

*IMPLICACIONES DEL ESTRÉS MITOCONDRIAL EN UN AMBIENTE DE
MICROGRAVEDAD.*

IMPLICATIONS OF MITOCHONDRIAL STRESS IN A MICROGRAVITY ENVIRONMENT

Niza Janine Cristerna Tovar *

0009-0001-7794-0813

nizacristernato@gmail.com

Universidad Autónoma de Aguascalientes

Erick Ramírez Muro

0009-0000-9700-2595

erickrmzm5@gmail.com

Universidad Cuauhtémoc Campus Aguascalientes

Christopher Martín Espiricueta

0009-0007-3128-5300

chris_5_@outlook.com

Universidad Cuauhtémoc Campus Aguascalientes

José Leonardo Mejía Muñoz

0009-0000-5464-6905|

leomejiamx@gmail.com

Universidad Autónoma de Aguascalientes

Resumen

Introducción: los viajes espaciales serán cada vez más comunes. Aunque existen investigaciones sobre el estrés mitocondrial y sus efectos negativos en el organismo, aún no se comprenden plenamente los efectos en vuelos de larga duración. Factores como la microgravedad, la radiación y la alteración de los ritmos circadianos pueden comprometer la función mitocondrial, disminuir la producción de ATP e incrementar las especies reactivas de oxígeno (EROS), con consecuencias metabólicas e inflamatorias. Objetivo: Analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre los efectos del estrés mitocondrial inducido por el entorno espacial en órganos blanco y su asociación con alteraciones fisiopatológicas multisistémicas. Métodos: Revisión narrativa basada en una búsqueda bibliográfica estructurada en PubMed/MEDLINE y Google Scholar, que incluyó estudios experimentales, traslacionales y clínicos publicados en inglés y español. La selección y síntesis de la evidencia se apoyó con la herramienta de inteligencia artificial Elicit, bajo evaluación crítica manual. Resultados: la microgravedad induce adaptaciones mitocondriales complejas que

van desde la disfunción bioenergética hasta respuestas compensatorias. El exceso de EROS y las alteraciones en la morfología mitocondrial comprometen el metabolismo energético y favorecen daño óseo, muscular, inmunológico y cardiovascular. Sin embargo, las limitaciones metodológicas impiden establecer relaciones causales definitivas. Conclusiones: la mitocondria actúa como mediador del daño inducido por microgravedad y radiación cósmica. Comprender estos mecanismos permitirá desarrollar estrategias que mitiguen el estrés oxidativo y preserven la salud de los astronautas en misiones prolongadas. Se requieren estudios longitudinales y modelos más precisos para definir el equilibrio entre daño y adaptación.

Palabras clave: estrés mitocondrial, especies reactivas de oxígeno, microgravedad.

Abstract

Introduction: Space travel is expected to become increasingly common. Although there is ongoing research on mitochondrial stress and its negative effects on the body, the impact of long-duration space missions is still not fully understood. Factors such as microgravity, radiation, and disrupted circadian rhythms can impair mitochondrial function, reduce ATP production, and increase reactive oxygen species (ROS), leading to metabolic and inflammatory consequences. Objective: to analyze and synthesize the available evidence on the effects of spaceflight-induced mitochondrial stress on target organs and its association with multisystem pathophysiological alterations. Methods: Narrative review based on a structured literature search in PubMed/MEDLINE and Google Scholar, including experimental, translational, and clinical studies published in English and Spanish. Evidence

selection and synthesis were supported by the artificial intelligence tool Elicit, under critical manual review. Results: Microgravity induces complex mitochondrial adaptations, ranging from bioenergetic dysfunction to compensatory responses. Excess ROS and changes in mitochondrial morphology impair energy metabolism and contribute to bone, muscle, immune, and cardiovascular damage. However, methodological limitations prevent establishing definitive causal relationships. Conclusions: Mitochondria act as key mediators of damage induced by microgravity and cosmic radiation. Understanding these mechanisms will allow the development of strategies to reduce oxidative stress and preserve astronaut health during long-term missions. Longitudinal studies and more accurate models are needed to better define the balance between damage and adaptation.

Keywords: mitochondrial stress, reactive oxygen species, microgravity.

Introducción

Las mitocondrias, orgánulos presentes en todas las células de nuestro organismo, son fundamentales en la generación de energía y en la respiración celular, pero en condiciones patológicas estas estructuras pueden representar un problema significativo. Cuando las mitocondrias se encuentran bajo estrés, se produce una disminución en la producción de ATP (adenosín trifosfato) y un aumento en la producción de EROS (Especies Reactivas de Oxígeno) ¹.

La bioenergética está lejos de ser el único papel fundamental de las mitocondrias en la célula. También regulan las reservas de calcio, la lipogénesis, la producción de hormonas

esteroideas, son una fuente clave de combustible y metabolitos intermedios necesarios para la proliferación celular, la diferenciación, el crecimiento y la función celular ².

Por otro lado, las mitocondrias son una fuente clave de especies reactivas de oxígeno (EROS), incluyendo superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo. Estas moléculas, especialmente el radical hidroxilo, son altamente reactivas y pueden causar estrés oxidativo al dañar diversas macromoléculas celulares ².

De manera general, las EROS producidas como resultado de la exposición a radiación y microgravedad en el ambiente espacial conllevan una disminución en las dimensiones de las mitocondrias, primordialmente al incidir en la eficiencia de la cadena respiratoria y las vías metabólicas ^{1,2}

La microgravedad, real o simulada, induce estrés oxidativo que afecta la función mitocondrial, contribuyendo a problemas en astronautas como pérdida ósea, atrofia muscular y descondicionamiento cardiovascular, además de reducir el volumen mitocondrial y la eficiencia de la cadena respiratoria ³.

