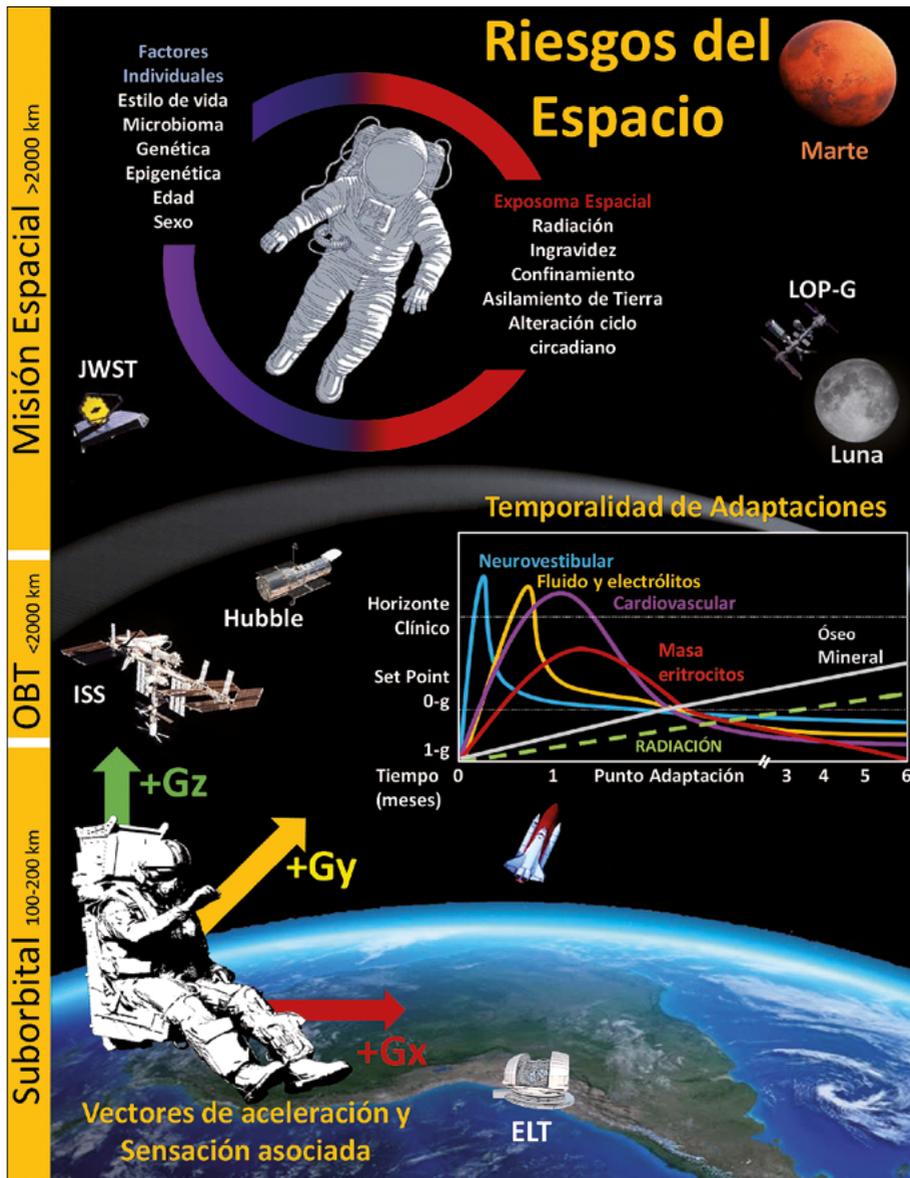


Figura 2. Riesgos en la salud en el espacio. Influyen factores individuales y el exposoma espacial. En los viajes espaciales hay 3 tipos según la altura desde el nivel del mar. Los vuelos suborbitales, los de órbita baja terrestre (OBT) y los de tipo misión espacial. En los viajes suborbitales se ve experimentado los efectos de la gravedad y microgravedad en donde según el vector de aceleración ($g = \text{gravedad}$) en los 3 ejes (x,y,z) será la sensación asociada; +Gx: sensación de empuje hacia atrás en asiento; +Gy: sensación de empuje hacia la izquierda y +Gz: sensación de empuje hacia abajo en asiento (3). Los diferentes sistemas afectados experimentan diferentes cambios adaptativos que siguen un curso temporal (20). La línea sombreada blanca determina el límite de OBT, hasta donde se encuentra protegido el navegante por el campo magnético terrestre. ELT. Extremely Large Telescope; ISS: Estación espacial internacional; Hubble. Telescopio Espacial Hubble; JWST. James Webb Space Telescope, en el punto de Lagrange 2; LOP-G. Plataforma Orbital Lunar Gateway, orbitando Luna, programa Artemis.

