



# FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL EFECTO DE LA MICROGRAVEDAD EN LOS  
PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS.**

**Memoria de Trabajo Fin de Grado**

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2019

**Autor: Rocío Godoy Bas**

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor: José Ricardo Nalda Molina

Cotutor: Amelia Ramón López

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1. Cambios fisiológicos.....	3
1.1.1. Redistribución de líquidos .....	3
1.1.2. Sistema esquelético .....	4
1.1.3. Sistema muscular .....	5
1.1.3.1. Atrofia muscular.....	5
1.1.4. Sistema cardiovascular .....	6
1.1.4.1. Atrofia cardíaca .....	7
1.1.4.2. Arritmia cardíaca .....	7
1.1.5. Enzimas y metabolismo.....	7
1.1.6. Sistema inmunitario .....	8
2. MATERIALES Y MÉTODOS .....	10
3. RESULTADOS .....	11
4. DISCUSIÓN .....	15
4.1. Farmacocinética .....	15
4.1.1. Absorción .....	15
4.1.2. Distribución.....	17
4.1.3. Metabolismo .....	18
4.1.4. Excreción.....	20
4.2. Farmacodinámica .....	20
4.2.1. Sistema nervioso central .....	20
4.2.1.1. El sueño .....	20
4.2.2. Sistema cardiovascular .....	21
4.2.2.1. Intolerancia ortostática posterior al vuelo .....	21
4.2.3. Sistema gastrointestinal.....	22
4.2.3.1. Cinetosis.....	22
4.2.4. Sistema esquelético .....	24
4.2.5. Sistema muscular .....	24
4.2.6. Sistema inmunológico .....	25

4.2.7. La radiación.....	26
4.3. Medicamentos .....	27
5. CONCLUSIONES.....	30
6. REFERENCIAS.....	31



## **RESUMEN.**

### **Introducción**

El cuerpo humano se encuentra adaptado a unas condiciones de gravedad. Un cambio de gravedad a microgravedad altera la fisiología humana pudiendo influir en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Además, también puede afectar a la estabilidad de los medicamentos pudiendo repercutir en la eficacia y seguridad de estos.

### **Objetivo**

Obtención de datos sobre los efectos de la microgravedad en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, además de conocer la estabilidad de los medicamentos en el espacio.

### **Métodos**

Se realizó una búsqueda sistemática de trabajos recuperados de MEDLINE, Scopus y la biblioteca virtual de la NASA, utilizando los términos "Weightlessness Simulation", "Weightlessness" y "Pharmacokinetics", sin emplearse filtros. La fecha de búsqueda fue desde la primera fecha de publicación disponible hasta agosto de 2019.

### **Resultados**

Se preseleccionaron un total de 141 artículos, de los cuales han sido incluidos 45 y excluidos 96 en función de los criterios establecidos.

### **Conclusión**

Los resultados de la revisión indican una falta de datos y estudios para una mejor comprensión en los cambios producidos en la fisiología humana en microgravedad, y así entender los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, además de una complementación con estudios de la alteración de medicamentos.

## 1. INTRODUCCIÓN.

El espacio se encuentra en estado de microgravedad (estados cercanos a la ingravidez). Este cambio de gravedad (en la Tierra) a microgravedad conlleva una serie de alteraciones fisiológicas en el cuerpo humano, debido a que este se encuentra adaptado a unas condiciones de gravedad, afectando a la mayoría o a todos los sistemas fisiológicos. Estas alteraciones (Figura 1) pueden durar días y volver a la normalidad o por el contrario no revertir nunca quedando secuelas en la tripulación.

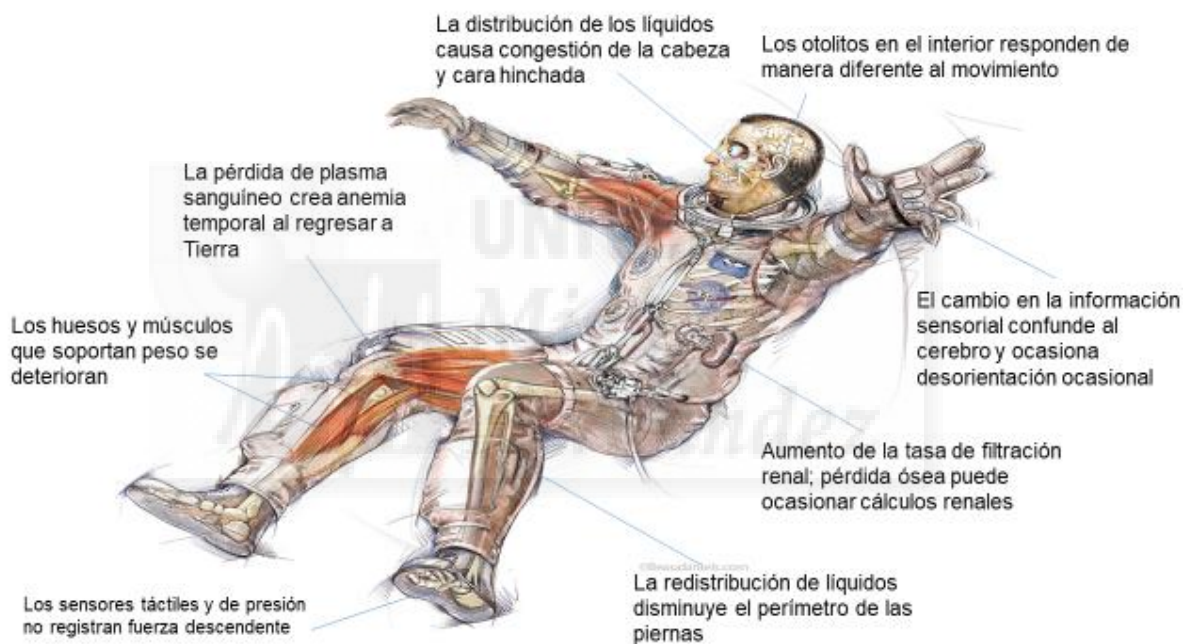


Figura 1. Alteraciones por el efecto de la microgravedad en el cuerpo humano.

Copyright Daniels y Daniels.

Los primeros signos de exposición a una atmósfera de microgravedad incluyen síntomas como dolor de cabeza, náuseas, vómitos, congestión, insomnio y mareo por movimiento espacial (Space Motion Sickness, SMS). El SMS, es experimentado por el 50% o más de la tripulación <sup>1</sup> y varía entre individuos, pudiendo incluir, náuseas, palidez, sudoración fría y a veces vómitos <sup>2</sup>. La teoría más aceptada acerca del mecanismo de la SMS, consiste en un desajuste de las entradas del sistema vestibular y del sistema visual, causando una detención en

los centros cerebrales superiores que reciben información contradictoria. Estos sentidos (vestibular y visual) informan al sistema nervioso central sobre la posición y el movimiento del cuerpo<sup>3,4</sup>. En microgravedad la información obtenida por los sensores de presión de la piel, otolitos y sistema vestibular pueden enviar señales sin coincidencia en comparación al sistema visual<sup>5</sup>. Los síntomas generalmente se manifiestan dentro de las primeras 24 horas del vuelo espacial, alcanzando un máximo de 48 horas, y una recuperación casi siempre completa en 72 - 96 horas<sup>6</sup>, por lo que durante esos primeros días la tripulación debe de mantener al mínimo el trabajo para evitar consecuencias graves.

## **1.1. Cambios fisiológicos.**

### **1.1.1. Redistribución de líquidos.**

En gravedad, el cuerpo humano se encuentra la mayor parte del tiempo en posición vertical, por lo que los líquidos corporales tienden a concentrarse en las piernas. Sin embargo, cuando el cuerpo humano entra en un estado de microgravedad, los líquidos corporales se redistribuyen a la parte superior del cuerpo, causando una disminución del perímetro de las piernas, un aumento del perímetro torácico, congestión nasal, sensación de plenitud en la cabeza, edema facial y Síndrome neuroocular asociado a vuelos espaciales<sup>7</sup> (Tabla 1).

La disminución del volumen plasmático provoca una disminución del volumen sanguíneo, un aumento de la concentración de glóbulos rojos, además de proteínas, electrolitos, etc. En reposo en cama se observó una disminución del 10% - 15% del volumen de la parte inferior del cuerpo en mujeres, mientras que en hombres se produjo una disminución del 0%-7%<sup>8</sup>.

Vertical en gravedad	Supino en gravedad	Microgravedad
↑ volumen intersticial (piernas) ↓ volumen sanguíneo central ↑ actividad simpática ↓ ↓ diuresis	↑ volumen intersticial (tórax) ↓ volumen intersticial (piernas) ↑ volumen sanguíneo central ↓ ↑ diuresis ↓ ↓ volumen sanguíneo ↓ volumen total	↑ volumen intersticial (tórax) ↓ volumen intersticial (piernas) ↓ ingesta de líquidos ↓ diuresis ↓ volumen sanguíneo ↔ volumen total

Tabla 1. Distribución de fluidos. Diferenciación en la distribución de fluidos en gravedad (posición vertical y posición supino) y en microgravedad.

### 1.1.2. Sistema esquelético

Los huesos sirven de soporte al cuerpo humano, por lo que un cambio en la densidad ósea puede ocasionar graves lesiones. Los principales cambios que se producen están influenciados por alteraciones en la ingesta dietética, la iluminación y la carga esquelética <sup>9</sup>.

Una ingesta de calcio deficiente disminuye los niveles séricos de calcio y aumenta los niveles de la hormona paratiroidea (PTH), la cual estimula la formación de la forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxi vitamina D). La interacción entre la PTH y la vitamina D es la conservación de las concentraciones normales de calcio plasmático. Por lo que una ingesta baja y persistente de calcio conduce a la pérdida ósea, que junto a los altos niveles de hormona paratiroidea aumentará la reabsorción ósea y reducirá la masa ósea <sup>9</sup>. Sin la exposición a la luz solar se produce una deficiencia de vitamina D, siempre que la ingesta dietara sea inadecuada. Esta deficiencia puede dar lugar a una

baja mineralización del hueso (osteomalacia), disminuyendo la absorción intestinal de calcio y aumentando los niveles de la PTH <sup>9</sup>.

La gravedad tiene un papel en la carga esquelética. Las personas más pesadas tienen una masa ósea más alta que las personas de peso normal, los pacientes con lesiones en la médula espinal pierden una masa ósea considerable en las extremidades inferiores, pero pueden mantener la masa ósea en la columna lumbar, que aún experimenta carga gravitacional, como en personas en silla de ruedas. La ausencia de gravedad podría afectar a la carga en el esqueleto debido a una reducción marcada de las fuerzas necesarias para mover las extremidades sin peso, como ocurre en las personas en silla de ruedas <sup>9</sup>.

La pérdida de densidad ósea es de aproximadamente del 1% al 2% por mes en huesos que soportan peso, como las vértebras lumbares, la pelvis, el cuello femoral, el trocánter, la tibia y el calcáneo. En estas regiones, la pérdida de densidad ósea transcurridos 6 meses en la Estación Espacial Internacional (International Space Station, ISS) suele ser del 8% al 12% <sup>9</sup>.

