

INFORME DE EVIDENCIA:

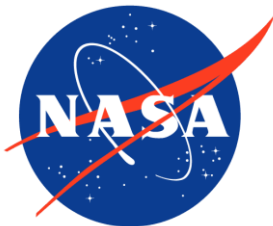


MEDICINA AERO ESPACIAL: LOS DESAFÍOS MÉDICOS QUE SE ESPERAN EN UNA MISIÓN HUMANA EN MARTE.

Programa de investigación humana
Elemento de habitabilidad y factores humanos espaciales (SHFH)

Aprobado para su lanzamiento público: 6
de agosto de 2021

National Aeronautics and Space Administration
Lyndon B. Johnson Space Center
Houston, Texas



AUTORES:

Jhan Sebastián Saavedra-Torres MD Universidad del Cauca

Luisa Fernanda Zúñiga Cerón MD Universidad del Cauca

María Virginia Pinzón Fernández. Ph.D. Universidad del Cauca

Jheymmy Lorena Garcés Gómez MD Universidad Libre

Carolina Salguero Bermúdez Ph.D. Universidad de Harvard

AUTORES CONTRIBUYENTES ANTERIORES:

John T. James, Ph.D. NASA, Johnson Space Center

Noreen Kahn-Mayberry NASA, Johnson Space Center

Robert R. Scully, Ph.D. Wyle

Valerie E. Meyers, Ph.D. NASA, Johnson Space Center

METODOLOGÍA:

Se desarrolló una revisión bibliográfica de la evidencia acerca del panorama de la proteómica en el estudio del sistema inmune para combatir infecciones, en un margen de tiempo entre el año 1990 al 2020 permitiendo un total de 70 documentos seleccionados con un alto rigor metodológico; La búsqueda se limitó a la revisión de artículos publicados en el idioma inglés y español; y se desarrolló utilizando los términos MeSH. Se seleccionaron únicamente estudios tipo: estudios de cohorte, estudios de biología experimental, reporte de casos, estudios de intervención, artículos originales y artículos de revisión documental que demostraran rigor sistemático y que se enfocaran en los aspectos clínicos, bioquímicos, biológicos, patológicos y experimentales acerca de los riesgos de medicina Aero espacial y que define la NASA.

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ANÁLISIS DOCUMENTAL:

Grupo de Investigación en Salud de la Universidad del Cauca- Popayán, con apoyo y dirección de la Universidad de Houston, Texas (U.S.A), con el apoyo de profesorado del Programa de Investigación Humana de la NASA.

RESULTADOS:

Los obstáculos más relevantes para una misión humana de larga duración incluyen cinco peligros conocidos: radiación, aislamiento y confinamiento, distancia de la Tierra, campos de gravedad alterados y entornos hostiles, y lugares cerrados.

National Aeronautics and Space Administration Johnson Space Center

<http://www.nasa.gov/centers/johnson>

www.nasa.gov

NP-2021-08-006-JSC

RIESGOS MÉDICOS Y SUS POTENCIALES DERIVADOS:

Cuando hablamos de investigación con fines médicos en el espacio, nos dirigimos a los efectos que se simulan en la aviación (1), donde la física en las masas son las variables para el cuerpo humano, con altas aceleraciones, velocidades y bajas fuerzas de gravedad en la órbita baja cuando los astronautas llegan a su destino; los estados que se experimentan cuando el cuerpo se expone a micro gravedad son variables (2,3).

La cuando se abordan a sujetos de experimentación médica, en este caso los astronautas, que se resguardan en la Estación Espacial Internacional (ISS), que está en una órbita baja alrededor de la tierra, se logran obtener datos no similares a los de la estancia de un paciente en la Tierra (2,3).

Hablar de los riesgos médicos y sus potenciales derivados, en la exposición a estados de gran altitud durante el vuelo(1), y el desplazamiento a grandes velocidades a bordo de una aeronave son los ítems de factores de exposición que condicionan el cambio del comportamiento de la fisiología humana y animal; como ejemplo tenemos a los astronautas, pilotos de combate de fuerzas aéreas, o pilotos comerciales involucrados en viajes intercontinentales, son los que se exponen a los cambios que se sufren en el área de medicina aeroespacial (2,3). Creando la necesidad de investigar y de tener personal de salud capacitado en el área.

Es claro que en el mundo médico se tiene la necesidad de que se conozca más acerca de los riesgos de la medicina espacial, y que se sabe poco acerca del laboratorio más interdisciplinar de las áreas médicas y biológicas como lo es la Estación Espacial Internacional (en inglés International Space Station (ISS)) (1); lo que hay que tener claro antes de abordar los datos fisiológicos que arrojan las agencias espaciales es que la medicina del espacio tiene altos desafíos de evaluación y control (1,4–6); es notable decir que es un proyecto en conjunto de cinco agencias del espacio: la NASA que sus siglas son La Administración Nacional de la Aeronáutica y del Espacio (Estados Unidos), la Agencia Espacial Federal Rusa (Rusia), la Agencia Japonesa de Exploración Espacial (Japón), la Agencia Espacial Canadiense (Canadá) y la Agencia Espacial Europea (ESA) las encargadas de darle al mundo los datos de los problemas y patologías que pueden enfrentar los astronautas que son seleccionados al estar en el espacio (2,3).

Las actividades que se realizan dentro de la estación espacial, muchos no somos conocedores de los datos, la medicina general la desconoce, la razón es que está área médica es muy limitada y muy especializada para aquellos que se logren vincular al postgrado en medicina aero espacial (1,4,6). Es claro que la distribución porcentual del número estimado de médicos especialistas en Colombia del año 2015,

Registran datos, que refieren que solo 0,1% de los especialistas médicos del país son vinculados y tienen las competencias en esta área tan limitada; mientras que en el área de Medicina Interna se cubre con un 14,%, lo que para ambas especialidades en el país aún está con baja oferta y gran demanda para medicina interna, pero para medicina aero espacial es muy poca la demanda; se sabe que en América y Canadá, con Rusia son los que más designan capital para estudiar el espacio exterior con médicos (2,3).

Los pacientes de la medicina del espacio, son personas que están calificadas como los exploradores del espacio; ser astronauta, es reconocer que es una de las carreras que más riesgos involucra; además se debe tener algunas veces previos conocimientos como aviador de combate profesional, debe aceptar los desafíos más allá de los de una carrera ordinaria de la vida cotidiana (2,3,7-9).

El riesgo más claro de un astronauta es la muerte, no siempre está dada por los efectos secundarios post vuelo o reintegro a la gravedad del planeta, si no a la posibilidad de desintegración que puede vivir una persona que se ubica en un medio de transporte que sus primeros minutos y segundos que se usan para romper las barreras gaseosas y las fuerzas de gravedad que se exponen al estar en un cohete, son muy altas. Es fácil resaltar la historia a nivel del transbordador espacial Columbia número 1, que al ingresar a la atmósfera terrestre en febrero de 2003, sufrió una catástrofe aérea, tan claramente demostrada que los viajes espaciales tienen riesgos únicos, como fallecer en segundos (2,3,9).

