

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



**EFFECTO DE LA HIPOXIA HIPOBÁRICA CRÓNICA
INTERMITENTE EN LOS NIVELES DE ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) DE MINEROS
CHILENOS**

DIANA ELIZABETH ALCÁNTARA ZAPATA

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA EN SALUD PÚBLICA

Directora de Tesis: Dra. Carolina Nazzari Nazal

Santiago, Octubre, 2020

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**

**INFORME DE APROBACIÓN
TESIS DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA**

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Doctorado en Salud Pública presentada por la candidata

D. DIANA ELIZABETH ALCÁNTARA ZAPATA

ha sido aprobada con nota 7,0 (en la escala de 1 a 7), por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **DOCTORA EN SALUD PÚBLICA** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 23 de octubre de 2020

DIRECTORA DE TESIS



Prof. Carolina Nazzal Nazzal.

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS



Prof. Dante Cáceres Lillo



Prof. Jorge Anibal Llanos Mansilla



Prof. Enrique Schisterman

“ La investigación informada en esta publicación fue apoyada por el Centro Internacional Fogarty de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de Norteamérica, con el número de premio U2R TWOIOI 14, y la Superintendencia de Seguridad Social de Chile (SUSESO) (ID: 1607-12-LE18). El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no necesariamente representa las opiniones oficiales de los Institutos Nacionales de Salud o de la SUSESO”.

“Research reported in this publication was supported by the Fogarty International Center of the National Institutes of Health under Award Number U2R TWOIOI 14, and the Superintendency of Social Security of Chile (SUSESO). The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of either the National Institutes of Health or the SUSESO”.

“ Los que siempre se mueven en la superficie jamás sospecharán los prodigios que se esconden en la raíz ”

P. Ignacio Larrañaga

AGRADECIMIENTOS

En este trabajo quiero agradecer a quienes con su amor y apoyo cuidaron de mi corazón, mente y espíritu en estos 4 años de doctorado:

A Dios, por permitirme disfrutar de mi vida y de su creación.

A mi familia: Manuel Leopoldo, Petronila Inés, Manuel David, Sonia Judith, José Daniel, Natali Ruth, Mireya Beatriz, Brunella Sonia, Lucía Brunella, Sofía Daniela, Mía Guadalupe y Juan Manuel.

A Fogarty GeoHealth: Gustavo Gonzales Rengifo y Vanessa Vásquez Apéstegui (Perú), Kyle Steenland y Angela Rozo (USA), Paulina Pino, Verónica Iglesias y Macarena Valdez (Chile).

A la Superintendencia de Seguridad Social de Chile (SUSESO) y al equipo investigador del Estudio de los efectos de la exposición intermitente a gran altitud sobre la salud de trabajadores de faenas mineras: Carolina Nazzal, Patricia Frenz (Q.E.P.D.), Nella Marchetti, Daniel Jiménez, Sergio Muñoz, Natalia Lucero, Gonzalo Correa, Allison Zevallos y Patricia Flores.

A mis amigas y amigos, profesoras y profesores, funcionarias y funcionarios, investigadoras e investigadores de la Escuela de Salud Pública y Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

A las familias: Yohannessen-Vásquez, Horna-Campos, Muñoz-Garcés, Contreras-Yevenez y Valenzuela-Cofré.

A Psic. Luis Alberto Bardi Pacheco.

A Betania, Talleres de Oración y Vida (PIL), Chile.

A mi Comunidad de amigas(os), Chile.

TABLA DE CONTENIDO

FACULTAD DE MEDICINA	1
RESUMEN	11
ABSTRACT	13
I. ANTECEDENTES	15
I.1. LA SALUD OCUPACIONAL EN LA GRAN MINERÍA CHILENA	15
I.1.1 CONDICIONES DE TRABAJO Y REGLAMENTACIONES NACIONALES.....	16
I.2. EFECTOS DE LA HIPOXIA EN LA SALUD REPRODUCTIVA MASCULINA	19
I.3 FACTORES DE RIESGO EN LAS ENFERMEDADES PROSTÁTICAS	20
II. INTRODUCCIÓN	23
III. MARCO TEÓRICO	24
III.1 RELEVANCIA DEL PROBLEMA PARA LA SALUD PÚBLICA	24
III.2. ENFERMEDADES PROSTÁTICAS: GENERALIDADES, DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA	26
III.3 LA HIPOXIA HIPOBÁRICA: CONTEXTUALIZACIÓN, DEFINICIÓN Y EFECTOS FISIOLÓGICOS Y MOLECULARES	30
III.3.1. RESPUESTAS ENDOCRINAS Y FIOSIOLÓGICOS DE LA HIPOXIA.....	31
III.3.2 RESPUESTAS MOLECULARES A LA HIPOXIA.....	37
IV. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA	42
V. HIPÓTESIS	44
VI. OBJETIVOS	45

VI.1 OBJETIVO GENERAL:	45
VI.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	45
<u>VII. MÉTODOS</u>	<u>46</u>
VII.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	46
VII.2 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y SOCIODEMOGRÁFICA, Y MANEJO DE BASE DE DATOS	47
VII.3. VARIABLES DE ESTUDIO	48
VII.3.1 DEFINICIÓN DE LA VARIABLE DE EXPOSICIÓN	48
VII.3.2. VARIABLE RESPUESTA: ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO (PSA)	51
VII.3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	51
VII.3.4. RELACIONES ENTRE LAS VARIABLES DE ESTUDIO: GRAFO ACÍCLICO DIRIGIDO (GAD)	57
VII.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	59
VII.5. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	59
VII.6. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y PRODUCTIVAS DE LAS MINAS	61
VII.6.1. TURNOS LABORALES	61
VII.6.2. CARACTERÍSTICAS PRODUCTIVAS.....	62
VII.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	66
VII.7.1. FASES DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	66
VII.7.2. EVALUACIÓN DE LA VARIABLE EXPOSICIÓN Y LA VARIABLE MEDIADORA	69
VII.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	70

VIII. RESULTADOS	72
VIII.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS	73
VIII.1.1. OBJETIVO ESPECÍFICO 1	73
VIII.1.2. OBJETIVO ESPECÍFICO 2:	78
VIII.1.3. OBJETIVO ESPECÍFICO 3:	88
VIII.1.4. OBJETIVO ESPECÍFICO 4	91
VIII.1.5. OBJETIVO ESPECÍFICO 5:	94
VIII.1.6. OBJETIVO ESPECÍFICO 6:	96
VIII.2. ARTICULOS	96
VIII.2.1. ARTÍCULO 1	96
VIII.2.2. ARTÍCULO 2	113
<u>IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</u>	<u>130</u>
IX.1 RESULTADOS GENERALES Y LA IMPORTANCIA DE LOS HALLAZGOS EN LA SALUD PÚBLICA	130
IX.2 FORTALEZAS DEL ESTUDIO	137
IX.3. LIMITACIONES Y SESGOS DEL ESTUDIO	138
IX.4. RECOMENDACIONES EN SALUD PÚBLICA	141
IX.5. CONCLUSIONES	142
<u>X. BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>143</u>
<u>XI. APÉNDICE</u>	<u>191</u>

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Metodología de Estudio.....	48
Figura 2: Distribución de las minas por estrato.	49
Figura 3: Grafo acíclico dirigido (GAD) para la relación entre la exposición hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI) y niveles de PSA.	58
Figura 4: Distribución de las variables del estudio en niveles jerárquicos.	67
Figura 5: Distribución del PSA de acuerdo con las categorías de edad.	78
Figura 6: Distribución del PSA de acuerdo con las categorías de IMC.....	79
Figura 7: Distribución del PSA en base a los años trabajando sobre 3000m.	80
Figura 8: Distribución del PSA de acuerdo con el día del turno.....	81
Figura 9: Distribución del PSA en base a la SaO ₂	82
Figura 10: Distribución del PSA en base a las categorías de hemoglobina.....	83
Figura 11: Distribución del PSA según puntaje de mal agudo de montaña.	84
Figura 12: Distribución del PSA según niveles de testosterona.....	85
Figura 13:Distribución del PSA de acuerdo con el turno AM/PM.	86
Figura 14: Distribución del PSA por minas.....	88
Figura 15: Distribución del Testosterona por minas.....	90
Figura 16: Asociación entre PSA y años trabajando.....	91
Figura 17: Asociaciones entre PSA con testosterona y con IL-6.	95
Figure 18: Approach of mechanism of hypobaric hypoxia and prostatic illness.	111

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Operacionalización de variables del estudio sobre los efectos de la exposición a Hipoxia Hipobárica Crónica Intermitente (HHCI) en los niveles de Antígeno Prostático Específico (PSA) en mineros chilenos, 2019.....	52
Tabla 2: Características generales de las minas de estudio.....	61
Tabla 3: Características sociodemográficas de mineros chilenos expuestos a hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI). 2019.....	74
Tabla 4: Condiciones de trabajo y empleo en mineros chilenos expuestos a hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI). 2019.	75
Tabla 5: Antecedentes y situación de enfermedad en mineros chilenos expuestos a hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI). 2019.....	77
Tabla 6: Asociación de PSA (ng/mL) con carga de trabajo y puesto de trabajo.	92
Tabla 7: Asociación de LogPSA con carga de trabajo y puesto de trabajo.....	93
Table 8: Effects of hypobaric hypoxia on male reproductive parameters.....	101
Table 9: Common factors in high altitude exposure and prostatic illness.....	106

RESUMEN

Introducción: Los efectos de la hipoxia hipobárica en la salud son diversos. La hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI) es una exposición en la que están sometidos muchos trabajadores del sector minero, predominantemente hombres. Los efectos de la HHCI a nivel reproductivo han sido estudiados excluyendo los efectos a nivel prostático. Con el incremento de la morbilidad y mortalidad de cáncer de próstata es importante evaluar si esta exposición ocupacional tiene efectos negativos en biomarcadores prostáticos.

Objetivo: Evaluar el efecto de la hipoxia hipobárica crónica intermitente en los niveles de antígeno prostático específico (PSA) en mineros chilenos y su probable relación con biomarcadores específicos.

Métodos: Esta investigación estuvo anidada en el estudio marco “Efectos de la exposición intermitente a gran altitud sobre la salud de los trabajadores de faenas mineras” (ID: 1607-12-LE18) a cargo de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile, licitado por la Superintendencia de Seguridad Social (SUSESO). Se realizó análisis descriptivos para evaluar la distribución del PSA por categorías de variables. Al no contar con un indicador de la HHCI se propusieron variables predictoras basadas en la dosis de hipoxia crónica intermitente con efecto terapéutico, las cuales evaluaron las variaciones en la SaO₂ y la Hb, considerando las similitudes en lo reportado con la literatura. Luego de seleccionar los predictores de exposición se realizaron modelos multinivel para evaluar la asociación entre la exposición y los niveles de PSA, considerando a las minas como efectos fijos. El efecto directo fue evaluado a través de la asociación

entre estos predictores y la variable transformada de PSA (Log PSA) mientras que el efecto total fue evaluado a través de la SaO₂, Hb y testosterona.

Resultados: Se encontró una asociación bivariada negativa entre el porcentaje de saturación de la hemoglobina por oxígeno (SaO₂) y el mal agudo de montaña (MAM) en el 1º día con el PSA; y una asociación positiva con la hemoglobina (Hb) (P≤ 005). Los niveles de PSA no fueron más altos a mayor altura geográfica. Los cuatro predictores de la exposición seleccionados: diferencia de altitud entre el trabajo (donde se realizan las operaciones) y el campamento (o altitud del lugar donde duermen en los días de turno); diferencia de altitud entre el trabajo y el lugar donde viven, altitud en la que viven y los años trabajando sobre 3000 metros, fueron incluidos en los modelos encontrándose que, por cada 100 metros de diferencia entre la altitud de las operaciones (trabajo) y el campamento, el PSA disminuye en 6% para el efecto total y en 7% para el efecto directo. Además, por cada 100 metros de diferencias de altitud entre el trabajo y lugar donde vive, el PSA disminuye en 1% únicamente para el efecto total.

Conclusión: Estos resultados permiten concluir que a mayor diferencia entre la altitud de las operaciones (trabajo) y el campamento, menor es el valor del PSA, Se sugiere considerar estos resultados en la prevención de alteraciones de PSA y futuras enfermedades prostática especialmente en este sector económicamente importante y constituido principalmente por hombres.

ABSTRACT

Introduction: The health effects of hypobaric hypoxia are diverse. Chronic intermittent hypobaric hypoxia (HHCI) is an exposure that many workers in the mining sector, predominantly men, are exposed to. The effects of HHCI at the reproductive level have been studied excluding the effects at the prostate level. With the increase in morbidity and mortality from prostate cancer, it is important to evaluate whether this occupational exposure has negative effects on prostate biomarkers.

Objective: To evaluate the effect of intermittent chronic hypobaric hypoxia on the levels of prostate specific antigen (PSA) in Chilean miners and its probable relationship with specific biomarkers.

Methods: This research was nested in the framework study "Effects of intermittent exposure to high altitude on the health of mining workers" (ID: 1607-12-LE18) by the School of Public Health of the University of Chile, tendered by the Superintendency of Social Security (SUSESO). Descriptive analyzes were carried out to evaluate the distribution of PSA by categories of variables. By not having an indicator of HHCI, predictive variables based on the dose of chronic intermittent hypoxia with therapeutic effect were proposed, which evaluated the variations in SaO₂ and Hb, considering the similarities in what was reported with the literature. After selecting the exposure predictors, multilevel models were performed to evaluate the association between exposure and PSA levels, considering mines as fixed effects. The direct effect was evaluated through the association between

these predictors and the transformed variable of PSA (Log PSA), while the total effect was evaluated through SaO₂, Hb and testosterone.

Results: A negative bivariate association was found between the percent saturation of the hemoglobin by oxygen (SaO₂) and acute mountain sickness (AMS) on the 1st day with PSA; and a positive association with hemoglobin (Hb) ($P \leq 0.05$). PSA levels were not higher at higher geographic altitude. The four selected predictors of exposure: altitude difference between work (where operations are carried out) and camp (or altitude of the place where they sleep on shift days); difference in altitude between work and the place where they live, altitude in which they live and the years working over 3000 meters, were included in the models, finding that, for every 100 meters difference between the altitude of the operations (work) and camp, the PSA decreases by 6% for the total effect and by 7% for the direct effect. Furthermore, for every 100 meters of difference in altitude between work and where you live, the PSA decreases by 1% only for the total effect.

Conclusion: These results allow us to conclude that the greater the difference between the altitude of the operations (work) and the camp, the lower the PSA value, it is suggested to consider these results in the prevention of PSA alterations and future prostate diseases, especially in this economically important sector. and made up mainly of men.

I. ANTECEDENTES

I.1. LA SALUD OCUPACIONAL EN LA GRAN MINERÍA CHILENA

La Salud Ocupacional es una disciplina que planea, organiza, ejecuta y evalúa las actividades de la Medicina Preventiva, Medicina del Trabajo, Higiene y Seguridad Industrial (1).

Por otro lado, la minería es una ocupación de gran importancia económica que sólo representa el 1% de la fuerza de trabajo mundial (2). Para esta actividad económica, tanto la organización mundial de la salud (OMS) como la organización internacional del trabajo (OIT) (3,4) enfatizan la importancia de velar por la salud ocupacional de los trabajadores de faenas mineras cuidando todos los aspectos relacionados con las interacciones entre el trabajo y la salud (1,5).

La creciente demanda internacional por minerales chilenos ha implicado la expansión de las faenas mineras a zonas cada vez más altas de la cordillera. De acuerdo a información del Servicio Nacional de Geología y Minería (SERNAGEOMIN), cerca del 80% de los yacimientos mineros chilenos reconocidos internacionalmente están ubicados en altura, sobre los 3.000 msnm (6), con respecto al cobre, la mayor cantidad de reservas están concentradas en las regiones de Antofagasta (43%), Tarapacá (12%), Valparaíso (11%), Atacama (11), Libertador Bernardo O'Higgins (10%), Coquimbo (7%) y Metropolitana (6%) (7). La categoría de Gran Minería se caracteriza por superar las 30 mil toneladas métricas de cobre fino (tmf) al año, empleando en promedio más de 400 trabajadores (6).

Cuando un trabajador procedente del nivel de mar desempeña actividades laborales productivas por encima de los 3000 metros de altura, su desempeño ocupacional se ve afectado por condiciones ambientales como la disminución de la presión barométrica (entre 57 y 86 mmHg c/1000 metros), caída de la presión parcial de oxígeno (PO₂), descenso de la temperatura (5 a 10 ° c/1000 metros de altitud), caída de la humedad ambiental (0% cerca de los 5000 metros), aumento de la radiación solar (5,6% c/1000 metros del Índice de Riesgo Solar UV o 30% mayor después de los 3000 metros respecto al nivel del mar); condiciones climáticas como presencia de lluvias, nieve y viento; según altura, latitud norte-sur y estación del año (8). Y en el caso del trabajador chileno no nativo a grandes alturas, la sobre exigencia física, el aislamiento psicosocial, los cambios en la alimentación y la habitabilidad de recintos son factores que influyen en su desenvolvimiento en las faenas mineras (8).

Si bien es cierto, la minería de grandes altitudes sitúa a la hipoxia crónica intermitente como un factor de exposición importante, el sistema de turnos y jornadas laborales complejizan aún más esta situación.

I.1.1 CONDICIONES DE TRABAJO Y REGLAMENTACIONES NACIONALES

En Chile, el trabajo en turnos es una modalidad utilizada con mucha frecuencia debido a las características productivas y geográficas de las faenas (6). Esta modalidad está regulada por la Dirección del Trabajo, con el fin de lograr un desempeño más eficaz por parte del trabajador (9); y en los casos en que las faenas se realicen a más de 3000 m.s.n.m. existen criterios establecidos que

permiten atenuar convenientemente los efectos de la exposición laboral a la altitud (10).

Los sistemas de turnos más utilizados en la minería chilena son 7x7, 4x3, 5x2 y 10x4 y dependerán de la operación que se ejecute, de la actividad de los trabajadores (administrativos o en obra), así como la distancia a los centros urbanos o la región donde se desarrolle la faena minera (9). Para aquellos trabajadores que no duermen en los campamentos, deben invertir horas de traslado adicionales, reduciéndose así sus horas de sueño y/o descanso (6).

Adicionalmente, los trabajos nocturnos y la baja calidad de sueño tienen implicancias no solo en la tasa de accidentabilidad (11), sino también en el ciclo circadiano, el cual influye en la fisiopatología prostáticas (12–15). Asimismo, este sistema de turnos provoca en el trabajador una aclimatación *de novo* cada vez que deba volver a subir al lugar en donde desarrollará su faena (9). Esta condición, sumada a la exposición a hipoxia crónica intermitente, podrían agravar este estado.

Entre las normativas y reglamentaciones nacionales que regulan las actividades realizadas en altitud geográfica, se encuentran las siguientes:

Normativas (16):

- Código del trabajo (Art. 184)
- Ley N° 16.744.
- D.S. N° 101/68 Art. 72
- D.S. N° 109/68 Artículo 21

- D.S. N° 73/05 (modifica DS 101 y 109)
- D.S. 594/99 y sus modificaciones
- Decreto N° 28/ 2012: “De la Hipobaría Intermitente Crónica por Gran Altitud”.

Guías Técnicas para trabajo en altura geográfica:

- Trabajo en Altura Geográfica en Chile (17).
- Guía Técnica para la Evaluación del Trabajo Pesado. Efecto en las personas. Presiones anormales. Condiciones de Hipobaría (18).
- Guía técnica sobre Exposición Ocupacional a Hipobaría Intermitente Crónica por Gran Altitud (19).
- Orden de Servicio n° 5: Sistematiza y actualiza los procedimientos para autorizar y renovar sistemas excepcionales de distribución de los días de trabajo y descansos. Criterios específicos para cada tipo de faena. Faenas en altura (10).
- Ley N° 20.12318 regula tanto el trabajo en régimen de subcontratación como el funcionamiento de las empresas de servicios transitorios.

Por todo lo anterior, la vigilancia ocupacional en prevención e identificación de riesgos respecto la minería y el trabajo a gran altitud están ampliamente reglamentadas.

I.2. EFECTOS DE LA HIPOXIA EN LA SALUD REPRODUCTIVA MASCULINA

La hipoxia celular es un factor microambiental de estrés metabólico importante porque suministra insuficiente oxígeno provocando la muerte celular por apoptosis o necrosis. Sin embargo, el efecto de la hipoxia en células cancerígenas es multifacética, debido a la capacidad de sobrevivencia de éstas y a la activación de respuestas celulares adaptativas que contribuyen a la progresión del tumor (20).

En la mayoría de estas malignidades, los niveles de oxígeno medio en los tejidos disminuye (entre 40 y 60 mmHg en tejidos normales a 10mmHg en tejidos malignos) debido a la alta demanda de oxígeno de las células proliferativas de cáncer y a las irregularidades y distancias de la vascularización del tumor (21–23).

En respuesta a la hipoxia, las células cancerígenas alteran la transcripción de numerosos genes en combinación con el mecanismo de monitoreo de oxígeno, incluyendo a los factores de hipoxia inducido (HIFs) (24), fenómeno que ocurre en casi todos los tipos de cáncer (25).

Las señales hipóxicas promueven estadios tempranos de metástasis asociados con la migración y la intravasación, así como también los estadios tardíos donde la evasión inmune, extravasación, adaptación metabólica e interacciones tumorales estromales a un tejido distante sirven como barrera para una colonización metastásica exitosa (26).

I.3 FACTORES DE RIESGO EN LAS ENFERMEDADES PROSTÁTICAS

Existen factores de riesgo relacionados a las enfermedades prostáticas (benignas o malignas) a nivel de comorbilidades y hábitos, por acción de medicamentos, por exposiciones ocupacionales y del medio ambiente.

En primer lugar, a nivel de comorbilidades y hábitos, se puede enunciar el aumento de la grasa visceral y la obesidad (27–31); el incremento de los factores inflamatorios como la interleucina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR) (32,33), la aparición de varicocele (34,35), el sedentarismo y poca actividad física (36), el desorden en los hábitos alimentarios (37).

En segundo lugar, existen funciones reproductivas masculinas que pueden ser alteradas por agentes farmacológicos a diferentes niveles (eje hipotálamo hipófiso-gonadal, testicular, de tránsito epididimal, de eyaculación, fertilización y del metabolismo) (38,39). Estos agentes farmacológicos pueden ser: andrógenos exógenos, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE inhibitors), medicamentos para el dolor (opioides y antiinflamatorios no esteroideos), inhibidores de la 5 alfa-reductasa, psicotrópicos (antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, anticonvulsivantes), fármacos adrenérgicos, antiretrovirales y bloqueadores de canales de calcio (40). Sin embargo, entre los fármacos reportados que pueden alterar los niveles de antígeno prostático, se describe a los antiinflamatorios no esteroideos; las estatinas y los diuréticos tiazídicos los cuales disminuyen los niveles de PSA en hombres sanos (41) y los corticosteroides como betametasona y dexametasona y los agonistas del receptor glucocorticoide (42). Se ha reportado además, que la acetazolamida (fármaco antidiurético e inhibidor de la anhidrasa

carbónica) la cual está indicada para el Mal Agudo de Montaña (MAM), tiene efectos negativos en los parámetros reproductivos, disminuyendo el volumen del semen, el conteo espermático y el plasma seminal en animales de experimentación (43–45).

En tercer lugar, estudios previos han reportado asociaciones entre los oficios y puestos de trabajo con la prevalencia de enfermedades prostáticas malignas. Entre ellos se encuentran los trabajadores de las gasolineras y la producción textil, los expuestos a polvo y humo de metales, los conductores expuestos a vibraciones y combustión de motores Diésel (46)(47,48). Compuestos como el cadmio (que puede utilizarse en algunas operaciones en minería), el acrilonitrilo y la producción de coque, los metales tóxicos como los bifenilos policlorinados (PCBs) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs); el benceno, tolueno y xileno (BTX), están relacionados en el mismo sentido con el cáncer de próstata (CaP) (49) (50) (51–53). Otro agente de riesgo ocupacional que altera las funciones reproductivas masculinas son las vibraciones transmitidas al cuerpo entero y cambios de temperatura (47,54). Estas vibraciones pueden ocasionar trastornos en el sistema músculo esquelético, gastrointestinal y genitourinario. Y en este último, puede ocasionar prostatitis y niveles altos de testosterona (55,56).

En cuarto lugar, los proyectos mineros poseen distintas fases que están asociadas a un conjunto de impactos ambientales y efectos negativos sobre el medio ambiente y la salud; los cuales en la actualidad se han visto atenuados por las normativas y nuevas tecnologías (57). Entre los principales contaminantes producidos por las empresas mineras de cobre en Chile con impacto en la salud

se puede mencionar a las emisiones gaseosas como el dióxido de sulfuro (SO₂), las emisiones de arsénico, los residuos sólidos, los productos y efluentes líquidos (que contienen material particulado, metales pesados y ácido) (58).

Finalmente, la exposición ambiental a hipoxia hipobárica crónica intermitente no se encuentra en la literatura como un factor de riesgo para las enfermedades prostáticas, aunque si se ha reportado los efectos negativos a otros niveles de la reproducción masculina (59–61). Además, dentro de la lista de enfermedades ocupacionales causadas por la exposición a agentes surgidos de las actividades mineras, o su efecto combinado con la hipoxia crónica intermitente (62), las enfermedades prostáticas no han sido estudiadas ni reconocidas como tal por la Organización Internacional del Trabajo (OIT)(63), a pesar que la Federación Minera de Chile (FMC) ha advertido sobre los posibles efectos de estas exposiciones en la próstata (64).

II. INTRODUCCIÓN

En la actualidad las enfermedades prostáticas son unas de las principales causas de muerte y carga de enfermedad a nivel mundial y nacional (65,66). Estas enfermedades también afectan la calidad de vida y el desempeño laboral de los trabajadores, desencadenando ausentismo, licencias, gastos en salud y otras variables que influyen el desarrollo económico del país. En Chile, la minería alberga un gran porcentaje de trabajadores hombres en edad productiva, los cuales están expuestos a condiciones de gran altitud geográfica de forma interrumpida conocida como hipoxia crónica intermitente, la cual tiene efectos nocivos en la fisiología cardiopulmonar y cognitiva.

Respecto al impacto de esta exposición en la próstata, existe escasa evidencia que manifieste algún efecto. Sin embargo, muchos biomarcadores de las enfermedades producidas por estar bajo condiciones de gran altitud son encontrados también en las enfermedades prostáticas. Por esta razón, el presente proyecto evalúa la asociación entre la exposición a hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI) y los niveles de antígeno prostático específico (PSA), con el fin de determinar si esta exposición es un factor de riesgo para la alteración de los niveles de PSA y un posible desarrollo de enfermedades prostáticas.

III. MARCO TEÓRICO

III.1 RELEVANCIA DEL PROBLEMA PARA LA SALUD PÚBLICA

La incidencia y prevalencia de las enfermedades prostáticas, como la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y el cáncer de próstata (CaP), se incrementan a partir de los 40 años (65–68), y de acuerdo a los últimos reportes, la aparición de estas patologías se está haciendo cada vez más temprana (14,69–75).