Los astronautas que regresaron de misiones en la Estación Espacial Internacional (ISS) presentaron problemas de salud similares al estrés geriátrico, incluida la pérdida de masa ósea y muscular, problemas del sistema nervioso central, disfunción inmunológica y riesgos para la salud cardiovascular ⁴.

Objetivo

El objetivo de la presente revisión narrativa es analizar críticamente y sintetizar la evidencia experimental, traslacional y clínica disponible sobre el impacto del estrés mitocondrial

inducido por el entorno espacial en órganos blanco, así como su asociación con el desarrollo de alteraciones fisiopatológicas multisistémicas.

De manera específica, se busca integrar hallazgos provenientes de modelos *in vitro*, *in vivo* y estudios en humanos que evalúan los efectos de factores propios del ambiente espacial — incluidos la microgravedad, la radiación cósmica ionizante, las alteraciones del ritmo circadiano, las cargas laborales de alta tensión, el aislamiento y el confinamiento— sobre la dinámica mitocondrial, el estrés oxidativo, la proteostasis y la respuesta inflamatoria.

Asimismo, esta revisión tiene como finalidad contextualizar dichos mecanismos en relación con manifestaciones clínicas relevantes, tales como la disfunción cardiovascular, las alteraciones inmunológicas, el síndrome neuro-ocular asociado al vuelo espacial y el daño hepático, con el propósito de identificar patrones comunes de vulnerabilidad mitocondrial y áreas de oportunidad para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas, tanto en el ámbito de la medicina espacial como en enfermedades terrestres asociadas al estrés mitocondrial.

Método

Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante una búsqueda bibliográfica estructurada en las bases de datos PubMed/MEDLINE y Google Scholar, llevada a cabo durante el año 2024. Se incluyeron artículos publicados en inglés y español, con un intervalo temporal comprendido entre 2012 y 2024, con el objetivo de abarcar tanto estudios fundacionales como evidencia contemporánea relevante.

La estrategia de búsqueda se construyó utilizando una combinación de términos MeSH/DeCS y palabras clave libres, relacionadas con microgravedad, estrés y disfunción mitocondrial, dinámica mitocondrial (fisión, fusión, mitofagia), especies reactivas de oxígeno/estrés oxidativo, biogénesis mitocondrial, inflamación y daño orgánico, combinadas mediante operadores booleanos AND/OR.

Se consideraron para inclusión estudios originales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios experimentales (in vitro e in vivo) y artículos de revisión, siempre que abordaran de manera directa la relación entre el entorno espacial o modelos de microgravedad y la función mitocondrial, con implicaciones fisiopatológicas relevantes. Se excluyeron publicaciones sin revisión por pares, literatura gris, duplicados, artículos sin acceso a texto completo o aquellos sin relación clara con el enfoque mitocondrial del presente trabajo.

Como apoyo complementario, se utilizó la herramienta de inteligencia artificial Elicit para facilitar la organización, priorización y síntesis de la literatura científica, mediante el reconocimiento automatizado de temas clave y niveles de evidencia. No obstante, todas las referencias sugeridas fueron evaluadas de forma crítica y manual por los autores, verificando su solidez metodológica, relevancia temática y coherencia con los objetivos del artículo. De este modo, la utilización de Elicit se limitó a un soporte auxiliar, manteniendo un control humano riguroso en todas las etapas del proceso de revisión.

Microgravedad

La microgravedad es una medida del grado en que un objeto en el espacio está sujeto a aceleración. En términos generales, se usa como sinónimo de ingravidez o gravedad cero.

Sin embargo, el prefijo “micro” indica aceleraciones equivalentes a una millonésima parte (10^{-6}) de la fuerza gravitatoria en la superficie terrestre. Cuando la microgravedad (μg) se emplea como unidad de medida, es posible describir un entorno específico con valores como 20 μg (20 microgravedades) ⁵.

Radiación cósmica

Los rayos cósmicos galácticos están formados principalmente por núcleos atómicos (87% protones, 12% helio y 1% elementos pesados), en menor medida por electrones y positrones⁶.

Estas partículas penetran fácilmente las naves espaciales, generando exposición constante a bajas dosis. Además los protones y electrones atrapados en el campo geomagnético y los eventos de partículas solares (SPE) puede exponer a la tripulación a protones energéticos ⁷.

Radiación Ionizante

El Sol emite radiaciones electromagnéticas y partículas cargadas, principalmente protones, a través de fenómenos como las erupciones y el viento solares. Aunque estos eventos no ocurren de manera continua (muchos siguen un ciclo de 11 años), algunas misiones espaciales han coincidido con ellos. Tal es el caso de Apolo XIV, Skylab-4 y Mir-15, cuyas tripulaciones estuvieron expuestas a dosis de radiación solar de 11.4 mGy en 9 días, 77 mGy en 90 días y hasta 92.9 mGy en 185 días ⁸.

En el contexto del entorno espacial, esta radiación, junto con la cósmica, induce estrés oxidativo, dañando mitocondrias y su metabolismo. En la Estación Espacial Internacional

(ISS) reciben entre 80 mSv y 160 mSv de radiación durante una estancia de seis meses dependiendo de la actividad solar ⁹.