La mayoría de la tripulación en misiones de larga duración a la ISS recuperarán completamente su densidad ósea dentro de los 3 años posteriores al vuelo. Sin embargo, algunos astronautas no recuperarán los niveles anteriores al del vuelo <sup>10</sup>.

### **1.1.3. Sistema muscular**

Los músculos llevan a cabo la función de sostén en nuestro cuerpo, por lo que los más afectados en microgravedad van a ser los músculos posturales. Estos perderán masa y fuerza durante el vuelo espacial.

#### **1.1.3.1 Atrofia muscular**

La falta de esfuerzos requerido para la realización de movimientos disminuye la fuerza física y por consiguiente la masa muscular. Según estudios, tras el regreso de un vuelo espacial de dos semanas se observó que la masa muscular



disminuyó hasta un 20% <sup>11</sup>, y en misiones más largas de 3 - 6 meses, se observó una pérdida del 30% <sup>10</sup>.

#### 1.1.4 Sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular se encarga de la circulación de la sangre a todos los tejidos del cuerpo. En microgravedad el esfuerzo muscular se encuentra reducido ya que los músculos del cuerpo, incluido el corazón, no trabajan tan duro. Sin embargo, aunque en general el sistema cardiovascular se adapte bien a los vuelos espaciales, la falta de ejercicio y los descansos no prolongados ocasionan problemas <sup>12</sup>.

El aumento de sangre en la parte superior del cuerpo provoca un aumento de la capacitancia venosa de los vasos torácicos incrementando la precarga y distendiendo las cámaras cardíacas <sup>12</sup>. Esto produce vasodilatación y un rápido cambio en la permeabilidad vascular, lo cual conduce a una extravasación de líquidos, que contribuirá a una disminución en el volumen plasmático y esto disminuirá la presión auricular (Figura 2).

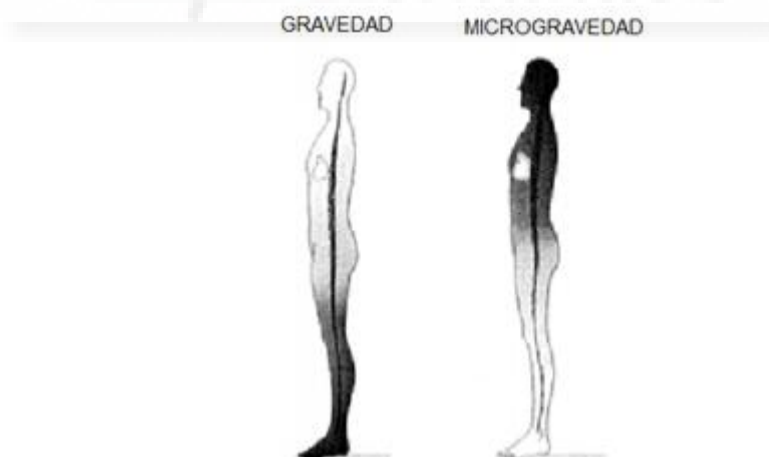


Figura 2. Redistribución de los líquidos corporales en microgravedad. Los líquidos corporales sufren un desplazamiento desde la zona inferior corporal hacia la zona superior.

En respuesta a este déficit de volumen sanguíneo se activan varios mecanismos compensatorios. Los barorreceptores responden a la disminución de volumen plasmático, aumentando el tono vasomotor, así como la reabsorción de sodio y agua <sup>13</sup>. El sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa para retener líquidos en el espacio intravascular, como forma de compensar la pérdida de volumen <sup>7</sup>.

Además, cuando la tripulación regresa a la Tierra la mayoría sufre intolerancia ortostática. Nueve de catorce astronautas, no pudieron permanecer diez minutos de pie tras el aterrizaje, entre los que el 100% de las mujeres sufrieron intolerancia ortostática posterior al vuelo mientras que solo el 20% de los hombres <sup>14</sup>. El mecanismo por el que se produce esta intolerancia ortostática no se comprende del todo, aunque se ha observado que el desarrollo se produce durante unos minutos en reposo <sup>15</sup> siendo más duradero en astronautas que han realizado misiones más prolongadas.

#### **1.1.4.1. Atrofia cardíaca**

En algunos astronautas que regresaron del espacio se observó una atrofia cardíaca. Esta atrofia puede contribuir a la intolerancia ortostática <sup>16</sup>. En un estudio de duración corta se demostró que la masa del ventrículo izquierdo se encontraba disminuida en un 12% durante el vuelo <sup>17</sup>. Un estudio en tierra, correlacionó la inducción de hipovolemia con la reducción de la masa del ventrículo izquierdo. Con esto se concluye la relación de la atrofia cardíaca con el desplazamiento de fluidos <sup>18</sup>.

#### **1.1.4.2. Arritmia cardíaca**

La arritmia cardíaca se produce en vuelos de larga duración. Se ha comprobado si está relacionada con la realización de actividades, pero esto ha sido descartado, siendo posible que estén asociadas a enfermedades cardíacas no detectadas, aunque es posible que este desencadenado por algún aspecto del vuelo de larga duración <sup>19</sup>. Sin embargo, muchos fármacos prolongan el intervalo QT dando lugar a arritmias, por lo que es posible que esté relacionado con algunos fármacos utilizados <sup>20</sup>.

#### **1.1.5. Enzimas y metabolismo**

Las actividades de algunas enzimas incluidas enzimas metabolizadoras de fármacos se encuentran alteradas. Enzimas digestivas intestinales como la leucina aminopeptidasa, la fosfatasa ácida, la adenosina trifosfatasa y la glucosa-6-fosfatasa, mostraron un aumento transitorio durante los vuelos espaciales <sup>21</sup>. También se observó una disminución del citocromo P450, y de miembros del sistema de metabolización de fármacos que utiliza el citocromo P450 como la anilina hidroxilasa y la etilmorfina-N-desmetilasa.

Las proteínas totales, la bilirrubina, el calcio, el potasio y fosfato fueron prácticamente idénticas para el grupo de vuelo y los controles. Los marcadores de trauma de proteínas musculares y tisulares (nitrógeno ureico en sangre, creatinina, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa) se elevaron en los grupos de vuelo <sup>22</sup>.

Estudios en animales mostraron que la HMG-CoA reductasa fue dos veces más alta en ratas de vuelo respecto a las de control, esto se correlacionó con el colesterol en suero más alto.

En el modelo de ratas suspendidas por la cola por hasta 21 días, los niveles de CYP2C11, CYP2E1 y glicoproteína P en el hígado y CYP4A1 en el riñón se redujeron, pero el CYP3A2 hepático e intestinal no se vio afectado <sup>23</sup>.

La expresión de tirosina hidroxilasa, disminuyó en las ratas expuestas a la microgravedad <sup>24</sup>. La renina, la vasopresina y la aldosterona aumentaron considerablemente en reposo en cama con inclinación de la cabeza hacia abajo <sup>25</sup>.

#### **1.1.6. Sistema Inmunitario**

Durante los vuelos espaciales, los astronautas se exponen a condiciones que producen efectos nocivos, como la radiación, el estrés fisiológico, el aislamiento, el confinamiento, los ritmos circadianos alterados, entre otros (Figura 3) <sup>26</sup>. Todo esto conduce a una variación en las respuestas del sistema inmune y hacen que aumente el número de infecciones.

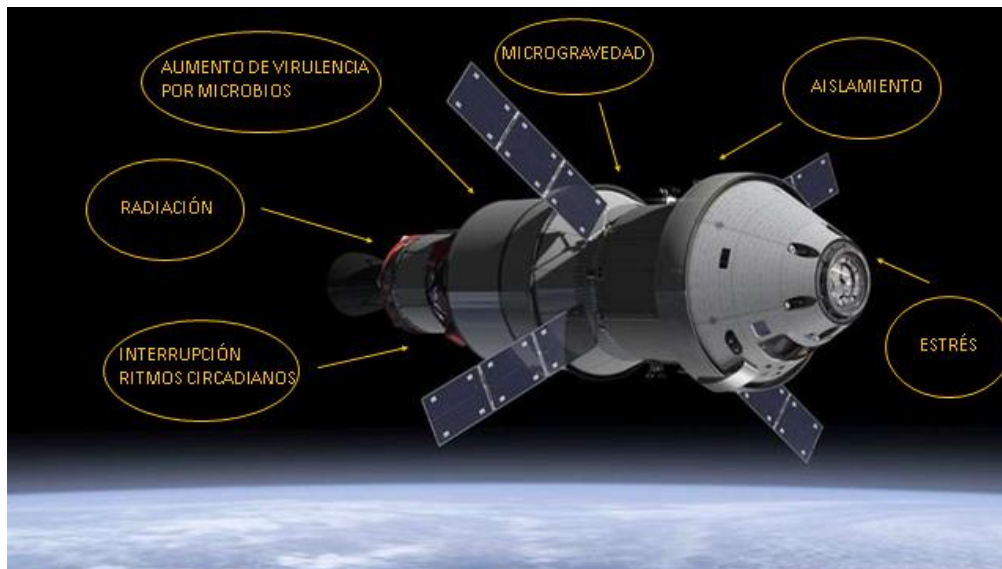


Figura 3. Factores que influyen en microgravedad al cuerpo humano. El cuerpo se encuentra en un estado en el que es influenciado por el estrés, el aislamiento, la microgravedad, el aumento de virulencia por microbios, la radiación y la interrupción de los ritmos circadianos, entre otros.

Tras el aterrizaje los datos obtenidos sobre el sistema inmune de la tripulación han mostrado cambios en la alteración en la distribución de leucocitos circulantes, en la producción de citoquinas, en los niveles de inmunoglobulinas, disminución de la actividad de las células NK, disminución en la función de los granulocitos, disminución en la actividad de las células T, reactivación de virus latentes, expresión de los genes del virus de Epstein-Barr, y alteración en las respuestas neuroendocrinas <sup>27</sup>. Recientemente se encontró que las alteraciones en las citoquinas después del vuelo espacial de corta duración, se correlaciona con la reactivación de los herpes latentes por parte de los astronautas <sup>28</sup>. Además, una exposición a radiación ocasiona cambios en la función normal de células, tejidos y órganos <sup>29</sup>. Se ha observado un aumento de las especies reactivas de oxígeno, dando lugar a un desequilibrio en las reacciones de reducción-oxidación, activando vías de señalización implicadas en la inflamación y reparación. La energía absorbida por las células durante la radiación las deja en un estado altamente reactivo, el cual es desactivado por mecanismos celulares evitando daños, sin embargo, la radiación ionizante puede dar lugar a células reactivas mucho mayor oprimiendo los mecanismos de inactivación <sup>29</sup>.

La mayor duración de los vuelos espaciales y todos los síntomas que pueden ocasionar, han hecho más probable que los astronautas lidien con alguna enfermedad aguda, generado una necesidad de introducir medicamentos durante los vuelos espaciales, suponiendo que actúan de manera similar a la de la Tierra. Sin embargo, las alteraciones fisiológicas en microgravedad aumentan la probabilidad de que el efecto en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos sea diferente al esperado <sup>6</sup>. Además de provocar una disminución de la estabilidad del fármaco influyendo en la eficacia y la seguridad de estos <sup>30</sup>.