El cáncer de próstata presenta el primer lugar de frecuencia en los nuevos casos de cáncer en Sudamérica (24,6%); y es la segunda causa de muerte en la población masculina chilena (76). La mortalidad de cáncer de próstata en Chile ajustada por edad en el año 2013 (tasa por 100.000 habitantes) fue de 17,2; y los años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVISA) en este mismo año fue de 180,8 en Chile, superior a los AVISA a nivel mundial que fue 66,6 (77).

Aunque hasta ahora no se haya encontrado una causalidad directa para las enfermedades prostáticas, especialmente la hiperplasia benigna y el cáncer de próstata, algunos autores afirman que factores epigenéticos, metabólicos, ambientales y sociodemográficos podrían estar involucrados (13,74,78–80).

El sistema de salud chileno aborda estas patologías de distintas maneras. Por ejemplo, para la hiperplasia benigna de próstata (HBP), el alcance de las garantías explícitas en Salud (Guía GES, ex AUGE) están focalizadas a pacientes con crecimiento benigno de próstata, con sintomatología del tracto urinario inferior y que sean mayores de 60 años. Además, la guía aborda sólo el manejo de la sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) originado por esta enfermedad

(81); mientras que en los casos de cáncer de próstata en personas mayores de 15 años y más, el abordaje se inicia a partir de la sospecha de cáncer de próstata con el diagnóstico del antígeno prostático específico (siglas en inglés PSA) mayor a 4ng/ml y una biopsia transrectal eco-guiada, donde los resultados determinarán la repetición de la biopsia (82).

Cabe resaltar que, para ambas patologías, el diagnóstico sólo se realiza después que los pacientes acuden primero a consultar por sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) y, si esto no se realiza primero, no se pueden pesquisar los potenciales casos.

Por otro lado, un gran porcentaje de la fuerza laboral y económica del país correspondiente al rubro de la minería, que está constituido principalmente por población masculina que trabaja mayormente por encima de los 3000 m.s.n.m. (83). Muchos de estos trabajadores están expuestos intermitentemente a condiciones geográficas de gran altitud, lo cual desencadena cambios fisiológicos adaptativos como la baja presión parcial de oxígeno (PO_2) (17,84).

La disminución de este gas a nivel celular, y la consecuente alteración del metabolismo y la producción de energía (en los organismos aerobios), producen hipoxia. Cuando esta condición es originada por la reducción de la presión atmosférica en lugares de altitud geográfica, se genera una hipoxia hipobárica (85), la cual, si se realiza en forma crónica por períodos interrumpidos, como en el caso de los trabajadores mineros chilenos, se convierte en hipoxia crónica intermitente o mejor definida como hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI) (61).

La epidemiología ocupacional no ha determinado aún si la exposición a la altitud es un factor que podría afectar negativamente la glándula prostática (6,9,86). Sin embargo, existen muchos factores que se relacionan tanto con la hipoxia hipobárica como con las enfermedades prostáticas, por lo cual la hipoxia crónica intermitente podría estar involucrada en la aparición de las patologías prostáticas en esta población de estudio y que, de encontrarlas, contribuiría con la identificación de un nuevo agente de riesgo laboral, lo que conllevaría a promover medidas de control, prevención y promoción con el fin de disminuir la carga de esta enfermedad en trabajadores de faenas mineras (87).

III.2. ENFERMEDADES PROSTÁTICAS: GENERALIDADES, DIAGNÓSTICO Y EPIDEMIOLOGÍA

La próstata es un órgano del sistema reproductor masculino, de naturaleza fibromuscular y glandular en forma de pirámide invertida que se encuentra ubicada alrededor de la parte superior de la uretra, debajo de la vejiga. Esta glándula es la encargada de contribuir con el 30% del volumen del semen y beneficia la motilidad y nutrición de los espermatozoides (88,89).

Las patologías prostáticas pueden clasificarse en benignas y malignas. Entre las benignas tenemos a la prostatitis y la hiperplasia benigna de próstata; y entre las malignas, tenemos al cáncer de próstata (88), las cuales se describen a continuación:

La prostatitis es la inflamación de la próstata que produce un conjunto de síntomas o disturbios funcionales que afectan a dicha glándula. Se trata de la infección

genitourinaria más frecuente en el varón entre la segunda y cuarta década de vida. Existen diferentes tipos de prostatitis, cada una de las cuales tiene un origen, evolución clínica y tratamiento específico (88).

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una condición patológica no mortal caracterizada por el crecimiento de la glándula prostática (proliferación acinar, ductal o estromal) y producida por la desregulación de los niveles de testosterona (T) y dihidrotestosterona (DHT), ocasionando malestares en el tracto urinario inferior (TUI) (90–93). Esta enfermedad afecta frecuentemente a los varones sobre los 40 años (75,94,95) y su etiología es multifactorial, ya que no sólo están involucrados la desregulación hormonal sino también la edad, factores socio ambientales y diversas comorbilidades (74,96).

El cáncer de próstata es el estado de enfermedad más grave. La proliferación celular se incrementa descontroladamente en la zona epitelial de la próstata (33,97). Este crecimiento incontrolado de la glándula tiende a ser asintomático y lento, y se estima que este cáncer localizado tarda más de 5 años en producir metástasis y más de 10 años en provocar la muerte por esta causa. En más de 95% de los casos estos tumores son adenocarcinomas y el grado de diferenciación tumoral (medido por la escala de Gleason en muestras histológicas) determina la severidad del tumor procediendo posteriormente a la cirugía y terapias coadyuvantes (82,98).

El diagnóstico de las enfermedades prostáticas se realiza principalmente a través de la detección de tres indicadores: el incremento de biomarcadores séricos específicos, la presencia de sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) por

medio del puntaje de síntomas prostáticos (IPSS) y el aumento y estado de la glándula prostática (99).

Entre los biomarcadores séricos se encuentra el antígeno prostático específico o PSA (siglas en inglés) que es una proteína tumoral específica producida en el citoplasma de las células prostáticas (69,100–104) y en tejidos regulados por andrógenos (105–108). Su función primaria es la licuefacción del semen, antagonizando la acción de la semenogelinas provenientes de la vesícula seminal (109). Se encuentra en tejido prostático normal, hiperplásico, tumoral primario y tumoral metastásico de la próstata (110).

Además, es el biomarcador sérico de habitual elección para el diagnóstico de cáncer de próstata (99,111,112), en el cual sus niveles aumentan a medida que aumenta el volumen prostático, correlacionándose positivamente con la edad y condiciones inflamatorias (31,102,104,113,114).

Por otra parte, la evidencia científica ha reportado ambigualmente una ausencia de correlación (101,115,116) y una correlación positiva (117) entre el PSA y la testosterona (T). Sin embargo, pese a estas controversias, la disminución de la testosterona y el aumento del PSA en edades avanzadas, sigue estando ampliamente reportada (90,99,102,113,118–124).

Como los niveles de PSA se incrementan con la edad, algunos autores han propuesto rangos de referencia de acuerdo a los años de vida y la etnia, con la finalidad de reducir el número de biopsias en los casos de sospecha de CaP (125). Sin embargo, estos rangos de referencia de PSA ajustado por edad no son

determinantes para diagnosticar o descartar una patología prostática o para estimar el riesgo de tener CaP (126).

De acuerdo con estudios epidemiológicos en población adulta joven, la variabilidad del PSA es mínima en hombres entre 40 y 50 años, no sobrepasando los valores de la zona gris (4-10 ng/mL). Por ejemplo, en Estados Unidos, se reportó que en hombres menores de 40 años el valor de PSA fue de 0,7 ng/mL y en aquellos menores de 50 años el valor fue de 0,9 ng/mL. Al evaluar además, la distribución de este antígeno por etnias, se encontró que los afro-americanos, con edades entre 40 y 49 años, presentaban mayores niveles de antígeno que los asiáticos y blancos del mismo rango de edad, pero por debajo de 2,7 ng/mL (127); mientras que en otro estudio realizado en el mismo país, se encontró que los hombres de 40 a 49 años cuyo valor de PSA fue menor a 1,0 ng/mL, tuvieron poco riesgo de desarrollar CaP letal, contrariamente a los que estaban por encima de este valor ($> 1,0$ ng/mL) (128). En cambio, en Irlanda, los niveles de PSA no fueron tan altos en hombres menores de 65 años como los caucásicos de Estados Unidos (127); y en Austria, se encontró que el mejor valor de corte para evaluar la especificidad de CaP fue de 1.75 ng/mL para aquellos menores de 59 años (129).

Con respecto a los niveles de PSA en población Andina, se encontró que los valores de PSA fueron significativamente menores para aquellos residentes a más de 4000 m.s.n.m. en comparación con los residentes a nivel del mar; y que al separarse por grupos de edad (≥ 40 y < 40 años), no se observaron diferencias significativas entre los grupos etarios (130), sugiriendo que la altura podría ser un factor protector.

III.3 LA HIPOXIA HIPOBÁRICA: CONTEXTUALIZACIÓN, DEFINICIÓN Y EFECTOS FISIOLÓGICOS Y MOLECULARES

En el mundo, existen aproximadamente 140 millones de personas que viven y/o trabajan sobre 2500 m.s.n.m. (131–133). Esta condición geográfica produce una hipoxia hipobárica, la cual se define como disminución en la presión barométrica total originando una reducción en el oxígeno inspirado secundario a esta exposición y un consecuente descenso en el aporte de oxígeno a los tejidos (134).

Existen otros factores ambientales adicionales que acompañan esta condición de hipoxia hipobárica como las bajas temperaturas y humedad, aumento de vientos y de radiación (135).

La exposición a hipoxia hipobárica puede dividirse en tres modalidades:

- a. Exposición Aguda: Se denomina a la condición en la que los sujetos se exponen por un periodo corto de tiempo (horas o días) a la altitud geográfica, siendo esta situación más frecuente en turistas y montañistas (andinistas y alpinistas).
- b. Exposición Crónica: Se refiere a periodos prolongados de tiempo y generalmente bajo esta condición están las personas que han nacido en la altitud (nativos) o que residen en esos lugares permanentemente por razones de trabajo o residencia.
- c. Exposición Crónica Intermitente: Se refiere a las personas que no viven permanentemente en la altitud, sino que se desplazan a ésta por corto tiempo (horas o días) y luego descienden a nivel de mar para su descanso (horas o

días) manteniéndose esta intermitencia por un periodo prolongado (136). Este tipo de exposición es característico de los trabajadores de observatorios, policía de carreteras y faenas mineras (85,137).

La hipoxia hipobárica provoca en los seres humanos una serie de cambios en los procesos fisiológicos, tisulares y bioquímicos habituales con la finalidad de compensar la disminución del contenido de oxígeno en el organismo (135,138–141).

Los efectos de la exposición a las grandes altitudes se manifiestan a nivel sintomatológico a partir de los 2500 m.s.n.m. y se intensifican conforme se incrementa la altitud geográfica (132,142,143). Desde los 2.500 m.s.n.m. hasta los 3.800 m.s.n.m. la capacidad aeróbica disminuye presentándose dolores de cabeza, náuseas y vómitos, síntomas que empeoran entre los 3.800 - 5.800, en el que se compromete las actividades intelectuales, efectos perceptibles durante el trabajo físico y en reposo (6,144). En estas altitudes se observan patologías como el edema pulmonar y cerebral, situaciones consideradas muy graves en la exposición a la altitud (145).

III.3.1. RESPUESTAS ENDOCRINAS Y FISIOLÓGICAS DE LA HIPOXIA

Fisiológicamente, la hipoxia por gran altitud afecta especialmente al cerebro y a los pulmones a través de un incremento de la actividad simpática y el incremento de la permeabilidad capilar en el endotelio, produciéndose edema (146).

Esta exposición también conlleva cambios a nivel hormonal. Uno de ellos es el incremento de la eritropoyesis, debido a la activación de la hormona eritropoyetina

(Epo), la cual es activada por la disminución parcial de oxígeno debido a una hipoventilación, producto de una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al anhídrido carbónico (CO₂) circulante en la sangre (138,147–150). Su función es estimular la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea para la producción de glóbulos rojos (151).

Otra hormona que también participa de este proceso es la testosterona (T) (152–155), un andrógeno cuya principal función es regular el sistema reproductivo masculino, (90,92,93,156,157), pero que a su vez, en condiciones de altitud geográfica, actúa como un mediador de la eritropoyesis principalmente en condiciones patológicas como la eritrocitosis excesiva (EE) en el mal de montaña crónico (MMC) (155,158). Un dato interesante de añadir en este punto, es que la frecuencia de MMC es mayor en hombres que en mujeres; y en las mujeres, esta hormona aumenta en la etapa de la menopausia (159,160).

Dentro de las respuestas fisiológicas se pueden destacar:

III.3.1.1. ACLIMATACIÓN Y ADAPTACIÓN A LA ALTITUD

El término aclimatación se refiere al proceso de acondicionamiento fisiológico y molecular que en este caso sucede ante la exposición a una hipoxia hipobárica. Este proceso de aclimatización dependerá de tres factores: de la adaptación propia del individuo, de la altitud de exposición y la permanencia en ésta (132,137,161,162).

En la fase inicial de la aclimatación, se produce una respuesta simpática y de los quimiorreceptores del cuerpo carotideo, ocasionando fundamentalmente el

aumento de la frecuencia respiratoria, incremento de la frecuencia cardiaca y la elevación de la presión arterial. Estas respuestas aseguran el transporte de oxígeno hacia las células, y que en su fase tardía incrementa los glóbulos rojos en la sangre (137,163–166). Estos cambios tienen variaciones entre los individuos y en algunos de ellos pueden producirse también alteraciones patológicas, encontrándose descrito en la literatura como una mala adaptación (62,167). Sin embargo, en nativos de altura, la ventilación y la respuesta al estímulo hipóxico es menor (131).

En cambio, la fase de adaptación conlleva no sólo procesos fisiológicos y moleculares, sino que también requiere de una condición genética inmersa en los individuos que se enfrentan a esta exposición.

III.3.1.2 MAL AGUDO Y MAL CRÓNICO DE MONTAÑA

El mal agudo de montaña (MAM) sucede por una inadecuada adaptación a la altitud en el periodo de exposición aguda. La gravedad es medida a través de la sintomatología por medio del cuestionario Lake Louise (6,142).

En 1927, se describió por primera vez mal de montaña crónico (MMC) o enfermedad de Monge que ocurre en algunas personas con una mala adaptación a la exposición crónica a gran altitud, ya sea residentes habituales o nativos (149,166,168,169). Esta patología es más severa que el MAM ya que no existe una recuperación inmediata si es que no se disminuye la exposición (una menor altitud). El grado de este mal es evaluado a través del cuestionario de Mal de Montaña Crónico (142).

III.3.1.3 EDEMA PULMONAR Y EDEMA CEREBRAL POR GRAN ALTITUD

El edema pulmonar de gran altitud (HAPE, siglas en inglés), ocurre después de la activación simpática que ocasiona una hipertensión arterial pulmonar (HAP) debido a la gran sensibilidad que tiene estas arteriolas en la disminución de la presión de oxígeno (PO_2), la cual produce engrosamiento de sus paredes, vasoconstricción no uniforme, reducción del flujo sanguíneo en estos vasos arteriales, sobreperfusión focal y regional y el incremento de la presión capilar (170,171). Además, se produce un aumento del gasto cardíaco (172). Todo esto, junto con la disminución de la reabsorción de sodio y agua por los canales de sodio sensibles a amilorida (ENaC), ubicados en la membrana apical de los bronquiólos terminales y alvéolos, desencadenan el edema pulmonar de gran altitud (173).

El edema cerebral por gran altitud (HACE, siglas en inglés), es una hipoxemia exagerada en la cual el cerebro incrementa su volumen y flujo sanguíneo discapacitando la autorregulación y ocasionando sobreperfusión, aumento de la presión capilar, edema vasogénico, acumulación de volumen por fluido cerebroespinal y produciendo en última instancia, el edema cerebral de gran altitud de alta letalidad (145,174).

III.3.1.4 ERITROCITOSIS Y ERITROCITOSIS EXCESIVA

La eritrocitosis es el aumento de los glóbulos rojos, que en un ser humano expuesto a gran altitud, el número de estas células anucleadas se incrementan respecto al nivel del mar (143). Diferentes autores han reportado este fenómeno como policitemia, poliglobulia, eritrocitosis o polieritrocitosis (175–177).

La eritrocitosis excesiva (EE) es un signo del mal de montaña crónico (MMC) o de la falta de adaptación a la altura; la cual es causada por una baja saturación arterial de oxígeno y una reducida respuesta ventilatoria a la hipoxia (131,147,178). Esta sintomatología se ha visto asociada con mayores niveles de testosterona en expuestos crónicamente a la altura (147). Sin embargo, un reciente estudio muestra que la EE está fuertemente asociada con una disminución en los niveles plasmáticos del receptor soluble de eritropoyetina (sEpoR) y con niveles altos de la Epo plasmática/sEpoR y que ello sería un fuerte estímulo para la eritropoyesis (179) .

III.3.1.5 APNEA CENTRAL Y APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La apnea es el detenimiento temporal de la respiración, principalmente durante el sueño. Si bien es cierto existen diferencias entre los tipos de apnea, pueden presentarse manifestaciones mixtas.

La apnea obstructiva del sueño (AOS u OSA, sigla en inglés), es más frecuente mientras aumenta la edad. Los pacientes con OSA presentan perturbación de la continuidad del sueño, dolores de cabeza matutino, somnolencia, falta de concentración en el día, entre otros (180,181). Esta apnea se produce cuando la respiración se detiene debido al bloqueo o estrechamiento de las vías respiratorias superiores (182), por factores como la excesiva relajación de los músculos durante el sueño, la amigdalitis, la anatomía de la nariz, el cuello o la mandíbula (183). Cada obstrucción ocasiona un episodio de hipoxia, provocando una caída en la presión arterial de oxígeno en sangre y una disminución en la saturación de la hemoglobina produciendo un cuadro de

hipoxia intermitente crónica (HCI) recurrente (180). Las reacciones de despertar interrumpen el sueño nocturno generando somnolencia diurna en los afectados. Además, la apnea obstructiva del sueño puede generar una serie de efectos adversos asociadas a la hipoxia crónica intermitente, como problemas cardiovasculares, hipertensión y accidentes cardiovasculares agudos; patologías hepatometabólicas, obesidad, resistencia a la insulina, ansiedad, depresión, déficits cognitivos y demencias (184).

La apnea central del sueño (ACS) a diferencia de la OSA, se produce cuando la acción autónoma de la respiración se detiene intercaladamente durante el sueño dejándose de enviar señales a los músculos que controlan la respiración. Este proceso puede estar influenciado por la densidad del aire (que afecta la viscosidad del flujo aéreo a través de las vías aéreas críticamente estrechadas), el contenido de oxígeno y la presión barométrica, variables presentes en la exposición a hipoxia hipobárica (185). Además, la calidad del sueño en aquellas personas que se encuentran en hipoxia hipobárica es menor que en aquellas en normoxia puesto que, cuando los pacientes con OSA están en altitudes sobre los 1600 m.s.n.m., la hipoxia hipobárica promueve frecuentes apneas centrales adicionales a los eventos obstructivos, resultando una hipoxia combinada intermitente y continua, elevándose la frecuencia cardíaca, las arritmias y la hipertensión sistémica. Por lo tanto, los pacientes con edades avanzadas y comorbilidades, tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares adversos durante la permanencia en la altitud (186).

Para evaluar trastornos de sueño se realiza una polisomnografía que es una técnica específica además de los cuestionarios estandarizados índice de calidad de sueño de Pittsburgh y la escala de insomnio de Athenas (187).

III.3.2 RESPUESTAS MOLECULARES A LA HIPOXIA

Existen diferentes tipos de respuestas moleculares ante la exposición a la hipoxia hipobárica, que se mencionan a continuación:

III.3.2.1 ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN

La hipoxia hipobárica es una condición ambiental que afecta el metabolismo y la respuesta adaptativa, la cual induce una inflamación sistémica moderada a través de una cascada de señalización en la que se activan biomarcadores inflamatorios como las citoquinas vasoactivas (interleucina-6) y marcadores de estrés como la proteína C reactiva (PCR) (188–190).

Dentro de los mecanismos adaptativos que permite la hemoconcentración, o aumento del hematocrito a gran altitud, están la reducción del volumen plasmático por un balance negativo entre la ingesta y la pérdida de agua, la alta pérdida del fluido respiratorio por el aire seco, el incremento de la diuresis y el drenaje del fluido transvascular promovido por una inflamación sistémica (162,191).

La exposición a hipoxia hipobárica ya origina un estrés metabólico *per se*, causado por la deficiencia de oxígeno en el organismo. En estas circunstancias,

los sistemas antioxidantes se activan a nivel intracelular con la finalidad de contrarrestar este efecto.

El óxido nítrico (NO), es un gas propio del metabolismo intermediario y de la producción energética celular, que se combina con los radicales superóxido disminuyendo así la disponibilidad de las especies reactivas de oxígeno (ROS, siglas en inglés) (192).

Una vez producido en el endotelio, este gas se difunde e ingresa a las células del músculo liso para activar la guanilato ciclasa soluble (GCs) y producir 3,5 monofosfato guanosin ciclasa, la cual dirige la vasodilatación (193). Además, regula la presión y el flujo sanguíneo en condiciones de hipoxia hipobárica (194).

La hipoxia (especialmente en hipoxia crónica) regula positivamente al óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), y de esta manera, incrementa el NO en tejidos y en células, inhibe el consumo de oxígeno de la mitocondria y, consecuentemente, provee más oxígeno para los dominios de prolilhidroxilasa (PHDs), reduciendo así los niveles de las proteínas HIF (hypoxic induced factor) producidas por hipoxia (175,195).

III.3.2.2 FACTOR DE HIPOXIA INDUCIDO: HIF-1 & HIF-2

A nivel molecular, la respuesta a la hipoxia esta modulada por los factores inducibles de hipoxia, HIF-1 y HIF-2, los cuales son los principales mediadores de la adaptación celular a la hipoxia y se hallan fuertemente expresados en condiciones hipóxicas, tanto regional como sistémica (196).

El HIF-1 es una molécula central en la homeostasis del oxígeno, y es un factor de transcripción de genes relacionados con respuestas moleculares, celulares y fisiológicas a la hipoxia (197). HIF-1 es una proteína compuesta de dos subunidades, HIF-1 α y HIF-1 β (198) y cuando la presión de oxígeno (PO_2) desciende, el nivel de HIF-1 y su actividad de unirse al DNA se incrementan. En condiciones de normoxia, el HIF-1 α es hidroxilado en 2 prolinas, por las prolin hidroxilasas (PHD), y una vez hidroxilado interactúa con la proteína Von Hippel-Lindau (pVHL), uniéndose a otras proteínas permitiendo que el HIF-1 α sea ubiquitinizado y degradado en el proteosoma (198). Sin embargo, en condiciones de hipoxia, la actividad de las PHD desciende, aumentando el HIF-1 α y uniéndose a HIF-1 β , permitiendo que el HIF-1 viaje al núcleo y se una al elemento de respuesta a la hipoxia (HRE) modulando la transcripción de más de 100 genes blancos, y regulando coordinadamente el suministro de O_2 a los tejidos y el metabolismo energético (175,198).

Más aún, HIF-2 tiene un rol, también uniéndose al HRE, sobre todo en la regulación de la eritropoyetina, que se configura con la unión de HIF-2 α y HIF-1 β . Además, tenemos la regulación mediada por ROS, que aumenta la expresión de HIF-1 α (24). Concomitante a lo anterior, están las citoquinas que interactúan directamente con HIF-1 α , habitualmente aumentándolo (199). Un aumento de la actividad de HIF-1 puede producir respuestas adaptativas o maladaptativas a la hipoxia, y el remodelamiento vascular pulmonar es un ejemplo de una maladaptación, estudiada en el adulto. Es así como HIF-1 induce o reprime genes que favorecen la vasoconstricción mantenida, la

división celular y que llevan al aumento del remodelamiento vascular del pulmón (200). HIF, fuera de regular numerosos genes relacionados con la hipoxia, también juega un rol promoviendo la progresión en el cáncer de próstata, ya que regula la expresión de los genes que están envueltos en múltiples aspectos de la biología del cáncer, incluyendo la supervivencia celular, proliferación, metabolismo, invasión y angiogénesis (201).

III.3.2.3 GENES: SENP1 Y EPAS

A nivel genético, la expresión del gen SENP1, que codifica a la sentrin specific peptidase 1, es una proteasa que estabiliza los HIFs, desconjugando el HIF-1 α y HIF-2 α sumoilizados, permitiéndole a los HIFs escapar de la degradación mediada por la proteína Von Hippel-Lindau (pVHL) en el proteosoma (202). El SENP es uno de los genes responsable del desarrollo del MMC o enfermedad de Monge, aumentando la producción de eritropoyetina por HIF-2 α y por ende de glóbulos rojos. Además, desumoiliza los receptores de andrógenos, en forma independiente de HIF, que también incrementan la producción de glóbulos rojos, favoreciendo el establecimiento del MMC (148). Sin embargo, una acción moderada de los andrógenos y sus receptores mejoran la adaptación a las grandes altitudes, aumentando la capacidad de transporte de oxígeno (203).

La alta expresión de SENP1 ha sido hipotetizada que podría estar asociada con una alta actividad androgénica en nativos de altura en los Andes centrales peruanos con mal de montaña crónico (154). Este gen, además, modula múltiples facetas de las carcinogénesis incluyendo la apoptosis celular, en la que se incluye el CaP (204).

El gen EPAS1, codifica el factor inducido por hipoxia 2 alfa (HIF-2 α) que al heterodimerizarse con el HIF-1 β , da origen al HIF-2, que al unirse al elemento de respuesta a la hipoxia (HRE) del gen de la eritropoyetina, genera esta proteína que aumenta los glóbulos rojos (200,205). Por otra parte, los HIF-1 α y HIF-2 α son hidrolizados por las prolil hidroxilasas (PHD) 1,2 y 3, siendo la principal la PHD-2. Una vez hidroxilados, los HIF-2 α y HIF-1 α se unen a la proteína VHL y a otras, siendo catabolizados por el proteosoma (206,207). La PHD-2 es codificada por el gen EGLN1, regulador negativo de los HIFs, ya que una mayor función de PHD-2, reduce la concentración de los HIFs (208). Los tibetanos tienen la mejor adaptación a las grandes altitudes de todas las etnias estudiadas y esto ocurre, paradójicamente, y entre otros mecanismos, por una menor concentración de hemoglobina sanguínea. Lo anterior debido probablemente a un polimorfismo en el gen de EPAS1, que se traduce con una menor función, que reduce la expresión de HIF-2 α (209,210). Este cambio se asocia con una mayor función del gen EGLN1, que aumenta la PHD2, que disminuye la concentración de HIF-2 α (209). Una función reducida de HIF-2 α llevará a menor producción de eritropoyetina y a menor concentración de hemoglobina sanguínea, entre otros cambios.