Las informaciones biomédicas recopiladas por la Administración Nacional de Aeronáutica y del Espacio (NASA) y los programas espaciales soviéticos y rusos, revelaron que vivir en el espacio puede producir profundos cambios fisiológicos y clínicos, desde osteoporosis acelerada, cambios de presión y cefalea constante (2,3,7,8).

Estos cambios incluyen la pérdida de calcio y otros minerales del hueso, disminución de la masa del músculo esquelético, disminución o alteración de la absorción de nutrientes en el tracto gastrointestinal, alteración del control motor fino, que se da con cambios a nivel del sistema nervioso que aún se desconocen, infecciones, neumonías, fiebres de origen desconocido; aumento del riesgo de cálculos renales, anemia y función del sistema inmunitario deprimido, factor de riesgo para hipertensión arterial e infarto, creación de trastornos conductuales y riesgos de traumas no corregibles en el espacio (2,7).

Se sabe menos sobre los posibles efectos a largo plazo de los vuelos espaciales, que no son evidentes en los datos médicos inmediatos y posteriores al vuelo recopilado hasta el día de hoy (2,7,8).

Los médicos de la NASA comenzaron a contemplar un estudio longitudinal a fines de la década de 1970; en 1980, convocaron a un panel de eminentes epidemiólogos para ayudar a diseñar un protocolo para examinar retrospectivamente datos fisiológicos básicos del número relativamente pequeño de astronautas que habían volado en el espacio para entonces comparar esos datos con datos similares de un grupo de empleados en tierra (2,7,10).

Teniendo datos que sorprenden a la ciencia médica (2,7,10). Muchos de los artículos de investigación y protocolos acerca de los riesgos generales de ser un astronauta dejan a la expectativa, no se conoce mucho al respecto de un tema, por la baja trayectoria poblacional que ha estado el hombre en el espacio (2,7).

LA HISTORIA DE COSMONAUTAS:

Si remontamos la historia, nos presentara a dos cosmonautas, uno de ellos es Vladimir Titov que logro estar en el espacio y sufrir sus efectos negativos y positivos, con una duración de 366 días (6); es reconocido como héroe, debido a que se convirtió en el primer astronauta en estar expuesto a la ingravidez por un año (2,7,9).

En el año 1983 Vladimir Titov, viajó a bordo de la misión Soyuz T-8. La tripulación trató, sin éxito de acoplarse a la estación espacial Salyut 7. Después de dos días regresaron a Tierra (6). En 1987 realizó su segundo vuelo espacial a bordo de la estación espacial rusa Mir. Esta fue la primera misión en durar un año. Durante esta misión Titov realizó tres caminatas espaciales, la mayoría de caminatas espaciales son para reparar o establecer experimentos fuera de la nasa, de lo contrario no es común (2,9).

El Segundo astronauta es Valeri Poliakov, el segundo explorador que permaneció fuera de la gravedad convencional en un promedio de 400 días, cada uno de los anteriores astronautas pasó más de un año en el espacio, y el astronauta estadounidense Shannon Lucid viajó en el espacio durante 188 días, teniendo repercusiones musculares marcadas, con debilidad en su regreso a gravedad (4,5). A partir de esta experiencia limitada, está claro que los riesgos para la salud de la exposición prolongada a la microgravedad y el entorno confinado de la nave espacial durante el viaje espacial puede ser reversible o irreversible, desde estrés, disminución de líneas celulares de defensa, atrofiaciones musculares entre otras. Incluso 30 días en el espacio pueden inducir cambios fisiológicos dramáticos, deterioro en ritmo circadiano y estrés moderado (4–6).

Existen efectos secundarios de efecto menor y mayor, entendiéndose los efectos mayores como aquellos que no son reversibles y menores los que son reversibles. Por tanto todo astronauta tiene como efecto al estar en el espacio con un mínimo de 72 horas, llegar sufrir de edema facial y un aumento de la altura de hasta una pulgada posterior a 2 semanas de ingravidez, generando dolor en la espalda que requiera analgésicos orales en el espacio (4–6).

Otros efectos que no son siempre reversibles, es cuando se denota que la densidad mineral ósea logra bajar a una tasa promedio de aproximadamente 1% al mes, durante la exposición a la microgravedad; teniendo factor de riesgo de osteoporosis, pero al regresar a la tierra, para algunos astronautas se logra recuperar la densidad ósea sin daños relevantes (4,5).

LISTA DE EJEMPLOS DE ALTERACIONES REPORTADAS POR EL ESPACIO EN EL CUERPO HUMANO:

Los riesgos graves para los astronautas que viven en una base que gira alrededor de la tierra, o disponer de una base lunar pueden ir acompañadas de alteraciones reportadas por estudios confiables, donde describen:

1. El corazón se vuelve un 9,4 por ciento más esférico después de una larga exposición a la microgravedad, o ingravidez, en el espacio; teniendo disminución de la fuerza de trabajo de las fibras cardíacas, lo que ocasiona una pérdida de masa muscular relativa (11–13).
2. Los médicos ya saben que los astronautas experimentan mareos cuando regresan a la Tierra. Con caídas repentinas de presión arterial, que hace que tengan episodios de síncope. Sin dejar de lado que una minoría experimentan arritmias cardíacas en el espacio (11,12).
3. El espacio puede acelerar el desarrollo de la aterosclerosis en los astronautas, ahora se desarrollan estudios de largo aliento para definir factores de riesgo espaciales (14).
4. La NASA descarta la hipótesis del año 2007, en donde los astronautas tienen factor de riesgo al regreso a la tierra de sufrir el consumo excesivo de alcohol (15).
5. El estar en misiones de vuelo, estancias en la estación espacial y viajes de exploración; demuestran que ser astronauta se tiene deficiencias del sueño y uso de ayudas para dormir, como farmacoterapia son necesarias, aumentando una descoordinación del ritmo circadiano (16).
6. Un estudio del sueño de 10 años demostró que los astronautas no duermen lo suficiente durante semanas antes y durante sus misiones espaciales (17). Tres de cada cuatro también usan medicamentos para dormir, que pueden ser peligrosos al operar la nave espacial u otro equipo (18).
7. Los astronautas al salir y entrar a la tierra, tienen altas frecuencias de sonido, el cual aumenta y tiene riesgo de pérdida de audición (19); los estudios han

demostrado que incluso una misión de transporte podría causar una pérdida auditiva temporal sustancial y una pérdida auditiva permanente más pequeña, generalmente en las frecuencias más altas involucradas en el habla auditiva. La NASA estudiará cómo prevenir la pérdida auditiva durante una misión de un año a la Estación Espacial Internacional (20).