Como consecuencia, la exposición de la tripulación a la microgravedad conlleva numerosos cambios perjudiciales para la salud, por lo que el objetivo de esta revisión se centrará en la obtención de datos sobre los efectos de la microgravedad en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, además de conocer la estabilidad de los medicamentos en el espacio.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS.

El diseño del estudio fue una revisión sistemática. Se seleccionaron artículos relacionados con los efectos de la microgravedad en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos mediante una exhaustiva búsqueda en la literatura científica. En ella se recurrió a fuentes primarias y secundarias.

Las bases de datos bibliográficas de las que se obtuvo la información fueron MEDLINE (a través de PubMed), y Scopus. Entre otras fuentes, también se obtuvo información a través de la biblioteca virtual de la NASA <http://www.hq.nasa.gov/office/hqlibrary/>

Se utilizaron los descriptores en Ciencias de la Salud del tesoro (DeCS) con sus términos: "Weightlessness Simulation", "Weightlessness" y "Pharmacokinetics".

La ecuación de búsqueda final se desarrolló en la base de datos MEDLINE, a través de PubMed, utilizando los conectores Booleanos "AND" y "OR": (("Weightlessness Simulation"[Mesh]) OR "Weightlessness Simulation"[Title/Abstract]) OR ("Weightlessness"[Mesh]) OR "Weightlessness"[Title/Abstract]) AND ("Pharmacokinetics"[Mesh] OR "Pharmacokinetics"[Title/Abstract]).

Durante la búsqueda la fecha de publicación fue desde la primera fecha disponible hasta agosto de 2019. No se empleó ningún filtro al tipo y la forma de los artículos.

Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos fueron los siguientes:

#### Criterios de inclusión

Artículos de revista, revisiones sistemáticas, libros y ensayos clínicos que tratan sobre los cambios fisiológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos y medicamentos en microgravedad, y se publicaron en español o inglés. Además, estudios originales mostrados en texto completo.

#### Criterios de exclusión

Artículos no relacionados con el tema de la revisión y publicados en otro idioma distinto al español o inglés. Artículos sin acceso a texto completo y encontrados en varias bases de datos.

### 3. RESULTADOS.

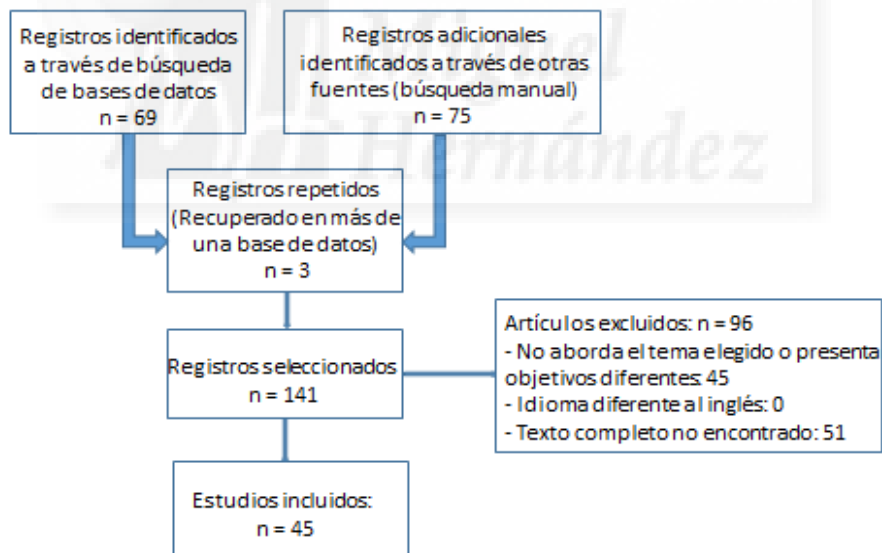


Figura 4. Organigrama de búsqueda y selección de artículos.

Utilizando los criterios de búsqueda descritos se recuperaron 69 referencias: 65 en MEDLINE y 4 en Scopus. Tras aplicar los criterios de inclusión y revisar las listas bibliográficas se seleccionaron 45 artículos (Figura 4).

Artículo	Año	Lugar	Tipo de estudio	Objetivo
Physiological, pharmacokinetic, and pharmacodynamic changes in space.	2004	New Jersey, Estados Unidos	Revisión	Identificar los cambios fisiológicos en el cuerpo y los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en el espacio.
Space motion sickness during 24 flights of shuttle	1988	Houston, Texas, EE.UU.	Estudio	Incidencia de la microgravedad en la enfermedad del movimiento espacial a partir de 24 vuelos del transbordador espacial
Pharmacology risk report	2010	Houston, Texas, EE.UU.	Revisión	Evidenciar el riesgo farmacológico y la falta de datos sobre los vuelos en microgravedad.
Clinical aspects of plasma volume control in microgravity and during return to gravity	1996	Texas, EE.UU.	Revisión	Entendimiento los movimientos de fluidos en microgravedad.
Pharmacology in space. Part 2. Control motion sickness	1989	Houston, Texas, EE.UU.	Revisión	Conocer la farmacología de los medicamentos utilizados para controlar la cinetosis en el espacio
Space physiology	2006	Oxford, Inglaterra	Libro	Cambios fisiológicos en microgravedad.
Orthostatic intolerance after spaceflight	1996	Dallas, Texas, EE.UU.	Estudio	Conocer el mecanismo por el que se produce la intolerancia ortostática tras el vuelo espacial
Changes in some digestive enzymes after a seven-day orbital flight	1983	Houston, Texas, EE.UU.	Estudio	Conocer los cambios producidos en enzimas digestivas durante el vuelo espacial.
Altered cytochrome P450 and P-glycoprotein levels in rats during simulated weightlessness	2002	Texas, EE.UU.	Estudio	Investigar los efectos de la microgravedad simulada en el metabolismo del fármaco, el hígado, los riñones y el intestino delgado
Blood volume regulating hormones response during two space related simulation protocols: four-week confinement and head-down bed-rest	1995	Francia	Estudio	Medir las hormonas reguladoras, electrolitos y concentraciones de creatinina, y la presión arterial
Risk of crew adverse health event due to altered immune response	2008	Washington, Estados Unidos	Revisión	Conocer las alteraciones del sistema inmune en microgravedad.
In-flight salivary pharmacokinetics of scopolamine and dextramfetamine	1987	Houston, Texas, EE.UU.	Estudio	Obtener datos sobre la farmacocinética de escopolamina y dextramfetamina en microgravedad.
Pharmacotherapeutics in space	1999	Houston, Texas, EE.UU.	Revisión	Identificar productos, procedimientos y estrategias de intervención diagnóstica y farmacológica
Pharmacokinetics of acetaminophen administered in tablets and capsules under long-term space flight conditions.	2009	Moscú, Rusia	Estudio	Comparar la farmacocinética del acetaminofeno en cápsula y tableta.
The influence of posture on the pharmacokinetics of orally administered nifedipine	1992	Southampton, reino unido	Estudio	Definir la postura precisa en los estudios en los que se realizan mediciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de fármacos.
Reduced natriuresis during weightlessness	1993	Munich, Alemania	Estudio	Observar la respuesta renal en microgravedad

Effect of simulated microgravity on the disposition and tissue penetration of ciprofloxacin in healthy volunteers	2005	Florida, Estados Unidos	Estudio	Evaluar los efectos de la microgravedad simulada en la farmacocinética de la ciprofloxacina
The influence of posture on paracetamol absorption	1978	Houston, Texas, EE.UU.	Estudio	Evaluar la farmacocinética del paracetamol influenciada por la postura
Effect of posture and sleep on pharmacokinetics	1980	Hobart, Australia, EE.UU.	Estudio	Evaluar la farmacocinética de amoxicilina en voluntarios varones normales durante los estados de reposo en cama, sueño y deambulación
Influence of prolonged recumbency on drug disposition	1980	Houston, Texas, EE.UU.	Estudio	Estudiar la disposición de lidocaína y penicilina en sujetos normales antes y después de 7 días de reclinación total
Pharmacology in space: pharmacokinetics	1997	Houston, Texas, EE.UU.	Revisión	Mostrar como la absorción, la distribución y la eliminación de medicamentos pueden verse afectadas por la ingravidez
Distribution of 3H-nicotine in rat tissues under the influence of simulated microgravity	1999	Little rock, Estados Unidos	Estudio	Evaluar los cambios en el metabolismo de los tejidos corporales que emplean 3H-nicotina
Antipyrine pharmacokinetics in the tailsuspended rat model	1995	Houston, Texas, EE.UU.	Estudio	Examinar los efectos de la ingravidez simulada en la farmacocinética de la antipirina
The pharmacological basic of therapeutics	1990	Houston, Texas, EE.UU.	Libro	Recoger toda la farmacología básica
Effect of spaceflight on rat hepatocytes: a morphometric study	1992	Kentucky, Estados Unidos	Estudio	Examinar el tejido hepático de ratas de vuelo, sincronas, de vivero y de cola suspendida mediante microscopía óptica y análisis de imagen asistido por computadora
Hepatic enzyme adaptation in rats after space flight	1985	Georgia, Estados Unidos	Estudio	Observar las enzimas hepáticas tras el vuelo espacial en ratas.
Zaleplon and zolpidem objectively alleviate sleep disturbances in mountaineers at a 3,613 meter altitude.	2007	Brétigny-sur-Orge, Francia	Estudio	Evaluar los efectos de zolpidem y zaleplon en el sueño nocturno y los patrones de respiración en la altitud, así como en la atención diurna, la fatiga y la somnolencia.
Treatment of sleep dysfunction and psychiatric disorders	2009	Houston, Texas, EE.UU.	Revisión	Evaluar la eficacia del tratamiento en el insomnio.
Akathisia with combined use of midodrine and promethazine	2006	Houston, Texas, EE.UU.	Estudio	Estudiar si la prometazina contrarrestaría los efectos positivos de la midodrina en la tolerancia ortostática
Cerebral vasoconstriction precedes orthostatic intolerance after parabolic flight	2000	Londres, Reino Unido	Estudio	Examinar los efectos de episodios breves pero repetidos de micro e hipergravedad en las respuestas cerebrovasculares a la inclinación de la cabeza
Comparison of treatment strategies for space motion sickness	1993	Houston, Texas, EE. UU.	Estudio	Comparar estrategias de tratamiento para Space Motion Sickness