Los genes EPAS1 y EGLN1 se encuentran asociados a una baja concentración de hemoglobina en Tibetanos, mas no en Andinos (211). Ambas poblaciones han tenido selección positiva al gen EGLN1, aunque con patrones de marca distintos, pero sólo los Tibetanos han tenido la variante EPAS1 protectora (208,212). Sin embargo, todavía no se sabe si los Andinos con MMC tienen

diferentes SENPs que los Andinos sin MMC o si los andinos saludables muestran una variante(s) protectora (211).

IV. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

Los efectos de la exposición a la hipoxia hipobárica en los parámetros reproductivos, tanto en humanos como en animales, han sido previamente estudiados y se resumen en la sección de Resultados (Artículo 1). Estos parámetros están relacionados con la disminución de la producción espermática, alteraciones en la histología testicular, la aparición de varicocele y el incremento de andrógenos; más no relacionados con la glándula prostática.

En Chile, la incidencia de enfermedades prostáticas, principalmente la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y el cáncer de próstata (CaP) han aumentado gradualmente en los últimos años (66,81). Las razones específicas por las cuales han aumentado son desconocidas, aunque algunos estudios internacionales mencionan que estas enfermedades están correlacionadas directamente con un mayor índice de desarrollo humano, ingreso per cápita, edad y diagnóstico precoz (213,214). Sin embargo, el abordaje de estas patologías se realiza una vez identificada la enfermedad en etapas más severas; y en las patologías malignas, la cobertura del tamizaje es baja y el inicio de los controles se realiza en edades tardías (215).

Para los trabajadores de faenas mineras expuestos a hipoxia hipobárica crónica intermitente, la asociación entre esta exposición y la ocurrencia de enfermedades prostáticas no ha sido evaluada anteriormente, pese a que existe un documento de la Federación Minera de Chile del año 2016, el cual informa que la exposición a las grandes altitudes produce alteraciones reproductivas y disfunciones sexuales (varicocele, prostatitis y cáncer prostático) (64) .

La similitud en la activación de factores fisio-moleculares en las enfermedades de altura y en las enfermedades prostáticas detallada en la sección de Resultados (Artículo 1), fue una razón que originó la hipótesis de este estudio. Esto, sin considerar la posible influencia adicional de agentes químicos, físicos y/o ambientales que podrían provenir de la minería del cobre; proceso extractivo que no ha reportado efectos nocivos en la salud prostática (58).

De acuerdo con los resultados encontrados en el tercer año de seguimiento (2017) del estudio “Efectos de la exposición intermitente a gran altitud sobre la salud de trabajadores de faenas mineras”, realizado por la Universidad de Chile en conformidad a una licitación de la Superintendencia de Seguridad Social (SUSESO), en las minas por encima de los 3900 m.s.n.m. se hallaron 6 casos con eritrocitosis excesiva (EE) (hemoglobina ≥ 21 g/dl) y 50 casos de poliglobulia (hemoglobina ≥ 18.5 g/dl) que no se habían identificado anteriormente; además de mayores niveles de IL-6 y una mayor prevalencia de varicocele (216).

De este estudio, la aparición de eritrocitosis excesiva y la mayor concentración de biomarcadores inflamatorios en aquellos sujetos cuyas minas se encontraban sobre los 3900 metros sugirió que la testosterona o el receptor de Eritropoyetina

(marcadores presentes en la hipoxia crónica o mal de Monge) podrían afectar los órganos dependientes de andrógenos como la próstata (152,154,217,218), la cual fue la otra razón para el planteamiento de este estudio.

En base a todo lo anterior y considerando que esta tesis es un aporte a la epidemiología ocupacional porque prioriza la identificación oportuna del agente de riesgo en ausencia de estudios observacionales y experimentales previos, se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿La exposición a hipoxia hipobárica crónica intermitente se asocia a mayores niveles de antígeno prostático específico en mineros chilenos?

V. HIPÓTESIS

El nivel de antígeno prostático específico (PSA) es mayor en aquellos trabajadores de faenas mineras expuestos a mayor hipoxia hipobárica crónica intermitente.

VI. OBJETIVOS

VI.1 OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar el efecto de la hipoxia hipobárica crónica intermitente en los niveles de antígeno prostático específico (PSA) en mineros chilenos y su probable relación con biomarcadores específicos.

VI.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características sociodemográficas, antropométricas y laborales de los trabajadores de faenas mineras.
2. Explorar las relaciones entre las variables metabólicas y laborales con los niveles de PSA.
3. Comparar los niveles de PSA y testosterona por estrato y mina.
4. Evaluar la asociación entre los niveles de PSA con los años trabajando en altitud y el puesto de trabajo.
5. Determinar los factores asociados en el aumento de PSA tales como testosterona e IL-6.
6. Evaluar la asociación de la HHCI con los niveles de PSA considerando factores individuales y contextuales.

VII. MÉTODOS

VII.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño de estudio es de tipo transversal, y ocupó la base de datos del cuarto año de seguimiento (2019) del estudio: “Efectos de la exposición intermitente a gran altitud sobre la salud de trabajadores de faenas mineras” financiado por la Superintendencia de Seguridad Social (SUSESO) (ID: 1607-12-LE18). La incorporación de las evaluaciones de los niveles de testosterona y PSA para el último año de seguimiento 2019 fue aprobado el miércoles 11 de julio de 2018.

Todas las evaluaciones se realizaron por medio de dos equipos de terreno (integrados por un médico, un kinesiólogo y un tecnólogo médico) (**Figura 1**), los cuales subían en simultáneo a dos faenas mineras distintas. La información clínica, antropométrica, sociodemográfica y ocupacional se recabó en dos turnos, por la mañana (para los trabajadores que durmieron de noche) y por la noche (para aquellos que dormían de día). Los trabajadores fueron evaluados antes de dirigirse a sus faenas y en ayunas. Aquellos trabajadores que no fueron evaluados por motivo de licencia, descanso o vacaciones, se les contactó telefónicamente para obtener información de algunos cuestionarios y encuestas, sin poder obtener de ellos los datos clínicos o bioquímicos. Las pruebas bioquímicas se procesaron en el laboratorio del Hospital clínico de la Universidad de Chile. Una vez analizados, los resultados fueron enviados para ser ingresados en la base de datos general.

VII.2 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y SOCIODEMOGRÁFICA, Y MANEJO DE BASE DE DATOS

La recolección de la información se realizó desde abril a julio del 2019. Los cuestionarios y encuestas para recabar información sobre las condiciones sociodemográficas y laborales fueron auto-aplicables a través de dispositivos electrónicos tipo “Tablets” que guardaron la información que los trabajadores ingresaron, bajo los protocolos establecidos en los años anteriores. La determinación del porcentaje de saturación de la hemoglobina por oxígeno (SaO_2), el hematocrito y la hemoglobina se realizó *in situ*, al igual que las mediciones clínicas y antropométricas (**Figura 1**).

Las muestras de sangre extraídas en el campamento se centrifugaron, se separaron los sueros y se trasladaron en condiciones estandarizadas resguardando en todo momento la cadena de frío, para posteriormente ser almacenados y analizados en el laboratorio conforme con los protocolos estandarizados utilizados en los años anteriores. La medición del antígeno prostático se realizó a través de un Sistema Integrado VITROS® XT 7600 de inmunodiagnóstico para PSA libre y PSA total, y un inmunoensayo competitivo (VITROS inmunodiagnostic), para evaluar la testosterona (219–221).

Figura 1: Metodología de Estudio.



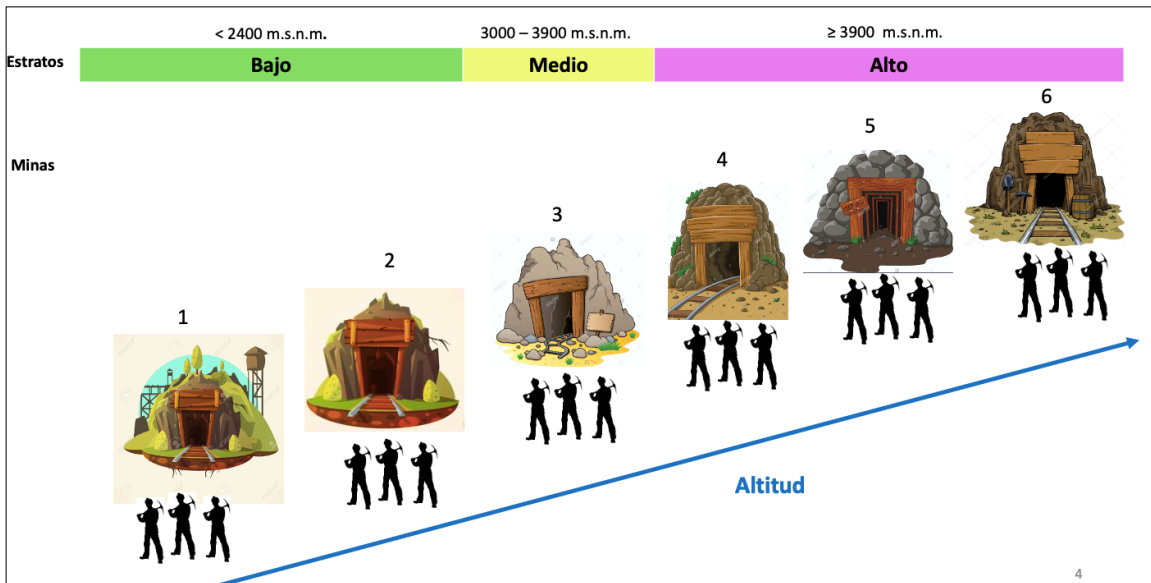
VII.3. VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables de este estudio están clasificadas en variables de exposición, de respuesta y covariables. La definición de las variables de exposición y respuesta y la operacionalización de todas las variables se presentan en este apartado.

VII.3.1 DEFINICIÓN DE LA VARIABLE DE EXPOSICIÓN

En el estudio marco se clasificó la variable de exposición a través de niveles (no expuestos, medianamente expuestos y expuestos), basados en altitud y porcentajes de saturaciones de la hemoglobina por el oxígeno o llamado en forma abreviada como saturación de oxígeno (SaO₂), por lo que se agruparon las minas en tres estratos (**Figura 2**)(222).

Figura 2: Distribución de las minas por estrato.



Sin embargo, en esta tesis la variable exposición se definió en base a dos conceptos: el primero es en base a la clasificación de la “Guía técnica sobre exposición ocupacional a hipobaria intermitente crónica por gran altitud” (19), la cual define a un trabajador expuesto como todo aquel que desempeña sus labores sobre los 3000 m.s.n.m. con una permanencia mínima de 30% de ese tiempo en sistemas de turnos rotativos a gran altitud y descanso a baja altitud (223). En este sentido, los trabajadores de este estudio que laboran en las minas 3, 4, 5 y 6 estarían sometidos a hipoxia intermitente crónica, incluyéndose en el grupo de los expuestos.

El segundo concepto es en base a la hipoxia intermitente utilizada como terapia para mejorar patologías en diferentes sistemas fisiológicos (224,225), la cual considera a la intensidad, duración, número de ciclos, patrón de la presentación y

la duración del protocolo como variables importantes en la dosis de este tratamiento.

Al realizarse las analogías con las variables medidas en este estudio, se obtuvo lo siguiente:

1.- La intensidad de la hipoxia: La cual estaría definida como la altitud de trabajo (faenas y/o operaciones), la altitud del lugar donde duermen (campamento o residencias cercanas), desde dónde se realiza el ascenso (altitud en donde viven), y las diferencias entre la altitud de trabajo vs. altitud del campamento y altitud del trabajo vs. altitud de donde viven.

2.- La duración de la hipoxia: El número de horas y días trabajando y durmiendo a gran altitud.

3.- El número de ciclos: Referido a los números de años trabajando a gran altitud y descansando a baja altitud.

4.- El patrón de la presentación de hipoxia hipobárica (días continuos versus días alternos): Definida como el sistema de turnos (días de trabajo a gran altitud y días de descanso a baja altitud). En este estudio los turnos de 7x7 y de 4x4.

5.- El total de la duración del protocolo: Relacionado con el número de días y los años en condiciones de hipoxia.

VII.3.2. VARIABLE RESPUESTA: ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO

(PSA)

Como se definió en el punto II.2.1, el antígeno prostático específico (PSA) es una kalikreina secretada por la glándula prostática y que la elevada concentración de este antígeno puede diagnosticar el estado prostático. En este estudio se consideró como variable de respuesta al PSA total (ng/mL).

VII.3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

De acuerdo con las técnicas e instrumentos aplicados, las variables se distribuyeron en secciones: sociodemográficas, clínicas y bioquímicas (Tabla 1); y con la finalidad de suplir los datos ausentes y tener la mayor cantidad de información sobre la altitud de las operaciones, la altitud de los lugares donde duermen en los días de turno de trabajo (para aquellos cuyas minas no tenían campamentos) y la altitud de sus viviendas, se atribuyó altitudes en base a los datos registrados en los años anteriores, a la moda, a la altitud de las capitales de región de procedencia y al promedio de altitud.

Tabla 1: Operacionalización de variables del estudio sobre los efectos de la exposición a Hipoxia Hipobárica Crónica Intermitente (HHCI) en los niveles de Antígeno Prostático Específico (PSA) en mineros chilenos, 2019.

ITEM	VARIABLE	CLASIFICACIÓN	GRUPO / DESCRIPCIÓN	INDICADORES / RANGO/ UNIDADES DE MEDICIÓN	TÉCNICA O INSTRUMENTO
Variable de exposición					
1	Hipoxia Crónica Intermitente (HCI)	Cualitativa, dicotómica	Variable definida por la Guía técnica (19).	Clasificación: "0": No expuesto a HCI (minas 1 y 2) "1": Expuesto a HCI (minas 3, 4, 5 y 6)	Clasificación y categorización de la variable en base al registro de información.
2	Hipoxia Hipobárica Crónica Intermitente (HHCI)		Variable latente, compuesta, no medida, conformada por otras variables.	Un puntaje o valor que depende de sus variables predictores e indicadores.	
2.1	Altitud en la que trabajan.	Variable cuantitativa continua.	Sociodemográficas. Predictor.	<u>Mina 1:</u> Operaciones: 900 m.s.n.m. <u>Mina 2:</u> Operaciones: 2370 m.s.n.m. <u>Mina 3:</u> Operaciones: 3100 m.s.n.m. <u>Mina 4:</u> Operaciones: 3990 m.s.n.m. <u>Mina 5:</u> Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m. <u>Mina 6:</u> Operaciones: 4300 m.s.n.m.	Registro de información.

2.2	Altitud en la que duermen.	Variable cuantitativa continua.	Sociodemográficas. Predictor.	<p><u>Mina 1:</u> Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m.</p> <p><u>Mina 2:</u> Campamento (mayor proporción): 1956 m.s.n.m.</p> <p><u>Mina 3:</u> Campamento: 3100 m.s.n.m.</p> <p><u>Mina 4:</u> Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m.</p> <p><u>Mina 5:</u> Campamento: 3850 m.s.n.m.</p> <p><u>Mina 6:</u> Campamento: 4300 m.s.n.m.</p>	Registro de información.
2.3	Altitud en la que viven.	Variable cuantitativa, continua.	Sociodemográficas. Predictor.	Altitud geográfica de sus domicilios o y en caso de ausencia de datos, se tomo como referencia la altitud de las capitales de región. Medida en m.s.n.m.	Registro de información.
2.4	Diferencia entre Altitud Trabajo-Camp.	Variable cuantitativa, continua.	Sociodemográficas. Predictor.	Variable construida en base a la diferencia de altitud entre trabajo y altitud en la que duermen en días	Registro de información.

				laborales. Medida en metros o hectómetros.	
2.5	Diferencia entre Altitud Trabajo-Vive.	Variable cuantitativa, continua.	Sociodemográficas. Predictor.	Variable construida en base a la diferencia de altitud entre trabajo y altitud en la que viven en días de descanso. Medida en metros o hectómetros.	Registro de información.
2.6	Sistema de turno.	Variable cualitativa, nominal, dicotómica.	Sociodemográficas Predictor.	Tipo de sistema de turno: 1= turno de 4x4 2= turno de 7x7.	Registro de información.
2.7	Años trabajando sobre 3000 m.	Cuantitativa, discreta.	Sociodemográficas. Predictor.	Número de años trabajando sobre 3000 m. Medido en años.	Registro de información.
Variables de respuesta					
3	Antígeno prostático específico (PSA).	Cuantitativa, continua.	Bioquímicas. Variable de respuesta medida.	Concentración de antígeno en suero, medido en ng/dL. Valores ≥ 4 ng/mL = sospecha de CaP.	Prueba de laboratorio: Quimioluminiscencia.
Variable mediadora					
4	Testosterona (T).	Cuantitativa, continua.	Bioquímicas. Variable mediadora medida.	Concentración de Testosterona medida en nmol/L. Rango: 0,19-33,17 nmol/L	Prueba de laboratorio: Quimioluminiscencia.
Covariables					
5	Saturación	Cuantitativa	Clínicas.	Medido en	Saturómetro

	de la hemoglobina por el Oxígeno o también llamado saturación de oxígeno (SaO ₂)	, discreta.	Indicador. Variable Proxy para la hipoxia hipobárica.	porcentaje (%): ≥ 95% = Normo saturación u óptimo 94-91%= Desaturación leve o Inadecuada ≤ 90%= Desaturación insuficiente o hipoxemia.	digital
6	Hemoglobina (Hb).	Cuantitativa , continua.	Clínicas. Indicador. Variable Proxy para la hipoxia hipobárica.	Medido en g/dL: <13g/dl=Anemia 13-16.9 g/dl = Normal 17-20,9 g/dl = Policitemia ≥21g/dl=Eritrocitosis Excesiva.	Analizador de hemoglobina : Hemocue.
7	Mal agudo de Montaña (MAM) 1º día.	Cuantitativa discreta y/o Cualitativa, ordinal.	Clínicas. Indicador. Variable Proxy para la hipoxia hipobárica.	Lake Louis medido en puntaje de 0 a 17; o en categorías en el 1º día: ≤3: Leve 4-6: Moderado ≥ 7: Grave	Cuestionario Lake Louis 1º día.
8	Edad	Cuantitativa discreta. Categórica ordinal	Sociodemográficas. Variable de ajuste.	Cuantitativa :Edad reportada. Rango: 26 - 60. Medida en años. Cualitativa (en base a la mediana del grupo evaluado): 0: ≤40 años 1: >40 años	Documento de identidad y Registro de información.
9	Índice de masa corporal	Cuantitativa , continua y cualitativa	Antropométricas Variable de	Medido en Kg/m ² . Rango: 20,31-	Balanza para registrar el

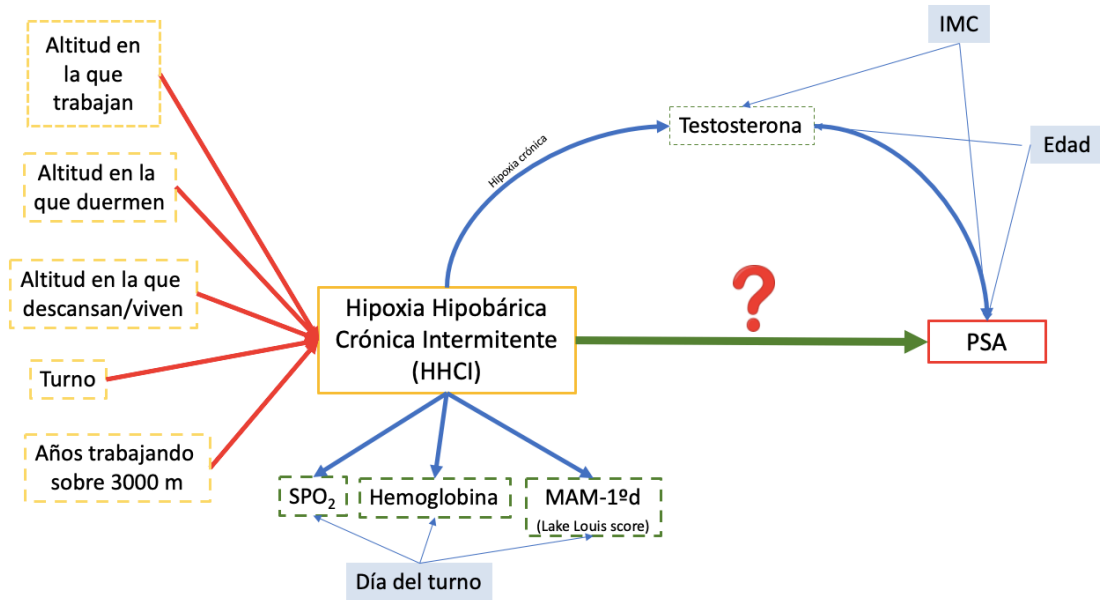
	(IMC)	ordinal.	ajuste.	30,43. 0= <25 Kg/m ² = Normal. 1= 26-30 Kg/m ² = Sobrepeso. 2= >30 Kg/m ² = Obesidad.	peso y tallímetro para registrar la talla.
10	Día del turno en el que se le evaluó.	Categórica ordinal.	Sociodemográficas. Variable de ajuste.	El día en el que se encontraba el trabajador al ser evaluado. Rango: 1 ^{er} – 7 ^{mo} día.	Registro de evaluación.
11	Interleucina 6 (IL-6)	Cuantitativa continua	Bioquímicas. Mide grado de inflamación.	Rango de acuerdo con el inserto: 5-15 pg/ml	Prueba de laboratorio: ELISA
12	Turno del día o jornada (AM o PM).	Cualitativa, categórica, dicotómica	Sociodemográficas, laborales.	1= turno AM, desde la 00:01 hrs hasta las 12:00 hrs. 2= turno PM, desde las 12:01 hrs. hasta las 23:50 hrs.	Registro de evaluación.
13	Puesto de trabajo.	Categórica ordinal.	Sociodemográficas, laborales. Específica el tipo de trabajo que tiene cada trabajador minero.	Tipo de trabajo: 1=Eléctrico Planta 2=Mantenimiento de mina 3=Mantenimiento, operador planta 4=Operador de geología. 5=Laboratorio Químico 6=Operador de dispatch 7=Operador de camión 8=Operador de perforación	Registro de evaluación

				9=Control operación planta 10=Supervisor de primera línea 11=Supervisor de mina 12=Supervisor de planta	
	Puesto- exigencia	Catagórica ordinal.	Sociodemo- gráficas, laboral. Agrupa el tipo de trabajo en 2 categorías.	Exigencia o demanda laboral: Físico-muscular = 0 Mental = 1	Registro de evaluación
14	Puntaje Pittsburgh	Catagórica ordinal	Sociodemo- gráficas, laboral. Evalúa la calidad sueño.	Puntaje ≥ 5 , indica mala calidad de sueño.	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

VII.3.4. RELACIONES ENTRE LAS VARIABLES DE ESTUDIO: GRAFO ACÍCLICO DIRIGIDO (GAD)

En el grafo acíclico dirigido (GAD) (Figura 3) se presentan las relaciones entre las variables del estudio. La relación entre la hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI) y el antígeno prostático específico (PSA) es la pregunta de investigación de esta tesis. Las variables de altitud, turno y años trabajando sobre 3000 m., son los predictores que contribuyen con la definición de la variable de exposición. La saturación de la Hb por el oxígeno (SaO₂), la hemoglobina (Hb) y el puntaje de mal agudo de montaña en el primer día (MAM 1º día) son las variables que se alteran bajo la exposición a hipoxia hipobárica, considerándose como los proxys de la exposición a HHCI.

Figura 3: Grafo acíclico dirigido (GAD) para la relación entre la exposición hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI) y niveles de PSA.



Legenda:

- Variable de exposición y predictores de exposición
- Variable respuesta
- Covariables
- Variables de Control
- Asociación de los predictores con la exposición
- Asociación que se desea evaluar
- Asociación entre variables

En este diagrama se observan las relaciones que existen entre la variable de exposición y la variable mediadora con la variable respuesta. Los factores etarios, dietarios y de estilo de vida (97,123) también influyen en la alteración de PSA. En base a los estudios de mal de montaña crónico (226), la testosterona fue propuesta como variable mediadora. Además, debido a que la hipoxia hipobárica influye en los niveles de SaO₂, Hb y el puntaje de MAM 1º día y estos depende a su vez del día de aclimatación en el que se encuentren (162), se consideró al día de turno (o día de evaluación) como variable de control.

VII.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para la selección de los sujetos de estudio fueron señalados al inicio del estudio marco. Éstos fueron:

- Hombres mayores de 18 años.
- Contrato de trabajo permanente en la empresa.
- Que tengan entre 2 y 10 años trabajando en la empresa minera
- Que se desempeñe en sistema de turnos incluyendo nocturnos.

Los criterios de exclusión considerados fueron:

- Que el trabajador seleccionado aleatoriamente acepte participar verbalmente pero que decida no firmar el consentimiento informado.
- Que presenten subcontrato.

VII.5. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

En esta tesis, el tamaño de la muestra estuvo sujeta al diseño inicial del estudio marco, incluyendo a todos los sujetos evaluados el año de seguimiento 2019. Luego de identificar a las empresas elegibles se hizo una selección aleatoria de las faenas mineras (muestreo multietápico y estratificado), según el factor de exposición (por estratos y altitud geográfica en metros sobre el nivel del mar) y luego se realizó una selección aleatoria de trabajadores por mina. Las faenas mineras elegidas correspondieron a la Gran Minería o categoría A (la cual tiene un promedio igual o superior a 400 trabajadores durante un año).

Adicionalmente se realizó el ejercicio de estimar el tamaño de muestra basado en la diferencia de medias del PSA provenientes de un estudio previo en Perú, considerando la altitud como factor de exposición (227). Al no haber más estudios referentes al tema se procedió a realizar el contraste de hipótesis para el cálculo de tamaño de muestra, donde la hipótesis nula (H_0) fue que no existen diferencias entre los promedios de PSA en altura y a nivel del mar. La fórmula calculada para dos colas, con una significancia (α) de 0,05 y una potencia ($1-\beta$) de 0,95 fue la siguiente:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times S^2}{d^2}$$

Donde:

Z_{α} = Valor correspondiente al riesgo alfa en una distribución normal estándar. ($Z_{\alpha} = 1,96$).

Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo beta. Error de tipo 1 ($Z_{\beta} = 1,64$).

S^2 = Varianza de la variable cuantitativa del grupo control o de referencia. ($S^2 = 0,45$).

d = es el valor mínimo de la diferencia que se desea detectar. ($d=0,24$).

Por lo tanto: $n = 2(1,96+1,64)^2 \times 0,45^2 / (0,24)^2 = 202,5$

El tamaño de la muestra calculada fue de 203 individuos en total. Este valor está dentro del número de participantes evaluados para el 2019 (431). El número real de trabajadores con exámenes de PSA completo fueron 409; y al excluir a los datos incompletos o fuera de rango se obtuvo 404.