8. El riesgo de urolitiasis aumenta; aproximadamente 1 de cada 10 personas desarrollan un cálculo renal durante su vida en la Tierra (21,22). Pero ese riesgo es mucho mayor para los astronautas en el espacio porque los huesos se desmineralizan en un ambiente sin peso (22).
9. Aunque no sabemos qué efectos tendrá el polvo de otros planetas o asteroides en nuestros astronautas; reconoce la NASA que el polvo lunar también puede rayar la córnea del ojo de un astronauta, causando una emergencia especialmente grave en el espacio. El polvo al ser extremadamente afilado puede dañar el corazón y los pulmones, con efectos que van desde la inflamación hasta un mayor riesgo de cáncer (23).
10. En la Tierra, nuestro sistema inmunológico cambia si no dormimos lo suficiente o si no nos alimentamos o si estamos bajo demasiado estrés. El sistema inmunológico de los astronautas en misiones largas parece cambiar mientras están en el espacio, convirtiendo un simple resfriado o gripe en un riesgo para la salud potencialmente grave. Creando niveles celulares bajos, pero con actividad protectora baja así tenga valores en hemogramas en parámetros limítrofes o normales (24).
11. La radiación es un factor de riesgo; los efectos de este tipo de exposición van desde la enfermedad por radiación hasta el cáncer y el daño a los órganos (25). Estos niveles de radiación también reducirán la cantidad de días permitidos detrás del blindaje de una nave espacial en un 20 por ciento. Una misión a Marte podría exponer a un astronauta a dos tercios de su límite de radiación de por vida seguro (25,26).
12. Al simular las condiciones del espacio profundo, los científicos descubrieron que la exposición a partículas de alta energía, incluso en dosis bajas, hacía que las ratas reaccionaran más lentamente y se distrajeran. Las ratas también mostraron cambios de proteínas en sus cerebros. Se puede ver que los problemas cognitivos en astronautas se basan en el estrés, falta de sueño y baja tolerancia a la microgravedad, y puede el experimento en ratones simular, los daños en el cuerpo humano, eso hay que esperar más resultados.
13. Algunos astronautas han desarrollado problemas de visión grave y permanente desde su tiempo en el espacio; cuanto más larga sea la misión, mayores serán las posibilidades de cambio; un Astronauta en el espacio durante más de un mes, acorta el globo ocular afectado, lo que hace que la persona sea más miope (27,28).

Los obstáculos más relevantes para una misión humana de larga duración incluyen cinco peligros conocidos: radiación, aislamiento y confinamiento, distancia de la Tierra, campos de gravedad alterados y entornos hostiles, y lugares cerrados (18).

INTRODUCCIÓN, RIESGOS EN LA MEDICINA AERO ESPACIAL:

Desde 2011, el Grupo de Coordinación de Exploración Espacial Internacional y la NASA, definen claramente a Marte como el próximo destino en la exploración humana de nuestro sistema solar; se han delineado muchos caminos alternativos para alcanzarlo (29–31), pero el objetivo está firmemente establecido y la investigación humana es su principal contra tiempo (32–34).

Los primeros pasos hacia esta dirección ya han comenzado a facilitarse; enviando astronautas con altos índices de investigación en sus cuerpos y cambios; entre ellos está la famosa odisea que género la NASA para replicar el experimento más innovador de astronautas gemelos (32,34).

Para hablar de las diferentes acciones que tiene el vivir en el espacio, expuesto a los efectos de la ingravidez, radiación, efectos psicológicos del vuelo espacial (10), la lejanía y las Variaciones extremas de temperatura (35); en un cuerpo humano y mente, son los retos de una fisiología que no tiene más que afrontarlos, con herramientas y avances tecnológicos que lo permitan (36,37).

Es importante dar una clara y sencilla opinión acerca del "Estudio de los Gemelos de la NASA (Administración Nacional de la Aeronáutica y del Espacio)" por Garrett-Bakelman et al. el cual revelan en su estudio, datos muy curiosos e interesantes, que pueden sustentar la oportunidad de entender la adaptabilidad del cuerpo humano al espacio exterior, claro está que su adaptación es más a los estados y factores que ofrece la micro gravedad (32,34,37). Este estudio se llevó a cabo en la estación espacial con el objetivo de entender los riesgos que se tienen si se logra llevar a cabo la misión a Marte (34).

Estudio de los Gemelos de la NASA fue un análisis multidimensional de un vuelo espacial humano de un año de duración (34,38). Es claro que para muchos, al leer el documento y ver los cambios que expresan los telómeros en el astronauta que viajó a la estación espacial y permaneció en ella, al comparar sus telómeros, el cual son extremos de los cromosomas que aseguran la replicación correcta durante la división celular, el tamaño de los telómeros disminuye con la edad, y el estrés puede reducirlos aún más; se puede decir en resumen, que existen efectos genéticos de rejuvenecimiento en comparación a la acción telomérica que existe en la tierra (34,39,40).

La lectura sorprende al ver que el síndrome de envejecimiento acelerado experimentado por los astronautas, que incluye disfunción mitocondrial, defectos inmunológicos, cambios vasculares y déficit cognitivos asociados con un mayor estrés oxidativo aeróbico y anaerobio, inflamación y resistencia a la insulina, se contradice en el estudio de la NASA de los dos gemelos, pero es difícil concluir si todos los astronautas experimentarían los mismos cambios, la biología humana es complicada y misteriosa, incluso aquí en la Tierra (34).

Es clave anotar que al regresar de una misión espacial los telómeros del astronauta tienden a ser más cortos, que lo que era antes de tomar una misión espacial (34,38), lo que podría aumentar el riesgo de un envejecimiento más rápido, permitiendo un síndrome de envejecimiento acelerado, si las condiciones lo permiten al no estar en el espacio exterior (34,39,40).

Las muestras de sangre para evaluar la expresión génica del astronauta que se queda en tierra y el que migra al espacio (caso clínico de gemelos), demuestran cambios de rango normal en la expresión de quien es astronauta y no sale al espacio; pero el sujeto que viaja y se establezca mayor a 6 meses en el espacio puede ver cambios genéticos, sin recobrar a la normalidad del 100%, de su expresión génica, teniendo cambios que le dan variabilidad; si astronauta del espacio está en condiciones de micro gravedad, radiación y estrés fisiológico (34,39,40); teniendo como base que el comportamiento genético al regresar a la tierra puede volver a ser aparentemente normal en un 91,3% de la línea base, antes del vuelo espacial, indica que hay cambios significativos en más del 7% de su genética (34).

El daño supuesto del ADN, está dado en la hipótesis de cambios fisiológicos evidenciados por estudios anteriores, que respaldan la bibliografía del estudio de los gemelos publicado en Science, donde puede darse por cambios y regulación telomérica, estrés inmune, cambios en la formación de huesos que repercute a nivel neuroendocrino y exposición a la radiación entre otros (34,41,42).

Por lo tanto, este estudio logra evidenciar que existe un alargamiento transitorio de los telómeros, si un ser humano o especie mamífera está expuesto a condiciones extremas en el espacio; asociado con el acortamiento precoz de los telómeros en el momento de regresar a la Tierra (34–36,43).

Esta investigación demostró que la mayoría de las variables biológicas medidas se mantuvieron estables, o volvieron a la línea de base, después de un vuelo espacial humano de aproximadamente un año (34,41,44). Así mismo, se reconoce que en ocasiones un gran porcentaje de los genes del astronauta que estaba en el espacio regresaron a la normalidad, meses más tarde después de que el astronauta regresó a la Tierra (34,41–45).

El estudio de los gemelos arrojó datos acerca de que el cuerpo humano puede adaptarse a una multitud de cambios inducidos por un entorno de vuelo espacial (34,44).