Estrés mitocondrial en microgravedad

Las mitocondrias son sensibles a muchos estímulos lesivos, entre los que más se destacan son la hipoxia, las toxinas químicas y la radiación ¹.

La permanencia en microgravedad expone a los astronautas a múltiples riesgos para la salud, entre ellos pérdida de masa ósea y muscular, debilitamiento inmunológico, alteraciones metabólicas, hormonales, hematológicas, cardiovasculares, además de efectos cognitivos y emocionales ¹⁰.

A pesar de los avances significativos a través de los 18 años de presencia humana continua en la ISS, apenas existen experiencias con vuelos espaciales de más de 6 meses. No obstante, las próximas misiones podrían extenderse hasta 3 años, involucrando el viaje a Marte y la posible exploración del planeta, pero solo cuatro personas han cumplido misiones de vuelos espaciales que duran 1 año o más ¹¹.

Dentro del estudio de los gemelos de la NASA se reportaron alteraciones relacionadas con las mitocondrias a nivel genómico y funcional relacionados con la misión de 1 año. Se menciona que se exhibieron patrones de expresión génica alterados en vías relacionadas con el oxígeno y los procesos metabólicos de EROS, el transporte mitocondrial, la hipoxia y los cambios mitocondriales apoptóticos ¹¹.

En un estudio en el cual, a través de los tejidos que examinaron determinaron que durante los vuelos espaciales hay cambios sistémicos en la función mitocondrial. Así mismo, refieren

que, a través de los análisis basados en los datos de la ISS con ratones, los estudios de astronautas y los datos del Estudio de gemelos de la NASA respaldan firmemente una alteración en la reacción en cadena de transporte de electrones y la producción de ATP en las mitocondrias ⁴.

Envejecimiento cardíaco

En condiciones fisiológicas, entre el 20% y el 30% del volumen celular de los cardiomiocitos está ocupado por mitocondrias, aunque esta proporción puede aumentar cuando los requerimientos energéticos del miocardio se incrementan. El corazón, debido a sus altas demandas metabólicas, consume el equivalente de 6 kg de ATP al día, generado principalmente a través de la fosforilación oxidativa mitocondrial a partir del catabolismo de lípidos e hidratos de carbono ¹². En este contexto, la microgravedad y el estrés mitocondrial constituyen factores de disrupción significativos de la fisiología cardíaca, al alterar la expresión génica y proteica mitocondrial, deteriorar el manejo del calcio intracelular y comprometer la contractilidad. En estudios con cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes humanas expuestos a microgravedad durante 5.5 semanas, se observó una expresión diferencial de más de 2,600 genes, acompañada de alteraciones en el ciclo del calcio ¹³. Modelos experimentales adicionales han reportado disfunción mitocondrial con incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS), disminución de la síntesis proteica y aparición de marcadores de envejecimiento celular ¹⁴. De manera congruente, experimentos realizados con plataformas heart-on-a-chip y cardiomiocitos neonatales de rata han documentado arritmias, disfunción contráctil y atrofia muscular en intervalos tan cortos como 12 a 120 horas de exposición ¹⁰.

Las exposiciones prolongadas a microgravedad revelan efectos más persistentes, que incluyen modificaciones sostenidas en la expresión génica mitocondrial, un estado crónico de estrés oxidativo caracterizado por la disminución en los niveles de superóxido dismutasa de manganeso, y una tendencia hacia el envejecimiento celular. Alternativamente, en algunos contextos, se ha observado un aumento en la biogénesis mitocondrial acompañado de la sobreexpresión de factores de reparación como YAP1 y SOD2 ¹⁵. Estas adaptaciones también se manifiestan en el plano estructural, con atrofia de cardiomiocitos, remodelación del citoesqueleto y alteraciones en la señalización del calcio, fenómenos que contribuyen al desarrollo de factores de riesgo cardiovascular como la arterioesclerosis y la intolerancia ortostática ¹⁶. En conjunto, los hallazgos de diversos estudios sugieren que la microgravedad induce adaptaciones fisiológicas mitocondriales y cardíacas que oscilan entre disfunciones transitorias y remodelaciones de carácter duradero ¹³.

Un estudio in vitro con cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas expuestos a microgravedad simulada (SMG) reportó que esta condición desencadena la senescencia dependiente de las mitocondrias y altera el recambio mitocondrial, entendido como la capacidad de adaptación del volumen, contenido y actividad mitocondrial a las demandas energéticas celulares ¹⁰. Este hallazgo refuerza la noción de que la acumulación de EROS bajo condiciones de microgravedad puede inducir senescencia celular y desequilibrio energético, lo que favorece la aparición de patologías cardíacas ¹⁷. Tales resultados son consistentes con lo observado en el estudio de gemelos de la NASA, en el cual se documentó que, durante la misión y tras el retorno a la Tierra, el astronauta presentó cambios en la estructura y función cardiovascular, incluyendo un aumento del gasto cardíaco del 10% ¹¹.

A nivel molecular, es importante destacar el papel del control de calidad de proteínas (PQC) en el mantenimiento de la homeostasis celular (figura 1). Este sistema regula la maduración, transporte y degradación de proteínas mal plegadas o sobreproducidas, lo cual es crítico en los cardiomiocitos debido a su dependencia del retículo endoplásmico y sarcoendoplásmico para el manejo del calcio y la síntesis proteica ¹⁸. Alteraciones en este sistema pueden tener consecuencias graves: una hiperactividad del PQC conduce a degradación proteica excesiva y miolisis, mientras que su inactivación se ha vinculado a insuficiencias cardíacas como miocardiopatía amiloidogénica, idiopática, hipertrófica, dilatada o fibrilación auricular ¹⁸. En este sentido, comprender cómo la microgravedad y el estrés mitocondrial afectan tanto la dinámica mitocondrial como la proteostasis es fundamental para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a mitigar el daño oxidativo y preservar la función cardíaca, tanto en el contexto de la exploración espacial como en enfermedades cardiovasculares en la Tierra ^{3,19}.