VII.6. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y PRODUCTIVAS DE LAS MINAS

La Tabla 2, resume las características generales de cada una de las operaciones, faenas y campamentos (si corresponde) de las minas de estudio, incluyendo el sistema de turno al que pertenecen.

Tabla 2: Características generales de las minas de estudio.

Mina	Región	Altitud	Turno	Operaciones	Procesos	Productos
1	Atacama	OPERACIONES Mina y Planta : 750 - 900 m.s.n.m. RESIDENCIAS: 30 - 790 m.s.n.m.	7x7	Rajo abierto	A y B	Cátodos y concentrado de cobre.
2	Antofagasta	OPERACIONES Mina y Planta : 2.370 m.s.n.m. RESIDENCIA/CAMPAMENTO: 1956-2370 m.s.n.m.	7x7	Rajo abierto	A y B	Cátodos y concentrados de cobre c/ oro. Planta de molibdeno.
3	Atacama	OPERACIONES Mina y Planta : 3.100 m.s.n.m. CAMPAMENTO: 3100 m.s.n.m.	7x7	Rajo abierto	A	Concentrados de Cobre y cobre refinado.
4	Valparaíso	OPERACIONES Mina y Planta : 3900 m.s.n.m. RESIDENCIAS: 819 m.s.n.m.	4 x 4	Combinan rajo abierto y mina subterránea	A	Concentrado de cobre
5	Tarapacá	OPERACIONES: Mina: 4500 m.s.n.m. Planta: 4200 m.s.n.m. CAMPAMENTO: 3850 m.s.n.m.	7x7	Rajo abierto	A, B y C	Concentrado y cátodos de cobre. Concentrado de molibdeno.
6	Tarapacá	OPERACIONES: Mina y Planta: 4300 m.s.n.m. CAMPAMENTO: 4.300 m.s.n.m	7x7	Rajo abierto	B	Cátodos de cobre.

A. Concentrado de Cobre Extracción, Chancado, Molienda, Flotación, Filtración.

B. Cátodos de Cobre: Lixiviación, Extracción por solventes, Electro-obtención.

C. Concentrado de Molibdeno: La molienda excesiva, la flotación, molinos de bolas más largos, celdas de flotación y espesadores.

VII.6.1. TURNOS LABORALES

Para este estudio, los sistemas de turnos en los que estaban sometidos los trabajadores fueron de dos tipos:

Turno 4x4x12: Ciclo compuesto por 4 días de trabajo continuos, seguidos de 4 días de descanso continuos, con una jornada de 12 horas diarias, en un horario de 08:00 a 20:00 hrs. (4x4 diurno) y de 5 días de trabajo continuos (4 jornadas laborales) seguidos de 3 días de descanso continuos, en un horario de 20:00 a 08:00 hrs. (4x4 nocturno), con un tiempo destinado para el almuerzo de 1 hora imputable a la jornada, siendo el promedio de horas semanales de trabajo en el ciclo de 42 (10).

Turno 7x7x12: Ciclo compuesto por 7 días de trabajos continuos seguidos de 7 días de descanso continuos, con una jornada de 12 horas diarias, en un horario de 8:00 am a 20:00 hrs. (7x7 diurno) y de 8 días de trabajo continuos (7 jornadas laborales) seguidos de 6 días de descanso continuos, en un horario de 20:00 a 08:00 hrs. (7x7 nocturno) con un tiempo destinado para almorzar de una hora imputable a la jornada, siendo el promedio de horas semanales de trabajo en el ciclo de 42 (10).

VII.6.2. CARACTERÍSTICAS PRODUCTIVAS

Respecto a las características productivas de las minas evaluadas, cuyas ubicaciones geográficas se muestran en el Apéndice 1 , se describe lo siguiente:

1) Compañía minera 1

La operación de esta compañía está ubicada a 50 kilómetros al interior del puerto de Chañaral, en la Región de Atacama, a 900 metros de altitud. Comprende una mina de cobre a rajo abierto (228) (229). Los productos que se fabrican son cátodos de alta calidad y concentrado de cobre, y la

producción alcanzada en el 2018 fue de 100 mil toneladas de cobre fino al año. La operación funciona desde Setiembre de 2015 y cuenta con una planta de chancado, sistema mecanizado de transporte y apilamiento del material; lixiviación en pilas y un proceso de extracción por solventes y electro-obtención, produciendo cátodos de cobre de alta pureza.

2) Compañía minera 2

Las operaciones de esta compañía minera se ubican en la región de Antofagasta, en la comuna de Sierra Gorda, a 180 kilómetros de Antofagasta, una altura promedio de 2.300 metros sobre el nivel del mar y opera una mina de rajo abierto de cobre (230,231). Los productos que se obtienen son cátodos de cobre y concentrados de cobre que contienen oro. La producción alcanzada en el 2018 fue de 155.500 toneladas de concentrados de cobre, 92.500 toneladas de cátodos de cobre y 146.900 onzas de oro. Las operaciones cuentan con un proceso de molienda y flotación en la línea de sulfuros; la obtención de cátodos de cobre es realizado mediante un procedimiento de extracción por solventes y electro-obtención ("SX-EW") en la línea de óxidos.

3) Compañía minera 3

Está ubicada en el desierto de Atacama, a 170 kilómetros al sureste de la ciudad de Antofagasta, a 3.100 metros sobre el nivel del mar (232). Es la mina de cobre de mayor producción en el mundo representando el 8% de la producción cuprífera mundial. Las operaciones son de rajo abierto (233). Los productos obtenidos son los concentrados de cobre y el cobre refinado

(cátodos SX-EW). Esta mina se encuentra en operación desde 1990 (234). La producción en el 2018 fue de 350 millones de toneladas de material. Entre las principales operaciones realizadas se encuentran el proceso de flotación de mineral sulfurado y lixiviación de mineral oxidado (235,236).

4) Compañía minera 4

Las operaciones de esta compañía minera se ubican a más de 3000 metros de altura sobre el nivel del mar en los Andes, en la región Valparaíso y se encuentra en operación desde 1970. Las operaciones combinan rajo abierto y mina subterránea (237). El principal producto obtenido es el concentrado de cobre. La producción en el 2018 fue de 195 531 toneladas métricas de cobre fino. En las operaciones se realizan procesos de perforación, tronadura, extracción, transporte, chancado, molienda y flotación.

5) Compañía minera 5

Sus instalaciones industriales y los 2 yacimientos están ubicados en la comuna de Pica, en la región de Tarapacá, a una altura promedio de 4.400 msnm. Están en operación desde 1978 y 1999. La explotación se realiza a rajo abierto (238). La producción de concentrado de cobre se trasladada como pulpa a través de un sistema de dos mineroductos hasta el Terminal Marítimo ubicado a 65 km al sur de Iquique (238) y cuenta con dos procesos productivos, una línea de sulfuros y otra de óxidos, las que producen cobre y molibdeno (239). Además, proceso de chancado, lixiviación sólo de los remanentes (desde 2014) (240). La producción alcanzada el 2016 fue de

506,5 mil toneladas de cobre fino (92% de las ventas correspondieron a cobre concentrado y cátodos).

6) Compañía minera 6

Está ubicada en la región de Tarapacá a una altura de 4400 metros sobre el nivel del mar y aproximadamente a 240 kilómetros al sureste de la ciudad de Iquique. Se encuentra en operación desde 1999 (241). Las operaciones son a rajo abierto, la cual lixivia el mineral para producir cátodos de cobre a través del procesamiento en una planta de SX-EW. El cátodo de cobre se transporta en camión hasta Iquique para su envío a los compradores. La producción alcanzada en el 2018 fue de 25.500 toneladas de cátodos de cobre. Dentro de los principales procesos que se realizan se encuentran el chancado, molienda, flotación, espesamiento de colas y filtrado con una capacidad inicial de 140.000 toneladas diarias.

VII.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

VII.7.1. FASES DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

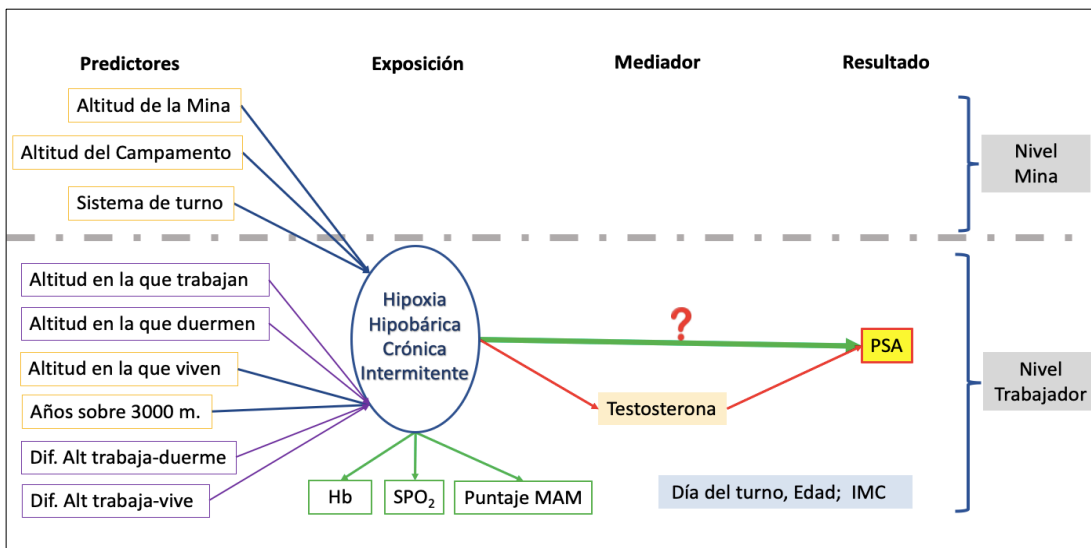
En todas las etapas del análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico de libre acceso R, versión 3.5.2. Estas fases fueron:

- a. Fase exploratoria: La cual comprendió la identificación de datos perdidos y/o anómalos, datos duplicados, número de observaciones, número de variables y características de las variables corroborándose con la fuente original y modificándose según la versión correcta. Luego se procedió con la evaluación de la normalidad de los residuos de la variable respuesta (concentración de PSA) y covariables cuantitativas (testosterona, hemoglobina, saturación de oxígeno, colesterol entre otras) utilizando la prueba de Shapiro-Wilk (prueba paramétrica) y gráficas de distribución tipo histogramas.
- b. Fase descriptiva de las variables: Se realizaron las estadísticas resumen de las variables, considerando el número de observaciones y los porcentajes para las variables cualitativas; los promedios y la desviación estándar o las medianas y los rangos intercuartílicos (RIC) para las variables cuantitativas. En las tablas descriptivas se aplicó la prueba Chi-cuadrado en la comparación entre minas. Además, se realizaron gráficos de caja y bigotes para las variables metabólicas, comparando las medianas del PSA a través del estadístico de Kruskal-Wallis, y correlaciones de Pearson o Spearman según las características de las variables.

c. Fase analítica: La fase analítica se realizó desde el análisis de la variable de exposición hasta los análisis inferenciales (Figura 4). De acuerdo con esta distribución, el análisis estadístico más apropiado fue el análisis de modelos lineales mixtos, modelos jerárquicos o análisis multinivel, ya que se contó con dos niveles (trabajador y mina) encontrándose la variable respuesta PSA total (ng/mL) en el nivel inferior (242). Para esta fase se excluyó la mina 4 por presentar características de turno y campamento distintas a las otras minas.

Se precisa que el número de trabajadores evaluados para esta tesis fue de 404 para el análisis descriptivo, y de 338 para el análisis inferencial (con observaciones completas).

Figura 4: Distribución de las variables del estudio en niveles jerárquicos.



Las líneas punteadas delimitan los dos niveles: nivel trabajador y nivel mina. La variable resultado "PSA" en cuadro rojo y fondo amarillo. La testosterona como variable mediadora, en el cuadro de color crema. La variable de exposición no medida o latente, representada como una elipse de color azul. Los predictores de la variable exposición en cuadros de color amarillo. Las variables derivadas de los predictores en cuadros de color morado. Los indicadores o variables proxy en cuadros de color verde. En el cuadro de color celeste, las variables de control.

Luego de visualizar la distribución de las variables considerando el anidamiento, se planteó la siguiente estrategia de análisis:

Se analizó el efecto de las variables propuestas (altitudes, diferencias de altitudes y años trabajando sobre 3000 m.) en las variables proxy (Hb, SaO₂ y MAM 1º día), a través de regresiones multivariadas, considerando a las minas como efectos aleatorios.

Se comparó el efecto en las variables proxy de la variable de exposición HCl, definido por la Guía técnica, con las variables de exposición HHCl (predictores) propuestas en esta tesis.

Se incluyeron, en los modelos finales multinivel, aquellas variables que en los modelos anteriores explicaban mejor las variaciones de Hb y SaO₂ en base al coeficiente de determinación (R^2) y a la ausencia de multicolinealidad (por medio de un factor de inflación de la varianza (VIF) menor de 4).

Se evaluó la asociación del PSA con los predictores, controlando por la edad, IMC y día del turno; y manteniendo a la variable mina, como efecto aleatorio (análisis multinivel), construyendo modelos con interceptos aleatorios y pendientes fijas y con interceptos y pendientes aleatorias. Además, se analizó previamente el coeficiente de partición de la varianza (CPV) o la correlación intraclase (ICC).

Se determinó la capacidad de ajuste de los modelos elegidos utilizando el loglikelihood (logaritmo de máxima verosimilitud), el criterio de información de Akaike (AIC) y el criterio de información bayesiano (BIC) (243) y se seleccionaron

los mejores modelos que explicaran el efecto total y el efecto directo en esta asociación.

VII.7.2. EVALUACIÓN DE LA VARIABLE EXPOSICIÓN Y LA VARIABLE MEDIADORA

Con los resultados obtenidos hasta este punto, y con el propósito de identificar los factores relacionados con la hipoxia hipobárica crónica intermitente (variable que no fue medida en este estudio) que pudiesen afectar los niveles de PSA, se comparó el efecto la hipoxia crónica intermitente (HCI) definida por la Guía técnica chilena, con el efecto de las variables predictoras de la exposición propuestas en este estudio (derivadas del estudio de Navarrete-Opazo) (224), utilizando como variables respuesta los niveles de Hb, SaO₂ y MAM 1º día.

De los análisis realizados, se seleccionaron las variables que explicaron mejor las variaciones de SaO₂ y Hb, en base a un mayor R² en los modelos y a un factor de inflación de la varianza (VIF) menor a 4 en las variables. El MAM 1º día no fue incluida en los análisis posteriores por no presentar diferencias estadísticamente significativas.

Las variables seleccionadas fueron cuatro: la diferencia entre la altitud de la faena y la altitud del lugar donde duermen durante los días de trabajo (Dif. AltTrab-Camp), la diferencia entre la altitud de la faena y la altitud del lugar donde viven (Dif. AltTrab-Vive), la altitud en la que viven (Altviven) y los años trabajando sobre 3000 m (Sobre3000).

Finalmente, se examinó a la testosterona como variable mediadora entre la HHCI con el PSA y con el LogPSA a través de correlaciones ($Rho = -0,006$, $p = 0,90$; $r = -0,011$, $p = 0,84$), observándose que la testosterona no era una variable mediadora para la relación entre HHCI y PSA en este estudio. Sin embargo, en base a la literatura se consideró incluir esta variable en algunos modelos.

VII.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente tesis está inmersa dentro del estudio marco sobre los “Efectos de la exposición intermitente a gran altitud en la salud de trabajadores mineros”, estudio que fue aprobado el 09 de Setiembre de 2014 por el Comité de Ética para la investigación de seres humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, y que respeta los códigos internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (**Apéndice 2**).

En el consentimiento informado original, se estipuló que los trabajadores de las empresas participantes contarían con la información detallada de los procedimientos del estudio en un consentimiento informado, y los voluntarios que aceptaran y firmaran dicho consentimiento, permitirían a su organismo administrador de la Ley 16744 (OAL: mutual respectiva) proporcionar a la SUSESO los resultados de los exámenes mencionados anteriormente.

En el seguimiento del año 2019, y como parte de esta tesis, se consideró agregar un *addendum* al consentimiento informado para informar al trabajador sobre la incorporación de nuevos análisis de biomarcadores ratificando la voluntariedad y

la confidencialidad de los resultados. El párrafo que se incluyó decía textualmente: “Dentro de las condiciones fisiológicas encontradas en el seguimiento del año anterior (2017) por la exposición a la altitud, destacamos el incremento excesivo de la hemoglobina y una alta prevalencia de varicocele. Por esta razón, hemos considerado pertinente para este nuevo año de seguimiento la medición de dos biomarcadores que nos ayudarán a entender mejor el efecto de la exposición a la altitud en su salud. Ellos son: el antígeno prostático específico y el metabolito sucesor de la androstenediona (testosterona). Todos ellos serán medidos a partir de la misma muestra de sangre que se le extraerá al trabajador en el examen de rutina (no implica otro pinchazo adicional)”.

En todo momento se resguardó la confidencialidad de los trabajadores evaluados. Además, los resultados sobre el estado de salud y parámetros bioquímicos se les hizo llegar de forma personal y oportuna. Aquellos trabajadores que presentaron niveles de PSA ≥ 4 ng/mL y ≤ 9 ng/mL fueron informados oportunamente y derivado a consejería médica para un mejor abordaje del problema con recomendaciones para minimizar el riesgo.

VIII. RESULTADOS

La modalidad de esta tesis es por manuscritos. Sin embargo, en esta sección se presenta en primera instancia, los resultados descriptivos por objetivos y que no fueron incluidos en los manuscritos; y en segunda instancia los artículos para publicar.

El resumen de los artículos científicos se describe a continuación:

Artículo 1: “High Altitude Exposure Affects Male Reproductive Parameters: Could It Also Affect The Prostate?” Este artículo sintetiza la información sobre los factores comunes entre las enfermedades prostáticas y las enfermedades producidas por exposición a hipoxia y resaltando la falta de evidencia sobre el efecto de esta exposición en la próstata y finaliza postulando posibles mecanismos moleculares que podrían estar actuando en condiciones de hipoxia hipobárica.

Artículo 2: “Effects of Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia On Prostate-Specific Antigen (PSA) Levels In Chilean Miners” En este artículo, se resume los principales hallazgos de esta tesis, enfatizando la nueva propuesta de 4 parámetros que cuantifican mejor la exposición a hipoxia hipobárica como son y encontrando que con las diferencias de altitud entre trabajo-mina y trabajo-vive, se describe mejor la variación de PSA en comparación con la variable categórica definida en la guía técnica chilena. Además, muestra un cierto efecto de la mina en los niveles de PSA, y que los niveles de PSA no varían únicamente con la altitud geográfica.

VIII.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS

Existen algunos resultados descriptivos que fueron realizados en base los objetivos específicos planteados en esta tesis y que no se reportan en los artículos. Estos son los siguientes:

VIII.1.1. OBJETIVO ESPECÍFICO 1: Describir las características sociodemográficas, antropométricas y laborales de los trabajadores de faenas mineras.

Las características sociodemográficas y laborales se integraron en el artículo 2. Sin embargo, las tablas con información más completa se presentan a continuación.

De la Tabla 3 se puede mencionar que los 404 trabajadores evaluados, presentaron una mediana de edad de 41 años, predominantemente con sobrepeso y obesidad y provenían de las regiones del norte de Chile. Y en la Tabla 4, se observa que a excepción de la mina 4, todas las minas presentaban turnos de 7x7 y la gran mayoría de trabajadores eran operadores de camiones.

Tabla 3: Características sociodemográficas de mineros chilenos expuestos a hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI). 2019.

	Minas						Total N=404	p
	Estrato 1		Estrato 2	Estrato 3				
	1 N=48	2 N=81	3 N=72	4 N=66	5 N=67	6 N=70		
Edad								< 0,001
Promedio (DE)	44,44 (8,41)	37,75 (6,25)	40,76 (5,53)	39,36 (7,58)	39,81 (5,63)	40,04 (6,16)	40,08 (6,77)	
Rango (min-max)	27,00 - 60,00	26,00 - 49,00	29,00 - 49,00	28,00 - 60,00	28,00 - 49,00	26,00 - 51,00	26,00 - 60,00	
Rango de edad								0,005
≤ 35 años	7 (14,6%)	31 (38,3%)	13 (18,1%)	23 (34,8%)	18 (26,9%)	18 (25,7%)	110 (27,2%)	
36-45 años	20 (41,7%)	9 (11,1%)	19 (26,4%)	13 (19,7%)	15 (22,4%)	14 (20,0%)	90 (22,3%)	
≥ 46 años	21 (43,8%)	41 (50,6%)	40 (55,6%)	30 (45,5%)	34 (50,7%)	38 (54,3%)	204 (50,5%)	
IMC								0,232
Promedio (DE)	28,88 (3,44)	28,57 (3,22)	27,73 (3,19)	28,97 (2,95)	28,22 (3,06)	28,38 (3,13)	28,43 (3,17)	
Rango (min-max)	23,25 - 38,73	20,56 - 37,35	20,41 - 35,49	23,73 - 36,21	21,30 - 37,49	21,52 - 35,27	20,41 - 38,73	
IMC categorizado								0,564
Normal	3 (6,2%)	11 (13,6%)	14 (19,4%)	6 (9,1%)	11 (16,4%)	9 (12,9%)	54 (13,4%)	
Sobrepeso	29 (60,4%)	47 (58,0%)	41 (56,9%)	35 (53,0%)	39 (58,2%)	39 (55,7%)	230 (56,9%)	
Obeso	16 (33,3%)	23 (28,4%)	17 (23,6%)	25 (37,9%)	17 (25,4%)	22 (31,4%)	120 (29,7%)	
Región								< 0,001
Arica y Parinacota	0 (0,0%)	4 (5,1%)	4 (5,9%)	0 (0,0%)	7 (11,5%)	4 (8,0%)	19 (5,3%)	
Tarapaca	0 (0,0%)	4 (5,1%)	3 (4,4%)	0 (0,0%)	22 (36,1%)	32 (64,0%)	61 (16,9%)	
Antofagasta	1 (2,6%)	34 (43,0%)	35 (51,5%)	0 (0,0%)	11 (18,0%)	4 (8,0%)	85 (23,5%)	
Atacama	29 (74,4%)	7 (8,9%)	5 (7,4%)	0 (0,0%)	4 (6,6%)	0 (0,0%)	45 (12,5%)	
Coquimbo	7 (17,9%)	18 (22,8%)	13 (19,1%)	11 (17,2%)	11 (18,0%)	9 (18,0%)	69 (19,1%)	
Valparaíso	1 (2,6%)	6 (7,6%)	2 (2,9%)	52 (81,2%)	3 (4,9%)	1 (2,0%)	65 (18,0%)	
Región Metropolitana	0 (0,0%)	2 (2,5%)	4 (5,9%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	7 (1,9%)	
Regiones Centro-Sur	1 (2,6%)	4 (5,1%)	2 (2,9%)	1 (1,6%)	2 (3,3%)	0 (0,0%)	10 (2,8%)	
Estado civil								0,024
Soltero	5 (10,4%)	6 (7,4%)	5 (6,9%)	4 (6,1%)	8 (11,9%)	12 (17,1%)	40 (9,9%)	
Casado	29 (60,4%)	48 (59,3%)	51 (70,8%)	46 (69,7%)	37 (55,2%)	32 (45,7%)	243 (60,1%)	
Conviviente	7 (14,6%)	26 (32,1%)	10 (13,9%)	12 (18,2%)	16 (23,9%)	19 (27,1%)	90 (22,3%)	
Divorciado	2 (4,2%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)	2 (3,0%)	5 (7,5%)	4 (5,7%)	15 (3,7%)	
Otros	5 (10,4%)	1 (1,2%)	4 (5,6%)	2 (3,0%)	1 (1,5%)	3 (4,3%)	16 (4,0%)	
Educación								0,076
Media	34 (70,8%)	42 (51,9%)	42 (58,3%)	38 (57,6%)	44 (65,7%)	51 (72,9%)	251 (62,1%)	
Superior	14 (29,2%)	39 (48,1%)	30 (41,7%)	28 (42,4%)	23 (34,3%)	19 (27,1%)	153 (37,9%)	
Sistema de salud								< 0,001
FONASA	13 (27,1%)	2 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (9,0%)	4 (5,7%)	25 (6,2%)	
ISAPRE	35 (72,9%)	79 (97,5%)	72 (100,0%)	66 (100,0%)	61 (91,0%)	66 (94,3%)	379 (93,8%)	
Día de la evaluación								< 0,001
1º	10 (20,8%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)	17 (25,8%)	1 (1,5%)	1 (1,4%)	31 (7,7%)	
2º	23 (47,9%)	9 (11,1%)	14 (19,4%)	18 (27,3%)	16 (23,9%)	27 (38,6%)	107 (26,5%)	
3º	3 (6,2%)	26 (32,1%)	26 (36,1%)	16 (24,2%)	28 (41,8%)	33 (47,1%)	132 (32,7%)	
4º	0 (0,0%)	21 (25,9%)	28 (38,9%)	14 (21,2%)	21 (31,3%)	9 (12,9%)	93 (23,0%)	
5º	0 (0,0%)	21 (25,9%)	2 (2,8%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	24 (5,9%)	
6º	0 (0,0%)	4 (4,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (1,0%)	
7º	12 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (3,0%)	
Turno de evaluación								0,034
Turno AM	17 (35,4%)	41 (50,6%)	30 (41,7%)	35 (53,0%)	22 (32,8%)	39 (55,7%)	184 (45,5%)	
Turno PM	31 (64,6%)	40 (49,4%)	42 (58,3%)	31 (47,0%)	45 (67,2%)	31 (44,3%)	220 (54,5%)	

*Mina 4: turno 4x4. DE: Desviación estándar. IMC: Índice de masa corporal. Valores ausentes de Región de procedencia: Mina1: n=16; Mina2: n=11; Mina3: n=4; Mina 4: n=4; Mina 5: n=22; Mina 6: n=27.

Tabla 4: Condiciones de trabajo y empleo en mineros chilenos expuestos a hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI). 2019.