También hay un renovado interés en las misiones marcianas humanas en el sector espacial, como se puede ver en el ambicioso concepto de inspiración del proyecto marte o viaje a marte (en inglés “Mars” resumido el proyecto) (46). Además de este nuevo reto para la humanidad, hay un nuevo y emocionante potencial cambio en la historia a nivel del sector comercial, que se involucra con mayor entusiasmo en los vuelos espaciales humanos y surgen nuevas colaboraciones, sin dejar de lado las necesidades de investigar más acerca de las desventajas a nivel del cuerpo humano que se expone al espacio o vuelos de altas velocidades (38,46).

DESAFÍOS DE UNA MISIÓN INTERPLANETARIA PARA LOS MÉDICOS:

Los desafíos médicos que se esperan en una misión humana en Marte son diferentes a cualquier experiencia previa de vuelo espacial tripulado (1,4–6,33). El vuelo espacial tripulado ha llegado a un momento crítico; la provisión de atención médica dentro de las limitaciones de dicha misión, se en caminan en la comprensión y aceptación del riesgo(1,4,33). Acá la ética médica tiene muchas vertientes, y el sistema está basado en la forma de afrontar la vida en el espacio y atender a las indicaciones médicas, por los datos que se tienen de riesgo al montarse en un transbordador (29–31).

Una nave espacial es un vehículo limitado por la capacidad de masa, en palabras sencillas, no puede llevar todo lo que desee porque tiene unas limitaciones por el momento ante la ciencia de propulsión; y sus parámetros de volumen, potencia, telemetría y muchos otros factores son exclusivos para los viajes lejanos e interplanetarios (47–49).

Siendo el vuelo espacial tripulado uno de los requisitos de investigación a nivel del sistema médico (29–31); y para los ingenieros el diseño del vehículo; deben compartir la dependencia para minimizar los riesgos para las tripulaciones(1,49), y las tecnologías flexibles y minimizadas para tener a nuestras tripulaciones seguras (1,4,47,49). Es imperativo que el sistema médico se optimice dentro de estas limitaciones, el tamaño y la masa, sin dejar a dudas el espacio reducido que tiene un astronauta para ser atendido; garantizar que se mantenga la salud y el rendimiento de la tripulación y se minimicen los riesgos de la misión es la prioridad (47–49).

Los estudios sobre la salud de los astronautas antes, durante y después del vuelo (29–31), permiten establecer la incidencia de afecciones médicas que se presenten en las misiones espaciales cuando sea posible, destacando, las afecciones comunes y el alto riesgo que podrían enfrentar la tripulación (47–49).

El proyecto NASA “Lifetime Surveillance of Astronaut Health” (LSAH) recopila datos sobre la atención médica de los astronautas y las exposiciones en el lugar de trabajo, incluidas las que ocurren en los entornos de entrenamiento y vuelos espaciales, su objetivo es la vigilancia con monitoreo en busca de identificar la salud

ocupacional de astronautas, con los datos del estudio se toman medidas para el viaje a marte que se espera (47–49).

Varias publicaciones proporcionan una visión general de la incidencia de afecciones médicas en vuelo; los riesgos en el cuerpo humano, se pueden entender con la agrupación y asociación fisiopatológica que atribuyen los estudios (47–49). Se pueden dar a conocer con la siguiente lista: **Ver Figura No.1**

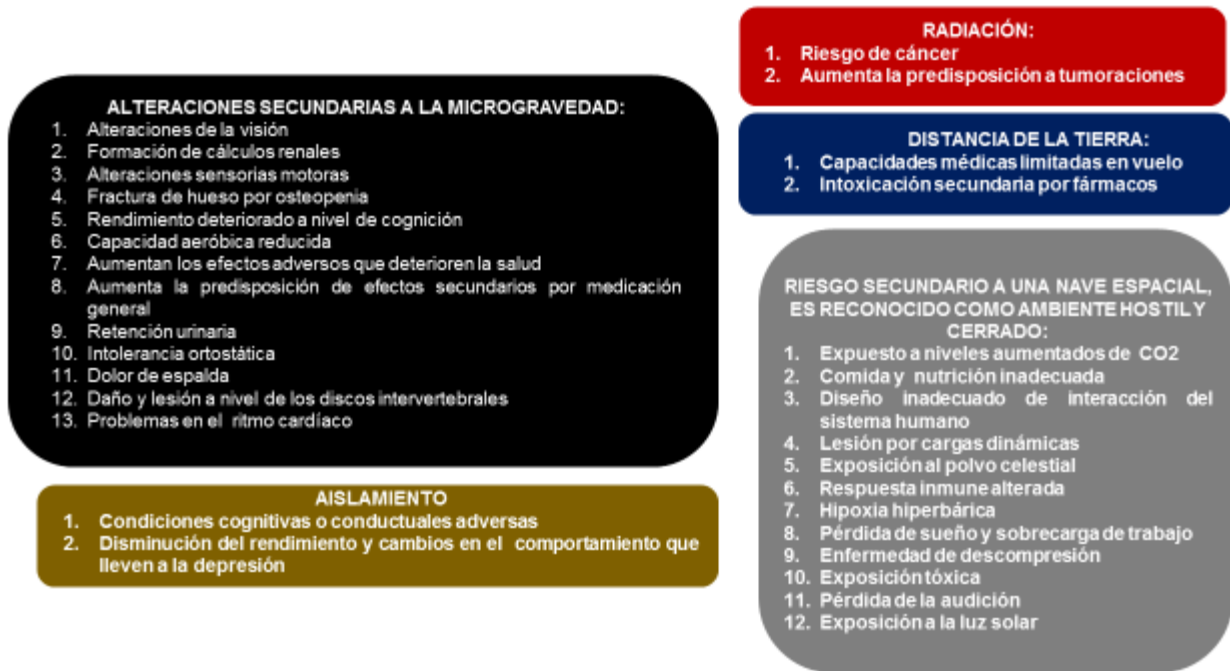


Figura No.1: Lista de riesgos para astronautas.

La lista de condiciones médicas de exploración refiere que existen entre un promedio de 100 afecciones médicas que han ocurrido o son de gran preocupación para las agencias espaciales (47–49), el cual afectan la supervivencia de la tripulación o amenazan los objetivos de la misión, reveladas en varios informes de la NASA (1,4,5).

Existe un proyecto que se denomina “Modelo Médico Integrado”, es la integración del “Programa de Investigación Humana de la NASA”, el cual a su vez tiene el objetivo de evaluar cuantitativamente los riesgos médicos para los astronautas en misiones operacionales, así como en misiones asociadas con futuras exploraciones de vuelos espaciales, sin dejar de pensar que pronto la meta es que sean comerciales los vuelos espaciales para todo público. El “Modelo Médico Integrado”, adopta un enfoque probabilístico para evaluar los resultados específicos de cien afecciones médicas dentro del espacio que la NASA ha aceptado (47–49).

El programa de investigación humana aborda los estudios y las especificaciones que deben tener los productos farmacéuticos a bordo de una nave espacial, existe un formulario completo de medicamentos que está diseñado para acomodarse a las limitaciones de tamaño y espacio que restringe la nave espacial; todo está basado en las necesidades y preferencias de medicamentos individuales de la tripulación (47–49).