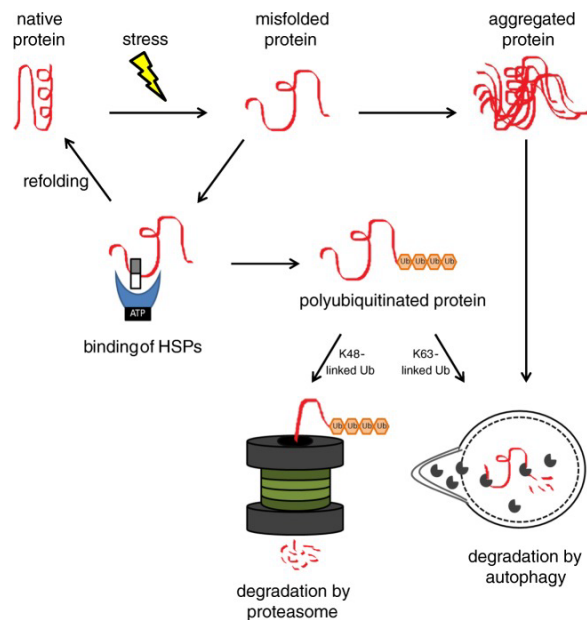


Figura 1. Diagrama de los componentes colaborativos del sistema PQC en cardiomiocitos bajo estrés ²⁰.

Síndrome neuro ocular asociado al vuelo espacial

El síndrome neuro-ocular asociado al vuelo espacial (SANS) afecta a astronautas en misiones prolongadas, causando hipermetropía, cambios en el globo ocular y edema del nervio óptico. Su principal causa es la disfunción mitocondrial inducida por el ambiente espacial, y se espera un aumento de casos con los futuros vuelos comerciales ²¹.

El SANS afecta a los astronautas que pertenecen mucho tiempo en el espacio. Aunque aún no está totalmente claro la fisiopatología de este fenómeno, se ha propuesto que una causa se podría deber al estrés mitocondrial que sufren las mitocondrias, especialmente la de sus córneas, lo que se traduce a una baja visual, por una falta en la sinapsis de sus diferentes fotoreceptores ²¹.

En el ojo las mitocondrias ayudan en la transmisión de la información visual desde la retina (fotorreceptores) hasta el cerebro. Los segmentos internos de los fotorreceptores retinianos contienen una gran cantidad de mitocondrias, lo que permite la renovación del segmento externo y la fagocitosis ²¹.

La retina es particularmente vulnerable al daño oxidativo debido a su alto consumo de oxígeno y exposición a la luz, lo que puede favorecer enfermedades como la retinopatía diabética. La microgravedad y la radiación ionizante afectan tempranamente las mitocondrias, alteran la señalización celular y modifican el metabolismo, reduciendo la expresión de proteínas clave en la fosforilación oxidativa ²¹.

En un estudio realizado a 49 astronautas presentaron niveles altos de metabolitos del ciclo del carbono único (como la homocisteína) después vuelo espacial. Se conoce que la homocisteína es un agravante para la función y producción de energía de las mitocondrias.

Por lo que se piensa que el exceso de metabolitos de un solo carbono puede llevar a un déficit mitocondrial y que se manifieste como SANS en aquellos viajeros espaciales ²²

Respuesta inflamatoria

Se ha observado una disminución en la activación de células T y en la proliferación de linfocitos en astronautas que retornaron de misiones Apollo, probablemente debido a cambios hormonales. Además, reportan alteraciones en la morfología y agrupación de las mitocondrias en linfocitos humanos expuestos a la microgravedad en vuelos espaciales. También se ha observado un aumento en la apoptosis de linfocitos humanos y células Schneider S-1 de *Drosophila* bajo condiciones de microgravedad simulada, junto con disrupciones en la red de microtúbulos ³.

En un estudio realizaron un análisis multiómico completo, reportan cambios en las vías inflamatorias debido al vuelo espacial. En dicho estudio mencionan que analizaron los marcadores inflamatorios circulantes en los astronautas, donde observaron una disminución en los niveles de vitamina D 1,25 y un aumento en los niveles de VEGF-1, IGF-1, IL-1a, IL-1b e IL-1ra en los astronautas ⁴.

En el estudio de los gemelos de la NASA, realizaron un análisis diferencial de la actividad génica el cual reveló que numerosas rutas asociadas con la respuesta inmunológica experimentaron cambios notables durante la fase de vuelo en todas las categorías celulares, abarcando desde el sistema inmunitario adaptativo hasta la respuesta inmunitaria innata y la inmunidad facilitada por células asesinas naturales ¹¹.

Se han reportado cambios en la producción de citocinas, la distribución de subconjuntos leucocitarios, dichas alteraciones en conjunto con las anteriores mencionadas vuelven al huésped más susceptible a la invasión del patógeno ²³.

La producción de EROS en macrófagos alveolares es dependiente de la gravedad según un experimento con clinostato 2D. En comparación de 1g y estado de ingravidez hay una disminución en el número de células, en la reacción de explosión oxidativa, en la expresión del antígeno leucocitario humano, alteración del citoesqueleto y expresión génica asociada a la diferenciación. Por lo tanto se puede romper el equilibrio proinflamatorio y antiinflamatorio ²³.