interacciones con el blindaje de la nave y tejido humano. En OBT, las exposiciones son atenuadas por la protección del campo magnético terrestre. Las dosis absorbidas por tripulación de la ISS de 6 a 12 meses son entre 30 a 120 mGy. Más lejos de OBT, no existe la protección de la Tierra, así 1 año en la superficie lunar se expone a 100 - 120 mGy; y en la misión a Marte de 3 años, entre 300 - 450 mGy^{17,18}. Otra fuente de radiación son las PES, eventos bruscos difíciles de predecir, conformado 96% por protones, pudiendo penetrar los escudos de la ISS resultando en una dosis de cuerpo total sobre 2 Gy, con 500 mGy/h^{2,19}.

Los efectos biológicos de la radiación iónica pueden causar efectos agudos y/o crónicos; y según su relación dosis-efecto en: determinístico (dosis dependiente de naturaleza somática); y estocásticos (dosis independiente, efecto probabilístico, subletal de aparición tardía con efectos somáticos o hereditarios)^{16,20,21}.

La exposición aguda por sobre 0,5 Gy, como con las PES pueden generar el síndrome por radiación aguda, caracterizado principalmente por afección en: la piel, produciendo eritema, flictenas y necrosis; hematológico presentando leucopenia, trombocitopenia, hemorragia y anemia; gastrointestinal con náuseas, vómitos y además alteraciones hepáticas; entre otros sistemas afectados. El cuadro puede iniciar a las pocas horas a días post exposición¹⁹.

En forma crónica hay aumento del riesgo cardiovascular por la exposición a la radiación; para la misión a Marte, pudiera aumentar 40% la mortalidad por eventos cardiovasculares. En la fisiopatología convergen la inflamación crónica, estrés oxidativo y disfunción endotelial. Contra-medidas dirigidas a estas vías se han investigado²².

La radiación puede dañar de forma aguda y tardía al sistema nervioso central (SNC). En forma aguda hay alteración neurocognitiva, alteraciones motoras, cambios conductuales, lo que arriesga además el éxito de la misión. Los riesgos tardíos se han asociado a envejecimiento acelerado y demencia tipo Alzheimer. Sucede alteraciones estructurales y funcionales en las neuronas. A la fecha no se han reportado déficit a largo plazo en astronautas de la ISS¹³.

La carcinogénesis por radiación se considera categoría de alto riesgo. Los principales cánceres son de origen epitelial como pulmón, mama, gástrico, colon y vejiga, además de leucemias.

Cerca del 80% de astronautas han presentado fotopsias, interesantemente se ha planteado a la radiación espacial como causante por medio de 2 mecanismos fisiopatológicos, fotopsias color azul por efecto Cherenkov, y fotopsias no azules con la activación retinal directa por la radiación y/o radicales^{23,24}.

No existe epidemiología acerca de la patología y resulta compleja la experimentación en la Tierra, existen laboratorios dedicados en la radiobiología de diferentes iones¹³.

Pese a lo anterior las investigaciones de contramedidas se encuentran atrasadas, ya que actualmente la prioridad de la investigación del HRP está centrada en los riesgos agudos dentro de la misión¹³. El monitoreo de la actividad solar es fundamental para las contramedidas, la planificación de las misiones espaciales en momentos en que la actividad solar es mínima, uso de blindaje de baja masa atómica como el agua, con el fin de reducir los riesgos de la radiación²⁵.

Síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales (SANS)

Se describió por primera vez hace 17 años, afecta principalmente a los globos oculares (GO) y la visión con clínica similar al síndrome de hipertensión intracraneal idiopático, motivo por el que se denominó inicialmente "Riesgo de Deterioro de la Visión por Presión Intracraneal" (VIIP), sin embargo tras el mayor conocimiento de la patología, el 2017 se modificó su designación a SANS, considerándose una patología exclusivamente de navegaciones espaciales, caracterizado por edema de papila, aplanamiento posterior del GO cercano al nervio óptico, formando pliegues coriorretinianos, daño del epitelio pigmentado de la retina y errores de refracción. Dentro de la fisiopatología se piensa que el cambio en la distribución de fluidos, desde los pies hacia cefálico, pudiera generar congestión venosa cerebral, obstaculizando la salida de líquido cefalorraquídeo. Otra hipótesis son alteraciones del folato dependiente del metabolismo uno-carbono, con cambios en última instancia en la presión intracraneal, o de la respuesta ocular a los cambios de fluidos^{3,26}. Puede estar asociado al tiempo de viaje, ya que la mayoría ocurre en viajes de larga duración, de más de 30 días. A los tripulantes del ISS se les realiza rutinariamente evaluaciones de

agudeza visual, ecografía ocular, etc. de la misma manera que debería ser en misiones a la Luna y Marte. En 6 meses, el 69% de los astronautas de la ISS experimentó SANS, con una prevalencia del 15% a 20% en navegaciones de larga duración²⁷. Luego del viaje, suele revertir el cuadro, aunque puede persistir por más de 10 años, aunque se desconoce su impacto real en misiones largas como Marte. Los cambios de refracción son frecuentes, por los que se equipan a los tripulantes de varios pares de lentes de contacto de potencias variables.

El SANS es un gran riesgo para la misión a Marte u otras de larga distancia, existiendo riesgo de discapacidad visual permanente, por lo que para la NASA lo clasifica como categoría de alto riesgo y está activamente investigado en el mayor conocimiento y desarrollo de contramedidas^{2,13}.

Salud conductual y rendimiento

La combinación del aislamiento, confinamiento, ingravidez, elevados niveles de CO₂, alteraciones del sueño por alteraciones ciclo día/noche, los posibles eventos estresantes y los cambios del SNC por radiación, son motivo de preocupación categoría de alto riesgo por su capacidad de desarrollar trastornos psiquiátricos en la tripulación, con el consecuente riesgo del fracaso de la misión.

En general, los astronautas informan experiencias positivas al desempeñar misiones espaciales, aunque se plantea un desafío en la navegación a larga distancia. Si bien hasta ahora algunas misiones espaciales han informado sólo de tripulantes “irritables” o sintomatología depresiva, estos se han enmarcado en ambientes favorecidos por la cercanía a la Tierra, que ha facilitado comunicaciones en tiempo real, servicios de apoyo psicológico por teleconsulta y los niveles relativamente bajos de exposición a radiación. En base a las bitácoras de los astronautas se han evaluado posibles patrones temporales en el comportamiento²⁸.

En viajes de larga duración se han documentado cambios estructurales en el SNC, como desplazamiento ligero del cerebro, cambios en el volumen del líquido cefalorraquídeo y alteraciones de la sustancia blanca²⁹⁻³¹.

La NASA ha elaborado simulaciones de entornos aislados para la investigación del compor-

tamiento en grupo de personas, como el análogo de investigación humana “HERA”, entre otros proyectos. El comportamiento individual puede verse influenciado por la conformación de los integrantes de la tripulación^{3,32}. En Chile, el desierto de Atacama pudiera ofrecer las condiciones para eventuales escenarios simulados del ambiente de Marte (Figura 1), lugar que ya ha sido utilizado como campo de prueba en otros aspectos para misiones a Marte como el proyecto “SAFER”, entre otros^{33,34}.

Actividad física y nutrición

El éxito de cualquier misión dependerá de la presencia indispensable de una nutrición adecuada, siendo una contramedida para diferentes riesgos fisiológicos en la navegación espacial¹³.

El escorbuto pudo hacer fracasar la misión de Cristóbal Colón en llegar a la “Indias”, similarmente la carencia de nutrientes vitales puede significar el fracaso de las misiones espaciales. Se han realizado extensas evaluaciones nutricionales, de vitaminas, minerales, evaluación de la masa corporal en tripulantes de misiones antes y después de misiones espaciales para diseñar contramedidas.

La ingravidez deteriora el sistema musculoesquelético, hay pérdida de masa muscular y ósea^{2,13}. La pérdida ósea, es probablemente por aumento de la resorción ósea con mantención en la formación ósea, aumento de la excreción urinaria de calcio con el consiguiente mayor riesgo de litiasis cálcica, dolor vertebral y fracturas^{35,36}.