El poder llevar poco en una nave; esto a su vez se hace un desafío en la provisión de dicha farmacia; las misiones de clase de exploración incluyen, el resultado negativo de un inventario degradante a lo largo del tiempo, teniendo la dificultad e incapacidad de reabastecerse antes de las fechas de vencimiento y la necesidad de pronosticar adecuadamente los mejores medicamentos candidatos, para tratar afecciones que ocurrirán en el futuro (47–49).

Se ha visto que las moléculas farmacéuticas en microgravedad no cambian su estructura y posible función si se usan al regresar de un vuelo. Pero cuando se habla de una misión inter planetaria se espera tenga una duración el fármaco sin vencimiento entre 2.5 a 3 años; e incluya exposición a un ambiente de radiación previamente inexperto, y tenga la garantía de estabilidad la formula medicamentosa, usando los estándares de la FDA (47–49).

Es evidente que solo el 16% de los 107 medicamentos en el formulario actual de la estación espacial internacional, pueden perdurar 2.5 años antes de la fecha de vencimiento, al contabilizar los tiempos de pedido y empaque típicos de las fases de lanzamiento previas a la misión (47–49).

Poco se sabe públicamente acerca de la estabilidad de la mayoría de los medicamentos más allá de las fechas de vencimiento, y si hablamos de los registros existentes acerca del uso de medicamentos, durante el vuelo espacial humano, son insuficientes para sacar conclusiones sobre una priorización adecuada de medicamentos (47–49).

Ante el obstáculo del acceso a la atención médica y las limitaciones que brinda un vehículo espacial que transporta personas capaces de enfermar y sufrir afecciones comunes como en la tierra, es necesario priorizar los medicamentos para el vuelo, y qué afecciones médicas se abordan en ellos (50,51).

En el año 2000, se convocó a un comité de expertos, para crear una visión para la medicina espacial, más allá de la órbita terrestre, para examinar los problemas que rodean la salud y la seguridad de los astronautas para misiones espaciales de larga duración, mayores a 6 meses (50,51).

Es importante resaltar que dos temas se encuentran en todo el informe final del comité: primero, que no se sabe lo suficiente sobre los riesgos para la salud humana durante las misiones de larga duración más allá de la órbita de la Tierra o sobre lo que puede mitigar efectivamente esos riesgos para permitir que los humanos viajen

y trabajen de manera segura en el entorno de espacio profundo, y en el segundo ítem, involucra que todo estudio y avance debe hacer todo lo razonable para obtener la información necesaria antes de que los humanos sean enviados a misiones de exploración espacial interplanetaria y en órbita para no tener efectos secundarios irreversibles (50,51).

COLOMBIA Y LA MEDICINA AERO ESPACIAL:

Si hablamos de lo que espera Colombia en las especialidades diagnósticas acerca de poder ofrecer atención a la comunidad, es claro que en nuestro tiempo llevando unos datos aproximados al año 2030, van a estar muy bajas para el volumen poblacional que se estima el país tendrá como crecimiento, sin dejar de lado que la especialidad de medicina aero espacial, vinculada a las especialidades de investigación y diagnóstico serán 300 veces más baja, contra la especialidad de medicina interna. Se deja anotado que el número de médicos especialistas, no logra cubrir las demandas en el país (7–9).

Teniendo claro que ante los avances que se esperan obtener, debido a la meta de enviar personas a Marte para el 2035 según la NASA tiene proyectado, se ofrecerán ofertas laborales de gran magnitud para los nuevos retos de medicina en el espacio, debido a que existirán pacientes en nuestro satélite natural la Luna (5).

Para muchos de los lectores, este capítulo de libro será una nueva visión a la medicina, pero es claro que una de tantas historias en los medios, se debe leer la de Hernando J. Ortega Jr., MD, MPH, miembro de la sociedad médica americana “American Medical Association” (AMA); el cual refiere que el mayor número de sus pacientes son militares que desean y solicitan con registros médicos la posibilidad de convertirse pilotos de la Fuerza Aérea o que desean ingresar a las fuerzas armadas y ser expuestos a jornadas de trabajo y fuerzas de gravedad no convencionales para un posible ejercicio de combate, con estados de hipoxia similares a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sin tiempos prolongados de cronicidad.

La gama de problemas médicos con los que lidiar es amplia, pero incluye mucha experticia en oftalmología, neumología, ortopedia, dermatología e incluso psiquiatría (34,52); el médico experto en medicina aero espacial debe tener las bases de la fisiología, considerando que en estados de estrés y cambios de fuerzas, el sujeto evaluado, o paciente su prioridad es estar alerta, y el sistema nervioso central con cualquier patología o deficiencia pone en riesgo la vida de un tripulante en un avión de combate. El criterio más claro de un médico que evalué a un aspirante a las fuerzas armadas en la salud, está dado en que todo aspirante debe estar desplegado para combatir en un 24/7 (52).

La condición equivalente de ingravidez que se experimenta a bordo de la estación espacial permite estudiar sistemas físicos y biológicos sin que se den muchos efectos que están presentes cuando esos mismos sistemas se estudian en laboratorios en la Tierra (52–55)

La estación espacial es un laboratorio científico en el espacio, diseñado principalmente para la realización de investigación básica en los campos de la biología y biotecnología, ciencias de la Tierra y del espacio (5,52), física y ciencia de los materiales, investigación sobre la salud humana, y para desarrollo de tecnología y posibles nuevos medicamentos que se potencialicen en los pacientes crónicos de nuestro medio médico (56,57).

Es importante evaluar la biología humana, debido a que a partir del 2013, se tiene un ponderado que reporta que 550 personas han viajado al espacio, con 18 víctimas, dando como resultado que el riesgo de mortalidad cercano es del 3.3% (2,56,57).

EXÁMENES ANUALES PARA ASTRONAUTAS:

Existen protocolos médicos dentro y fuera de la estación espacial, el cual nace del hecho de que cuando un sujeto viaja a la estación espacial es un astronauta con experiencia de ingravidez, y al regresar a la tierra independientemente de su periodo de estancia fuera de la gravedad terrestre se deben realizar perfiles anuales, sin excusa alguna, tales como (56–59):

Las siguientes que se realizan pruebas anuales de recuento sanguíneo completo: hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos, índices de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, recuento diferencial, recuento de plaquetas. Función hepática: AST, ALT, GGT, bilirrubina, ALP, LDH. Función renal: urea, creatinina, electrolitos (Na, K, Cl), ácido úrico. A nivel endocrino, son tres hormonas obligatorias, TSH, T4 libre; Glucosa en sangre en ayunas y hemoglobina A1c; Perfil cardiovascular: colesterol total en ayunas, HDL, LDL, no HDL; colesterol, triglicéridos; Calcio, magnesio, fosfato inorgánico; Antígeno prostático específico (hombres) a partir de los 50 años en los astronautas que van fuera del espacio y aquellos que jamás han viajado fuera de la tierra; y para observar posibles anemias carenciales o riesgo de padecer deficiencias de hierro, capacidad total de unión al hierro, porcentaje de saturación de transferrina, ferritina (58,59).

A nivel de medula ósea el astronauta que regresa debe ser evaluado con pruebas especializadas de tipo absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y marcadores serológicos de salud ósea, con criterio mínimo de exploración cada tres años (58,59).