Se observó en células endoteliales (HUVECs) que presentaron fragmentación mitocondrial, pérdida del potencial de membrana y activación del inflamasoma NLRP3, lo que sugiere un posible estado inflamatorio y disfunción mitocondrial bajo condiciones de microgravedad ²⁴.

En cuanto a la estructura, la morfología mitocondrial también mostró variaciones dependiendo del modelo celular. Las células TCam-2 desarrollaron mitocondrias agrandadas y, en algunos casos, alteradas, lo que se acompañó de un aumento en el estrés oxidativo y la activación de mitofagia ²⁵. De manera similar, las células de melanoma (BL6-10) mostraron un incremento en el contenido mitocondrial, aunque con una disminución en la actividad glicolítica, lo que sugiere un cambio metabólico hacia una mayor dependencia de la respiración mitocondrial ²⁶.

A nivel molecular, varios estudios coinciden en que se activan rutas de respuesta al estrés mitocondrial, incluyendo la vía antioxidante mediada por NRF2 y HMOX1, así como proteínas de choque térmico como HSP70 y SOD2 ^{24,25,27}. La activación de vías como

AMPK-ULK1-mTORC1 sugiere una regulación compleja entre la autofagia, la biogénesis mitocondrial y el metabolismo energético en respuesta a la microgravedad ^{26,28}.

En el estudio de las células HL-60 mostraron una fuerte respuesta al ser expuestas a microgravedad simulada: su actividad mitocondrial sufrió alteraciones, se activaron señales de muerte celular y aumentó el estrés oxidativo. Esto sugiere que este tipo de células es especialmente sensible a los cambios de gravedad ²⁹.

Afección a nivel hepático

Las investigaciones multiómicas y de biología de sistemas, que emplean datos de astronautas y diversas muestras enviadas al espacio, han demostrado que el hígado experimenta una alteración más significativa en los niveles de expresión genética y proteica en comparación con otros órganos ⁴.

En un estudio reportaron aumento de ALT, AST y FA, durante el vuelo espacial en ratas con duración de 14 días, al igual se observaron estos cambios en las ratas que estuvieron expuestas a la descarga de las extremidades traseras durante 4 semanas y en las ratas en suspensión de cola aplicada durante 6 semanas a 2 meses. En ese estudio revelaron alteraciones en la homeostasis hepática, como aumento de proteínas de choque térmico y TNF α , así como daño celular y fibrosis. Además, reportan que los vuelos espaciales reducen antioxidantes hepáticos y alteran la expresión génica relacionada con el estrés oxidativo y la apoptosis. Estos resultados indican que la microgravedad provoca lesiones hepáticas y trastornos en el metabolismo hepático ³⁰.

En otro estudio analizaron el hígado de ratones a bordo de la Estación Espacial Internacional (ISS) durante 30 días, donde se observó que la microgravedad disminuyó los niveles de compuestos antioxidantes clave, como la ergotioneína, la cisteína y el glutatión (GSH), en comparación con los controles terrestres. Además, el análisis transcriptómico reveló una alteración en la expresión génica relacionada con el estrés oxidativo y el metabolismo del azufre. Estos hallazgos sugieren que el entorno espacial no solo afecta los niveles de compuestos antioxidantes, sino que también altera la expresión génica relacionada con las defensas antioxidantes en el hígado. Sin embargo, la gravedad artificial (1 g) durante el vuelo espacial mitigó parcialmente estos efectos, sugiriendo que la exposición a una gravedad cercana a la terrestre puede ayudar a reducir los riesgos para la salud hepática ³¹.

El deterioro del metabolismo de los compuestos de azufre es un factor clave asociado con enfermedades hepáticas crónicas y la incapacidad de regeneración hepática después de un daño tisular. En este contexto, la disminución de los compuestos antioxidantes en el hígado de los ratones expuestos al vuelo espacial podría contribuir al desarrollo de daño hepático, lo que representa un riesgo para la salud de los astronautas durante misiones prolongadas en el espacio ³¹.

Discusión y resultados

La evidencia recopilada sobre los efectos de la microgravedad en la fisiología mitocondrial y cardíaca señala un patrón consistente de disfunción energética, estrés oxidativo y remodelado celular. En estudios in vitro, tanto en cardiomiocitos derivados de células madre pluripotenciales inducidas como en sistemas “heart-on-a-chip” ¹⁰, la exposición a

microgravedad real o simulada provoca una desregulación de más de 2,600 genes ¹³, particularmente aquellos relacionados con el metabolismo mitocondrial y el manejo de calcio intracelular. Estos cambios moleculares se asocian con alteraciones funcionales como disrupción en el acoplamiento excitación-contracción, arritmias y disfunción contráctil observadas en periodos tan cortos como 12 a 120 horas de exposición¹⁰. En paralelo, se documenta un incremento sostenido en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), acompañado de disminución en la eficiencia de la cadena respiratoria y reducción del volumen mitocondrial, hallazgos consistentes con un estado de estrés oxidativo progresivo^{1,32}.