Como contramedidas se ha considerado el uso de bifosfonatos y la dieta, sin embargo, la principal contramedida ha sido el ejercicio de resistencia intensa que disminuye la pérdida ósea por ingravidez. Se han diseñado dispositivos que intentan imitar un ambiente de 1 gravedad, siendo la principal limitante el tamaño, la logística y los costos de instaurar estos dispositivos en las misiones. Al comparar los dispositivos de ejercicio resistivo provisional “iRED” en la ISS vs su versión mejorada el dispositivo de ejercicio resistivo avanzado “ARED” ambos demostraron la importancia de una adecuada nutrición³⁷⁻⁴⁰, en especial del estado de la vitamina D en la mantención de la masa corporal. Por otra parte la alta ingesta de sodio y proteínas pudieran ser

contraproducentes, favoreciendo la pérdida ósea y formación de litiasis renal^{13,41,42}.

Enfermedad descompresiva

Es causada por la salida de nitrógeno gaseoso desde los tejidos y fluidos del organismo a consecuencia de una disminución de la presión del entorno. La clínica se caracteriza por síntomas neuromusculares, dolor de articulaciones, confusión, alteración de la marcha hasta inconsciencia, similar a la enfermedad por descompresión del buzo⁴³. Previo a caminatas espaciales, se aporta oxígeno al 100%, reduciendo el contenido de nitrógeno total del cuerpo, junto con protocolos de ejercicios de ventilación previos para disminuir el riesgo⁴⁴.

Otros sistemas involucrados

El medio espacial afecta a la totalidad de los sistemas del cuerpo humano. El sistema inmune experimenta aumento de polimorfonucleares, linfopenia con aumento de linfocitos B, hay "anemia espacial" por disminución de la hematopoyesis, riesgo de reactivación de virus, además de alteraciones del microbioma^{3,45}. A su vez la microgravedad y el confinamiento propicia mayor riesgo de expansión de aerosoles acelerando el contagio de infecciones⁴⁶. La pandemia por SARS-CoV-2 del año 2019 planteó más tangible los riesgos de infecciones en el espacio y ha involucrado desarrollos de nuevos protocolos y contramedidas en los viajes espaciales⁴⁷⁻⁵⁰. El sistema respiratorio experimenta cambios tanto en los volúmenes pulmonares estáticos como los dinámicos, hay cambio en la posición del diafragma y órganos abdominales³, y aunque el ratio ventilación perfusión es uniforme, no se experimenta mayor eficiencia en el transporte de gases; por otro lado existe el riesgo de reinhalarse el CO₂ exhalado, dado que el gas exhalado en la ingravidez queda circulando alrededor de la persona, para ello se ha diseñado circuitos de ventilación absorbedores y removedores de CO₂³. En el sistema urogenital, uno de los pocos casos reportados de evacuación y retorno de un tripulante a la Tierra ha sido por un episodio de cólico renal complicado; en los primeros días existe el riesgo de retención urinaria y necesidad de cateterismo urinario, aunque en general es transitorio^{3,41,51}.

Retorno a superficie

Existen riesgos como despresurización, trauma, quemaduras, además de los cambios inherentes a la post navegación espacial, como el ortostatismo, debilidad muscular, alteración neurossensorial, dificultad en la marcha. Estos mismos asuntos deberán ser considerados en el arribo de la superficie a Marte cuya gravedad es cercana a 1/3 de la terrestre.

Emergencias espaciales

Se ha estimado el riesgo de emergencias médicas en 0,06 eventos por persona año de navegación, así para la misión a Marte se espera al menos 1 emergencia para una misión de 6 tripulantes^{13,52}. Entre las limitaciones para responder a emergencias están la cantidad de equipamiento disponible, la posibilidad de contar con fármacos para diferentes situaciones y el deterioro de estos por la radiación, la dificultad de reconstituir fármacos al no disolver fácilmente por ausencia de gravedad, capacidad limitada de laboratorio e imágenes. Como contramedidas se han planificado kit de fármacos a llevar y uso de impresión de fármacos⁵³, además de ecografía multipropósito y de telemedicina, aunque esta última puede verse afectada por el retardo de comunicaciones a Marte de hasta 56 minutos. Un desafío grande es realizar intervenciones quirúrgicas y ofrecer anestesia para ella. Resulta de vital importancia contar en la tripulación de un médico capacitado para emergencias, el que pueda apoyarse en un equipo con entrenamiento ante emergencias y con la dirección de comunicaciones terrestres. Otro desafío grande es realizar reanimación cardiopulmonar, para ello se ha ensayado con modelo animal en ambientes de microgravedad protocolos de reanimación. Más complejo aún resulta diseñar intervenciones para cuidados post reanimación. Dispositivos médicos pudieran ser de ayuda en este objetivo⁵⁴.