Dentro de este marco ha de considerarse el examen y la Evaluación clínica de forma visual a nivel dermatológico, observando la piel con documentación fotográfica de cualquier anomalía (53–55,58).

El espacio deja muchas desventajas acerca de la capacidad visual, y el examen de salud ocular a nivel de la especialidad de Oftalmología y Optometría debe realizarse cada 12 meses, pero si hay cambios radicales se tiene como protocolo cada 8 meses, Con la prueba de agudeza visual, visión del color y músculos extraoculares, con prueba de refracción manifiesta / ciclopléjica (58,59).

Para las agencias espaciales la preocupación se basa en las estrategias de evaluar y reducir los efectos agudos, crónicos y retardados de la pérdida auditiva debido a la exposición al ruido terrestre (en tierra) y al vuelo espacial que experimentan los astronautas con ruido constante, se necesitan evaluar anualmente con cuestionario de audición y prueba de audiometría de tono puro (58,59).

En una condición equivalente de ingravidez no se da la sedimentación, la convección o la presión hidrostática, por ejemplo. La ausencia de estos y otros efectos permite estudiar sistemas físicos y biológicos en condiciones más ideales, lo que propicia que se puedan entender y caracterizar con más fidelidad muchas de sus propiedades y procesos intrínsecos ya que permite la identificación de mecanismos subyacentes que, de otra manera, se verían enmascarados por los efectos derivados de no estar en una condición equivalente de ingravidez, como es el caso en los laboratorios en la Tierra (58,59).

Uno de los sistemas, más complicados para evaluar de forma anual y según se indique clínicamente, es el sistema cardiovascular el cual tiene grandes porcentajes de efectos adversos al estar en el espacio, generando patologías hipertensivas, se hacen pruebas de detección de hipertensión con un esfigmomanómetro y electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo (57–59).

El Framingham Risk Score es un algoritmo específico de género utilizado para estimar el riesgo cardiovascular a 10 años de un individuo (60). Los astronautas pueden tener anomalías cardíacas subclínicas que podrían verse exacerbadas por las respuestas adaptativas del sistema cardiovascular a la microgravedad y la exposición a la radiación espacial (58,60).

En los protocolos de evaluación general de pacientes expuestos a vuelos de larga duración con aviones de combate y transbordadores, solo tienen la excepción de la valoración a nivel de gastroenterología, salud reproductiva y salud psicológica de ser realizados los seguimientos solo según hallazgos por médico, no es obligatorio tener seguimiento estricto (51,58,59).

ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN PRIMARIA EN LOS ASTRONAUTAS:

Para evitar que suceda una arritmia grave durante una misión de vuelo espacial, la selección de astronautas con un perfil de riesgo cardíaco bajo es la estrategia de prevención primaria; además en la historia, el caso más representativo fue la de un miembro de la tripulación del Apolo 15 experimentó un infarto de miocardio 21 meses después de la misión durante la cual se observaron arritmias significativas (61). Esto planteó preocupaciones de que los miembros de la tripulación deberían ser examinados más cuidadosamente para detectar enfermedades cardiovasculares ocultas (60,62–67).

En la historia de la aviación y capacitación los astronautas y los cosmonautas han participado en exámenes médicos rigurosos, cuando se seleccionan los sujetos para el entrenamiento y antes del lanzamiento a un vuelo espacial (29–31,34,41,57,61); y siempre son incluidos y dirigidos los exámenes en la búsqueda de enfermedades cardiovasculares (61).

Para las tripulaciones de la estación espacial internacional, cada agencia miembro tiene la obligación de certificar a sus respectivos miembros de la tripulación utilizando los requisitos y estándares médicos acordados desarrollados por el Panel de Operaciones Médicas Multilaterales (34,57,61). La junta de Medicina Espacial envía a sus candidatos con una revisión clínica en profundidad de todos los sistemas y los factores de riesgo que puede presentar cada candidato, para enviar sujetos con menor carga de posibilidad de enfermar en el espacio (34,57,61).

Se han otorgado exenciones, cuando en realidad necesitan enviar científicos e ingenieros que responden a las necesidades de las misiones; de lo contrario las agencias espaciales se cuidan mucho de que no fallezca ninguna persona en el transbordador o estancia espacial (61).

Mientras cada miembro de la tripulación está en órbita, su salud es monitoreada por su respectivo médico de tripulación a través de conferencias médicas privadas semanales y evaluaciones periódicas de salud (61). El estado de la tripulación se discute cada semana por teleconferencia con el Equipo de Operaciones de Medicina Espacial (5).

Desde los primeros años de la estación espacial internacional, las percepciones del riesgo de enfermedades cardiovasculares y las estrategias para la detección de enfermedades cardiovasculares han evolucionado (13,53,61,68). La identificación de varios casos de enfermedad coronaria latente, en el estado de post vuelo, provocó la reevaluación de las prácticas de detección de salud cardiovascular (6,61).

El parámetro bioquímico de utilidad son los puntajes elevados de calcio en la arteria coronaria; están asociados con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, incluso en hombres y mujeres asintomáticos en el espacio (6,61). Además, las puntuaciones de calcio coronario se han asociado con el grado de estenosis (41,61,63,69,70).

La puntuación de riesgo de Framingham utiliza los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad y la tomografía computarizada con haz de electrones o la angiografía coronaria con múltiples detectores para evaluar riesgos inminentes, la NASA lo acogió como su pilar (61,69,70).

El tratamiento exitoso, cuando se habla de posibles eventos cardíacos que ocurren durante el curso de una misión de exploración dependerá totalmente de la habilidad del oficial médico de la tripulación y del apoyo en tierra, si está disponible, lo que sí

es claro es que se tiene equipo de atención médica para estabilizar y modular al paciente, no para tratar en totalidad una eventualidad grave (61).

Actualmente, los equipos que están en la estación espacial internacional no tienen un médico astronauta asignado, se les asigna un oficial médico designado el cual recibe solo 30 a 40 horas de capacitación médica (61).

Es por ello que ser astronauta, es firmar la cláusula de tener alta posibilidad de sufrir una eventualidad grave que pueda llevar hasta la muerte a un tripulante en misión (61).

CONCLUSIÓN:

Los obstáculos más relevantes para una misión humana de larga duración incluyen cinco peligros conocidos: radiación, aislamiento y confinamiento, distancia de la Tierra, campos de gravedad alterados y entornos hostiles, y lugares cerrados.

CONFLICTOS DE INTERESES:

Ninguno declarado por los autores.

FINANCIACIÓN:

Ninguna declarada por los autores.

AGRADECIMIENTOS:

Los autores estamos cordialmente agradecidos por la colaboración brindada por la Universidad del Cauca y el departamento de medicina interna, Universidad de Houston (U.S.A) por su gran motivación y apoyo, en el camino del aprendizaje e investigación.