Sin embargo, los resultados no son homogéneos ni unidireccionales. Algunos modelos de exposición crónica revelan adaptaciones compensatorias, como biogénesis mitocondrial aumentada y sobreexpresión de factores reparadores (p. ej., YAP1, SOD2), lo que sugiere que la respuesta celular al estrés mitocondrial en microgravedad puede oscilar entre la disfunción progresiva y un proceso adaptativo con potencial protector¹⁵. Esta dualidad plantea una cuestión fundamental: ¿son los cambios observados en modelos experimentales señales tempranas de deterioro irreversible o manifestaciones de un programa de adaptación reversible que permite la supervivencia celular en condiciones extremas?

El caso particular de los cardiomiocitos ilustra con claridad esta tensión entre daño y adaptación. Estos poseen una alta densidad mitocondrial para sostener la elevada demanda energética del miocardio, lo que los hace especialmente vulnerables a desequilibrios en la dinámica mitocondrial. La evidencia de fisión excesiva y fusión ineficaz en estos modelos se traduce en una mayor fragmentación mitocondrial y pérdida de la integridad funcional ²⁴. Al mismo tiempo, la reducción sostenida de la enzima antioxidante MnSOD (superóxido

dismutasa dependiente de manganeso) refuerza la hipótesis de que el sistema de defensa endógeno se ve comprometido bajo condiciones de microgravedad prolongada ¹⁵. Tales hallazgos ofrecen un posible vínculo mecanístico con fenómenos clínicos descritos en astronautas, como la intolerancia ortostática, la remodelación cardiovascular y la predisposición a procesos ateroscleróticos ¹³.

No obstante, las limitaciones metodológicas son relevantes y matizan la interpretación de estos datos. En primer lugar, la mayoría de los estudios se ha realizado en condiciones de microgravedad simulada, utilizando dispositivos como clinostatos o rotadores 3D, cuyo grado de fidelidad respecto al entorno espacial real continúa en debate. En segundo lugar, los tiempos de exposición varían considerablemente: desde pocas horas en cultivos celulares hasta 5.5 semanas en algunos experimentos con cardiomiocitos derivados de células madre ¹³. Este rango temporal dificulta establecer la cronología de los eventos moleculares y distinguir entre respuestas agudas, adaptativas y crónicas. Finalmente, las cohortes de astronautas expuestos a microgravedad real siguen siendo pequeñas, lo que limita la generalización y la posibilidad de analizar variabilidad interindividual ¹³.

A pesar de estas limitaciones, la convergencia de hallazgos en múltiples modelos fortalece la validez de la hipótesis de que la microgravedad constituye un estímulo disruptivo para la función mitocondrial. La reducción en la síntesis proteica, la presencia de marcadores de senescencia celular y el remodelado del citoesqueleto en modelos crónicos refuerzan la noción de que la exposición espacial induce un fenotipo celular similar al envejecimiento acelerado ^{10,14,16,17}. En este sentido, la investigación espacial aporta un marco experimental valioso para explorar procesos de gran relevancia biomédica en la Tierra, como la

insuficiencia cardiaca, la sarcopenia y las enfermedades degenerativas asociadas con el estrés oxidativo crónico ³³.

El dilema clínico central radica en determinar hasta qué punto las adaptaciones mitocondriales en microgravedad son reversibles al regresar a la Tierra o, en escenarios de misiones prolongadas, si progresan hacia un remodelado irreversible con implicaciones en la salud cardiovascular, neurológica y metabólica de los astronautas. Algunos estudios post-misión sugieren que los cambios funcionales se revierten parcialmente, mientras que otros indican persistencia de alteraciones en la densidad ósea, masa muscular y parámetros cardiovasculares meses después del retorno ¹¹. Estas discrepancias subrayan la urgencia de estudios longitudinales con un seguimiento más prolongado y detallado.

Desde la perspectiva de la investigación traslacional, la identificación de blancos terapéuticos mitocondriales representa un área prometedora. Estrategias como el uso de antioxidantes dirigidos a la mitocondria, el fortalecimiento de las vías de biogénesis mitocondrial y la modulación farmacológica de la dinámica de fisión y fusión han mostrado resultados preliminares alentadores ³⁴. No obstante, la mayoría de estas aproximaciones se encuentra aún en fases preclínicas y no existen ensayos controlados en humanos que validen su eficacia en el contexto de microgravedad.

Base de datos	Fecha de búsqueda	Descriptores	Tesauros	Estrategias booleana	Filtros aplicados	Registros revisados (n)	Artículos seleccionados para revisión