	Minas						Total N=404	p
	Estrato 1		Estrato 2	Estrato 3				
	1 N=48	2 N=81	3 N=72	4 N=66	5 N=67	6 N=70		
Sistema de turno								< 0,001
4x4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	67 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	63 (15,8%)	
7x7	46 (100,0%)	81 (100,0%)	72 (100,0%)	0 (0,0%)	67 (100,0%)	70 (100,0%)	336 (84,2%)	
Años en minería (%)								<0,001
< 11 años	8 (17,4%)	38 (48,1%)	5 (7,1%)	13 (20,6%)	12 (19,0)	22 (31,4)	98 (25,1%)	
11-21 años	21 (45,7%)	33 (41,8%)	52 (74,3%)	34 (54,0%)	44 (69,8)	44 (62,9)	227 (58,2%)	
> 21 años	17 (37,0%)	8 (10,1%)	13 (18,6%)	16 (25,4%)	7 (11,1%)	4 (5,7%)	65 (16,7%)	
Años en mi faena (%)								<0,001
< 8 años	12 (25,0%)	29 (35,8%)	6 (8,3%)	11 (16,7%)	10 (14,9%)	16 (22,9%)	84 (20,8%)	
8-12 años	6 (12,5%)	51 (63,0%)	48 (66,7%)	39 (59,1%)	43 (64,2%)	48 (68,6%)	234 (58,1%)	
> 12 años	30 (62,5%)	1 (1,2%)	18 (25,0%)	16 (24,2%)	14 (20,9%)	6 (8,6%)	85 (21,1%)	
Años sobre 3000 m. (%)								<0,001
< 10 años	44 (95,7%)	71 (89,9%)	17 (24,3%)	21 (33,3%)	14 (22,2%)	30 (42,9%)	209 (51,9%)	
10-14 años	2 (4,3%)	6 (7,6%)	27 (38,6%)	16 (25,4%)	30 (47,6%)	27 (38,6%)	108 (26,8%)	
> 14 años	0 (0,0%)	2 (2,5%)	26 (37,1%)	26 (41,3%)	19 (30,2%)	13 (18,6%)	86 (21,3%)	
Años trabajando turno noche (%)								<0,001
< 9 años	7 (15,2%)	23 (29,1%)	7 (10,0%)	13 (20,6%)	7 (11,1%)	30 (42,9%)	87 (22,3%)	
9-18 años	23 (50,0%)	47 (59,5%)	43 (61,4%)	30 (47,6%)	48 (76,2%)	34 (48,6%)	224 (57,4%)	
> 18 años	16 (34,8%)	9 (11,4%)	20 (28,6%)	20 (31,7%)	8 (12,7%)	6 (8,6%)	79 (20,3%)	
Horas de desplazamiento (%)								<0,001
< 2 hrs	20 (41,7%)	1 (1,2%)	2 (2,8%)	13 (19,7%)	2 (3,0%)	0 (0,0%)	38 (9,4%)	
2-8 hrs	25 (52,1%)	53 (65,4%)	48 (66,7%)	53 (80,3%)	38 (56,7%)	50 (71,4%)	266 (66,0%)	
≥ 9 hrs	3 (6,3%)	27 (33,3%)	22 (30,5%)	0 (0,0%)	27 (40,3%)	20 (28,6%)	99 (24,6%)	
Puesto trabajo (%)								<0,001
Mantencion Mina	2 (4,2%)	30 (37,0%)	9 (13,0%)	0 (0,0%)	8 (11,9%)	2 (2,9%)	51 (12,8%)	
Mantencion Operador Planta	7 (14,6%)	7 (8,6%)	6 (8,7%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	18 (25,7%)	39 (9,8%)	
Operador de camión	19 (39,6%)	27 (33,3%)	38 (55,1%)	51 (77,3%)	45 (67,2%)	39 (55,7%)	218 (54,5%)	
Otros	20 (42,0%)	17 (20,9%)	16 (23,0%)	15 (22,6%)	13 (19,4%)	11 (15,7%)	92 (22,9%)	

*Mina 4: turno 4x4

Dentro de este objetivo se consideró, además, reportar los antecedentes, situación de enfermedad y consumo de fármacos. Respecto a los antecedentes de enfermedad (Tabla 5) se encontró que los trabajadores en general fueron personas sanas; a pesar de que el consumo de cigarrillos fue común en la mayoría de los trabajadores de todas las minas.

La percepción de enfermedad fue similar entre los grupos, y la dislipidemia fue la comorbilidad más común, seguido de la diabetes, hipertensión, varicocele (de grado 2 a 4), el mal agudo de montaña y la apnea obstructiva del sueño. Estas dos últimas enfermedades fueron superiores en la mina 5.

De acuerdo con las cirugías realizadas en el último año, se destaca las operaciones por quistes testiculares, varicocele y vasectomía, dentro de las cirugías urológicas y reproductivas registradas; no existiendo mayor prevalencia en alguna mina determinada.

El uso de fármacos fue realizado por el 24 % de los evaluados, siendo menor el consumo en la mina de gran altitud (mina 6). El uso de estos fármacos fue específico para comorbilidades como la hipertensión arterial y la diabetes, para dormir en el día y/o en la noche, para tratamiento del mal agudo de montaña y la apnea del sueño.

Tabla 5: Antecedentes y situación de enfermedad en mineros chilenos expuestos a hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI). 2019.

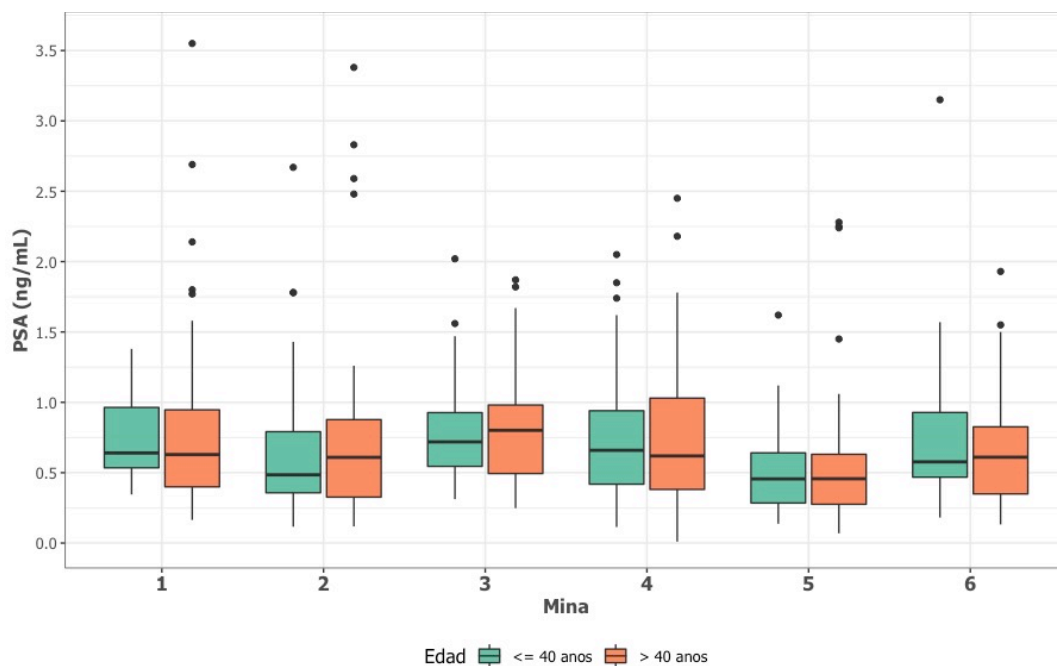
	Minas						Total N=404	p
	Estrato 1		Estrato 2		Estrato 3			
	1 N=48	2 N=81	3 N=72	4 N=66	5 N=67	6 N=70		
Fuma								0,084
Si	9 (28,1%)	23 (44,2%)	14 (27,5%)	11 (26,8%)	12 (30,0%)	12 (25,0%)	81 (30,7%)	
No sabe	16 (50,0%)	19 (36,5%)	29 (56,9%)	14 (34,1%)	20 (50,0%)	19 (39,6%)	117 (44,3%)	
Ha fumado 100 cig en la vida	32 (66,7%)	52 (64,2%)	46 (63,9%)	35 (53,0%)	39 (58,2%)	47 (67,1%)	251 (62,1%)	0,041
Hace cuantos años fuma								0,071
< 10 años	2 (12,5%)	8 (24,2%)	11 (50,0%)	10 (37,0%)	5 (25,0%)	7 (24,1%)	43 (29,3%)	
10-17 años	5 (31,2%)	7 (21,2%)	3 (13,6%)	7 (25,9%)	5 (25,0%)	5 (17,2%)	32 (21,8%)	
17-22 años	4 (25,0%)	13 (39,4%)	4 (18,2%)	6 (22,2%)	6 (30,0%)	3 (10,3%)	36 (24,5%)	
> 22 años	5 (31,2%)	5 (15,2%)	4 (18,2%)	4 (14,8%)	4 (20,0%)	14 (48,3%)	36 (24,5%)	
Se siente enfermo	10 (20,8%)	15 (18,5%)	9 (12,5%)	5 (7,6%)	9 (13,4%)	11 (15,7%)	59 (14,6%)	0,358
Enfermedad por trabajo últimos 12 meses	2 (4,2%)	1 (1,2%)	4 (5,6%)	10 (15,2%)	5 (7,5%)	1 (1,4%)	23 (5,7%)	0,005
Hipertensión arterial (HTA)	3 (6,2%)	2 (2,5%)	5 (6,9%)	1 (1,5%)	6 (9,0%)	1 (1,4%)	18 (4,5%)	0,126
Arritmia cardíaca	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	3 (0,7%)	0,780
Diabetes o RI	4 (8,3%)	4 (4,9%)	5 (6,9%)	2 (3,0%)	5 (7,5%)	0 (0,0%)	20 (5,0%)	0,569
Asma bronquial	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	2 (3,0%)	2 (2,9%)	6 (1,5%)	0,582
Dislipidemia	7 (14,6%)	6 (7,4%)	7 (9,7%)	12 (18,2%)	16 (23,9%)	8 (11,4%)	56 (13,9%)	0,020
Varicocele (≥ grado 2)	4 (8,8%)	21 (27,7%)	6 (8,8%)	15 (32,5%)	7 (11,0%)	25 (46,3%)	78 (22,1%)	< 0,001
Cáncer en los ult 10 años	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0,701
Otras enfermedades								
Enfermedad Renal	0 (0,0%)	2 (2,5%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	4 (1,0%)	0,568
Enfermedad del Hígado	0 (0,0%)	5 (6,2%)	2 (2,8%)	2 (3,0%)	1 (1,5%)	2 (2,9%)	12 (3,0%)	0,432
Enfermedad Mental	1 (2,1%)	2 (2,5%)	4 (5,6%)	4 (6,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (2,7%)	0,114
Mal de Montaña Agudo	1 (2,1%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	3 (4,5%)	32 (47,8%)	7 (10,0%)	44 (10,9%)	< 0,001
Apnea del Sueño	2 (4,2%)	3 (3,7%)	4 (5,6%)	1 (1,5%)	13 (19,4%)	11 (15,7%)	34 (8,4%)	< 0,001
Operación en los ult. 2 años (Si)	7 (14,6%)	18 (22,2%)	14 (19,4%)	11 (16,7%)	8 (11,9%)	8 (11,4%)	66 (16,3%)	0,601
Tipo de operación								0,006
Cirugía general	1 (14,3%)	6 (33,3%)	6 (42,9%)	0 (0,0%)	2 (25,0%)	5 (62,5%)	20 (30,3%)	
Cirugía menor	1 (14,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	2 (3,0%)	
Cirugía ortopédica o traumatológica	1 (14,3%)	8 (44,4%)	7 (50,0%)	9 (81,8%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	29 (43,9%)	
Cirugía cervical	1 (14,3%)	1 (5,6%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	4 (6,1%)	
Cirugía de otorrinolaringología y oftalmología	3 (42,9%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (6,1%)	
Cirugía urológica y reproductiva	0 (0,0%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	7 (10,6%)	
Uso de fármacos								
Para HTA	3 (16,7%)	2 (8,3%)	5 (35,7%)	1 (7,1%)	6 (25,0%)	1 (16,7%)	18 (18,6%)	
Para Arritmia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	
Para Diabetes o RI	3 (75,0%)	3 (12,5%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	3 (12,5%)	0 (0,0%)	16 (16,5%)	
Para Asma	0 (0,0%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)	2 (33,3%)	4 (4,1%)	
Para Dislipidemia	2 (28,6%)	2 (8,3%)	1 (7,1%)	5 (35,7%)	6 (25,0%)	3 (50,0%)	19 (19,6%)	
Para dormir en el día	4 (9,3%)	7 (29,2%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)	4 (16,7%)	0 (0,0%)	19 (19,6%)	0,057
Para dormir en la noche	3 (6,3%)	9 (37,5%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)	4 (16,7%)	0 (0,0%)	20 (20,6%)	0,047
Nombre del fármaco								< 0,001
No recuerda el nombre	0 (0,0%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	3 (3,4%)	
Atorvastatina, Losartan	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,2%)	1 (1,1%)	
Clonazepam	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Concentrador de oxígeno	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)	2 (5,3%)	8 (43,8%)	13 (13,8%)	
Dispositivo Cpap	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,2%)	2 (2,3%)	
Mareamin	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Melatonina	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Metformina y lorcaserina	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Amitriptilina	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Oltan	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Vitamina E	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Atropina y Prednisona	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	

Medicamentos: Atorvastatina para colesterol total; Losartan para la hipertensión; Clonazepam: anticonvulsivante y el trastorno del pánico; Concentrador de oxígeno: mitigar el efecto de MAM; Dispositivo Cpap (presión positiva continua de la vía aérea) para la apnea del sueño; Mareamin: Antiemético y Antivertiginoso; Melatonina: sueño retrasado y trastornos del sueño; Metformina : Diabetes ; Lorcaserina: Promover y mantener la pérdida de peso; Amitriptilina: antidepressivo; Oltán: Antihipertensivo; Atropina: espasmos gastrointestinales; Prednisona: Indicado en desórdenes endocrinos, respiratorios, hematológicos y reumáticos. Es también utilizado en enfermedades dermatológicas, neoplásicas y de colágeno, en tratamientos de alergias y de otros. Cirugía general: tracto gastrointestinal, sistema biliar, hígado, bazo, páncreas y mama, así como hernias de la pared abdominal. Incluye la cirugía de la tiroides. Cirugía menor: encarnación de una uña, resección de un lipoma.

VIII.1.2. OBJETIVO ESPECÍFICO 2: Explorar las relaciones entre las variables metabólicas y laborales con los niveles de PSA.

En los siguientes diagramas de caja y bigote (boxplots), se describe la distribución del antígeno prostático específico (PSA) en base a las categorías de variables metabólicas (IMC, SaO₂, Hb, testosterona, varicocele y puntaje de MAM 1º día) y laborales (años trabajando sobre 3000 m y día del turno en que se realizó la evaluación), que podrían estar influyendo en la concentración sérica del PSA.

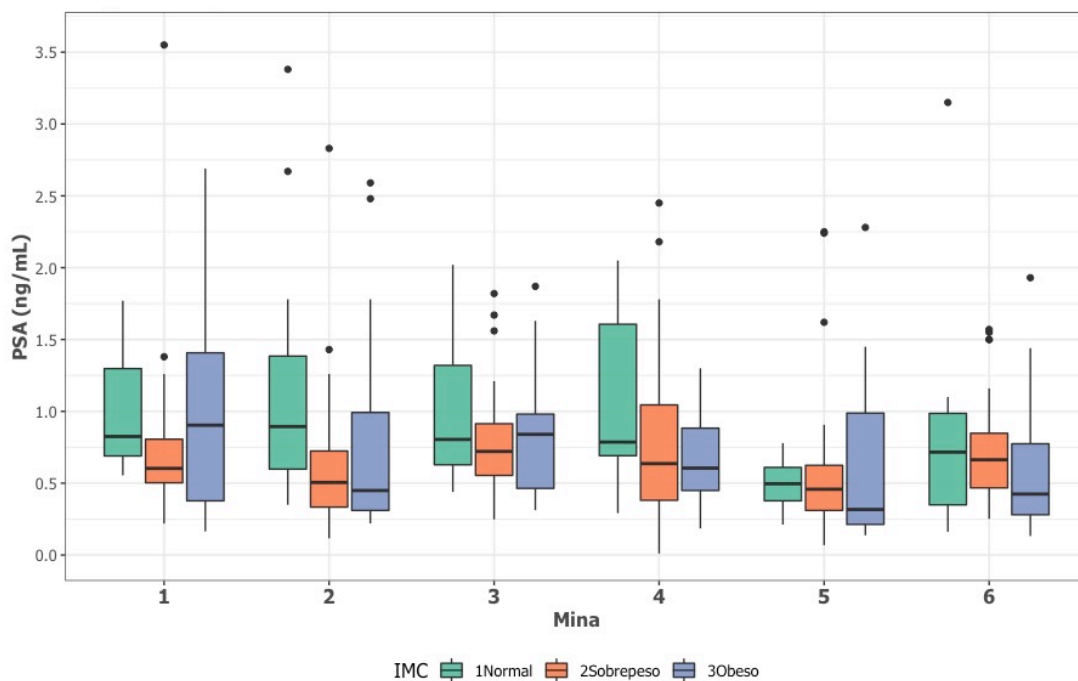
Figura 5: Distribución del PSA de acuerdo con las categorías de edad.



Mina 1: Operaciones: 900 m.s.n.m.; Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m. Mina 2: Operaciones: 2370 m.s.n.m.; Residencias (mayor proporción): 1956 m.s.n.m. Mina 3: Operaciones: 3100 m.s.n.m.; Campamento: 3100 m.s.n.m. Mina 4: Operaciones: 3990 m.s.n.m.; Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m. Mina 5: Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m.; Campamento: 3850 m.s.n.m. Mina 6: Operaciones: 4300 m.s.n.m.; Campamento: 4300 m.s.n.m. N total = 404.

En la Figura 5 no se observaron diferencias entre las medianas de los niveles de PSA por grupos de edad, a excepción de una ligera diferencia en la mina 2. Se observó, además, que la mina 5 presentaba las medianas más bajas para ambas categorías de edad entre todas las minas, cuyos valores fueron menores a 0,5 ng/mL.

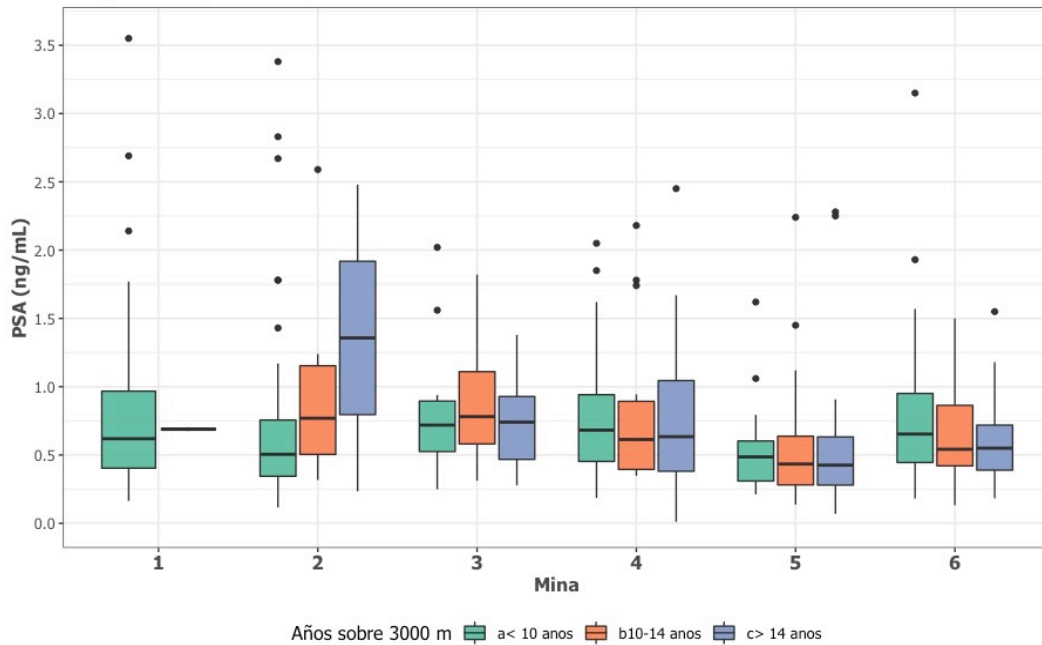
Figura 6: Distribución del PSA de acuerdo con las categorías de IMC.



Mina 1: Operaciones: 900 m.s.n.m.; Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m. Mina 2: Operaciones: 2370 m.s.n.m.; Residencias (mayor proporción): 1956 m.s.n.m. Mina 3: Operaciones: 3100 m.s.n.m.; Campamento: 3100 m.s.n.m. Mina 4: Operaciones: 3990 m.s.n.m.; Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m. Mina 5: Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m.; Campamento: 3850 m.s.n.m. Mina 6: Operaciones: 4300 m.s.n.m.; Campamento: 4300 m.s.n.m. N total = 404.

Desde la mina 1 a la 4, las medianas de los niveles de PSA en aquellos con IMC normal, fueron mayores que aquellos con sobrepeso, pero menores en aquellos con obesidad (mina 1 y 3). En esta figura (Figura 6), en las minas con gran altitud, los niveles de PSA tendieron a disminuir conforme aumentaba el IMC.

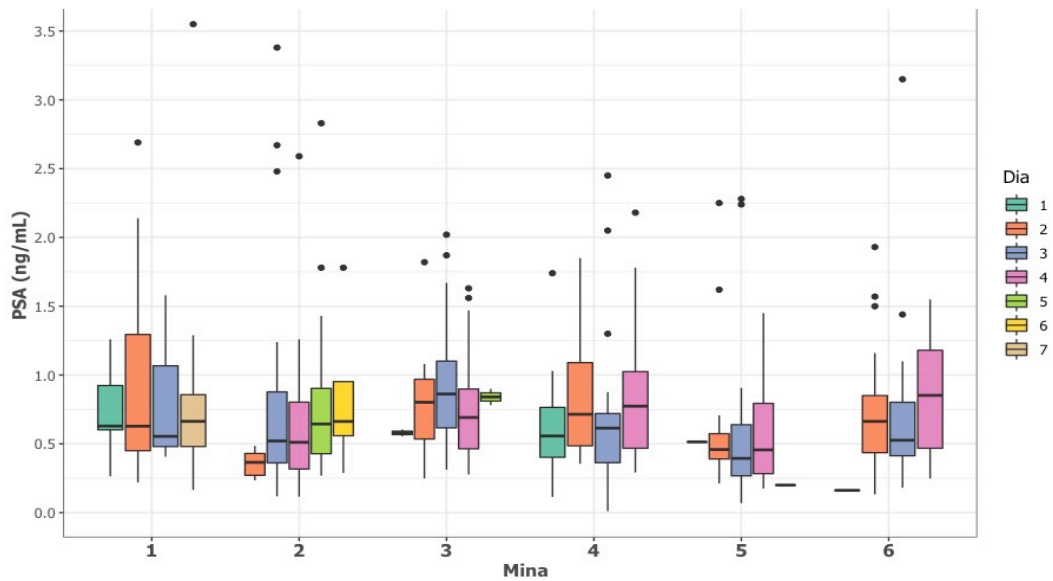
Figura 7: Distribución del PSA en base a los años trabajando sobre 3000m.



Mina 1: Operaciones: 900 m.s.n.m.; Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m. Mina 2: Operaciones: 2370 m.s.n.m.; Residencias (mayor proporción): 1956 m.s.n.m. Mina 3: Operaciones: 3100 m.s.n.m.; Campamento: 3100 m.s.n.m. Mina 4: Operaciones: 3990 m.s.n.m.; Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m. Mina 5: Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m.; Campamento: 3850 m.s.n.m. Mina 6: Operaciones: 4300 m.s.n.m.; Campamento: 4300 m.s.n.m. N total = 404.

A partir de los 3000 m. de altitud (desde la mina 3 a la mina 6), no se observaron diferencias resaltantes en las medianas de los niveles de PSA y los años trabajando sobre 3000 m, a excepción de la mina 2 (Figura 7).

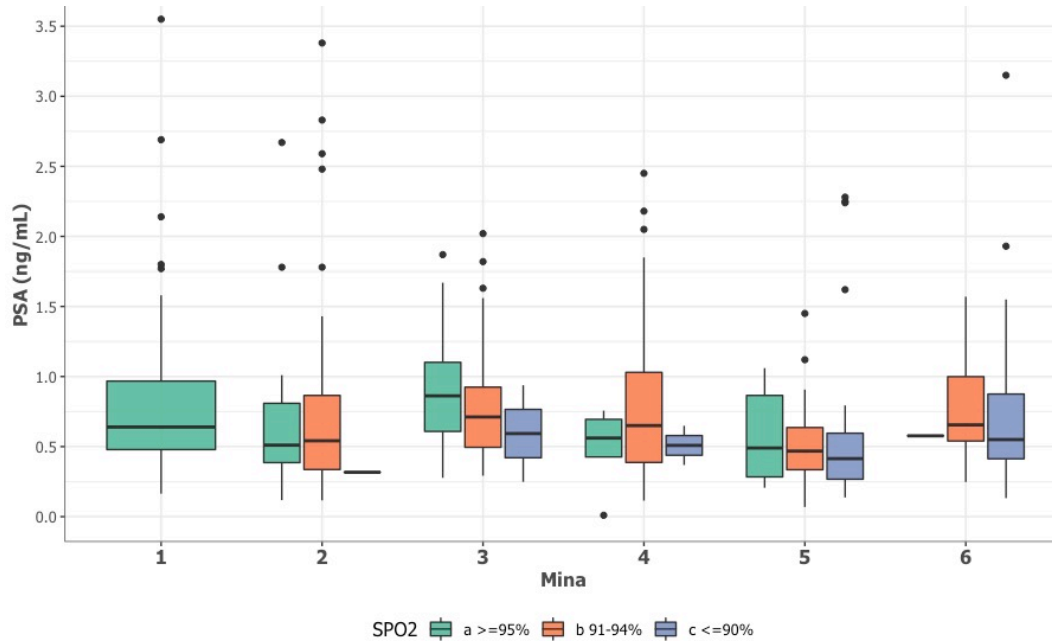
Figura 8: Distribución del PSA de acuerdo con el día del turno.



Mina 1: Operaciones: 900 m.s.n.m.; Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m. Mina 2: Operaciones: 2370 m.s.n.m.; Residencias (mayor proporción): 1956 m.s.n.m. Mina 3: Operaciones: 3100 m.s.n.m.; Campamento: 3100 m.s.n.m. Mina 4: Operaciones: 3990 m.s.n.m.; Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m. Mina 5: Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m.; Campamento: 3850 m.s.n.m. Mina 6: Operaciones: 4300 m.s.n.m.; Campamento: 4300 m.s.n.m. N total = 404.

En las minas a más de 3900 m.s.n.m (minas 4, 5 y 6), las medianas de PSA en aquellos trabajadores evaluados en el cuarto día fueron mayores que en aquellos evaluados el tercer día (Figura 8).