Principles of clinical medicine for space flight	2008	Houston, Texas, EE.UU.	Libro	Recopilar la medicina clínica de los vuelos espaciales.
Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight	2013	Houston, Texas, EE.UU.	Estudio	Investigar el valor potencial de los agentes antiosteoporóticos para mitigar los cambios óseos bien establecidos asociados con los vuelos espaciales de larga duración.
Testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging	2006	Boston, Estados Unidos	Revisión	Revisar el efecto de la testosterona y moduladores selectivos de los receptores de andrógenos en los pacientes
Microbiological and immunological aspects of extended manned space flights	1971	Moscú, Rusia	Estudio	Comprobar el estado de la flora microbiana y la respuesta inmunológica tras el vuelo espacial
Evaluation of physical and chemical changes in pharmaceuticals flown on space missions.	2011	Texas, Estados Unidos	Estudio	Comparar los cambios físicos y químicos de los medicamentos para el vuelo espacial
Chemical potency and degradation products of medications stored over 550 earth days at the international space station	2016	Houston, Texas, Estados Unidos	Estudio	Observar el estado de los medicamentos tras un vuelo espacial.
The influence of radiation sterilisation on some beta-blockers in the solid state	2011	Poznan, Polonia	Estudio	Evaluar cómo afecta la radiación a los beta bloqueantes
Impact of space environment on stability of medicines: challenges and prospects	2017	Gujarat, India	Revisión	Revisar el problema y los enfoques de contramedida para los productos farmacéuticos expuestos al entorno espacial
Water and sodium balance in space	2001	Aachen, Alemania	Revisión	Evaluar los equilibrios y distribución de fluidos en el espacio
Drugs in space: pharmacokinetics and pharmacodynamics in astronauts	2017	Gainesville, Estados Unidos	Revisión	Revisar la eficacia de los medicamentos en el espacio
Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update	1998	Estados Unidos	Revisión	Describir el mecanismo por el cual tiene lugar la cinetosis.
Renal hemodynamics in space	2001	Bonn, Alemania	Revisión	Evaluar el efecto renal en microgravedad.
Risk of cardiac rhythm problems during spaceflight	2008	Moscú, Rusia	Revisión	Revisar los principales resultados del apoyo médico de 78 actividades extravehiculares
Adaptation of heart rate and blood pressure to short and long duration space missions.	2009	Bélgica	Estudio	Medir el efecto de la función cardiovascular en el espacio

Tabla 2. Características de los 45 estudios sobre el efecto de la microgravedad en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos

## **4. DISCUSIÓN.**

### **4.1. Farmacocinética**

El destino del fármaco en el cuerpo puede explicarse con más detalle con los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). Cabe destacar que las concentraciones de fármaco se han basado su mayoría en el muestreo de saliva en lugar de muestras de sangre por su facilidad de recolección y almacenamiento. Este método es defectuoso para la farmacocinética y farmacodinámica por el impredecible cruce de fármacos en la saliva y el hecho de que la concentración salival no se correlaciona necesariamente con la concentración plasmática <sup>31</sup>.

#### **4.1.1. Absorción**

La absorción es el mecanismo a través del cual el fármaco se introduce en el torrente sanguíneo. La velocidad y el grado de absorción dependen de la ruta de administración y de las propiedades físicas y químicas del medicamento. Sin embargo, el estado fisiológico del cuerpo también juega un papel importante en la absorción. En microgravedad, las vías de administración elegidas son la vía oral, en forma de tableta, y la vía intramuscular, aunque también se utilizan otras como supositorios rectales, preparación ocular y tópicos <sup>32</sup>. Sin embargo, se ha estimulado una reevaluación de las ventajas y desventajas de las diversas formas de dosificación, debido a los factores que pueden afectar a la absorción de fármacos.

El estado de deshidratación afectará a la absorción de fármacos administrados por cualquier ruta, mientras que la motilidad gastrointestinal, el flujo sanguíneo, el pH, el entorno microfloral y el vómito afectará particularmente a los medicamentos administrados por vía oral. La deshidratación afecta a la concentración plasmática de un fármaco, ya que una disminución del volumen plasmático produce un aumento aparente de la concentración plasmática del fármaco. La magnitud de la deshidratación crónica que se observa típicamente en los vuelos espaciales es aproximadamente del 1% al 2% del peso corporal, con solo aumentos transitorios en el lanzamiento <sup>5</sup>.

En un estudio se administraron dos tabletas acetaminofén 325 mg por vía oral en cinco astronautas en diferentes misiones, donde se observó un aumento de las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) y el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas ( $T_{max}$ ) fue más corto en dos de ellos tras dos días de vuelo. Sin embargo, el cuarto día, en otros dos astronautas se observó una tasa de absorción más lenta. La eliminación del fármaco no se vio afectada, no se obtuvo información sobre el aclaramiento y los valores de AUC <sup>31</sup>. Este estudio se amplió a 12 tripulante en siete vuelos diferentes donde se confirmó una disminución en la tasa de absorción durante el vuelo espacial. La  $C_{max}$  disminuyó el primer día de vuelo y aumentó los días dos y tres del vuelo y  $T_{max}$  aumento a lo largo de los cuatro primeros días <sup>32</sup>.

Esto puede deberse a los cambios en el tránsito gastrointestinal, las diferencias entre los miembros de la tripulación donde se incluye la respuesta a los vuelos espaciales (SMS, deshidratación, etc.) o un equilibrio en el cuarto día debido a la adaptación fisiológica a la microgravedad <sup>31</sup>.

Un estudio similar con acetaminofén en tabletas de 500mg en cinco individuos durante un vuelo de larga duración, mostró un cambio de aproximadamente el 20 % en el AUC, la  $C_{max}$  se vio afectada muy poco, pero la absorción se retrasó significativamente ( $T_{max} = 1,80$  h en vuelo;  $T_{max} = 1,12$  h en gravedad). Sin embargo, una administración en forma de cápsulas demostró una disminución de la  $T_{max}$  en un 30% ( $T_{max} = 0,6$  en vuelo;  $T_{max} = 0,9$  h en gravedad). El tiempo de vida media fue dos veces mayor que en gravedad <sup>32</sup>. El AUC no mostró variaciones significativas. Estos cambios podrían estar relacionados con la posición de la tableta o cápsula en el estómago. Una cápsula contiene una pequeña cantidad de aire dentro dando lugar a que flote sobre el contenido líquido del estómago, mientras que las tabletas se hunden hacia el píloro. Las partículas ya no se encuentran en la región pilórica inferior del estómago, sino que al encontrarse el cuerpo humano en microgravedad, estas se mueven por todas las regiones del estómago afectando a la tasa de vaciado gástrico. Un ejemplo de ello, es un estudio donde se observó que el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima después de administrar acetaminofeno disminuyó en un 50% al ponerse en posición horizontal sobre el lado derecho, en comparación con el lado izquierdo o de pie, probablemente porque la posición del contenido del estómago sobre el píloro aumentó el vaciado gástrico en las últimas dos condiciones <sup>33</sup>. En microgravedad, podría esperarse un comportamiento diferente, sin embargo, la

cantidad de medicamento absorbido no cambió, siendo la única diferencia el tiempo de concentración máxima.

Por otro lado, podemos encontrar estudios de simulación en reposo en cama con cierta inclinación (generalmente 6 grados). Estos estudios imitan la posición del astronauta durante el vuelo y los cambios de fluidos que experimentan. Sin embargo, no deben considerarse válidos completamente ya que la variación de los líquidos y deshidratación no replican los datos de vuelo. La actividad gastrointestinal, el estrés y los efectos metabólicos no aparecen por lo que puede confundir las comparaciones del metabolismo de los medicamentos <sup>34</sup>.

Un estudio realizado en reposo en cama durante 80 días, donde se les administraba 1 g de acetaminofén en forma de cápsulas mostraron que la Cmax se alcanzó antes de tiempo, acortando el Tmax de dos horas a menos de una hora <sup>35</sup>. Este estudio entra en conflicto con otro estudio donde se observó en individuos en posición supina durante dos horas antes de la administración, un tiempo de diez a quince veces más lento para alcanzar la concentración máxima de acetaminofén <sup>36</sup>. No se conoce si la diferencia puede deberse a la forma de dosificación o el grado de inclinación del cuerpo.

La ciprofloxacina es considerado esencial en el kit de vuelo. En un estudio de tres días de reposo en cama con seis voluntarios, no mostró una absorción significativamente afectada, las concentraciones plasmáticas y tisulares eran iguales antes y después de tres días de reposo en cama con inclinación <sup>35</sup>.

Un estudio comparó la administración de amoxicilina vía oral en sujetos en reposo en cama y en deambulación, donde se observó un aumento del aclaramiento renal, sin un cambio en la absorción <sup>37</sup>.

La absorción, la Cmax y Tmax deben ser controladas para cada fármaco, pues si se diese lugar a un aumento de la absorción en fármacos con un índice terapéutico estrecho, la Cmax podría elevarse dando lugar a sobredosis (toxicidad), sin embargo, con un flujo sanguíneo gastrointestinal bajo o vómitos no habría absorción y sería como si no hubiésemos administrado nada.

#### **4.1.2. Distribución**

Proceso en el que un medicamento abandona el torrente sanguíneo para entrar a los tejidos del cuerpo.

En reposo en cama, sin inclinación, durante 9 o 10 días, se evaluó la distribución de penicilina y lidocaína vía intravenosa, no obteniéndose variaciones en las concentraciones plasmáticas. La unión de proteínas con lidocaína no mostró cambios significativos<sup>38</sup>. Este resultado es de gran interés debido a que la lidocaína es utilizada para las mediciones de distribución de fármacos en farmacocinética en la determinación del grado de unión a proteínas<sup>39</sup>.

El modelo de rata suspendida por la cola es de los más utilizados para imitar la redistribución de líquidos en el vuelo en animales. Estos no mostraron cambios significativos en la distribución tisular de nicotina administrada por vía intravenosa en comparación con los controles<sup>40</sup>. La nicotina atraviesa fácilmente las membranas plasmáticas y tiende a distribuirse rápido por los tejidos del cuerpo. Las ratas mostraron un aumento transitorio de la proteína sérica, incluida la albúmina, en el primer día, seguido de una disminución en el tercer día<sup>41</sup>. Esto significa que la unión a proteínas puede incrementarse de manera transitoria, lo que puede reducir la disponibilidad de medicamentos para ese periodo de tiempo.

A pesar de que los cambios o pérdidas de líquidos parecen influir en la efectividad de los fármacos administrados, esto puede no ser así, debido a que son rectificadas inmediatamente por la administración de líquidos. Sin embargo, son pocos los estudios sobre el tratamiento con medicamentos en pacientes deshidratados, además de saber si el grado y la duración del cambio de fluidos durante el vuelo produce alteraciones en la distribución de medicamentos.

#### **4.1.3. Metabolismo**

Son las reacciones bioquímicas que descomponen o alteran los productos farmacéuticos administrados para que puedan ser eliminados por el cuerpo. La mayoría de los fármacos son transformados por enzimas para su eliminación, por lo que una alteración del estado fisiológico puede alterar la actividad de estos. Una metabolización rápida del fármaco da lugar a una pérdida de la eficacia terapéutica, mientras que una metabolización lenta da lugar a una acumulación en el torrente

sanguíneo produciendo un aumento del área bajo la curva y una disminución del aclaramiento plasmático del fármaco <sup>42</sup>.

La variación genética natural tiene una gran importancia debido a que cada individuo puede expresar diversas formas de muchas enzimas implicadas en la metabolización <sup>43</sup>, por lo que sería prudente evaluar individualmente a cada miembro de la tripulación con la finalidad de realizar tratamientos individualizados y óptimos de acuerdo con sus genotipos.

En ratas que volaron durante 7 días, se observó una disminución de la actividad enzimática del citocromo P450 (Fase I), sin ningún cambio en el glutatión S-transferasa (Fase II) <sup>44</sup>. Sin embargo, en otro estudio no se informó sobre cambios en enzimas P450 después de un vuelo de 14 días <sup>45</sup>. Otro estudio, después de ocho días de vuelo con ratas mostró una reducción en la cantidad de enzimas hepáticas, catalasa, glutatión reductasa y la GSH sulfurtransferasa <sup>46</sup>.