Conclusión

En el futuro las misiones espaciales serán más frecuentes. Es necesario integrar diferentes disciplinas de la ciencia, con el fin de dar respuesta a los diferentes desafíos que involucran la

seguridad y salud de los viajeros espaciales. Los viajes tripulados y experimentos realizados en misiones espaciales han aportado datos valiosos, en el funcionamiento e interacción de la fisiología humana frente a situaciones de microgravedad, permitiendo el desarrollo de nuevas áreas de investigación en medicina, y de otras áreas relacionadas a la medicina, suplementos alimenticios, dispositivos, técnicas laboratorio e imagen, entre otras aplicaciones en la Tierra. Estas investigaciones podrán ofrecer nuevos avances en salud en la vida terrestre porque el universo es grande, pero más la vida.

Agradecimientos: A los docentes del Diplomado Astronomía General, de la Universidad Andrés Bello por su dedicación y entrega con sus alumnos.

Referencias

1. Ministerio del Medio Ambiente. Chilean skies: From Earth to the Universe. Disponible en: https://mma.gob.cl/wpcontent/uploads/2018/06/Cielos_2018_Chilean_Skies.pdf [Consultado el 21 de noviembre de 2022].
2. Hodkinson PD, Anderton RA, Posselt BN, Fong KJ. An overview of space medicine. *Br J Anaesth*. 2017 Dec 1; 119(suppl_1): i143-53.
3. Stepanek J, Blue RS, Parazynski S. Space Medicine in the Era of Civilian Spaceflight. Reply. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20; 380(25): e50.
4. Cowings PS, Toscano WB, DeRoshia C, Miller NE. Promethazine as a motion sickness treatment: impact on human performance and mood states. *Aviat Space Environ Med*. 2000 Oct; 71(10): 1013-22.
5. National Aeronautics and Space Adm Nasa. The Effects of Promethazine on Human Performance, Mood States, and Motion Sickness Tolerance. Independently Published; 2018. 26 p.
6. Souvestre PA, Landrock CK, Blaber AP. Reducing incapacitating symptoms during space flight: is postural deficiency syndrome an applicable model? *Hippokratia*. 2008 Aug; 12 Suppl 1: 41-8.
7. Díaz-Artilles A, Priesol AJ, Clark TK, Sherwood DP, Oman CM, Young LR, et al. The Impact of Oral Promethazine on Human Whole-Body Motion Perceptual Thresholds. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2017 Aug; 18(4): 581-90.
8. Karemaker JM, Stok WJ, Latham RD. Body position and volume status as determinants of cardiovascular responses to transition into microgravity in parabolic flight. *Physiologist*. 1993; 36(1 Suppl): S56-7.
9. Grimm D. Microgravity and Space Medicine. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. p. 6697. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22136697>
10. Nicogossian AE, Williams RS, Huntoon CL, Doarn CR, Polk JD, Schneider VS. *Space Physiology and Medicine: From Evidence to Practice*. Springer; 2016. 509 p.
11. Cinelli I. Space Medicine Requirements open to Innovation in Biomedical Engineering. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2018 Jul; 2018: 973-6.
12. Romero E, Francisco D. The NASA human system risk mitigation process for space exploration. Vol. 175, *Acta Astronautica*. 2020. p. 606–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actaastro.2020.04.046> [Consultado el 21 de noviembre de 2022].
13. Patel ZS, Brunstetter TJ, Tarver WJ, Whitmire AM, Zwart SR, Smith SM, et al. Red risks for a journey to the red planet: The highest priority human health risks for a mission to Mars. Vol. 6, *npj Microgravity*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41526-020-00124-6>
14. NASA. Human Research Road Map. Disponible en: <https://humanresearchroadmap.nasa.gov>. [Consultado el 21 de noviembre de 2022].
15. Chancellor JC, Scott GBI, Sutton JP. Space Radiation: The Number One Risk to Astronaut Health beyond Low Earth Orbit. *Life*. 2014 Sep 11; 4(3): 491-510.
16. Chancellor JC, Blue RS, Cengel KA, Auñón-Chancellor SM, Rubins KH, Katzgraber HG, et al. Limitations in predicting the space radiation health risk for exploration astronauts. *NPJ Microgravity*. 2018 Apr 3; 4:8.
17. Tripathi RK, Nealy JE. Mars Radiation Risk Assessment and Shielding Design for Long-Term Exposure to Ionizing Space Radiation. 2008 IEEE Aerospace Conference. 2008. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1109/aero.2008.4526513>
18. Squire T, Buchanan G, Elsahle H. Mission to Mars: Radiation Safety or Radiation Disaster? Space Transit and Mars Radiation Exposure Risks—The Shielding Effect of a Graphene Space Suit and a Storm Shelter During Space Travel. Vol. 103, *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2019. p. E44. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(19\)30509-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(19)30509-7)
19. Mao XW, Pecaut MJ, Gridley DS. Acute Risks of Space Radiation. *Encyclopedia of Bioastronautics*. 2019. p. 1–11. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-10152-1_27-1
20. Mian A, Aamir Mian M. Space Medicine: Inspiring a new generation of physicians. *Postgrad Med J*. 2022 Jul 20; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/pmj-2022-141875>