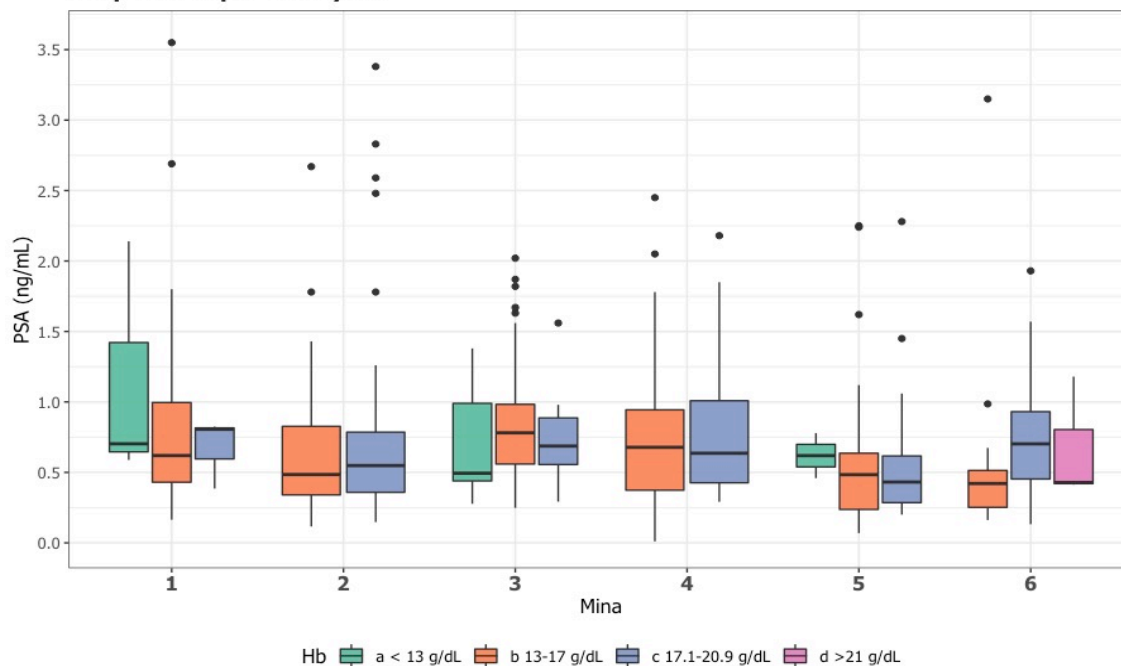
Figura 9: Distribución del PSA en base a la SaO₂ .



Mina 1: Operaciones: 900 m.s.n.m.; Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m. Mina 2: Operaciones: 2370 m.s.n.m.; Residencias (mayor proporción): 1956 m.s.n.m. Mina 3: Operaciones: 3100 m.s.n.m.; Campamento: 3100 m.s.n.m. Mina 4: Operaciones: 3990 m.s.n.m.; Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m. Mina 5: Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m.; Campamento: 3850 m.s.n.m. Mina 6: Operaciones: 4300 m.s.n.m.; Campamento: 4300 m.s.n.m. N total = 404.

La mediana de PSA en aquellos cuyo % SaO₂ era insuficiente ($\leq 90\%$) fue menor que en la categoría leve o inadecuada (91-94%). La categoría de % SaO₂ insuficiente se presentó a partir de los 3000 m.s.n.m.. Se destaca que todos los trabajadores de la mina 6 presentaron porcentajes de SaO₂ por debajo de 91% (Figura 9).

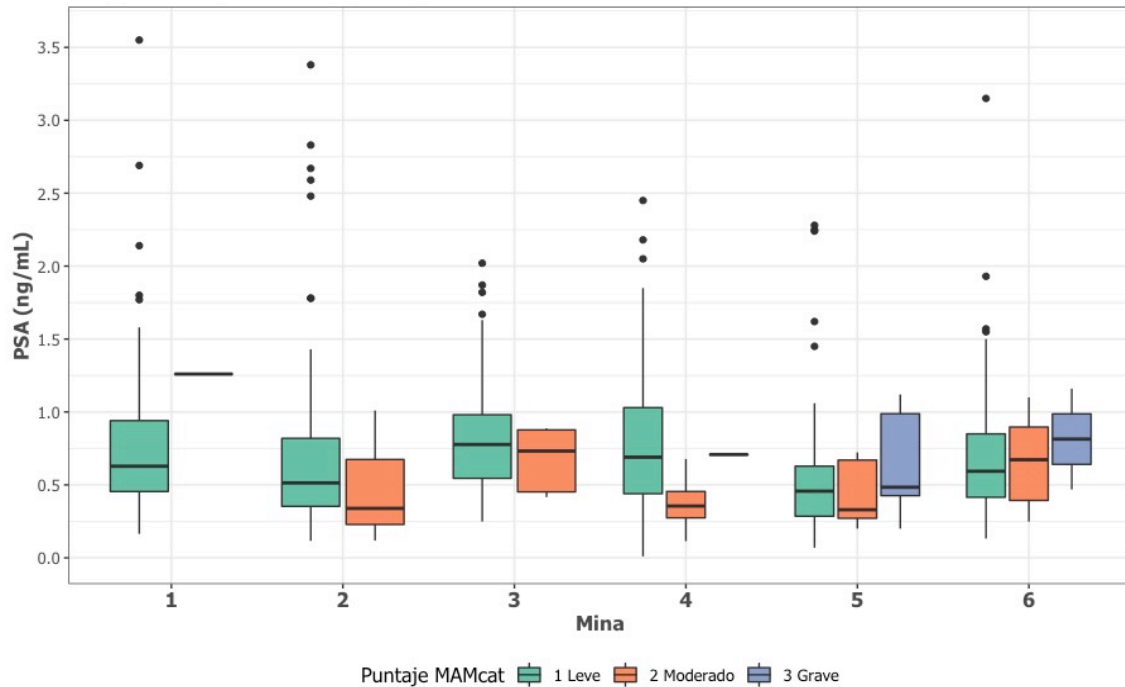
Figura 10: Distribución del PSA en base a las categorías de hemoglobina.



Mina 1: Operaciones: 900 m.s.n.m.; Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m. Mina 2: Operaciones: 2370 m.s.n.m.; Residencias (mayor proporción): 1956 m.s.n.m. Mina 3: Operaciones: 3100 m.s.n.m.; Campamento: 3100 m.s.n.m. Mina 4: Operaciones: 3990 m.s.n.m.; Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m. Mina 5: Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m.; Campamento: 3850 m.s.n.m. Mina 6: Operaciones: 4300 m.s.n.m.; Campamento: 4300 m.s.n.m. N total = 404.

En esta figura se observa que todas las minas tuvieron niveles de Hb entre 17.1 y 20,9 g/dL (eritropolicitemia). Sin embargo, se destaca la presencia de niveles de Hb \geq 21 g/dL (eritrocitosis excesiva) únicamente en la mina 6. (Figura 10).

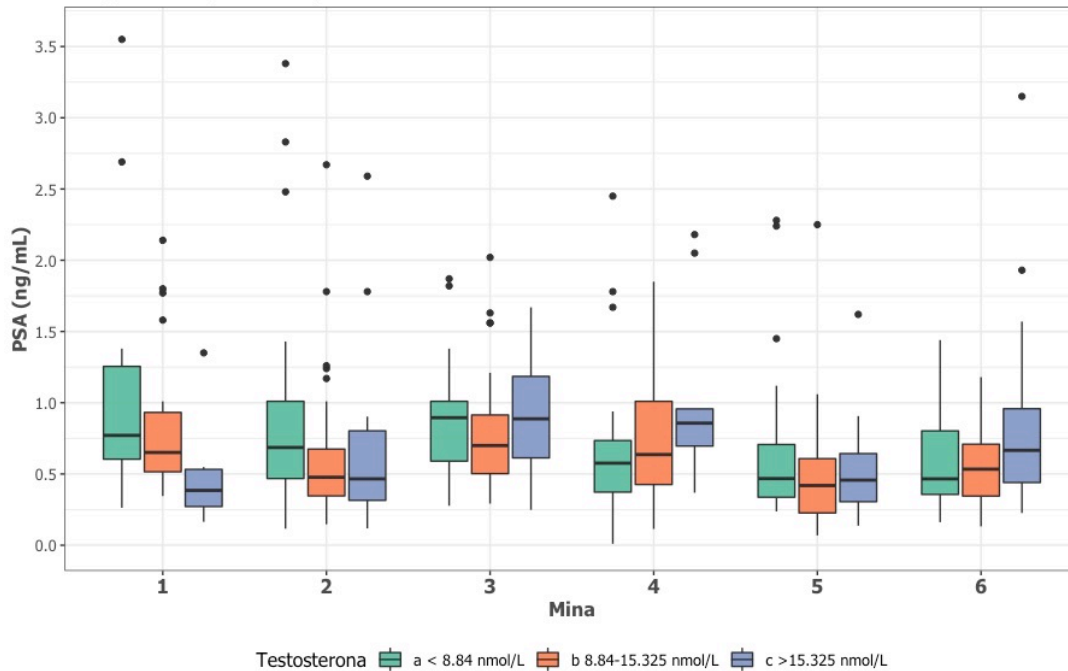
Figura 11: Distribución del PSA según puntaje de mal agudo de montaña.



Mina 1: Operaciones: 900 m.s.n.m.; Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m. Mina 2: Operaciones: 2370 m.s.n.m.; Residencias (mayor proporción): 1956 m.s.n.m. Mina 3: Operaciones: 3100 m.s.n.m.; Campamento: 3100 m.s.n.m. Mina 4: Operaciones: 3990 m.s.n.m.; Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m. Mina 5: Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m.; Campamento: 3850 m.s.n.m. Mina 6: Operaciones: 4300 m.s.n.m.; Campamento: 4300 m.s.n.m. N total = 404.

En esta figura se distingue niveles elevados de PSA en aquellos cuyo puntaje MAM en el 1º día fue grave (presente sólo minas 5 y 6). Además, por debajo de los 4000 msnm, los niveles de PSA fueron mayores en aquellos cuyo puntaje de MAM en el 1º día fue leve (Figura 11).

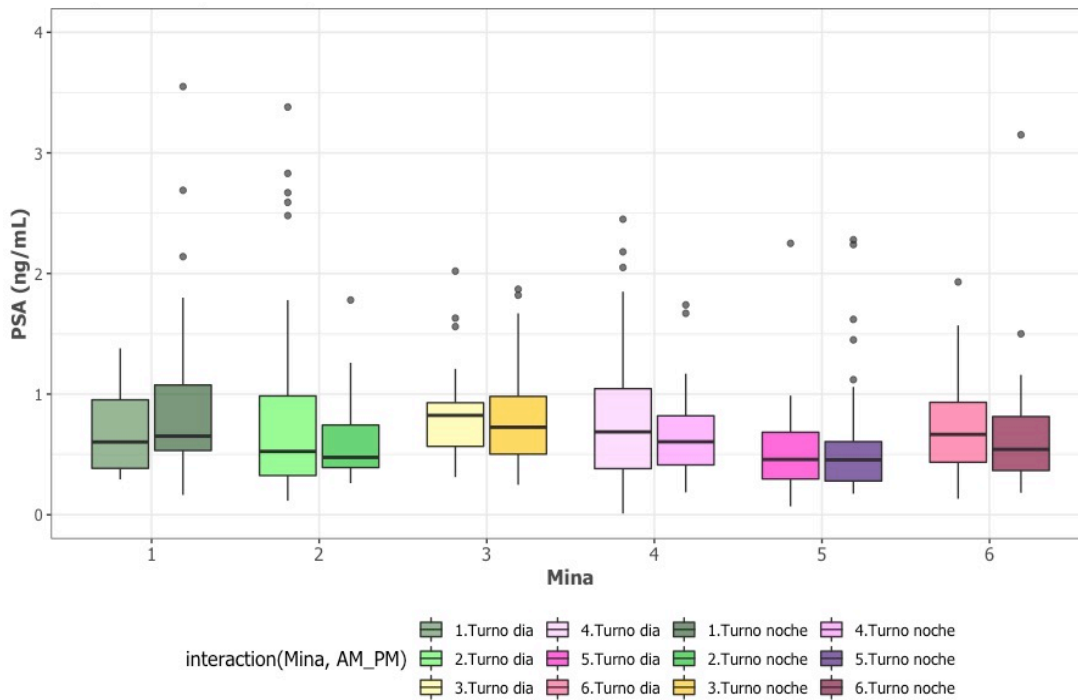
Figura 12: Distribución del PSA según niveles de testosterona.



Mina 1: Operaciones: 900 m.s.n.m.; Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m. Mina 2: Operaciones: 2370 m.s.n.m.; Residencias (mayor proporción): 1956 m.s.n.m. Mina 3: Operaciones: 3100 m.s.n.m.; Campamento: 3100 m.s.n.m. Mina 4: Operaciones: 3990 m.s.n.m.; Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m. Mina 5: Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m.; Campamento: 3850 m.s.n.m. Mina 6: Operaciones: 4300 m.s.n.m.; Campamento: 4300 m.s.n.m. N total = 404.

A partir de los 3900 m.s.n.m. las medianas de PSA fueron mayores en aquellos que presentaron niveles elevados de testosterona ($> 15,325$ nmol/L) respecto a la categoría de mediana concentración (8.84 – 15,325 nmol/L) (Figura 12).

Figura 13: Distribución del PSA de acuerdo con el turno AM/PM.



Mina 1: Operaciones: 900 m.s.n.m.; Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m. Mina 2: Operaciones: 2370 m.s.n.m.; Residencias (mayor proporción): 1956 m.s.n.m. Mina 3: Operaciones: 3100 m.s.n.m.; Campamento: 3100 m.s.n.m. Mina 4: Operaciones: 3990 m.s.n.m.; Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m. Mina 5: Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m.; Campamento: 3850 m.s.n.m. Mina 6: Operaciones: 4300 m.s.n.m.; Campamento: 4300 m.s.n.m. N total = 404.

Este análisis se realizó para evaluar el posible efecto del turno del día o jornada sobre los niveles de PSA. En esta

Figura 13, se observa que las medianas de PSA en aquellos que fueron evaluados en el turno o jornada PM (turno noche) fueron mayores que los trabajadores evaluados en el turno o jornada AM (turno día), pero sin diferencias significativas ($P > 0,05$).

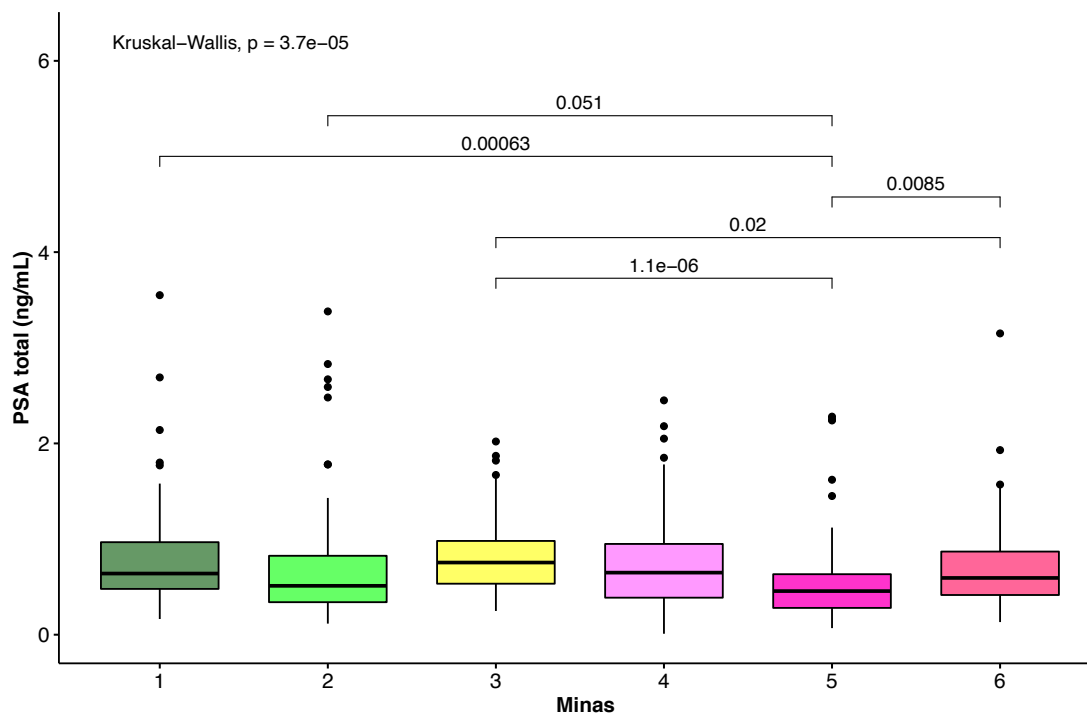
En resumen, en las figuras presentadas anteriormente (Figura 4 - Figura 13), no se encontraron diferencias notables entre las categorías de las variables metabólicas o laborales con los niveles de PSA en todas las minas, mostrando que el PSA es muy heterogéneo entre estos grupos. Sin embargo, cabe resaltar la presencia de diferencias de magnitud entre las minas de gran altitud respecto a las de baja altitud, como se encontró para las variables: IMC, día del turno, SaO₂, MAM en el 1º día y testosterona.

Además, se destaca la presencia de una SaO₂ insuficiente en las minas de gran altitud, MAM en el 1º día grave (en las minas 5 y 6) y eritrocitosis excesiva (sólo en la mina 6).

VIII.1.3. OBJETIVO ESPECÍFICO 3: Comparar los niveles de PSA y testosterona por estrato y mina.

Se decidió omitir los análisis por estrato debido a que las minas no eran homogéneas al interior de los estratos (en altitud de operaciones y faenas, campamentos y turnos). En todos los gráficos siguientes, las minas están ordenadas consecutivamente en base a la altitud que presentan. Se presentan los datos de las medianas y los rangos intercuartílicos (RIC) entre paréntesis.

Figura 14: Distribución del PSA por minas.



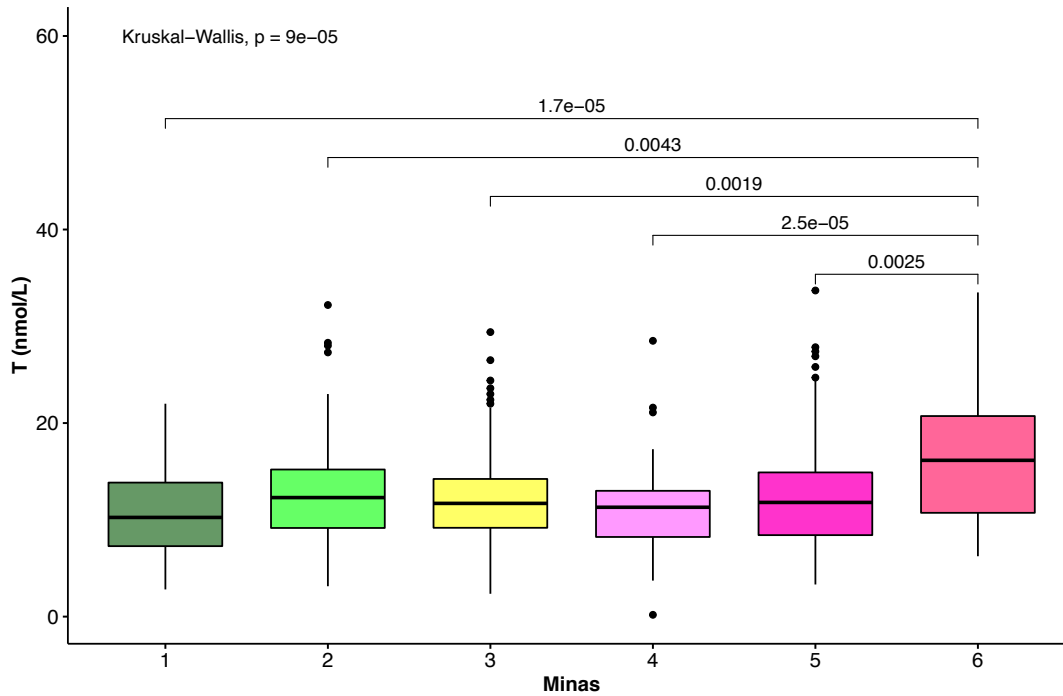
Mina 1: Operaciones: 900 m.s.n.m.; Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m. Mina 2: Operaciones: 2370 m.s.n.m.; Residencias (mayor proporción): 1956 m.s.n.m. Mina 3: Operaciones: 3100 m.s.n.m.; Campamento: 3100 m.s.n.m. Mina 4: Operaciones: 3990 m.s.n.m.; Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m. Mina 5: Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m.; Campamento: 3850 m.s.n.m. Mina 6: Operaciones: 4300 m.s.n.m.; Campamento: 4300 m.s.n.m. N total = 404.

En esta figura no se observó una tendencia ni positiva ni negativa con la altitud geográfica. La distribución de las medianas de PSA estuvieron por debajo de

1ng/mL y los valores extremos no sobrepasaron el punto de corte (4 ng/mL) que es el valor para diagnosticar una sospecha de cáncer de próstata (CaP). Por tal motivo, no se consideraron los niveles de PSA libre ni la fracción PSA libre/total en los análisis posteriores.

Por otro lado, el máximo valor de la mediana de PSA (Figura 14) estuvo en la mina 3 (0,75 ng/mL; RIC: 0,53 – 0,98) y el mínimo valor en la mina 5 (0,46 ng/mL; RIC: 0,28 – 0,63). En este punto se resalta las diferencias estadísticamente significativas entre la mediana de PSA de la mina 5 con respecto a las otras minas, incluyendo la mina 6 ($P \leq 0,05$); mientras que la mina 6 sólo tuvo niveles significativamente menores de PSA al compararla con la mina 3 ($P \leq 0,05$).

Figura 15: Distribución del Testosterona por minas.



Mina 1: Operaciones: 900 m.s.n.m.; Residencias (altitud promedio): 290,5 m.s.n.m. Mina 2: Operaciones: 2370 m.s.n.m.; Residencias (mayor proporción): 1956 m.s.n.m. Mina 3: Operaciones: 3100 m.s.n.m.; Campamento: 3100 m.s.n.m. Mina 4: Operaciones: 3990 m.s.n.m.; Residencias (altitud de la ciudad de Los Andes): 801 m.s.n.m. Mina 5: Operaciones: Promedio 4350 m.s.n.m.; Campamento: 3850 m.s.n.m. Mina 6: Operaciones: 4300 m.s.n.m.; Campamento: 4300 m.s.n.m. N total = 404.

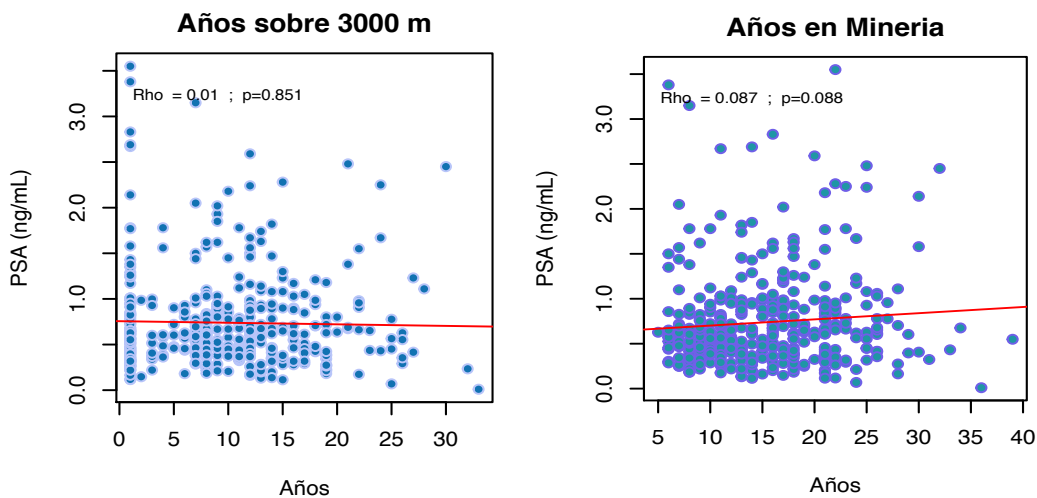
Respecto a la distribución de la testosterona por minas (Figura 15), el valor máximo de la mediana de este andrógeno estuvo en la mina 6 (16,15 nmol/L; RIC: 10,72 – 20,73) y el valor mínimo en la mina 1 (10,25; RIC: 7,28 -13,85).

Los resultados muestran mayores niveles de testosterona a mayor altitud geográfica, con una marcada diferencia en la mina 6. Los niveles de testosterona en la mina 5 solamente fueron significativamente superiores a los de la mina 1.

VIII.1.4. OBJETIVO ESPECÍFICO 4: Evaluar la asociación entre los niveles de PSA con los años trabajando en altitud y el puesto de trabajo.

El análisis de correlaciones bivariadas entre los niveles de PSA con los años trabajando sobre 3000 m, y adicionalmente, con los años en minería, se presentan en la Figura 16.

Figura 16: Asociación entre PSA y años trabajando.



Los años trabajando los años trabajando sobre 3000 m y los años trabajando en minería, presentaron una correlación positiva sin significancia estadística ($Rho=0,087$; $p=0,088$). Sin embargo, un hallazgo encontrado fue que al analizar los años trabajando en minería por turnos del día o jornada (AM o PM) la correlación fue positiva y estadísticamente significativa en el turno PM ($n=220$) ($Rho=0,16$; $p=0,02$) (Apéndice 3, Apéndice 4 y Apéndice 5).

Tabla 6: Asociación de PSA (ng/mL) con carga de trabajo y puesto de trabajo.

Predictores	PSA					
	Crudo			*Ajustado		
	β	IC (95%)	p	β	IC (95%)	p
Carga de Trabajo						
Físico-muscular	Ref.			Ref.		
Mental	-0,01	-0,13 – 0,12	0,911	-0,02	-0,15 – 0,10	0,734
Puesto de trabajo						
Control operac. planta	Ref,			Ref,		
Electrico de planta	0,41	-0,14 – 0,95	0,142	0,36	-0,19 – 0,90	0,199
Laboratorio químico	0,01	-0,63 – 0,65	0,972	-0,03	-0,67 – 0,61	0,93
Mantencion de mina	0,01	-0,49 – 0,51	0,956	-0,01	-0,50 – 0,49	0,982
Mantencion operador de planta	0,17	-0,33 – 0,67	0,503	0,13	-0,36 – 0,63	0,597
Operador de camión	0,13	-0,35 – 0,61	0,583	0,09	-0,39 – 0,57	0,702
Operador de despacho	0,4	-0,23 – 1,03	0,217	0,36	-0,27 – 1,00	0,256
Operador geologia	0,83	0,06 – 1,60	0,035	0,86	0,09 – 1,63	0,029
Operador de perforación	0,14	-0,41 – 0,69	0,608	0,11	-0,44 – 0,66	0,701
Supervisor de mina	0,56	-0,04 – 1,16	0,066	0,54	-0,06 – 1,13	0,079
Supervisor de planta	0,23	-0,44 – 0,89	0,504	0,14	-0,52 – 0,81	0,674
Supervisor primera linea	0,07	-0,48 – 0,62	0,803	0,01	-0,54 – 0,57	0,960
Observaciones		335			335	

*Modelos ajustados por edad, IMC & día del turno.

PSA medido en ng/mL.

En todos los modelos se consideró a la mina como efecto aleatorio.

Se excluyó a la mina 4 en este análisis y se consideró sólo observaciones completas. N total = 335.

Tabla 7: Asociación de LogPSA con carga de trabajo y puesto de trabajo.