Los cultivos celulares en suspensión se pueden colocar en rotación vertical constante, experimentando las células una caída libre parecida a lo que ocurre en los vuelos espaciales. El desarrollo de dispositivos con esta rotación y en combinación con sistemas de detección de expresión génica da lugar a una herramienta de gran importancia para el análisis del metabolismo celular. En un análisis de diferentes células de hígado de *Xenopus* se observó una alteración en la expresión de varios genes, como por ejemplo el gen SPARC, el cual codifica la osteonectina, la cual participa en las interacciones celulares <sup>47</sup>.

Estudios en el modelo de rata suspendida por cola, se observó un aumento del metabolismo oxidativo durante tres o siete días. Las cantidades de enzimas del citocromo P450 variaron en los primeros días quedando después corregidas a los niveles basales. También se observaron cambios en CYP2C11, CYP2E1, CYP4A1 y en la glicoproteína p. No se observaron variaciones en CYP3A2. La suspensión por cola de rata no tuvo efecto sobre el metabolismo del fármaco de fase 2 medido con acetaminofén <sup>48</sup>.

Con estas observaciones no se pueden realizar predicciones generalizadas sobre el efecto de la microgravedad en el metabolismo de los fármacos, ya que estas alteraciones podrían dar lugar a niveles plasmáticos más altos de algunos medicamentos y una mayor incidencia de efectos adversos.

#### **4.1.4. Excreción**

Los fármacos son excretados principalmente por orina, aunque un porcentaje pequeño es excretado por las heces <sup>42</sup>.

Un estudio con antipirina en dos astronautas, mostró una disminución de más del 50% en el aclaramiento en uno de ellos, y un aumento del 30% en el otro astronauta. La eliminación de antipirina después del vuelo disminuyó aproximadamente un 20% en ambos astronautas <sup>49</sup>.

Un estudio de inclinación de cabeza hacia abajo donde se usó lidocaína como sonda para el flujo sanguíneo, se observaron pequeñas elevaciones en el aclaramiento del fármaco y el flujo sanguíneo renal durante la inclinación en comparación con antes o después de la inclinación. Sin embargo, algunos días no se mostró elevación, y se observó también una disminución constante entorno al 30% en la concentración plasmática <sup>50</sup>. Este suceso no se ha comprobado si tiene lugar durante los vuelos espaciales.

Los requerimientos nutricionales o de energía alterados pueden influir en la excreción de fármacos en orina y la deshidratación durante los primeros días de vuelo pueden influir en cambios de la excreción de fármacos en orina <sup>6</sup>.

### **4.2. Farmacodinámica**

#### **4.2.1. Sistema nervioso central**

Las dos quejas más comunes en microgravedad son: SMS y dificultades para dormir, ambas están relacionadas con el sistema nervioso central. En conjunto representan el 92% de los medicamentos utilizados en el espacio para el sistema nervioso central <sup>49</sup>.

##### **4.2.1.1. El sueño**

El continuo ambiente de oscuridad provoca una alteración en el ritmo circadiano, que podría explicar alguna o todas las dificultades del sueño experimentadas durante los vuelos espaciales. Una falta de sueño reduce el rendimiento físico y mental dificultando el desempeño de las tareas. La presencia de efectos adversos

ocasionados por los benzodiazepinas ha llevado a la utilización de otros medicamentos para el sueño: zaleplon y zolpidem, los cuales disminuyen el tiempo de inducción del sueño, reducen los despertares durante la noche, y producen menos efectos de bajo rendimiento a la mañana después <sup>52</sup>. Aunque se ha observado un estado de sedación de hasta siete horas después de la administración de zolpidem, a diferencia del zaleplon en el cual no se encontró sedación después de entre las dos o cuatro horas tras la administración.

La producción de melatonina es suprimida por la presencia de luz. Esta hormona es útil en el restablecimiento de los ritmos circadianos, pero en un estudio a dosis altas no produjo mejoría en el sueño cuando se usó en vuelo <sup>53</sup>, sin embargo, no hay acuerdo sobre la mejor formulación, dosis o horario de dosificación, por lo que es posible que la dosis utilizada no fuese la óptima <sup>54</sup>.

El efecto sedante de los medicamentos para ayudar a dormir podría disminuir el rendimiento de la tripulación al día siguiente o dificultar los despertares de emergencia poniendo en duda el balance beneficio / riesgo con el empleo de estos medicamentos, por lo que no es recomendable que durante ese estado se realicen tareas que puedan ser dificultadas. Una solución sería evitar tomar medicamentos que ayuden a dormir, pero esto no resolvería el problema de la pérdida de sueño y fatiga. Otra estrategia puede ser el uso de señales como la exposición a luz programada para restablecer los ritmos circadianos o mejorar el ruido y distracciones en los dormitorios durante la noche <sup>55</sup>. Y como última solución, sería la administración de fármacos de acción rápida que funcionasen como antídoto para los medicamentos sedantes, sin embargo, esto no se ha probado todavía <sup>5</sup>.

El uso de cafeína en forma de bebida se lleva siempre a bordo y aunque es un estimulante que mejora el rendimiento, no es bueno un uso repetido debido a su efecto secundario diurético, lo cual puede presentar un problema en la realización de tareas <sup>56</sup>.

## **4.2.2. Sistema cardiovascular**

### **4.2.2.1. Intolerancia ortostática posterior al vuelo**



Cuando la tripulación llega a tierra sufren intolerancia ortostática posterior al vuelo. Esto perjudica su capacidad de realizar una emergencia de aterrizaje y la incorporación a la gravedad. Varias son las medidas utilizadas para disminuir la intolerancia ortostática como la carga de fluidos, prendas de compresión, una dieta rica en sodio (anula la actividad del sistema nervioso y el sistema renina-angiotensina) y líquidos (aumentan el volumen de plasma, y cree que ayuda a reducir la intolerancia ortostática). También se han estudiado estrategias farmacológicas, como ensayos con fludrocortisona, ya que en gravedad aumenta el volumen plasmático en pacientes con hipotensión ortostática. Se utilizó una dosis única de 0,3 mg antes del aterrizaje observándose una protección del volumen de plasma, sin embargo, los efectos adversos descartaron a este fármaco de estudios posteriores <sup>57</sup>. La midodrina no mostró efectos secundarios significativos en los astronautas a diferencia de un estudio en reposo en cama durante 16 días, disminuyó la intolerancia ortostática. El uso en combinación con prometazina mostró efectos secundarios significativos <sup>58</sup>, la cual es utilizada para el SMS. El tratamiento con ANP reduce la filtración capilar y mantiene más líquido en los capilares, lo que tenderá a prevenir problemas ortostáticos <sup>59</sup>.

Además de los modelos en reposo en cama con la cabeza inclinada hacia abajo, también se emplean otros modelos como inmersión en agua o vuelo parabólico. En vuelo parabólico se observó la relación entre la constricción de las arterias cerebrales con la intolerancia ortostática. Sin embargo, la diferencia entre el corto tiempo de exposición a microgravedad en vuelo parabólico y la duración más larga del vuelo espacial dificulta la similitud de este modelo <sup>60</sup>.

### **4.2.3. Sistema gastrointestinal**

#### **4.2.3.1. Cinetosis**

Aunque las náuseas y los vómitos son síntomas primarios, la SMS es considerada un problema del sistema nervioso central.

Los modelos utilizados en humanos para inducir la SMS son: los simuladores de vuelo donde se imitan experiencias sensoriales de vuelo reales; tambor giratorio con rayas pintadas, el cual produce un desajuste de la información de lo que los ojos ven sin percibir el movimiento produciendo el mareo <sup>61</sup>; el modelo más útil es el acoplamiento

cruzado de Coriolis, consiste en una persona sentada en una silla giratoria y se le pide que realice movimientos con la cabeza <sup>62</sup> de especial similitud con el lanzamiento donde la cabeza sufre muchos movimientos, aunque ya han sido impuestas medidas reduciendo este movimiento.

Los fármacos más eficaces van a ser aquellos que actúan a través de receptores muscarínicos e histamínicos <sup>63</sup>. Destacando la prometazina (antihistamínico) y la escopolamina (anticolinérgico) los cuales han demostrado ser efectivos en la enfermedad del movimiento <sup>64</sup>.

#### Antihistamínicos.

La clorfeniramina, alarga el tiempo de aguante en una silla giratoria, pero produce sequedad de boca y somnolencia como efectos secundarios, además de producir un retraso en el tiempo de reacción en pruebas de rendimiento conductual <sup>65</sup>.

La prometazina actúa sobre los receptores de dopamina D2, sobre los de histamina H1, sobre los receptores de acetilcolina muscarínicos y con alguna actividad en los receptores GABAA. Sin embargo, en un estudio con el modelo de silla giratoria, a pesar de resultar eficaz en la mejora de los síntomas de náuseas y vómitos, causaron alteraciones en la cognición y el tiempo de reacción, siendo similares a las alteraciones causadas con dosis moderadas de alcohol <sup>66</sup>.

La metoclopramida, antagonista D2 y 5HT3/4, es ineficaz en las náuseas inducidas por el movimiento en el modelo de silla giratoria <sup>67</sup>.

#### Anticolinérgicos.

La escopolamina es un antagonista muscarínico, utilizado en el tratamiento de la cinetosis. Vía oral demostró efectividad en el vuelo parabólico <sup>68</sup>.

#### Simpaticomiméticos.

La metanfetamina y la fenmetrazina, aumentan la liberación de noradrenalina y dopamina, aumentan la tolerancia a los estímulos inductores de la cinetosis en estudios básicos, mientras que metilfenidato y fentermina no resultaron eficaces <sup>69</sup>. En este estudio solo se usó una única dosis para comprobar cada medicamento, por lo que la efectividad de un fármaco en comparación a los demás puede deberse a las dosis utilizadas.

La combinación de simpaticomiméticos con antihistamínicos o anticolinérgicos resulta ser más efectiva que por sí solos. Modafinilo junto a escopolamina permitió un 29% más de tolerancia al movimiento en silla giratoria <sup>70</sup>.

#### El sistema renina-angiotensina.

Los antagonistas de la hormona arginina vasopresina actúan inhibiendo las náuseas y el letargo, sin embargo, las formas actuales son caras y difíciles de administrar <sup>71</sup>. Cabe destacar durante las misiones de larga duración se experimenta más síntomas de la SMS que en misiones cortas <sup>72</sup>, lo que sugiere que una duración más larga en microgravedad es un factor causal.

#### **4.2.4. Sistema esquelético**

##### Bisfosfonatos

Una combinación de ejercicios de resistencia junto a la administración de alendronato atenuó la disminución que cabría esperar en la densidad mineral ósea de la columna vertebral, cadera y pelvis <sup>74</sup>.