PubMed/MEDLINE	2024	microgravity; simulated microgravity; spaceflight; mitochondria; mitochondrial stress; mitochondrial dysfunction; oxidative stress; ROS; cardiomyocytes; cardiac	MeSH: Microgravity; Space Flight; Mitochondria; Oxidative Stress; Reactive Oxygen Species; Cardiomyocytes; Heart	("Microgravity"[MeSH] OR microgravity OR "simulated microgravity" OR weightlessness OR "spaceflight") AND ("Mitochondria"[MeSH] OR mitochondrial OR "mitochondrial dysfunction" OR "mitochondrial stress" OR "oxidative stress"[MeSH] OR ROS OR "reactive oxygen species")	Idiomas: inglés/español. Hasta 2024. Tipos: ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, revisiones narrativas y estudios experimentales.	n= 200	23
PubMed/MEDLINE (enfoque cardiovascular)	2024	cardiomyocyte; myocardium; heart; endothelium; cardiovascular; remodeling	MeSH: Cardiomyocytes; Heart; Cardiovascular System; Endothelium	("Microgravity"[MeSH] OR microgravity OR "simulated microgravity" OR spaceflight) AND ("Mitochondria"[MeSH] OR mitochondrial OR "oxidative stress"[MeSH] OR ROS) AND ("Cardiomyocytes"[MeSH] OR cardiomyocyte OR "Heart"[MeSH] OR cardiac OR myocard OR endothelium).	Idiomas: inglés/español. Hasta 2024. Incluye in vitro/in vivo/humano.	n= 150	3
Google Scholar	2024	"microgravity" "mitochondrial stress"; "simulated microgravity" ROS; spaceflight mitochondria cardiomyocytes; microgravity autophagy mitochondria	DeCS (apoyo conceptual en español): Microgravedad; Mitocondrias; Estrés oxidativo; Especies reactivas del oxígeno; Cardiomiocitos	("microgravity" OR "simulated microgravity" OR "spaceflight") AND ("mitochondrial stress" OR "mitochondrial dysfunction" OR "oxidative stress" OR ROS) AND (cardiac OR cardiomyocyte OR myocardium OR heart)	Idiomas: inglés/español. Hasta 2024. Se priorizaron revisiones, artículos altamente citados y estudios mecanísticos.	n=200	2
Google Scholar (mitofagia / dinámica mitocondrial)	2024	mitophagy; PINK1; Parkin; fusion; fission; mitochondrial dynamics; autophagy microgravity	MeSH/DeCS (equivalentes): Mitophagy; Autophagy; Mitochondria	("microgravity" OR "simulated microgravity") AND (mitophagy OR PINK1 OR Parkin OR "mitochondrial dynamics" OR fusion OR fission OR autophagy)	Idiomas: inglés/español. Hasta 2024. Priorización por evidencia experimental y mecanismos celulares.	n=100	1

Búsqueda manual complementaria	2024	“Robbins Cotran pathology”; “microgravity Britannica”	-	Selección manual de fuentes académicas base (patología estructural/funcional y definición de microgravedad)	-	n=3	3
Herramienta IA: ELICIT	Durante redacción (2024)	-	-	Organización y resumen de artículos previamente identificados; priorización temática	No reemplaza la lectura de texto completo; solo apoyo para ordenamiento	-	Se utilizó para estructurar extracción de evidencia y acelerar síntesis

Conclusión

La microgravedad induce un espectro complejo de adaptaciones mitocondriales que van desde la disfunción bioenergética hasta la activación de mecanismos compensatorios. El exceso de especies reactivas de oxígeno, derivado de la alteración en la morfología y función mitocondrial, compromete la producción de energía celular y contribuye a un riesgo elevado de deterioro óseo, muscular, inmunológico, cardiovascular, entre otras en astronautas.

Si bien la evidencia experimental apunta a un rol central de la mitocondria como mediador del daño inducido por microgravedad y radiación cósmica, las limitaciones metodológicas impiden establecer relaciones causales definitivas. Será necesario combinar modelos más fieles con cohortes ampliadas de astronautas y estudios longitudinales que definan con precisión el balance entre daño y adaptación.

El avance en este campo permitirá diseñar intervenciones eficaces que mitiguen el impacto del estrés oxidativo y optimicen la salud de los tripulantes en misiones de exploración espacial cada vez más prolongadas.

Referencias

1. Kumar V, K.Abbas A. Patología Estructural y Funcional - Robbins y Cotran (9a Edición). 9na edición. Barcelona: Elsevier; 2015.
2. Valera-Alberni M, Canto C. Mitochondrial stress management: A dynamic journey. Vol. 2, Cell Stress. Shared Science Publishers OG; 2018. p. 253–74.
3. Nguyen HP, Tran PH, Kim KS, Yang SG. The effects of real and simulated microgravity on cellular mitochondrial function. Vol. 7, npj Microgravity. Nature Research; 2021.
4. da Silveira WA, Fazelinia H, Rosenthal SB, Laiakis EC, Kim MS, Meydan C, et al. Comprehensive Multi-omics Analysis Reveals Mitochondrial Stress as a Central Biological Hub for Spaceflight Impact. Cell. 2020 Nov 25;183(5):1185-1201.e20.
5. David M. Harland. microgravity. In: Encyclopaedia Britannica. Encyclopaedia Britannica, Inc.; 2025.
6. Reitz G, Berger T, Matthiae D. Radiation exposure in the moon environment. In: Planetary and Space Science. 2012. p. 78–83.
7. Shavers M, Semones E, Tomi L, Chen J, Straube U, Komiyama T, et al. Space agency-specific standards for crew dose and risk assessment of ionising radiation exposures for the International Space Station. Vol. 34, Zeitschrift fur Medizinische Physik. Elsevier GmbH; 2024. p. 14–30.

8. Restier-Verlet J, El-Nachef L, Ferlazzo ML, Al-Choboq J, Granzotto A, Bouchet A, et al. Radiation on earth or in space: what does it change? Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2021.
9. Gastelum GE. Astronautas en la Luna: el efecto de la radiación solar ¿QUÉ ES LA RADIACIÓN ESPACIAL? 2022.
10. Acharya A, Nemade H, Papadopoulos S, Hescheler J, Neumaier F, Schneider T, et al. Microgravity-induced stress mechanisms in human stem cell-derived cardiomyocytes. iScience. 2022 Jul 15;25(7).
11. Garrett-Bakelman FE, Darshi M, Green SJ, Gur RC, Lin L, Macias BR, et al. The NASA twins study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. Science (1979). 2019;364(6436).
12. Martín-Fernández B, Gredilla R. Mitochondrial oxidative stress and cardiac ageing. Vol. 30, Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis. Elsevier Doyma; 2018. p. 74–83.
13. Wnorowski A, Sharma A, Chen H, Wu H, Shao NY, Sayed N, et al. Effects of Spaceflight on Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Structure and Function. Stem Cell Reports. 2019 Dec 10;13(6):960–9.
14. Feger BJ, Thompson JW, Dubois LG, Kommaddi RP, Foster MW, Mishra R, et al. Microgravity induces proteomics changes involved in endoplasmic reticulum stress and mitochondrial protection. Sci Rep. 2016 Sep 27;6.
15. Seawright JW, Samman Y, Sridharan V, Mao XW, Cao M, Singh P, et al. Effects of low-dose rate γ -irradiation combined with simulated microgravity on markers of oxidative

stress, DNA methylation potential, and remodeling in the mouse heart. *PLoS One*. 2017 Jul 1;12(7).