Predictores	Log PSA					
	Crudo			*Ajustado		
	β	IC (95%)	p	β	IC (95%)	p
Carga de Trabajo						
Físico-muscular	Ref.			Ref.		
Mental	-0,01	-0,15 – 0,14	0,936	-0,01	-0,16 – 0,14	0,884
Puesto de trabajo						
Control operac. planta	Ref,			Ref,		
Electrico de planta	0,26	-0,40 – 0,91	0,439	0,24	-0,41 – 0,89	0,468
Laboratorio químico	-0,03	-0,79 – 0,73	0,94	-0,02	-0,79 – 0,75	0,957
Mantencion de mina	0,02	-0,58 – 0,62	0,948	0,02	-0,58 – 0,62	0,941
Mantencion operador de planta	0,11	-0,48 – 0,70	0,714	0,11	-0,49 – 0,70	0,727
Operador de camión	0,08	-0,50 – 0,65	0,795	0,07	-0,50 – 0,65	0,802
Operador de despacho	0,56	-0,20 – 1,31	0,146	0,55	-0,20 – 1,30	0,153
Operador geología	0,63	-0,29 – 1,55	0,179	0,71	-0,21 – 1,63	0,127
Operador de perforación	0,04	-0,62 – 0,70	0,905	0,05	-0,61 – 0,71	0,885
Supervisor de mina	0,58	-0,13 – 1,29	0,111	0,6	-0,11 – 1,32	0,098
Supervisor de planta	0,24	-0,56 – 1,03	0,56	0,17	-0,63 – 0,97	0,678
Supervisor primera linea	0,05	-0,61 – 0,71	0,89	0,02	-0,64 – 0,68	0,96
Observaciones		335			335	

*Modelos ajustados por edad, IMC & día del turno.

PSA medido en ng/mL.

En todos los modelos se consideró a la mina como efecto aleatorio.

Se excluyó a la mina 4 en este análisis y se consideró sólo observaciones completas. N total = 335.

En la Tabla 6 y Tabla 7 no se encontró asociación entre la carga de trabajo o exigencia laboral con los niveles de PSA o LogPSA.

En el análisis y en la distribución del PSA por puesto de trabajo (Apéndice 6), se mostró que los niveles de PSA en los operadores de geología, aumentaban 0,86 ng/mL respecto a aquellos que realizan control de operación de planta ($P \leq 0,05$). Sin embargo, el número de trabajadores en este puesto laboral fue mínimo ($n=3$).

VIII.1.5. OBJETIVO ESPECÍFICO 5: Determinar los factores asociados en el aumento del PSA tales como testosterona e IL-6.

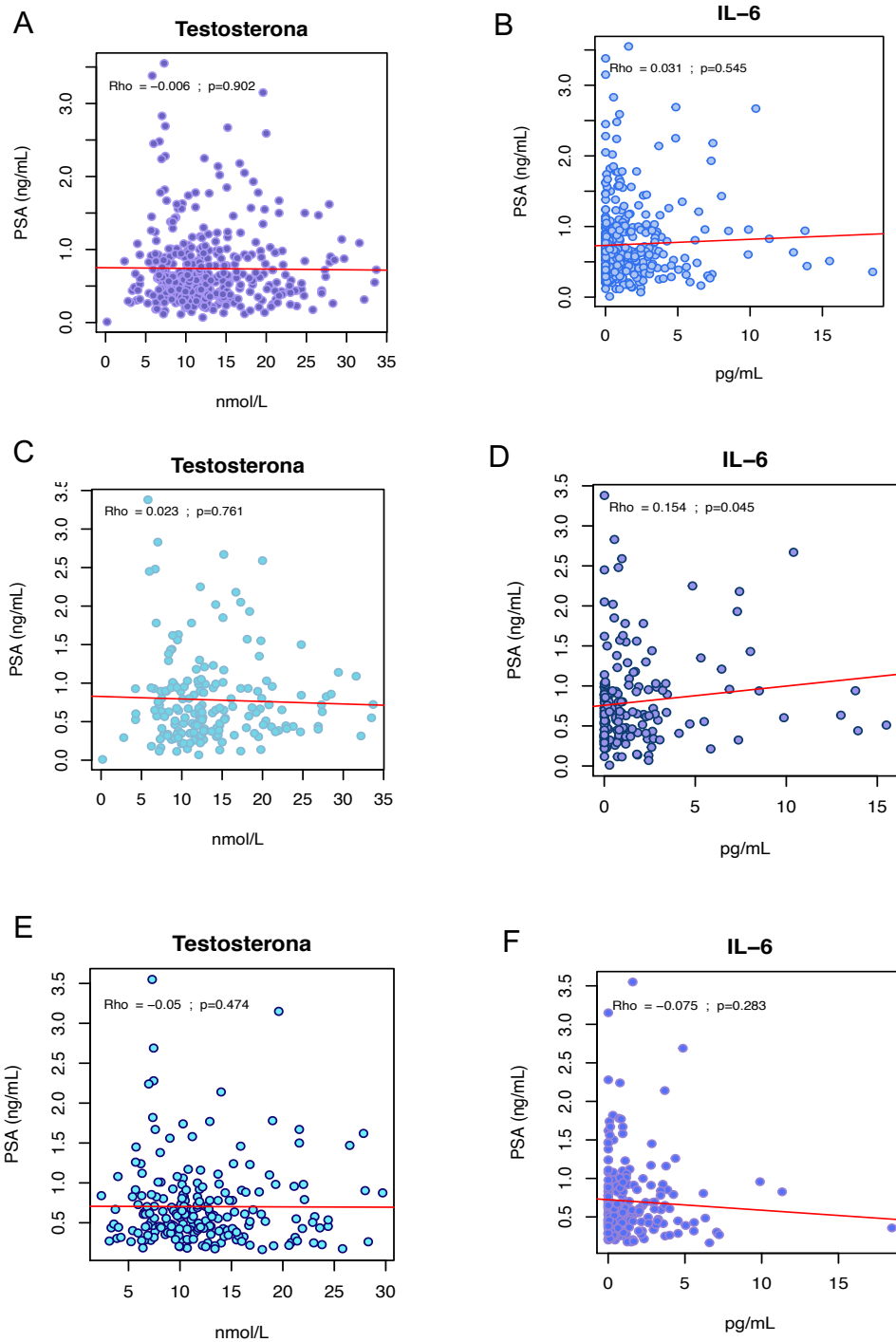
En este objetivo, el aumento del PSA se refería a los mayores niveles de este antígeno encontrados en las minas 1,3 y 4, respecto a las otras minas. Se aclara en este punto que solo se obtuvo una medida durante la exposición.

En las correlaciones en general (Figura 17 A y B) no se observan asociaciones estadísticamente significativas entre el PSA con la testosterona ni entre PSA con la IL-6. Sin embargo, en el análisis estratificado de IL-6 por turno del día (Figura 17 D), se encontró una asociación positiva significativa para aquellos evaluados en el turno AM ($P \leq 0,05$).

Otras correlaciones encontradas en los análisis generales y estratificados por turno (Apéndice 3, Apéndice 4 y Apéndice 5) fueron las correlaciones directas con la SaO₂ y las horas de ayuno, empero negativamente correlacionado con el IMC y el MAM 1º día. Además, en el turno PM, el PSA se correlacionó con la Hb y el hematocrito (Hcto) ($P \leq 0,05$).

Al evaluar las correlaciones entre la testosterona con las covariables del estudio (Apéndice 7), se encontraron asociaciones inversas con la edad, IMC, SaO₂, años trabajando en minería y una fuerte correlación positiva con la Hb, el hematocrito (Hcto), tiempo de desplazamiento y horas de ayuno ($P \leq 0,05$); y al evaluar los niveles de IL-6 por mina (Apéndice 8), se encontró un mayor efecto inflamatorio en la mina más alta (mina 6) comparado con las otras minas, exceptuando a la mina más baja (mina 1) y cuyos rangos de edad fueron más amplios ($P \leq 0,05$).

Figura 17: Asociaciones entre PSA con testosterona y con IL-6.



A,C y E: niveles de testosterona en general y en turnos AM y PM, respectivamente.
B,D,F: niveles de IL-6 en general y en turnos AM y PM, respectivamente.

VIII.1.6. OBJETIVO ESPECÍFICO 6: Evaluar la asociación de la HHCI con los niveles de PSA considerando factores individuales y contextuales. Este objetivo se realizará mediante modelos multinivel los cuales se reportan en el artículo 2.

VIII.2. ARTICULOS

VIII.2.1. Artículo 1

HIGH ALTITUDE EXPOSURE AFFECTS MALE REPRODUCTIVE PARAMETERS: COULD IT ALSO AFFECT THE PROSTATE?

¹Diana Elizabeth Alcantara-Zapata, ²Carolina Nazzal Nazal, ^{3,4}Anibal J Llanos.

¹ Doctoral Program, School of Public Health, Faculty of Medicine, University of Chile.

² Department of Epidemiology, School of Public Health, Faculty of Medicine, University of Chile.

³ International Center for Andean Studies (INCAS), Universidad de Chile.

⁴ Laboratorio de Fisiología y Fisiopatología del Desarrollo, Programa de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Corresponding Author:

Diana E. Alcantara-Zapata

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9978-5877>

School of Public Health

Faculty of Medicine. University of Chile

Av. Independencia 939.

Santiago, Chile 8380453

Tel: +56 22 978 6540

Cellphone: 56 951312065

Email: diana.alcantara@ug.uchile.cl

Authors and contributors:

D A-Z designed the study. D A-Z drafted the paper and D A-Z and CN contributed to manuscript writing and revision.

Running head:

High altitude & Prostate

HIGHLIGHTS:

- This is the first article of its kind to describe the possible effects of hypobaric hypoxia in prostate by identifying common factors.
- Hypobaric hypoxia is neither classified either as a risk factor for prostatic illness, nor as an environmental hazard exposure.
- Epidemiology studies have not yet evaluated the association between hypobaric hypoxia and prostatic illness, despite millions of men worldwide live and work at altitudes above 3000 m.
- Hypobaric hypoxia is a potential public health and occupational health concern due to the large number of people living with this condition, and the increasing incidence of prostatic cancer in males over 40 years of age.

Abstract:

Living at high altitude and living with prostatic illness are two different situations that are closely related with a hypoxic environment. People at high altitude exposed to any type of hypobaric hypoxia try to adapt to the scarcity of oxygen, maintaining their metabolism in optimal conditions. Unfortunately, when these people are not well adapted to this exposure, they can develop illnesses such as acute or chronic mountain sickness. High altitude exposure or hypobaric hypoxia

has been shown that affects reproductive parameters in males. However, this exposure and its effect in prostate has yet to be evaluated in depth, even though, there are common factors suggesting a close relationship between these two conditions.

Furthermore, a large number of men work at high altitudes in chronic or intermittent hypobaric hypoxia. In this exposure scenario, occupational health and epidemiological surveillance are important in trying to identify whether or not hypobaric hypoxia is a new risk factor with regards to prostate health. If this was in fact proven to be the case, actions could be taken in order to minimize, or even prevent, the burden of this non-communicable disease in this group of people.

This review acts as a window, providing insight on how high altitude exposure could affect the prostate gland and reasons why public health should consider it a risk factor for prostate illness.

Keywords: High altitude, Hypobaric hypoxia, Prostate, Male reproductive parameter

INTRODUCTION

A great number of people around the world live and work in a hypobaric hypoxic environment (131–133). High altitude (HA) exposure or hypobaric hypoxia has been shown that affects reproductive parameters in males (244–248). However,

this exposure and its effect in prostate has yet to be evaluated in depth, despite both high mountain sickness and prostate diseases share common factors.

On one hand, in hypobaric hypoxia, the partial pressure of oxygen in tissues decreases and generates a series of metabolic processes in order to maintain homeostasis (175,191,193,249,250), which activates genes and secondary messengers (137,163–166). This condition can also affect organs, such as the brain and lungs, (172) and, in some people, it could also cause edema (a severe response to hypobaric hypoxia) (145,174).

On the other hand, it has been reported that hypobaric hypoxia can affect several reproductive parameters, such as the reduction of fertility and virility in humans (137,251–253). Also, a hypoxic microenvironment in prostatic cancer cells can contribute to the progression of tumors (254):(255). Nevertheless, there is currently no evidence to support whether hypobaric hypoxia could positively or negatively affect prostate function.

This review attempts to address this question by summarizing findings of the physiological responses to hypobaric hypoxic exposure and reproductive parameters, with the inclusion of prostate illness, by presenting outstanding issues within the field using both clinical and basic scientific evidence.

EFFECTS OF HYPOBARIC HYPOXIA ON MALE REPRODUCTIVE PARAMETERS

Studies conducted in both animals and humans have reported the negative effects of chronic and acute hypoxia in male reproductive parameters.

In rats, hypobaric hypoxia can affect the testes provoking deleterious effects in spermatogenesis and epididymal sperm count (244)(252), and increase the testicular temperature, the diameter of the seminiferous tubules, and the height of the spermatogenic epithelium (59) (60).

In male climbers, the experience of long trekking at high altitudes can cause reduction of testicular volume (246), a decrease of sperm concentration (256), or sperm motility (257), and alterations in the integrity of nDNA in semen (258).

Another abnormal function at the testicular level is varicocele, which is an abnormal dilatation and tortuosity of the internal spermatic veins within the pampiniform plexus of the spermatic cord. This illness is commonly associated with the malfunctioning of spermatogenesis, epididymal hypoxia and epididymal dysfunction (259). In rats, left-side varicocele causes epididymal hypoxia and epididymal dysfunction (251).

Changes in male reproductive hormones after high altitude (HA) exposure have also been observed. For example, testosterone (T), an androgen which is implicated in the maturation and preservation of male sexual organs (260,261), yet it also has an important role in the metabolism of people who are not well adapted to high altitude. (226)(262). In this case, the concentration of serum T is higher than people who live at the sea level (263). Fortunately, exposure to HA has shown reversible effects on semen quality and serum reproductive hormone levels in young male adults (248)(264).

Finally, virility can also be affected by hypoxia. In a murine model, erectile dysfunction (ED) in mice is caused by chronic intermittent hypoxia (CIH) (265).

Here, is necessary to mention that this chronic intermittent hypoxia is not caused by environmental condition, but also, it is a consequence of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). In men, the penile rigidity decreased progressively with altitude in acute exposure, and this dysfunction has shown to reverse when returning to sea level (253,266).

A summary of the evidence in humans and animal models related to the effect of hypobaric hypoxia on male reproductive parameters appears in Table 8.

Table 8: Effects of hypobaric hypoxia on male reproductive parameters.

PARAMETER	SUBJECTS OF STUDY	OUTCOME	REFERENCE
Sexual hormone	Humans	Testosterone is higher in men with excessive erythrocytosis (EE) at high altitude	Serum testosterone levels and excessive erythrocytosis during the process of adaptation to high altitudes (226). High serum zinc and serum testosterone levels were associated with excessive erythrocytosis in men at high altitudes (262).
Testicular structure	Animals	The height of the seminiferous epithelium decreased and spermatogenesis after hypobaric hypoxia.	Increase in Testicular Temperature and Vascularization Induced by Hypobaric Hypoxia in Rats (60). Hypobaric

			hypoxia causes deleterious effects on spermatogenesis in rats (252).
	Humans	Hypoxic high-altitude trekking reduced testicular volumes of both left and right testes.	The experience of long trekking at high altitudes causes a reduction of testicular volume in humans: Evidence-based on magnetic resonance imaging (246).
Sperm Quality	Animals	Epididymal sperm count, sperm cell production, semen volume, and sperm motility were significantly reduced by acute and intermittent hypobaric hypoxia.	Effect of high altitude exposure on spermatogenesis and epididymal sperm count in male rats (244). Oxidative Stress in Rat Testis and Epididymis Under Intermittent Hypobaric Hypoxia: Protective Role of Ascorbate Supplementation (267).
	Humans	Physical exercise at high altitude reduced sperm concentration.	Physical exercise at high altitudes is associated with a testicular dysfunction leading to reduced sperm concentration but healthy sperm quality (256).
		High altitude affected sperm	Exposure to Hypoxia at High

		quality and DNA but effects were reversible.	Altitude (5380 m) for 1 Year Induces Reversible Effects on Semen Quality and Serum Reproductive Hormone Levels in Young Male Adults (248). Altitude can alter the number of copies of mtDNA and the integrity of DNA in semen (258).
		Reduction of sperm motility in acute and chronic exposure to high altitude.	Sperm motility is negatively affected by exposure to high altitude (257). The resistance of sperm motility in serum testosterone in men with excessive erythrocytosis at high altitude (263).
Varicocele	Animals	Left-side varicocele could cause epididymal hypoxia and epididymal dysfunction.	Hypoxia-induced apoptosis and mechanism of epididymal dysfunction in rats with left-side varicocele (251).
	Humans	Germ cell apoptosis, DNA damage, oxidative stress, and hormonal imbalances are common features in hypoxia and varicocele and	The Hypoxic Testicle : Physiology and Pathophysiology (264). Varicocele and Testicular Pain (259).

		testicular torsion.	
Virility	Animals	Chronic intermittent hypoxia during sleep was associated with decreased libido in mice.	Erectile dysfunction in a murine model of sleep apnea (265).
	Humans	Reduced erectile parameters associated with hypobaric hypoxia.	The role of hypoxia in the mechanism of erectile dysfunction and nocturnal erection quality (253,266). Investigation of sexual dysfunction among chronic prostatitis patients in high altitude area (247)

Source: Prepared by the authors based on the literature review.

COMMON FACTORS BETWEEN HYPOBARIC HYPOXIC ILLNESS AND PROSTATIC DISEASES

The prostate is a reproductive gland that contributes to the motility and nutrition of spermatozooids (88,89). This gland, in abnormal conditions, can cause the activation of metabolic factors like hypobaric hypoxic exposure.

One of the main element secreted in response to the low concentration of oxygen, or hypoxia, is the hypoxic inducible factor (principally HIF-1 α)(268)(269). This element, through different cofactors and pathways, is stabilized and subsequently translocated to the nucleus where it heterodimerizes with HIF-1 β and both together activate the transcription of genes via hypoxia responsive elements in their promoter region (138,143,209,270)(268). In both, HA illness and prostatic diseases, the responses afterwards transcription are the stimulation of angiogenesis, erythropoiesis, cell death, inflammation, vasoreactivity, and glucose metabolism (22,26,79,201,271)(209,270,272).

The Sentrin-specific protease 1 (SEN1) is another molecular protein which has been reported to get activated under hypoxic conditions such as chronic mountain sickness (CMS) in Andean highlanders (273). SEN1 also increases the androgenic activity and its expression in prostate diseases, improving the tumor progression (204,274).

Furthermore, inflammation has a key role in the pathophysiology and progression of prostatic and high altitude diseases (249,250,275–278). The C-reactive protein (CRP) and Interleukine-6 (IL-6) increase in benign prostatic hyperplasia (BPH) (32)(33) and prostate cancer (276), and also in people with acute mountain sickness (AMS) (279).

Moreover, alterations in the levels of testosterone have been observed in people with prostate diseases as well as chronic mountain sickness (CMS). For example, in BPH or CaP, the concentration of testosterone is correlated with prostate volume (121,280) and, in individuals with CMS, the levels of testosterone are also higher,

even more than people who live at HA without this illness or people who live at sea level (262,263).

Anthropometric imbalances such as obesity or abnormal visceral adiposity are also related with both prostate diseases and HA exposure. For example, BPH and prostate volume have been strongly associated with obesity and visceral adiposity. (27,28,30) However, at high altitude, obesity and being overweight present opposite results. Some studies reported that high altitude caused bodyweight reduction in obese subjects (139,281), while others showed more prevalence of obesity and being overweight in those exposed to intermittent hypobaric hypoxia (282) or HA residents (283).

The Table 9 outlines some common factors in those diseases, based on previous studies.

Table 9: Common factors in high altitude exposure and prostatic illness.

BIOMARKER	PROSTATIC DISEASES	HIGH ALTITUDE EXPOSURE	OUTCOME
Hypoxic inducible factor 1 (HIF-1)	Increased.	Increased.	<p>Increased expression of HIF-1α mRNA in rat and humans prostate cancer cell lines (284).</p> <p>The HIF-1α expression is increased in highly proliferative prostate tissues (79).</p> <p>In response to the chronic hypoxia of high altitude, WTPHD2 less efficiently modifies HIF- α leading to</p>

			<p>elevated levels of both HIF-1α and HIF-2α (272).</p> <p>In people well adapted to HA, EGLN1 increased HIF degradation under hypoxic conditions (209).</p>
Sentrin-specific protease 1 (SEN-1)	Expressed.	Expressed.	<p>SEN-1 is associated with an increase in androgenic activity and their expression improved tumor promotion and progression (204,274).</p> <p>SEN-1 was associated with Chronic Mountain Sickness (CMS) and higher erythropoiesis in natives of the Peruvian highlands (273).</p>
Interleukin 6 (IL-6)	Increased	Increased	<p>Infiltrating mast cells promote BPH development via IL-6 (33).</p> <p>Serum IL-6 was higher in the Acute Mountain Sickness (AMS) group of study (279,285).</p>
C-reactive protein (CRP)	Increased	Increased	<p>hs-CRP was significantly increased in BPH cases when compared with controls (32).</p> <p>Hypobaric hypoxia caused a significant increase in the levels of hsCRP (279).</p>
Testosterone (T)	T levels were significantly higher in larger	Higher serum testosterone levels were associated	<p>T levels were significantly higher in larger prostates (280).</p> <p>Higher serum testosterone levels were associated with excessive</p>

	prostates	with EE.	erythrocytosis (EE), and high scores of signs/symptoms of CMS (262,263).
Obesity (BMI >30)	BPH is strongly associated with obesity and prostatic tissue inflammation	Prevalence of obesity and overweight were associated with an increase in cholesterol	Benign prostatic hyperplasia (BPH) is strongly associated with obesity and prostatic tissue inflammation (27) Prevalence of obesity and overweight were associated with an increase in cholesterol in workers of the mining industry exposed to IHH (282).
Visceral adiposity (waist circumference)	Increased	High prevalence of waist circumference and obesity.	There is a positive correlation between visceral adiposity index and prostate volume (28)

Source: Prepared by the authors based on the literature review.

PROSTATIC BIOMARKER AND URINARY SYMPTOMS

Prostatic Specific Antigen (PSA) is the most common serum biomarker that has been used for the diagnosis of prostatic diseases. An elevated PSA in serum can suggest a tumor in the prostate, but it can also be a signal of benign conditions, such as infection or prostatic enlargement (73)(126).

Inflamed and enlarged prostates can lead to the compression of the urethra, blocking the outflow of urine and causing lower urinary tract symptoms (LUTS), impacting negatively on levels of PSA, LUTS index score, and erectile function (73,286)(287). Similarly to prostatic diseases, acute hypobaric hypoxia or chronic

intermittent hypoxia provoked by sleep apnea also affect erectile dysfunction in men and animal models (89,265,266,288). Moreover, in patients with chronic prostatitis living in high altitude areas, erectile dysfunction and premature ejaculation were positively correlated with the altitude (247). However, this evidence did not evaluate levels of PSA or LUTS symptoms in men expose to HA.

Two studies reported the association between HA and PSA, but with controversial results (130,245). In men who trekked at high altitudes for 26 days the concentration of PSA did not show differences before or after acute exposure (245), whereas in Andean highlanders (chronic exposure), the concentration of PSA were lower than their counterparts at sea level (130). Nevertheless, the sample of size of these studies were small.

HYPOBARIC HYPOXIA AND ITS POSSIBLE EFFECTS ON THE PROSTATE

The relationship between hypobaric hypoxic exposure and prostatic illness has barely been explored, despite prostate diseases being among the most common and increasingly significant diseases worldwide (65,74), and despite a greater number of males being exposed to this condition (136,212,289). Thus, new findings in the association of HA illness and prostate diseases might have implications for public health policy.

One possible effect of HA on prostate function might be the increasing of hypoxic environment inside the prostate cells through activation of the hypoxia inducible factor (HIF), which is well known that it is responsible for activating secondary

messengers, inflammatory mediators, anti-apoptotic gene expression, angiogenesis, and aggressiveness of the prostate tumor (255,290,291)(20,25,206).

In this sense, some authors point out HIF-1 α as a promising target for prostatic illness therapy, and this element is also postulated as an independent risk factor for the occurrence of acute urine retention (AUR) in BPH patients (79,292). While it is true that HIF-2 α is more closely involved in high altitude adaptation due to this factor enhancing erythropoietin (Epo) transcription and erythropoiesis regulation (148,211,269).

Another possible effect, regarding hypoxic responses on testicles, urethra, and prostate is the androgen imbalances. (293) For instance, testosterone administration is associated with the increased Epo (153,294). In benign prostatic diseases such as BPH, testosterone (T), or its metabolite dihydrotestosterone (DHT), interact directly with the androgen receptors (AR) bounded to the promoter region of androgen-regulated genes, in stromal cell, stimulating the proliferation.(295) Furthermore, in prostatic cancer cell lines (LNCaP), DHT intensify the expression of HIF-1 target genes and PSA where HIF-1 cooperates with the AR to activate the expression of several genes related to tumor angiogenesis, invasion, and progression (296,297) (298,299).

At HA, the increase of testosterone levels was seen in males with excessive erythrocytosis (EE) and chronic mountain sickness (CMS), suggesting that testosterone might negatively reinforce the metabolism of the prostate, accelerating the enlargement of this gland in males who are exposed to hypobaric hypoxia. Nonetheless, there is lack of information about DHT and HA exposure.

Despite the paucity of evidence in this topic, and in order to address this problem, a simplified and consistent approach about common factors in prostate diseases at high altitude exposure is presented in Figure 18. This review suggests that HIF- α (1 or 2) could augment the risk of prostatic illness in males exposed to HA.

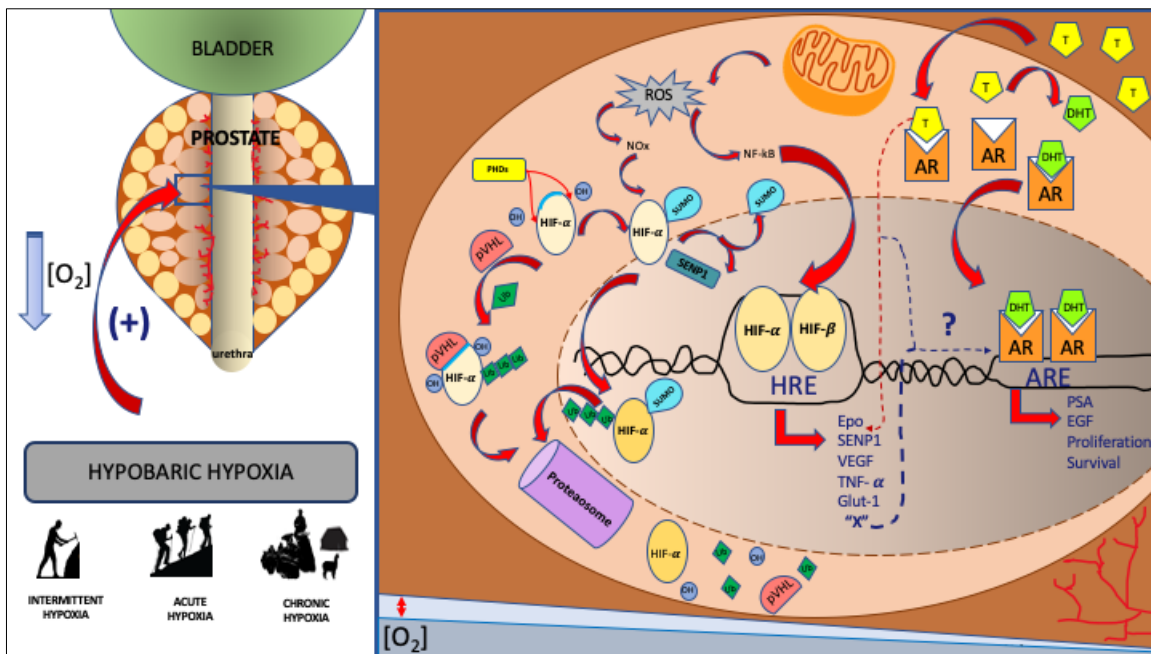


Figure 18: Approach of mechanism of hypobaric hypoxia and prostatic illness.