En la tripulación se observó una mayor incidencia de cálculos renales durante las misiones y tras el regreso <sup>75</sup>. Para ello se ha empleado citrato de potasio observándose una reducción del calcio urinario, pero la relación con la reducción de los cálculos renales aún no se ha establecido <sup>76</sup>. El pamidronato disminuye el calcio urinario y la formación de cálculos renales, y mejora la densidad ósea en un estudio de reposo en cama con inclinación durante 90 días <sup>77</sup>. Se han encontrado riesgos de necrosis de la mandíbula <sup>78</sup> y fractura de huesos largos <sup>79</sup> con pamidronato, sin embargo, no se probado en vuelo, por lo que se desconoce si la tripulación experimentará algún aumento de estos riesgos.

#### **4.2.5. Sistema muscular**

El tratamiento farmacológico para preservar la masa muscular y la fuerza es un área nueva de investigación. Una de las sustancias en investigación es la testosterona y sus derivados. La testosterona se ha utilizado como suplemento en atrofia muscular causada por cáncer, otras enfermedades degenerativas, terapia crónica con esteroides e incluso envejecimiento, ya que estimula el crecimiento de músculos grandes <sup>80</sup>. En vuelos cortos con animales la producción de testosterona disminuye <sup>81</sup>, también disminuye en el modelo de vuelo de la suspensión por cola <sup>82</sup> y en el modelo de cultivo de tejido rotativo <sup>83</sup>.

Un estudio de reposo en cama, donde se usó testosterona, mostró una conservación de la masa muscular y el equilibrio de nitrógeno, pero hubo pérdida de la fuerza muscular <sup>84</sup>. El mayor problema de la terapia con testosterona es el efecto que ejerce sobre otros tejidos y el aumento del riesgo de hipertrofia de próstata o cáncer en hombres mayores <sup>85</sup>.

El desarrollo de una nueva clase de moduladores selectivos de los receptores de andrógenos no esteroideos sería más específico del tejido muscular y con menos efectos adversos. Sin embargo, no producen tanto aumento de la masa muscular como la testosterona <sup>86</sup>.

#### **4.2.6. Sistema Inmunológico**

La afectación del sistema inmunológico en microgravedad puede alterar las funciones de fármacos cuyas dianas son células del sistema inmune.

La eficacia de los fármacos antimicrobianos también puede verse afectada por los cambios producidos en el sistema inmunológico, además de tener en cuenta la exposición de las bacterias al ambiente de microgravedad. Estudios demostraron una reducción en las especies microbianas beneficiosas de los tractos gastrointestinales de la tripulación <sup>87</sup>, lo que puede poner en riesgo a la tripulación dando lugar a una mayor susceptibilidad a la infección. Estos estudios evidencian un potencial de crecimiento mejorado y alterado con cierto grado de resistencia a los antimicrobianos durante los vuelos espaciales. En un estudio se comprobaron las tasas de crecimiento bacteriano sin antibióticos, resultando ser similares los cultivos en vuelo y en tierra. Sin embargo, tras la adición de antibióticos, las bacterias mostraron tasas de crecimiento diferentes en microgravedad. Por lo que los autores sugirieron que los antibióticos podrían actuar de manera diferente en el espacio <sup>88</sup>. En un estudio previo se midieron la CMI de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* contra la Kanamicina y la Colistina. Los resultados fueron más altos en microgravedad, confirmando que los antibióticos tienen menor eficacia en el espacio <sup>89</sup>. Sin embargo, también se ha observado el efecto opuesto. Otro estudio cultivó bacterias en la estación espacial Mir y al regresar a la Tierra se pusieron en contacto con 12 antibióticos diferentes, obteniendo una mayor susceptibilidad a la mayoría de los medicamentos <sup>90</sup>. Las diferencias de susceptibilidad a los antibióticos en microgravedad todavía no se

conoce. Aunque se ha sugerido que el aumento del grosor de la pared celular, podría causar una alteración de la permeabilidad celular y la penetración defectuosa del antibiótico en la célula bacteriana <sup>91</sup>. Todavía se necesita mucha investigación para comprender el potencial de crecimiento, virulencia y resistencia al tratamiento de bacterias.

Todos estos efectos mencionados son importantes sobre todo cuando se estima que la duración de la misión y las exposiciones de la tripulación dure hasta 3 años, pues una alteración de la respuesta inmune provoca un riesgo para la salud además de un riesgo de fracaso terapéutico debido a la ineficacia del medicamento.

#### **4.2.7. La radiación**

La radiación da lugar a un complejo daño celular, dependiente del tipo de radiación y dosis. Actualmente no hay productos farmacéuticos aprobados específicamente para la radiación. La terapia está enfocada a prevenir o mejorar las lesiones con radioprotectores y mitigadores de radiación, y estimular la regeneración hematopoyética o gastrointestinal. El G-CSF, GM-CSF, antibióticos, antifúngicos, transfusiones de sangre, fluidos intravenosos, electrolitos, antieméticos, antidiarreicos, etc, son los tratamientos típicos para la radiación <sup>5</sup>. Varios estudios se llevan a cabo con agentes reductores como tratamientos farmacológicos. El ácido lipoico reduce los cambios producidos por la radiación <sup>92</sup>. El caroteno, potente antioxidante, ha evitado aumentos en los marcadores de peroxidación lipídica y glutatión producidos por radiación <sup>93</sup>. Los eliminadores de radicales libres resultan útiles disminuyendo el daño por radiación <sup>94</sup>. La melatonina, antioxidante, mejoró la supervivencia en ratones expuestos a radiación <sup>95</sup>. Sin embargo, no existen datos sobre estos tratamientos en vuelo por lo que no se sabría si actuarán e influirán de la misma manera que en gravedad.

Además de tratamiento farmacológico también se han empleado materiales que eviten la entrada de radiación. El material de tela de Kevlar estudiado en la ISS presentó propiedades de protección comparables con el material de polietileno, comúnmente utilizado. Estos resultados sugieren que la resistencia al impacto y la flexibilidad hacen de Kevlar un candidato óptimo como elemento de desempeño en un enfoque de blindaje integrado <sup>105</sup>.

### 4.3. Medicamentos

El kit médico espacial estándar incluye medicamentos como analgésicos, antibióticos, antihistamínicos, antifúngicos, antipiréticos, antivirales, cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, etc (Tabla 3) <sup>96</sup>.

Fármaco	Cantidad	Ruta de uso	Cantidad en paquete	Unidad
<b>Vértigo</b>				
Acetazolamida	250 mg	Oral	100	Tableta
<b>Antibiótico</b>				
Amoxicilina	500 mg	Oral	100	Cápsula
Azitromicina	250 mg	Oral	18	Tableta
Clindamicina	300 mg	Oral	100	Cápsula
Doxiciclina	100 mg	Oral	50	Cápsula
Levofloxacina	500 mg	Oral	50	Tableta
Metronidazol	500 mg	Oral	100	Tableta
Sulfametoxazol y Trimetoprima	800 mg, 160 mg	Oral	40	Tableta
<b>Antifúngico</b>				
Fluconazol	150 mg	Oral	5	Tableta
<b>Antihistamínico</b>				
Difenhidramina	25 mg	Oral	60	Cápsula
Fexofenadina	180 mg	Oral	400	Tableta
<b>Anticonvulsivo</b>				
Fenitoina	300 mg	Oral	30	Cápsula
<b>Antiviral</b>				
Valaciclovir	1 gm	Oral	60	Tableta
<b>Salud de comportamiento</b>				
Aripiprazol	5 mg	Oral	60	Tableta
Lorazepam	1 mg	Oral	60	Tableta
Sertralina	50 mg	Oral	60	Tableta
venlafaxina	75 mg	Oral	60	Tableta
<b>Cardiovascular</b>				
Lisinopril	10 mg	Oral	100	Tableta
Metoprolol XL	50 mg	Oral	60	Tableta
Nitroglicerina	0.4 mg	Oral	25	Tableta
<b>Descongestionante</b>				
Pseudoefedrina	30 mg	Oral	100	Tableta
<b>Hormona</b>				
Medroxiprogesteron	10 mg	Oral	100	Tableta
Norgestrel y Etinilestradiol	0.5 mg, 0.05 mg	Oral	2	Única dosis
<b>Analgésico</b>				
Hidrocodona y Acetaminofeno	10 mg, 300 mg	Oral	30	Tableta
<b>Mareo espacial / antiemético</b>				
Mecizina	25 mg	Oral	20	Tableta
Ondansetrón	8 mg	Oral	30	Tableta
Prometazina	25 mg	Oral	100	Tableta
<b>Esteroides</b>				
Metilprednisolona	4 mg	Oral	4	Paquete de dosis (21 en cada uno)
Prednisolona	20 mg	Oral	40	Tableta
<b>Estimulante</b>				
Modafinilo	200 mg	Oral	30	Tableta
<b>Estómago</b>				
Subsalicilato de bismuto	262 mg	Oral	80	Masticable
Omeprazol	20 mg	Oral	90	Cápsula
Ranitidina	150 mg	Oral	60	Tableta
<b>Urinario</b>				
Tamsulosina	0.4 mg	Oral	10	Cápsula

Tabla 3. Medicamentos incluidos en el kit de medicamentos orales en vuelo.

La alteración de las propiedades físicas (apariencia o consistencia) y químicas (disminución de la potencia, alteración de los excipientes interacciones entre el ingrediente activo y excipiente o degradación tóxica) de los productos farmacéuticos pueden hacerlos inestables en entornos inadecuados.

Cerca del 8% de los tratamientos administrados durante los vuelos espaciales resultaron ser ineficaces según la subjetividad de la tripulación <sup>96</sup>. Tras el almacenamiento durante 28 meses en la ISS, cuatro de los catorce medicamentos en forma de dosis sólida no cumplieron los requisitos de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP), además, seis medicamentos sufrieron cambios en su estructura física <sup>97</sup>. En 22 medicamentos del Transbordador Espacial y la ISS se observó alteraciones en las características físicas además de una disminución en la cantidad de principio activo, no cumpliendo así los requisitos de la USP. Cabe destacar el cumplimiento de estabilidad física y química de 3 formulaciones: solución oftálmica de ciprofloxacina, pomada de desoximetasona y crema de triamcinolona. Estas formulaciones se encuentran en su envasado original por lo que se sugiere que el reenvasado de algunos de ellos puede influir en la vida útil del fármaco (Figura 5). Otro estudio con 32 formulaciones en la ISS también demostró una mayor degradación en algunos de ellos <sup>96</sup>. En general, la mayoría de los productos farmacéuticos cumplen con los requisitos de USP tras el vuelo, aunque se produjeron excepciones como amoxicilina-clavulanato, levofloxacina, trimetoprima, sulfametoxazol, furosemida y levotiroxina se degradaron antes de las fechas de vencimiento <sup>98</sup> aspirina, ibuprofeno, loratadina, modafinilo y zolpidem contenían productos de degradación e impurezas <sup>99</sup>.



Figura 5. Kit médico espacial. Imagen proporcionada por la NASA.

Los factores que contribuyen a la degradación del fármaco en el espacio pueden ser la luz, la humedad, la temperatura y las vibraciones <sup>5</sup>. La exposición a una humedad elevada puede influir en la degradación del fármaco y aunque las variaciones de temperatura son de corta duración y baja magnitud, la combinación de ambas puede provocar estrés físico en las tabletas debilitando su estructura.