21. Maalouf M, Durante M, Foray N. Biological effects of space radiation on human cells: history, advances and outcomes. *J Radiat Res.* 2011; 52(2): 126-46.
22. Hughson RL, Helm A, Durante M. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Mar; 15(3): 167-80.
23. Sannita WG, Narici L, Picozza P. Positive visual phenomena in space: A scientific case and a safety issue in space travel. Vol. 46, *Vision Research.* 2006. p. 2159-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2005.12.002>
24. Chuard D, Anthonipillai V, Dendale R, Nauraye C, Khan E, Mabit C, et al. Mechanisms of phosphene generation in ocular proton therapy as related to space radiation exposure. *Life Sci Space Res.* 2016 Aug; 10: 23-8.
25. Schoenfeld MP, Ansari RR, Nakao A, Wink D. A hypothesis on biological protection from space radiation through the use of new therapeutic gases as medical counter measures. *Med Gas Res.* 2012 Apr 4; 2: 8.
26. Zwart S, Gibson C, Mader T, Ericson K, Ploutz-Snyder R, Smith S. Vision Changes after Spaceflight Are Related to Alterations in Folate- and Vitamin B-12-Dependent One-Carbon Metabolism. *SciVee.* 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4016/38821.01>
27. Lee AG, Mader TH, Robert Gibson C, 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. Vol. 6, *npj Microgravity.* 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41526-020-0097-9>
28. Stuster JW. Behavioral Challenges of Space Exploration. *Encyclopedia of Bioastronautics.* 2017. p. 1-9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-10152-1_34-1
29. Lee JK, Koppelmans V, Riascos RF, Hasan KM, Pasternak O, Mulavara AP, et al. Spaceflight-Associated Brain White Matter Microstructural Changes and Intracranial Fluid Redistribution. *JAMA Neurol.* 2019 Apr 1; 76(4): 412-9.
30. Koppelmans V, Pasternak O, Bloomberg JJ, De Dios YE, Wood SJ, Riascos R, et al. Intracranial Fluid Redistribution But No White Matter Microstructural Changes During a Spaceflight Analog. Vol. 7, *Scientific Reports.* 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-03311-w>
31. Mader TH, Robert Gibson C, Lee AG. Brain Upward Shift and Spaceflight-Associated Neuro-Ocular Syndrome. Vol. 137, *JAMA Ophthalmology.* 2019. p. 586. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.0217>
32. Larson L, Wojcik H, Gokhman I, DeChurch L, Bell S, Contractor N. Team performance in space crews: Houston, we have a teamwork problem. Vol. 161, *Acta Astronautica.* 2019. p. 108-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actaastro.2019.04.052>
33. Azua-Bustos A, González-Silva C, Fairén AG. The Atacama Desert in Northern Chile as an Analog Model of Mars. Vol. 8, *Frontiers in Astronomy and Space Sciences.* 2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fspas.2021.810426>
34. S. Gunes-Lasnet, SAFER: The promising results of the Mars mission simulation in Atacama, Chile. ESA. Disponible en: http://robotics.estec.esa.int/i-SAIRAS/isairas2014/Data/Session%205a/ISAIRAS_FinalPaper_0095.pdf. [Consultado el 21 de noviembre de 2022].
35. Lang T, LeBlanc A, Evans H, Lu Y, Genant H, Yu A. Cortical and Trabecular Bone Mineral Loss From the Spine and Hip in Long-Duration Spaceflight. Vol. 19, *Journal of Bone and Mineral Research.* 2004. p. 1006-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.040307>
36. Smith SM, Zwart SR, Heer M, Hudson EK, Shackelford L, Morgan JLL. Men and Women in Space: Bone Loss and Kidney Stone Risk After Long-Duration Spaceflight. Vol. 29, *Journal of Bone and Mineral Research.* 2014. p. 1639-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2185>
37. Moore C, Svetlik R, Williams A. Designing for reliability and robustness in international space station exercise countermeasures systems. 2017 IEEE Aerospace Conference. 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1109/aero.2017.7943563>
38. Effectiveness of Exercise Countermeasures for Protecting Muscle on the International Space Station (ISS). Vol. 81, *Aviation, Space, and Environmental Medicine.* 2010. p. 1050-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3357/asm.2772.2010>
39. Mangieri M. Advanced Resistive Exercise Device (ARED) Flight Instrumentation Software (FSW): A Unique Approach to Exercise in Long Duration Habitats. *Space 2005.* 2005. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2514/6.2005-6628>
40. Smith SM, Heer MA, Shackelford LC, Sibonga JD, Ploutz-Snyder L, Zwart SR. Benefits for bone from resistance exercise and nutrition in long-duration spaceflight: Evidence from biochemistry and densitometry. Vol. 27, *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012. p. 1896-906. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1647>
41. Liakopoulos V, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Dombros N. The kidney in space. *Int Urol Nephrol.* 2012 Dec; 44(6): 1893-901.
42. Yi B, Titze J, Rykova M, Feuerecker M, Vassilieva G, Nichiporuk I, et al. Effects of dietary salt levels on mo-

- nocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Transl Res.* 2015 Jul; 166(1): 103-10.
43. Mitchell SJ, Bennett MH, Moon RE. Decompression Sickness and Arterial Gas Embolism. *N Engl J Med.* 2022 Mar 31; 386(13): 1254-64.
 44. Brady TK. In-suit light exercise (ISLE) prebreathe protocol peer review assessment. 2011. Disponible en: <https://ntrs.nasa.gov/citations/20110007150>. [Consultado el 21 de noviembre de 2022].
 45. Kuehnast T, Abbott C, Pausan MR, Pearce DA, Moissl-Eichinger C, Mahnert A. The crewed journey to Mars and its implications for the human microbiome. *Microbiome.* 2022 Feb 7; 10(1): 26.
 46. Yaqub F. Space travel: medicine in extremes. *Lancet Respir Med.* 2015 Jan; 3(1): 20-1.
 47. Javad Mortazavi SM, Mortazavi SA, Sihver L. Risk of severe COVID-19 infection in International Space Station astronauts despite routine pre-mission measures. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Sep; 9(9): 3527.
 48. Crucian BE, Makedonas G, Mehta SK, Haddon R, Scheuring RA. Reply to "Risk of severe COVID-19 infection in International Space Station astronauts despite routine pre-mission measures." *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Sep; 9(9): 3527-8.
 49. Makedonas G, Mehta SK, Scheuring RA, Haddon R, Crucian BE. SARS-CoV-2 Pandemic Impacts on NASA Ground Operations to Protect ISS Astronauts. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Nov; 8(10): 3247-50.
 50. Cruzen C, Montgomery J. ISS Payload Operations Training Throughout the COVID-19 Pandemic: Impacts, Opportunities and Solutions. *Space Operations.* 2022. p. 473-91. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-94628-9_21
 51. Whitson PA, Pietrzyk RA, Morukov BV, Sams CF. The risk of renal stone formation during and after long duration space flight. *Nephron.* 2001 Nov; 89(3):264-70.
 52. Houtchens BA. Medical-care systems for long-duration space missions. *Clin Chem.* 1993 Jan;39(1): 13-21.
 53. Tsagkaris C, Camera A, Mota AS, Lydakaki M. 3D Printing for medicinal chemistry in space: Crafting our way to Mars. *Proceedings of 5th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry.* 2019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ecmc2019-06355>
 54. Fong K. Moon landing: space medicine and the legacy of Project Apollo. *Lancet.* 2019 Jul 20; 394(10194): 205-7.