16. Baran R, Marchal S, Campos SG, Rehnberg E, Tabury K, Baselet B, et al. The Cardiovascular System in Space: Focus on In Vivo and In Vitro Studies. Vol. 10, *Biomedicines*. MDPI; 2022.

17. Kumar P, Liu C, Suliburk J, Hsu JW, Muthupillai R, Jahoor F, et al. Supplementing Glycine and N-Acetylcysteine (GlyNAC) in Older Adults Improves Glutathione Deficiency, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Inflammation, Physical Function, and Aging Hallmarks: A Randomized Clinical Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023 Jan 26;78(1):75–89.

18. Alam S, Abdullah CS, Aishwarya R, Morshed M, Bhuiyan MS. Molecular Perspectives of Mitochondrial Adaptations and Their Role in Cardiac Proteostasis. Vol. 11, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2020.

19. Yu F, Abdelwahid E, Xu T, Hu L, Wang M, Li Y, et al. The role of mitochondrial fusion and fission in the process of cardiac oxidative stress. Vol. 35, *Histology and Histopathology*. Histology and Histopathology; 2020. p. 541–52.

20. Dorsch LM, Schuldt M, Knežević D, Wiersma M, Kuster DWD, van der Velden J, et al. Untying the knot: protein quality control in inherited cardiomyopathies. Vol. 471, *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. Springer Verlag; 2019. p. 795–806.

21. Waisberg E, Ong J, Masalkhi M, Mao XW, Beheshti A, Lee AG. Mitochondrial dysfunction in Spaceflight Associated Neuro-Ocular Syndrome (SANS): a molecular hypothesis in pathogenesis. Vol. 38, *Eye (Basingstoke)*. Springer Nature; 2024. p. 1409–11.

22. Zwart SR, Gregory JF, Zeisel SH, Gibson CR, Mader TH, Kinchen JM, et al. Genotype, B-vitamin status, and androgens affect spaceflight-induced ophthalmic changes. *FASEB Journal*. 2016 Jan 1;30(1):141–8.
23. Sun Y, Kuang Y, Zuo Z. The emerging role of macrophages in immune system dysfunction under real and simulated microgravity conditions. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021. p. 1–21.
24. Li C, Pan Y, Tan Y, Wang Y, Sun X. PINK1-Dependent Mitophagy Reduced Endothelial Hyperpermeability and Cell Migration Capacity Under Simulated Microgravity. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Jul 7;10.
25. Berardini M, Gesualdi L, Morabito C, Ferranti F, Reale A, Zampieri M, et al. Simulated Microgravity Exposure Induces Antioxidant Barrier Deregulation and Mitochondria Enlargement in TCam-2 Cell Spheroids. *Cells*. 2023 Aug 1;12(16).
26. Tan X, Xu A, Zhao T, Zhao Q, Zhang J, Fan C, et al. Simulated microgravity inhibits cell focal adhesions leading to reduced melanoma cell proliferation and metastasis via FAK/RhoA-regulated mTORC1 and AMPK pathways. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
27. Cazzaniga A, Locatelli L, Castiglioni S, Maier JAM. The dynamic adaptation of primary human endothelial cells to simulated microgravity. *FASEB Journal*. 2019 May 1;33(5):5957–66.
28. Jeong AJ, Kim YJ, Lim MH, Lee H, Noh K, Kim BH, et al. Microgravity induces autophagy via mitochondrial dysfunction in human Hodgkin's lymphoma cells. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).

29. Singh R, Rajput M, Singh RP. Simulated microgravity triggers DNA damage and mitochondria-mediated apoptosis through ROS generation in human promyelocytic leukemic cells. *Mitochondrion*. 2021 Nov 1;61:114–24.
30. Vinken M. Hepatology in space: Effects of spaceflight and simulated microgravity on the liver. Vol. 42, *Liver International*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 2599–606.
31. Kurosawa R, Sugimoto R, Imai H, Atsugi K, Yamada K, Kawano Y, et al. Impact of spaceflight and artificial gravity on sulfur metabolism in mouse liver: sulfur metabolomic and transcriptomic analysis. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
32. Valera-Alberni M, Canto C. Mitochondrial stress management: A dynamic journey. Vol. 2, *Cell Stress*. Shared Science Publishers OG; 2018. p. 253–74.
33. Nguyen HP, Tran PH, Kim KS, Yang SG. The effects of real and simulated microgravity on cellular mitochondrial function. Vol. 7, *npj Microgravity*. Nature Research; 2021.
34. Parker AM, Lees JG, Tate M, Phang RJ, Velagic A, Deo M, et al. MitoQ Protects Against Oxidative Stress-Induced Mitochondrial Dysregulation in Human Cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology Plus*. 2025 Sep 1;13.