REFERENCIAS:

1. White, R. J & Averner, M Humans in space. *Nature* 409, 1115–1118 (2001).
2. Report: Katherine McMann, NASA- GOV- USA, Aerospace Medicine Clerkship; Aug. 22, 2017. Last Updated: March 6, 2018; Editor: Robert Lewis; <https://www.nasa.gov/feature/aerospace-medicine-clerkship>.
3. Minsalud – Colombia, Diego Antonio Restrepo Miranda; Aproximaciones a la estimación de la oferta y la demanda de médicos especialistas en Colombia, 2015 – 2030; Observatorio de Talento Humano en Salud, 2017. Documento de trabajo, en discusión: <https://www>.
4. Sibonga JD. Managing the Risk for Early Onset Osteoporosis in Long-Duration Astronauts Due to Spaceflight. NASA Johnson Space Center; Houston, TX, United States. Life Sciences (General); JSC-CN-21978.
5. Carrillo R. Medicina espacial. 1ª ed. México: Academia Nacional de Medicina; 2016. ISBN 978-607-443-624-2.
6. Book: Safe Passage: Astronaut Care for Exploration Missions. Institute of Medicine (US) Committee on Creating a Vision for Space Medicine During Travel Beyond Earth Orbit; Ball JR, Evans CH Jr., editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 200.
7. Ministerio de Salud y Protección Social. (2016). Política de Atención Integral en Salud. Un sistema de salud al servicio de la gente. Bogotá D.C., Colombia.
8. Ministerio de Salud y Protección Social, Profamilia. (2016). Encuesta Nacional de Demografía y Salud - ENDS 2015. Bogotá D.C., Colombia.
9. Ministerio de Salud y Protección Social. (2016). Número estimado de talento humano en salud. (D. d. Salud, Productor) Recuperado el Marzo de 2017, de Observatorio de Talento Humano en Salud: <http://ontalentohumano.minsalud.gov.co>.
10. Cherry JD, Liu B, Frost JL, Lemere CA, Williams JP, Olschowka JA, O'Banion MK. Galactic cosmic radiation leads to cognitive impairment and increased abeta plaque accumulation in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012;7:e53275.
11. Giller Clément; Fundamentals of space Medicine; second edition. Space Technology Library. Springer.2011, e-ISBN: 978-1-1-4419-9905-4.
12. Donald E. Watenpaugh; The Cardiovascular system in microgravity. Edited by MJ Fregly and MC Blatteis. III: The gravitational Environment; 1:Microgravity. Chapter 29. New York: Oxford University Press, pp. 631-674.1996.
13. Zuj, K. A et al. Impaired cerebrovascular autoregulation and reduced CO(2) reactivity after long duration spaceflight. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 302, H2592–H2598 (2012).
14. Kennedy, Ann R. "Biological Effects of Space Radiation and Development of Effective Countermeasures." *Life sciences in space research* vol. 1 (2014): 10-43. doi:10.1016/j.lssr.2014.02.004.
15. Carlyle Webb.NASA Selects Studies to Support Astronaut Vision Health for Missions to Moon, Mars.Aug.The Human Research Program - web- 30, 2019. <https://www.nasa.gov/feature/nasa-selects-four-proposals-to-support-health-and-performance-in-astronauts-on-mis>.
16. Wu, B., Wang, Y., Wu, X. et al. On-orbit sleep problems of astronauts and

- countermeasures. *Military Med Res* 5, 17 (2018) doi:10.1186/s40779-018-0165-6.
17. Laura K Barger; Prevalence of sleep deficiency and use of hypnotic drugs in astronauts before, during, and after spaceflight: AN observational study. August 2014 *The Lancet Neurology* 13(9) DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70122-X.
 18. Institute of Medicine (US) Committee on Creating a Vision for Space Medicine During Travel Beyond Earth Orbit; Ball JR, Evans CH Jr., editors. *Safe Passage: Astronaut Care for Exploration Missions*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. 2, .
 19. Abel SM, Hearing and performance during a 70-h exposure to noise simulating the space station environment. *Aviat Space Environ Med*. 2004 Sep;75(9):764-70.
 20. Deng-Ling Zhao, Adam Sheppard, Massimo Ralli, Xiaopeng Liu, Richard Salvi *Hear Res*. Author manuscript; available in PMC 2019 Dec 1. Published in final edited form as: *Hear Res*. 2018 Dec; 370: 209–216. Published online 2018 Aug 8. doi: 10.1016/j.heares.201.
 21. Paraskevi Pavlakou, Evangelia Dounousi, Oxidative Stress and the Kidney in the Space Environment. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct; 19(10): 3176. Published online 2018 Oct 15. doi: 10.3390/ijms19103176 PMID: PMC6214023.
 22. Scott M. Smith, Sara R. Zwart, Martina Heer, Men and women in space: bone loss and kidney stone risk after long-duration spaceflight. *J Bone Miner Res*. 2014 Jul; 29(7): 1639–1645. doi: 10.1002/jbmr.2185.
 23. Chiu-wing Lam, Toxicity of lunar dust assessed in inhalation-exposed rats. *Inhal Toxicol*. Author manuscript; available in PMC 2015 Dec 1. Published in final edited form as: *Inhal Toxicol*. 2013 Oct; 25(12): 661–678. doi: 10.3109/08958378.2013.833660.
 24. Brian E. Crucian, Immune System Dysregulation During Spaceflight: Potential Countermeasures for Deep Space Exploration Missions. *Front Immunol*. 2018; 9: 1437. Published online 2018 Jun 28. doi: 10.3389/fimmu.2018.01437.
 25. Jeffery C. Chancellor; Limitations in predicting the space radiation health risk for exploration astronauts. *NPJ Microgravity*. 2018; 4: 8. Published online 2018 Apr 3. doi: 10.1038/s41526-018-0043-2.
 26. Committee on Ethics Principles and Guidelines for Health Standards for Long Duration and Exploration Spaceflights; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine; Kahn J, Liverman CT, McCoy MA, editors. Washington (DC): National Academies Press (U).
 27. Li-Fan Zhang, Alan R. Hargens. Spaceflight-Induced Intracranial Hypertension and Visual Impairment: Pathophysiology and Countermeasures. *Physiol Rev*. 2018 Jan 1; 98(1): 59–87. doi: 10.1152/physrev.00017.201.
 28. Buckley JC, Phillips SD, Anderson AP, et al. Microgravity-induced ocular changes are related to body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(3):R496–R499. doi:10.1152/ajpregu.00086.2018.
 29. Davis, S. A & Davis, B. L Exercise equipment used in microgravity: challenges and opportunities. *Curr. Sports Med. Rep*. 11, 142–147 (2012).
 30. Mano, T Autonomic neural functions in space. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 6, 319–324 (2005).