La degradación fotolítica afecta a muchos fármacos. Además, en microgravedad los niveles de radiación son mayores que en la Tierra por lo que los fármacos se ven afectados por otros rayos además de los esperados en gravedad. Las botellas en color ámbar protegen a los medicamentos de la luz, sin embargo, el vidrio ámbar absorbe los rayos infrarrojos, pudiendo calentar el paquete y decolorar las formulaciones. El hidrocloreto de metoclopramida demostró una degradación tras una exposición a radiación <sup>100</sup>, además la esterilización gamma de ciertos betabloqueantes altera el color y apariencia de los productos farmacéuticos <sup>101</sup>. La radiación no afecta por igual a todos los fármacos, pues cefradina y la cefotaxima, ambas de estructura molecular similar, en forma sólida demuestran radiosensibilidad diferente a mismas dosis de radiación gamma <sup>102</sup>.

El uso de envasado en cápsulas opacas y la adición de un tinte que elimine todo o parte del espectro fotorreactivo deberá prevenir la degradación <sup>103</sup>, además de una mejora en el sistema de almacenamiento, como envases en materiales de polietileno, ya que han resultado útiles contra la radiación <sup>104</sup>, sin embargo, todavía no hay datos suficientes sobre el envasado a largo plazo.

Otro factor a tener en cuenta es la falta de conocimiento y formación sobre el uso de los medicamentos por parte de la tripulación. Es bien sabido que antes del vuelo la tripulación es preparada incluyendo el conocimiento de todos los medicamentos, cuándo tomarlos, cómo tomarlos, etc. Además del kit médico, la tripulación puede llevar medicamentos y suplementos por su parte, lo que aumenta la probabilidad de interacciones farmacológicas. No es obligatorio informar al médico sobre el uso de medicamentos durante la misión. Esto es un problema a la hora de recoger datos sobre la eficacia y seguridad.

El desarrollo de innovación tecnológica podría incluir vacunas y productos preventivos de entrega sostenida / crónica. Rutas alternativas de administración, formas de



dosificación no invasivas, formulaciones orales con aumento de la absorción, de bajo costo y alta eficiencia con matrices de formulación radioprotectora.

## **5. CONCLUSIONES.**

Tras la realización de la revisión sistemática de 45 artículos se ha podido establecer en relación con los objetivos las siguientes conclusiones:

1. Algunos autores opinan que los cambios en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos influenciados por la microgravedad no son tan drásticos. Sin embargo, varios datos han destacado sobre otros, siendo importante una reevaluación de estos.
2. A pesar de décadas de uso farmacéutico en vuelos espaciales, el conocimiento obtenido es limitado y en su mayoría son informes de observación y estudios análogos. Sin la existencia de estudios en el impacto multifactorial del entorno espacial en la respuesta farmacéutica, se hace difícil la comprensión total de los riesgos. Además, la poca similitud en algunos modelos de simulación hace que sea más difícil la obtención de datos debido a la variabilidad individual y el pequeño número de muestra.
3. La duración más prolongada de los vuelos espaciales hace que se puedan desencadenar problemas más serios con la necesidad de un tratamiento más eficaz y seguro, por lo que un estudio individual de cada medicamento perteneciente al kit médico, sería útil para el conocimiento de la dosis adecuada.
4. Complementación con pruebas de estabilidad del fármaco, ya que si estos se degradan con una mayor facilidad pueden dar lugar a un mayor número de efectos adversos y de toxicidad. Además, del riesgo de interacciones farmacológicas negativas por parte de la tripulación y de la falta para la preservación de su estabilidad y vida útil.

## 6. REFERENCIAS.

1. Graebe A, Schuck EL, Lensing P, Putcha L, Derendorf H. Physiological, pharmacokinetic, and pharmacodynamic changes in space. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(8):837-53. 45
2. Davis JR, Vanderploeg JM, Santy PA, Jennings RT, Stewart DF. Space motion sickness during 24 flights of the space shuttle. *Aviat Space Environ Med.* 1988;59(12): 1185-9.
3. Buckey JC. *Space Physiology.* New York, Oxford. 2006
4. Yates BJ, Miller AD, Lucot JB. Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. *Brain Res Bull.* 1998;47(5): 395-406.
5. Virginia E. Wotring Ph. D. *Risk of Therapeutic Failure Due to Ineffectiveness of Medication.* 2011.
6. Lathers CM, Charles JB, Bungo MW. Pharmacology in space. Part 2. Control motion sickness. *Trends Pharmacol.* 1989;10 243-250
7. Kramer HJ, Heer M, Cirillo M, De Santo NG. Renal hemodynamics in space. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(3):675-8.
8. Montgomery, LD. Body volume changes during simulated microgravity I: Technique and comparison of men and women during horizontal bed rest. *Aviat Space Environ Med.* 1993;64(10): 893-8. risk
9. Jay C. Buckey Jr, M.D. *Space Physiology.* Oxford (Reino Unido). Oxford University Press; 2006.
10. Shackelford LC. Musculoskeletal response to space flight. In: *Principles of clinical medicine for space flight.* New York (NY): Springer Science and Business Media; 2008. p. 293–306.
11. Clement G. Musculoskeletal system in space. In: *Fundamentals of space medicine.* Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2003. p. 173–204.
12. Platts S. *Risk of Cardiac Rythm Problems During Spaceflight.* H NASA, HHC. 2008
13. Drummer C, Norsk P, Heer M. Water and sodium balance in space. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(3):684-90.
14. Buckey JC, Jr, Lane LD, Levine BD, Watenpaugh DE, Wright SJ, Blomqvist CG, et al; Orthostatic intolerance after spaceflight. *J Appl Physiol.* 1996; 81(1): 7-18.
15. Verheyden B, Liu J, Beckers F, Aubert AE. Adaptation of heart rate and blood pressure to short and long duration space missions. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;1: S13-6.
16. Levine BD, Zuckerman JH, Pawelczyk JA. Cardiac atrophy after bed-rest deconditioning: a nonneural mechanism for orthostatic intolerance. *Circulation.* 1997;96(2): 517-25.
17. Perhonen MA, Franco F, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG, Levine BD, et al. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol.* 2001;91(2): 645-53.
18. Summers RL, Martin DS, Meck JV, Coleman TG. Mechanism of spaceflight-induced changes in left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2005;95(9): 1128-30.
19. D'Aunno DS, Dougherty AH, DeBlock HF, Meck JV. Effect of short- and long-duration spaceflight on QTc intervals in healthy astronauts. *Am J Cardiol.* 2003;91(4): 494-7.

20. Keller GA, Ponte ML, Di G. Girolamo. Other drugs acting on nervous system associated with QT-interval prolongation. *Curr Drug Saf.* 2010;5(1): 105-11.
21. Groza P, Ursea N, Vasilescu F, Munteanu A, Lungu D, Bolocan N. Changes in some digestive enzymes after a seven-day orbital flight. *Physiologie;* 1983;20(1):27-33.
22. Merrill AH Jr, Hoel M, Wang E, Mullins RE, Hargrove JL, Jones DP, et al. Altered carbohydrate, lipid, and xenobiotic metabolism by liver from rats flown on Cosmos. *FASEB J.* 1990;4(1):95-100.
23. Lu SK, Bai S, Javeri K, Brunner LJ. Altered cytochrome P450 and P-glycoprotein levels in rats during simulated weightlessness. *Aviat Space Environ Med.* 2002;73(2):112-118.
24. Lelkes PI, Ramos EM, Chick DM, Liu J, Unsworth BR. Microgravity decreases tyrosine hydroxylase expression in rat adrenals. *FASEB J.* 1994;8(14):1177-1182.
25. Maillet A, Gauquelin G, Gunga HC, Fortrat JO, Gharib C. Blood volume regulating hormones response during two space related simulation protocols: four-week confinement and head-down bed-rest. *Acta Astronaut.* 1995;35(8): 547-52.
26. Williams D, Kuipers A, Chiaki Mukai, Robert Thirsk. Acclimation during space flight: effects on human physiology. *CMAJ.* 2009;180(13):1317-1323.
27. Crucian B. Risk of crew adverse health event due to altered immune response. In: *Human Research Program Evidence Book.* Washington (DC): National Aeronautics and Space Administration; 2008.
28. Mehta SK, Crucian BE, Stowe RP, Simpson RJ, Ott CM, Pierson DL, et al. *Citocina.* 2013; 61(1):205-9.
29. Lehnert BE, Iyer R. Exposure to low-level chemicals and ionizing radiation: reactive oxygen species and cellular pathways. *Hum Exp Toxicol.* 2002; 21(2):65-9.
30. Kast J, Yu Y, Seubert CN, Wotring VE, Derendorf H. Drugs in space: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in astronauts. *Eur J Pharm Sci.* 2017;109S:S2-S8.
31. Cintron NM, Putcha L, Chen Y-M, Vanderploeg JM. In-flight salivary pharmacokinetics of scopolamine and dextramphetamine. *NASA Technical Memorandum 58280.* 1987: 25-29.
32. Kovachevich IV, Kondratenko SN, Starodubtsev AK, Repenkova LG. Pharmacokinetics of acetaminophen administered in tablets and capsules under long-term space flight conditions. *Pharm Chem J.* 2009;43:130–3.
33. Renwick AG, Ahsan CH, Challenor VF, Daniels R, Macklin BS, George CF, et al. The influence of posture on the pharmacokinetics of orally administered nifedipine. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;34(4): 332-6.
34. Drummer C, Heer M, Dressendörfer RA, Strasburger CJ, Gerzer R. Reduced natriuresis during weightlessness. *Clinical Investigator.* 1993;71:678-86.
35. Schuck EL, Grant M, Derendorf H. Effect of simulated microgravity on the disposition and tissue penetration of ciprofloxacin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(7): 822-31.
36. Nimmo WS, Prescott LF. The influence of posture on paracetamol absorption. *Br J Clin Pharmacol.* 1978;5:348-349.

37. Roberts MS, Denton MJ. Effect of posture and sleep on pharmacokinetics. I. Amoxycillin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1980;18(2):175-83.
38. Kates RE, Harapat SR, Keefe DL, Goldwater D, Harrison DC. Influence of prolonged recumbency on drug disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;28(5):624-8.
39. Saivin S, Pavy-Le Traon A, Soulez-LaRiviere C, Guell A, Houin G. Pharmacology in space: pharmacokinetics. *Adv Space Biol Med.* 1997;6:107-21.
40. Chowdhury P, ME Soulsby, JN Pasley. Distribution of 3H-nicotine in rat tissues under the influence of simulated microgravity. *Biomed Environ Sci.* 1999;12(2):103-9.
41. Brunner LJ, DiPiro JT, Feldman S. Antipyrine pharmacokinetics in the tail-suspended rat model. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274(1): 345-52.
42. Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, Eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York, Pergamon Press. 1990
43. Racine RN, Cormier SM. Effect of spaceflight on rat hepatocytes: a morphometric study. *J Appl Physiol.* 1992;73(2 Suppl):136S-141S.
44. Hargrove JL, Jones DP. Hepatic enzyme adaptation in rats after space flight. *Physiologist.* 1985;(6 Suppl): S230.
45. Merrill AH, Jr., Wang E, LaRocque R, Mullins RE, Popova IA, et al. Differences in glycogen, lipids, and enzymes in livers from rats flown on COSMOS 2044. *J Appl Physiol.* 1992;73(2 Suppl): 142S-147S.
46. Hollander J, Gore M, Fiebig R, Mazzeo R, Ohishi S, Ji LL, et al. Spaceflight downregulates antioxidant defense systems in rat liver. *Free Radic Biol Med.* 1998; 24(2): 385-90.
47. Ikuzawa M, Asashima M. Global expression of simulated microgravity-responsive genes in *Xenopus* liver cells. *Zoolog Sci.* 2008;25(8): 828-37.
48. Brunner LJ, Bai S, Abdus-Salaam H. Effect of simulated weightlessness on phase II drug metabolism in the rat. *Aviat Space Environ Med.* 2000;71(9): 899-903.
49. Engel G, Hofmann U, Heidemann H, Cosme J, Eichelbaum M. Antipyrine as a probe for human oxidative drug metabolism: identification of the cytochrome P450 enzymes catalyzing 4-hydroxyantipyrine, 3-hydroxymethylantipyrine, and norantipyrine formation. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;59:613–23.
50. Saivin S, Pavy-Le Traon A, Cornac A, Guell A, Houin G. Impact of a four-day head-down tilt (-6 degrees) on lidocaine pharmacokinetics used as probe to evaluate hepatic blood flow. *J Clin Pharmacol.* 1995;35(7): 697-704.
51. Beaumont M, Batejat D, Pierard C, Van Beers P, Philippe M, Jouanin JC, et al. Zaleplon and zolpidem objectively alleviate sleep disturbances in mountaineers at a 3,613 meter altitude. *Sleep.* 2007;30(11): 1527-33.
52. Dijk DJ, Neri DF, Wyatt JK, Ronda JM, Czeisler CA, et al. Sleep, performance, circadian rhythms, and light-dark cycles during two space shuttle flights. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(5): R1647-64.

53. Sack RL, Hughes RJ, Edgar DM, Lewy AJ. Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms?. *Sleep*. 1997;20(10): 908-15.
54. Becker PM, Sattar M. Treatment of sleep dysfunction and psychiatric disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2009;11(5): 349-57.
55. Hindmarch I, Rigney U, Stanley N, Quinlan P, Lane J, et al. A naturalistic investigation of the effects of day-long consumption of tea, coffee and water on alertness, sleep onset and sleep quality. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;149(3): 203-16.
56. Vernikos J, Dallman MF, Van Loon G, Keil LC. Drug effects on orthostatic intolerance induced by bedrest. *J Clin Pharmacol*. 1991;31(10): 974-84.
57. Platts SH, Shi SJ, Meck JV. Akathisia with combined use of midodrine and promethazine. *JAMA*. 2006;295(17): 2000-1.
58. Watenpaugh DE, Vissing SF, Lane LD, Buckley JC, Firth BG, Erdman W, Blomqvist CG, et al. Pharmacologic atrial natriuretic peptide reduces human leg capillary filtration. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26(3): 414-9.
59. Serrador JM, Shoemaker JK, Brown TE, Kassam MS, Bondar RL, Schlegel TT. Cerebral vasoconstriction precedes orthostatic intolerance after parabolic flight. *Brain Res Bull*. 2000;53(1): 113-20.
60. Hu S, Grant WF, Stern RM, Koch KL. Motion sickness severity and physiological correlates during repeated exposures to a rotating optokinetic drum. *Aviat Space Environ Med*. 1991;62(4): 308-14.
61. Fernandez C, Lindsay JR. The Vestibular Coriolis Reaction. *Arch Otolaryngol*. 1964;80: 469-72.
62. Reid K, Palmer JL, Wright RJ, Clemes SA, Troakes C, Somal HS, Stott JR, et al. Comparison of the neurokinin-1 antagonist GR205171, alone and in combination with the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron, hyoscine and placebo in the prevention of motion-induced nausea in man. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(1): 61-4.
63. Davis JR, Jennings RT, Beck BG. Comparison of treatment strategies for Space Motion Sickness. *Acta Astronaut*. 1993;29(8): 587-91.
64. Buckley JC, Alvarenga D, Cole B, Rigas JR. Chlorpheniramine for motion sickness. *J Vestib Res*. 2004;14(1): 53-61.
65. Plant JR, MacLeod DB. Response of a promethazine-induced coma to flumazenil. *Ann Emerg Med*. 1994;24(5): 979-82.
66. Kohl RL. Failure of metoclopramide to control emesis or nausea due to stressful angular or linear acceleration. *Aviat Space Environ Med*. 1987;58(2): 125-31.
67. Norfleet WT, Degioanni JJ, Calkins DS, Reschke MF, Bungo MW, Homick JL, et al. Treatment of motion sickness in parabolic flight with buccal scopolamine. *Aviat Space Environ Med*. 1992;63(1): 46-51.
68. Kohl RL, Calkins DS, Mandell AJ. Arousal and stability: the effects of five new sympathomimetic drugs suggest a new principle for the prevention of space motion sickness. *Aviat Space Environ Med*. 1986;57(2): 137-43.

69. Hoyt RE, Lawson BD, McGee HA, Strompolis ML, McClellan MA. Modafinil as a potential motion sickness countermeasure. *Aviat Space Environ Med.* 2009;80(8): 709-15.
70. Kohl RL, Calkins DS, Robinson RE. Control of nausea and autonomic dysfunction with terfenadine, a peripherally acting antihistamine. *Aviat Space Environ Med.* 1991;62(5): 392-6 risk
71. Ortega J, H. J., Harm DL. Space and Entry Motion Sickness. *Principles of Clinical Medicine for Space FLight.* MR Barrat and SL Pool. New York, Springer. 2008
72. LeBlanc A., Matsumoto T., Jones J. et al. Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 2105-2114.
73. Pietrzyk RA, Jones JA, Sams CF, Whitson PA. Renal stone formation among astronauts. *Aviat Space Environ Med.* 2007;78(4 Suppl): A9-13.
74. Whitson PA, Pietrzyk RA, Jones JA, Nelman-Gonzalez M, Hudson EK, Sams CF. Effect of potassium citrate therapy on the risk of renal stone formation during spaceflight. *J Urol.* 2009;182(5): 2490-6.
75. Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K, Sekiguchi C, Fukunaga M, Kohri K, Rittweger J, Felsenberg D, Matsumoto T, Nakamura T. Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. *J Bone Miner Res.* 2004;19(11): 1771-8. risk
76. Fusco V, Baraldi A, Loidoris A, Ciuffreda L, Galassi C, Berruti A. Jaw osteonecrosis associated with intravenous bisphosphonate: is incidence reduced after adoption of dental preventive measures? *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(8):1775.
77. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(2): 161-8. risk
78. Bhasin S, Calof OM, Storer TW, Lee ML, Mazer NA, Dalton JT. Drug insight: Testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(3): 146-59.
79. Macho L, Kvetnansky R, Fickova M, Popova IA, Grigoriev A. Effects of exposure to space flight on endocrine regulations in experimental animals. *Endocr Regul.* 2001;35(2): 101-14.
80. Wimalawansa SM, Wimalawansa SJ. Simulated weightlessness-induced attenuation of testosterone production may be responsible for bone loss. *Endocrine.* 1999;10(3): 253-60.
81. Ricci G, Esposito R, Catizone A, Galdieri M. Direct effects of microgravity on testicular function: analysis of histological, molecular and physiologic parameters. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(3): 229-37.
82. Zachwieja JJ, Smith SR, Lovejoy JC, Rood JC, Windhauser MM, Bray GA. Testosterone administration preserves protein balance but not muscle strength during 28 days of bed rest. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(1): 207-12.
83. Chen J, Kim J, Dalton JT. Discovery and therapeutic promise of selective androgen receptor modulators. *Mol Interv.* 2005;5(3): 173-88.
84. Bhasin S, Jasuja R. Selective androgen receptor modulators as function promoting therapies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(3): 232-40.

85. Nefedov Y, Shilov V, Koustantinova I, Zaloguev S. Microbiological and immunological aspects of extended manned space flights. *Life Sci. Space Res.* 1971;9:11–16.
86. Tixador R, Gasset G, Eche B, Moatti N, Lapchine L, Woldringh C, et al. Behavior of bacteria and antibiotics under space conditions. *Aviat Space Environ Med.* 1994;65:551-556.
87. Moatti N, Lapchine L, Gasset G, Templier J, Tixador R. The“antibio” experiment. *Naturwissenschaften.* 1986;73:413-414.
88. Juergensmeyer MA, Juergensmeyer EA, Guikema JA. Long-term exposure to spaceflight conditions affects bacterial response to antibiotics. *Microgravity Sci Technol.* 1999;12(1):41-47.
89. Jorgensen JH, Skweres JA, Mishra SK, McElmeel ML, Maher LA, Mulder R, et al. Development of an antimicrobial susceptibility testing method suitable for performance during space flight. *J Clin Microbiol.* 1997;35(8):2093-2097.
90. Manda K, Ueno M, Moritake T, Anzai K. alpha-Lipoic acid attenuates x-irradiation-induced oxidative stress in mice. *Cell Biol Toxicol.* 2007;23(2): 129-37.
91. Manda K, Bhatia AL. Pre-administration of beta-carotene protects tissue glutathione and lipid peroxidation status following exposure to gamma radiation. *J Environ Biol.* 2003;24(4): 369-72.
92. Murley JS, Kataoka Y, Weydert CJ, Oberley LW, Grdina DJ. Delayed radioprotection by nuclear transcription factor kappaB -mediated induction of manganese superoxide dismutase in human microvascular endothelial cells after exposure to the free radical scavenger WR1065. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(6): 1004-16.
93. Bhatia AL, Manda K. Study on pretreatment of melatonin against radiation -induced oxidative stress in mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2004;18: 13-20.
94. Nicogossian A., Williams R., Huntoon C., Doarn C., Polk J., Schneider V., et al. *Space Physiology and Medicine.* Springer, New York; 2016.
95. Du B, Daniels VR, Vaksman Z, Boyd JL, Crady C, Putcha L. Evaluation of physical and chemical changes in pharmaceuticals flown on space missions. *AAPS J.* 2011;13:299–308
96. Wotring V. *Space Pharmacology.* New York: Springer: International Space University; 2012.
97. Wotring V. Chemical potency and degradation products of medications stored over 550 earth days at the International Space Station. *AAPS J.* 2016;18:210–216.
98. Maquille A, Jiwan J-L, Tilquin B. Radiosterilization of drugs in aqueous solutions may be achieved by the use of radioprotective excipients. *Int. J. Pharm.* 2008;249:74–82.
99. Marciniec B, Ogrodowczyk M, Czajka B, Hofman M. The influence of radiation sterilisation on some beta-blockers in the solid state. *Thermochim.* 2011;514:10–15.
100. Signoretti E, et al. Ionizing radiation induced effects on cephradine: influence of sample moisture content, irradiation dose, and storage conditions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993;19:1693–1708.
101. Carstensen JT, Rhodes CT. *Drug stability: principles and practices.* New York: Marcel Dekker, Inc; 2000.

102. Mehta P, Bhayani D. Impact of space environment on stability of medicines: challenges and prospects. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017;136:111–119.