31. Vernikos, J & Schneider, V. S Space, gravity and the physiology of aging: parallel or convergent disciplines? A mini-review. *Gerontology* 56, 157–166 (2010).
32. J. J. Bevelacqua, S. Mortazavi, Commentary: human pathophysiological adaptations to the space environment. *Frontiers in physiology* 8, 1116 (2018).
33. S. M. Mortazavi, J. R. Cameron, A. Niroomand-rad, Adaptive response studies may help choose astronauts for long-term space travel. *Advances in space research: the official journal of the Committee on Space Research (COSPAR)* 31, 1543 (2003).
34. F. E. Garrett-Bakelman et al., The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science* 364, eaau8650 (2019).
35. Hargens, A. R & Richardson, S Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. *Resp. Physiol. Neurobiol.* 169, S30–S33 (2009).
36. He J, Zhang X, Gao Y, Li S, Sun Y. Effects of altered gravity on the cell cycle, actin cytoskeleton and proteome in *Physarum polycephalum*. *Acta Astronautica*. 2008;63:915–22.
37. Acharya MM, Baddour AA, Kawashita T, Allen BD, Syage AR, Nguyen TH, et al. Epigenetic determinants of space radiation-induced cognitive dysfunction. *Sci Rep.* 2017;7:42885.
38. Sides M.B. The Bellagio report: cardiovascular risks of spaceflight: implications for the future of space travel. *Aviat. Space Environ. Med.* 2005; 76: 877-895.
39. Orwoll, E. S et al. Skeletal health in long-duration astronauts: nature, assessment, and management recommendations from the NASA bone summit. *J. Bone Miner. Res.* 28, 1243–1255 (2013).
40. Stein, T. P Weight, muscle and bone loss during space flight: another perspective. *Eur. J. Appl. Physiol.* 113, 2171–2181 (2013).
41. Carl JA. Incidence Rate of Cardiovascular Disease End Points in the National Aeronautics and Space Administration Astronaut Corps. *J Am Heart Assoc.* 2017 Aug; 6(8): e005564. *J Am Heart Assoc.* 2017 Aug; 6(8): e005564. Published online 2017 Aug 7. Doi: [10.
42. Alexa Whorowski; Effects of Spaceflight on Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Structure and Function. Volume 13, Issue 6, P960-969, December 10, 2019; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.10.006>.
43. Aubert, A. E, Beckers, F & Verheyden, B Cardiovascular function and basics of physiology in microgravity. *Acta Cardiol.* 60, 129–151 (2005).
44. Stenger MB, Stuart MC, Lee D. The Heart of the Matter: Avoiding Cardiovascular Dysfunction. <https://www.nasa.gov/content/cardiovascular-health> March 31, 2015, Last Updated: Aug. 7, 2017. National Aeronautics and Space Administration.
45. Abrosimova AN, Shafirkin AV, Fedorenko BS. Probability of lens opacity and mature cataracts due to irradiation at various LET values. *Aviakosm Ekolog Med.* 2000; 34(3): 33–41.
46. Adrianos Golemis; MASC: Developing the medical and psychological Astronaut Selection Criteria for future human missions to Mars. *International*

- Space University ESA/EAC Internship at CMSO, Cologne, August, 2013.: <https://www.researchgate.net/publication/3>.
47. Billica RD, Simmons SC, Mathes KL, et al (1996) Perception of the medical risk of spaceflight. *Aviat Space Environ Med* 67:467–473.
 48. Bayuse T (2016) Personal Communication, NASA Pharmacology. Berry CA (1974) Medical legacy of Apollo. *Aerosp Med* 45:1046–1057.
 49. Basner M, Dinges DF, Mollicone DJ, et al (2014) Psychological and behavioral changes during confinement in a 520-day simulated interplanetary mission to mars. *PLoS One* 9:e93298. doi: 10.1371/journal.pone.0093298.
 50. Barger LK, Flynn-Evans EE, Kubey A, et al (2014) Prevalence of sleep deficiency and use of hypnotic drugs in astronauts before, during, and after spaceflight: an observational study. *Lancet Neurol* 13:904–912. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70122-X.
 51. Ball J, Evans C (2001) *Safe Passage: Astronaut Care for Exploration Missions*. National Academies Press, Washington, D.C.
 52. Report: American Medical Association, What it's like in aerospace medicine: Shadowing Dr. Ortega: Aug 14 JAMA NETWORK; <https://www.ama-assn.org/residents-students/specialty-profiles/what-it-s-aerospace-medicine-shadowing-dr-ortega>.
 53. Pisacane, V. L, Kuznetz, L. H, Locan, J. S, Clark, J. B & Wissler, E. H Thermoregulatory models of space shuttle and space station activities. *Aviat. Space Environ. Med.* 78, A48–A55 (2007).
 54. Arbeille, P, Provost, R & Zuj, K Carotid and femoral artery intima-media thickness during 6 months of spaceflight. *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 87, 449–453 (2016).
 55. Navasiolava, N. M et al. Long-term dry immersion: review and prospects. *Eur. J. Appl. Physiol.* 111, 1235–1260 (2011).
 56. Adrianos Golemis, MD, MSc. MASC: Developing the medical and psychological Astronaut Selection Criteria for future human missions to Mars. August 201; International Space University ESA/EAC Internship at CMSO Cologne, 2013.
 57. Seedhouse, E., 2011. *Trailblazing Medicine – Sustaining Explorers during Interplanetary Missions*. New York: Springer-Praxis.
 58. Editor: Richard S. Williams, M.D. NASA Aviation Medical Certification Standards, Office of the Chief Health and Medical Officer. National Aeronautics and Space Administration, Headquarters, Washington, DC. OCHMO 110902.2MED.
 59. Editor: Robert Lewis, Medical Examination Requirements (MER) for Former Astronauts; Dec. 8, 2017, National Aeronautics and Space Administration- Page Last Updated: Nov. 19, 2019, NASA Official: Brian Dunbar. <https://www.nasa.gov/hhp/medical-examination-re>.
 60. Carl J. Ade, Incidence Rate of Cardiovascular Disease End Points in the National Aeronautics and Space Administration Astronaut Corps; *J Am Heart Assoc.* 2017 Aug; 6(8): e005564. Published online 2017 Aug 7. doi: 10.1161/JAHA.117.005564.
 61. Stuart M. C. Lee. Evidence Report: Risk of Cardiac Rhythm Problems During Spaceflight Human Research Program Human Health Countermeasures

- Element, Approved for Public Release: June 12, 2017, National Aeronautics and Space Administration Lyndon B. Johnson .
62. Convertino, V. A & Ryan, K. L Identifying physiological measurements for medical monitoring: implications for autonomous health care in austere environments. *J. Gravit. Physiol.* 14, P39–P42 (2007).
 63. Beckers, F et al. HICOPS: human interface computer program in space. *J. Clin. Monit. Comput.* 18, 131–136 (2004).
 64. Norsk P in *A World Without Gravity* (eds Seibert G. et al.) 58–68 (ESA Publication, 2001).
 65. Norsk, P Blood pressure regulation IV: adaptive responses to weightlessness. *Eur. J. Appl. Physiol.* 114, 481–497 (2014).
 66. Nicogossian A. E., Huntoon, C. L., Pool, S. L., Johnson, P. C. *Space Physiology and Medicine*. Lea and Febiger: Philadelphia, PA, (1988).
 67. Kozlovskaya, I. B & Grigoriev, A. I Russian system of countermeasures on board of the International Space Station (ISS): the first results. *Acta Astronaut* 55, 233–237 (2004).
 68. Finucane, C et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation* 130, 1780–1789 (2014).
 69. Pavy-Le Traon, A, Heer, M, Narici, M. V, Rittweger, J & Vernikos, J From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *Eur. J. Appl. Physiol.* 101, 143–194 (2007).
 70. Vigo, D. E et al. Circadian rhythm of autonomic cardiovascular control during Mars500 simulated mission to Mars. *Aviat. Space Environ. Med.* 84, 1023–1028 (2013).