Hypobaric hypoxia activates common factors in both illness but is still unclear how HIF1/2- α are related with AR in the progression of prostatic cells. PHDs: prolyl hydroxylase domain. HRE: hypoxia response element. ARE: androgen response elements.

Furthermore, literature has been reported that varicocele has more prevalence in miners who work over 3990 meters than those who work below this level (216). According to some authors, germ cell apoptosis and DNA damage are common features in hypoxia and varicocele and testicular torsion (264), and it has been found that treatment for varicocele can reduce prostate volume in more than 80% of cases (34). It would therefore be useful to tackle the high levels of PSA addressing varicocele.

While some authors affirm that cancer mortality declines with increasing altitude by the sum of adaptive processes (300), one drawback we found was the lack of epidemiology studies reporting incidences of prostatic illness in high altitude cities. In a job-related exposure scenario, occupational health and epidemiological surveillance are important in identifying whether or not hypobaric hypoxia is a new risk factor regarding prostate health, since it could minimize or even prevent the burden of this non-communicable disease.

Finally, this review states for the first-time new approaches regarding the relationship between high altitude diseases and prostatic illness. Further studies on this relationship are needed in order to identify the prevalence and incidences of prostatic pathologies and the mechanisms involved in males exposed to high altitude, especially in those who are not well adapted to live and work in hypobaric hypoxia.

FUNDING AND ACKNOWLEDGMENTS

The research reported in this publication was supported by the NIH Fogarty International Center, National Institutes of Environmental Health Sciences, National Cancer Institute, Centers for Disease Control and the NIH under Award Number U2R TWOIOI14. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

VIII.2.2. Artículo 2

Nota: En este artículo se excluyó del análisis a la mina 4 cuyo turno era de 4x4. Por lo tanto, la mina 5 ahora corresponde a la mina 4, y la mina 6 ahora corresponde a la mina 5.

EFFECTS OF CHRONIC INTERMITTENT HYPOBARIC HYPOXIA ON PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) LEVELS IN CHILEAN MINERS.

Diana E. Alcantara-Zapata¹, Shrikant I. Bangdiwala^{1,2}, Daniel Jimenez¹, Manolis Kogevinas³, Nella Marchetti⁵, Carolina Nazzari Nazal⁶.

1 Doctoral Program. School of Public Health. Faculty of Medicine. University of Chile.

2 Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

3 ISGlobal, Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain.

5 Department of Occupational Health. School of Public Health. Faculty of Medicine. University of Chile.

6 Department of Epidemiology. School of Public Health. Faculty of Medicine, University of Chile.

Running head:

High altitude & Prostate-specific antigen

Corresponding Author:

Diana E. Alcantara-Zapata

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-5877>

School of Public Health

Faculty of Medicine. University of Chile

Av. Independencia 939.

Santiago, Chile 8380453

Tel: +56 22 978 6540

Cellphone: 56 951312065

Email: diana.alcantara@ug.uchile.cl

CONFLICT OF INTERESTS:

The authors declare that they have no conflict of interest.

FINANCIAL SUPPORT:

This study was funded by Chile's Superintendence of Social Security (Superintendencia de Seguridad Social del Gobierno de Chile, SUSESO) (ID: 1607-12-LQ18). The results and conclusions are the sole responsibility of the authors.

Abstract

Background: Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia (CIHH) is an occupational exposure in Chilean miners with acclimatization response on different human systems. However, there is not enough evidence to associate this exposure with prostate-specific antigen (PSA).

Objectives: To determine the effects of CIHH on the levels of PSA in Chilean miners who work at different altitudes.

Methods: A cross-sectional study was conducted between April and July of 2019. Miners from five mines (n=338) at different altitudes with 7x7 days commuting shift work were evaluated in their workplace. Sociodemographic, working and altitude information were recorded. SaO₂ and Hb were measured *in situ* and serum samples were collected by standardized procedures. PSA and testosterone were analyzed by chemiluminescence immunoassay (CLIA). Linear mixed-effect models were using to evaluate the association between four descriptors of CIHH and PSA,

comparing exposed/unexposed workers to chronic intermittent hypoxia (CIH) as defined by the Technical Guide of the Ministry of Health of Chile. Testosterone, SaO₂ and Hb were included as mediators. All models were adjusted by age, BMI and day of the work the samples were taken.

Results: The wider the difference in altitude between the mine and sleeping quarters, the lower the levels of PSA in Chilean miners. This difference in altitude explained better the variations of PSA, and much better than the CIH as defined by the Chilean Technical Guide.

Conclusions: Occupational health regulations and high altitude medicine should consider relocating sleeping quarters for miners to prevent the burden of long-term prostatic illness in this male-dominated occupational sector.

Key words: prostatic disease, hypoxia, altitude sicknesses, occupational exposure, environmental exposure, mining, shift work, Chile.

INTRODUCTION

Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia (CIHH) is an occupational exposure that has been recently studied as a new Chilean model of exposure for high altitude mining activities, characterized by alternating periods of work at high altitude (HA) and rest periods at sea level (136,282). CIHH has acclimatization responses and negative effects on cardiorespiratory, pulmonary and cognitive functions (162,171,200). In general, these effects are signs of inadequate acclimatization to high altitude (8,17).

This type of exposure has increased steadily throughout the last century, due mainly to higher demands of copper (301,302). This resource is located in the north part of Chile, between sea level and 5000 meters, generally located in remote places far from urban centers, more than 5 hours round trip (303). It has high economic potential for this country, and it also increases the labor market of mining employees, the majority of who are males (303).

In order to meet the international demand of this metal and to make compatible working days of 10 to 12 hours and rotating night/day shifts with the remote location of mining operations, the Chilean government has established an exceptional schedule of shift work and working days, with 4 to 10 days of continuous work in the mines, staying in camps, followed by 4 to 10 days of rest at home in the cities (10). Additionally, since 2013, the Chilean Ministry of Health has issued regulations for work at altitudes higher than 3000 meters with workers at sea level, since there are no highland populations in Chile. The Technical Guide on Occupational Exposure to Chronic Intermittent Hypobarica at High Altitude (19)

classifies the chronic intermittent hypobarica (CIH) exposure in two categories: exposed and unexposed. However, these categories do not quantify the altitude exposure.

On the other hand, there is evidence to show that high altitude exposure and night shift work have negative effects in male reproductive parameters such as low sperm count low sperm motility, alterations in spermatogenic cells, oxidative stress, sleep loss and prostate cancer risk (59,61,263,273,304–306). These conditions are included in the exposure of CIHH in Chilean miners (19). Nevertheless, the effect of this exposure on the prostate, specifically on the levels of prostate-specific antigen (PSA), has yet to be evaluated in depth, even though common biological factors are involved in both high altitude (HA) sickness and prostatic illness (33,34,169,204,274,279,280,285,307,308).

The aim of this study is to evaluate the association of PSA levels and CIHH in Chilean men who work in mining activities.

MATERIAL AND METHODS

- Study design and participants

This cross-sectional study was conducted between April to July of 2019 as part of the last year of the follow up study: “Health effects of exposure to chronic intermittent hypoxia in Chilean mining workers”, commissioned by Chile’s national Social Security regulatory body (Superintendencia de Seguridad Social, SUSESO). The original study was designed to compare changes over four years of follow-up

in the health status of Chilean miners, and selected subjects by multi-stage sampling, stratified by altitude, random selection of mines in the north part of Chile, and random selection of workers in each selected mines (309). At the beginning of this follow-up period (2015), 483 workers from six mines were recruited voluntarily (310).

In the fourth year of follow-up, 409 blood samples were analyzed. The mine with 4x4 shift work was omitted in the analysis. Therefore, in this cross-sectional study, 338 male workers from five copper mines were evaluated. These mines were at different altitudes with 7x7 shift work, in which a cycle consists of 7 days working 12 hours in the day shift, followed by 7 days off in their homes and then 7 continuous nights working 12 hours, followed by 7 days off at home.

The inclusion criteria for subjects of this study were: workers holding a formal work contract, with day and night shifts, who were 25–60 years of age and working for the same company more than five years. Sociodemographic and work information were captured in electronic devices (tablets), including smoking habit, marital status, educational level, day of the shift the samples were taken, years of work in mining and night shifts, and main job demands, considering truck driving as a mental demand. The outcome and exposure variables were the total prostate-specific antigen (PSA) and the descriptors of chronic intermittent hypobaric hypoxia (CIHH), respectively.

- **Sample collection**

Blood samples were obtained from participants under fasting condition and by standardized procedures. The serum was obtained by centrifugation and kept at 4 °C to transport to Laboratory of Universidad de Chile Clinical Hospital (Santiago city). Then, all samples were stored at -80 °C prior to analysis.

Biomarkers such as SaO₂ and Hb were measured at the mine health's facility of their workplace. Levels of PSA and testosterone were analyzed by chemiluminescence immunoassay (CLIA). The symptoms of acute mountain sickness were also asked through the Lake Louise Score (1993), with a cut-off point of more than 3 points (311). These symptoms are more frequent on the first day of the high-altitude shift, upon returning from low-altitude rest days (312).

- **Exposure assessment**

Two different definitions were identified for the high altitude intermittent exposure:

A) According to the Chilean Technical Guide of occupational exposure to chronic intermittent hypobaria at high altitude. A worker under intermittent hypoxia is any person who works higher than 3000 meters above sea level (m.a.s.l.) for more than 6 months, with 30% of minimum period of time in rotating days-night shift work at high altitude and rest at low altitude (19). By this definition, mines 1 and 2 were categorized as the unexposed group of chronic intermittent hypobaria (CIH), and mines 3, 4 and 5 as the exposed group.

B) Based on Navarrete-Opazo, where an effective dose for intermittent hypobaric hypoxia must include five parameters to quantify the exposure (224). In this study, the analogous variables found with these parameters were: the difference in altitude between the mining operation and the camp, the difference in altitude between the mining operation and home, altitude at home, years working above 3000 m, and type of shift work. Since all mines had the same night shift, we included only the first four variables as descriptors of CIHH.

- **Ethics**

Approval for the study was granted by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Universidad de Chile (GRB/mfp. Proy.Nº 129-2014). Explicit written agreement and willingness to answer questions voluntarily was recorded in the informed consent, and the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the committee. All the data were anonymized before being analyzed.

- **Statistical Analysis**

Descriptive characteristics were compared among mines of different altitudes by chi-squared tests and Fisher's exact tests (for qualitative variables), and Kruskal-Wallis tests (for quantitative variables). The null hypothesis that the variables were independent was rejected if the p value was < 0.05 for each test.

The natural log transformed PSA (LogPSA) were used for linear mixed-effect models (a.k.a. multilevel models). These models examined the association of PSA levels with the four descriptors of CIHH (the four descriptors might also be

called predictors in linear regression analysis), with a random intercept effect for mine. All models were adjusted by age, body mass index (BMI) and the day of the work on which the blood samples were taken (Day of blood sampling). A 'null model' was used to assess the intraclass correlation coefficient (ICC). To evaluate the association between CIHH in LogPSA, two mixed-effect models with multiplicative effects were selected. One model evaluated the association without mediator effect, by using the four predictors, and the other model evaluated the association with the mediator effect by additionally using testosterone, SaO₂ and Hb as mediator variables. Models with higher marginal R-squared values, lower Akaike information criterion (AIC) and variables with variance inflation factor (VIF) < 4, indicated better fit models. Analysis were restricted to subjects with complete data and excluded those with total PSA ≥ 4ng/mL, which is the upper limit to be accepted as a normal level of PSA. Statistical analyses were conducted in R studio 3.4.4.

RESULTS

Table 1 shows the sociodemographic and labor characteristics comparing the five mines of altitude. The 338 subjects were young adults (range of age 26–60 years) from the north regions of Chile, who showed similar characteristics in BMI, habit of smoking and education. Differences in day of work, years in mining industry and year in night shift work, were observed among the groups. The principal activity carried out by miners was truck driving.

[Table 1: Sociodemographic and labor characteristics]

Table 1: Sociodemographic and labor characteristics of Chilean miners exposed to chronic intermittent hypobaric hypoxia. 2019.

	Mines					Total N=338	p
	1 N=48	2 N=81	3 N=72	4 N=67	5 N=70		
Age (years)*	44.44 (8.41)	37.75 (6.25)	40.76 (5.53)	39.81 (5.63)	40.04 (6.16)	40.22 (6.61)	< 0.001
BMI (Kg/m²)*	28.88 (3.44)	28.57 (3.22)	27.73 (3.19)	28.22 (3.06)	28.38 (3.13)	28.33 (3.20)	0.428
Smoking	25 (78.1%)	42 (89.9%)	43 (84.4%)	32 (80.0%)	31 (64.6%)	173 (77.6%)	0.164
Marital status							0.018
Single	5 (10.4%)	6 (7.4%)	5 (6.9%)	8 (11.9%)	12 (17.1%)	36 (10.7%)	
Married	29 (60.4%)	48 (59.3%)	51 (70.8%)	37 (55.2%)	32 (45.7%)	197 (58.3%)	
Partnership	7 (14.6%)	26 (32.1%)	10 (13.9%)	16 (23.9%)	19 (27.1%)	78 (23.1%)	
Others	7 (14.6%)	1 (1.2%)	6 (8.4%)	6 (9.0%)	7 (10.0%)	27 (43.2%)	
Education							0.052
Secondary	34 (70.8%)	42 (51.9%)	42 (58.3%)	44 (65.7%)	51 (72.9%)	213 (63.0%)	
Superior	14 (29.2%)	39 (48.1%)	30 (41.7%)	23 (34.3%)	19 (27.1%)	125 (37.0%)	
Day of blood sampling							< 0.001
≤ 3 days	36 (75.0%)	35 (43.2%)	42 (58.3%)	45 (67.2%)	61 (87.1%)	219 (64.7%)	
> 3 days	12 (25.0%)	46 (56.8%)	30 (41.7%)	22 (32.8%)	9 (12.9%)	119 (35.3%)	
Years in mining industry *	19.54 (8.05)	12.77 (5.37)	16.87 (4.80)	14.92 (4.92)	13.13 (5.41)	15.09 (6.08)	< 0.001
Years of night shift work *	15.96 (8.52)	11.67 (4.81)	15.74 (5.31)	12.73 (4.49)	10.80 (5.20)	13.16 (5.94)	< 0.001
Job demand (%)							< 0.001
Physical-Muscular	12 (25.0%)	42 (51.9%)	19 (27.5%)	16 (23.9%)	20 (28.6%)	109 (32.5%)	
Mental	36 (75.0%)	39 (48.1%)	50 (72.5%)	51 (76.1%)	50 (71.4%)	226 (67.5%)	

* Mean (SD). For quantitative variables Kruskal-Wallis test. For categorical variables Chi-squared test.

The distribution of variables is presented in Figure 1. All variables are at the individual level. The CIHH exposure was defined by the four descriptors.

[Figure1: Diagram]

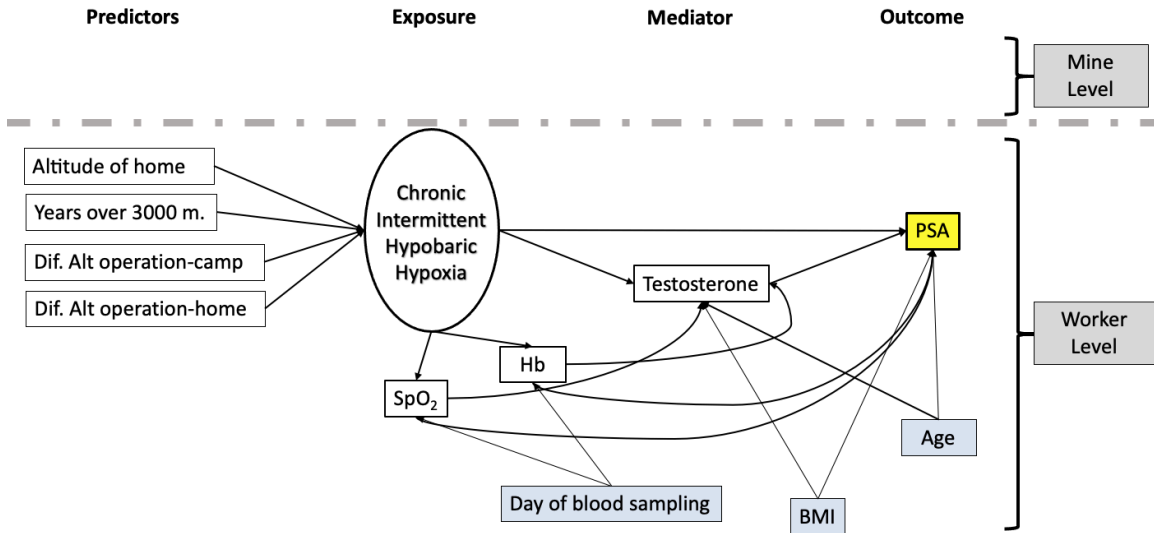


Figure 1: Distribution of descriptors of CIHH and its association with PSA

Table 2 shows descriptive results according to mines. The SaO₂ levels found in mines 4 and 5 are directly related to the altitude of the operations and camps where the workers have acclimatized SaO₂. Higher levels of hemoglobin, testosterone and Lake Louise score first day were notoriously found in mines at high altitude. Crude analysis of levels of PSA (ng/mL) did not show bigger concentration of this biomarker at high altitude.

[Table 2: Working characteristics and biological parameters according to mines]

Table 2: Distribution of variables related to chronic intermittent hypobaric hypoxia (CIHH) by mines.

	Mines					p
	1	2	3	4	5	
	N=48 mean (SD)	N=81 mean (SD)	N=72 mean (SD)	N=67 mean (SD)	N=70 mean (SD)	
SaO ₂ (%)	97.52 (0.65)	93.77 (1.53)	94.15 (1.63)	90.76 (2.91)	87.26 (2.90)	<0.001
Hb (g/dL)	14.99 (1.56)	16.90 (1.09)	15.78 (1.62)	16.94 (1.52)	18.32 (1.77)	< 0.001
Lake Louis First Day	0.73 (1.05)	0.94 (1.27)	0.85 (1.33)	2.37 (2.35)	1.76 (1.91)	< 0.001
Testosterone (nmol/L)	10.81 (4.56)	12.98 (5.82)	12.49 (5.48)	12.81 (6.39)	16.05 (6.60)	< 0.001
PSA (ng/mL)	0.86 (0.66)	0.72 (0.64)	0.83 (0.41)	0.57 (0.47)	0.71 (0.49)	< 0.001
Years working over 3000 m.	2.31 (2.87)	3.46 (5.09)	13.12 (5.84)	12.51 (5.28)	11.33 (4.45)	< 0.001
Altitude of Operation (m.a.s.l.)	900	2370	3100	4350	4300	< 0.001
Altitude of Camp (m.a.s.l.)	290.5	1956	3100	3850	4300	< 0.001
Altitude at Home (m.a.s.l.)	277.4 (163.5)	98.8 (155.2)	140.7 (197.8)	198.1 (450.9)	226.3 (380.9)	< 0.001
Dif.Alt.operation-camp (m)	609.5	414	0	500	0	< 0.001
Dif.Alt.operation-home (m)	622.6 (163.5)	2271.2 (155.2)	2959.3 (197.8)	4151.9 (450.9)	4073.7 (380.9)	< 0.001

N total= 338. Acute mountain sickness was defined as having Lake Louise score ≥ 4 . P value by Kruskal-Wallis test.

Table 3 presents the results of the multilevel analysis considering normalized PSA as LogPSA. The null model showed the ICC was 0.06, which indicates that 6% of the total variance in LogPSA was due to the variability across mines in specific characteristics of each mine (altitude, pollutant substances, mining procedures and workplace conditions).

[Table 3: Multivariable models for PSA according to mines]

Table 3: Parameters estimates for Multilevel Models of Log PSA .

Predictors	Null model			Model A			Model B			Model C			Model D		
	β	EE	p	β	EE	p	β	EE	p	β	EE	p	β	EE	p
(Intercept)	-0.525	0.079	<0.001	-0.130	0.39	0.744	0.38	0.400	0.340	0.420	0.410	0.301	-2.000	1.64	0.222
CIH				-0.060	0.16	0.714									
Dif Alt. operation-camp (hm)							-0.06	0.020	<0.001	-0.060	0.020	<0.001	-0.070	0.02	<0.001
Dif Alt operation-home (hm)							-0.01	0.003	<0.001	-0.010	0.004	0.001	-0.010	0.01	0.098
Years working over 3000 m.										-0.001	0.010	0.891	-0.002	0.01	0.783
Altitude at Home (hm)										-0.020	0.010	0.189	-0.010	0.01	0.376
SaO ₂ (%)													0.020	0.01	0.128
Hemoglobin (g/dL)													0.020	0.02	0.428
Testosterone (nmol/L)													-0.003	0.01	0.642
Random Effects															
σ^2		0.397		0.39			0.39			0.39			0.39		
τ_{00}		0.026	Mine	0.02	Mine		0.00	Mine		0.00	Mine		0.00	Mine	
ICC		0.06													
N		5	Mina	5	Mines		5	Mines		5	Mines		5	Mines	
Information Criterion															
AIC				658.42			650.65			652.88			656.1		
BIC				685.12			681.17			691.02			705.6		
LogLik				-322.2			-317.3			-316.44			-315		
Observations		335		335			335			335			335		
Marginal R ² / Conditional R ²				0.016 / 0.070			0.078 / NA			0.083 / NA			0.090 / NA		

Models A-D: Adjusted by age (years), BMI(Kg/m²) & Day of blood sampling. σ^2 : Within-person residual variance. τ_{00} : Between-person variance. AIC: Akaike information criteria. BIC: Bayesian information criteria. Marginal R²: the variance explained only by fixed effects. Conditional R²: the variance explained by the entire model (fixed and random effects). Outcome: LogPSA.

In Model B, the two descriptors of the CIHH explain a little better the variation of LogPSA compared to CIH (categorical exposure variable) in Model A (Marginal R²: Model A= 0.016; Model B =0.078). However, there could be other factors that would be involved in this result that we did not identified in this study.

The association, without mediator effect (Model C), showed that the difference of altitude between operations and camps, and difference of altitude between operations and home, explained significantly the variations of LogPSA. Accordingly, for each 100 m. increase in the difference of altitude between operations and camps, PSA levels decrease 6%. Likewise, for each 100 m increase in the difference of altitude between operations and home, PSA levels decrease 1%.

The association with mediator effect (Model D), only the difference of altitude between operations and camp explained better the variations of PSA. Therefore, for each 100 m increase the difference of altitude between operations and camps, PSA levels decrease in 7%. All models were controlling for age, BMI and day of shift.

DISCUSSION

In this cross-sectional study, the differences in altitudes between mining operations and where the workers camp or home was were significantly associated with the levels of PSA, and explained better the variations of PSA than the classification of chronic intermittent hypoxia (CIH) by the Chilean Technical Guide (19). Since CIHH is a multifactorial exposure, the analogy with the parameters of the therapeutic effect (313) allowed identifying these variables as additional descriptors of CIHH and allowed us to not only consider altitude (130).

Levels of PSA were lower in mine 4, whose mining operations are located at very high altitude, but its mining camps are at lower altitude than mine 5. As previous literature reported in residents above 4000 m.a.s.l., the concentration of PSA is lower at higher altitudes (227). We are not able to state that altitude is a protective factor in higher levels of PSA, due to the possible existence of confounders not identified in this study. Nevertheless, the period in an environment with scarce oxygen or another factor that affects this source (sleep obstructive apnea or oxygen supply), might explain the decrease of this prostatic biomarker.

Exposure to 12 hours at very high altitude in a CIHH might be compensated with the 12 hours resting at lower altitude in mining camps. Additionally, the abrupt rise

of workers from their homes (at sea level) to their mining operations (at very high altitude), involves activities such as getting up early, associated anxiety, and commuting, that might provoke hyperventilation and an increased oxygen consumption affecting the acclimatization process, especially in the first day (higher Lake Louis score in mine 4).

The absence of an indicator of CIHH that quantified the exposure did not allow us to establish a direct effect between CIHH and PSA. However, descriptors of CHHI proposed in this paper showed effects not only in the variation of PSA but also in SaO₂ and Hb (data not shown). Their levels were similar to those reported in the literature related to hypobaric hypoxia (137,161,167,169,285), and these variables could be included as new variables in the definition of CIHH.

Similar to previous studies, our results did not show an association between testosterone and PSA (101,115). However, the association was mediated by Hb and SaO₂, and these variables are related with testosterone, might be involved in the acclimatization process (137,161) or with another variables not measured in this investigation.

The study has some limitations. The low association between PSA and predictors of CIHH was probably influenced by the age of the workers (224), variations of PSA levels during the day (121), or the effect of comorbidities, sexual and nutrition habits, stress, genetic or physiological patterns, inflammation and neuroendocrine alterations (123,298,314,315). Other limitations were the irregularities in the time of taking blood sample (due to the needs of the companies) and not to have a sample of PSA at sea level for each worker.

The strength of this study is that it is the first study that evaluates the effects of CIHH on PSA levels in an occupational cohort, and recognizes CIHH as a possible occupational and environmental risk factor for PSA. Furthermore, our research generates new hypotheses related to the possible indirect effects through SaO₂, Hb or another variable with PSA in CIHH, and this might prevent future prostatic illness, especially in those with more years working under this exposure.

In conclusion, CIHH is a multifactorial exposure that not only depends on high altitude. The significant results on differences in altitude between operations and camp and differences in altitude between operations and home could support the hypothesis that mining camps should be at lower altitudes than mining operations, to avoid increase in levels of PSA.

With increased mining operations at high altitude around the world, more rigorous research is needed to understand the effects of CIHH on healthy prostate, especially in this economical and occupational sector which is predominantly male.

ACKNOWLEDGMENT

The authors wish to acknowledge Natalia Lucero Mondaca, Sergio Muñoz Navarro and Gonzalo Correa Montt for their assistance in data collection; and Ana Espinosa of ISGlobal Barcelona for statistical support in the exploratory analysis.

Diana E Alcantara-Zapata acknowledges the financial support of the NIH Fogarty International Center, National Institutes of Environmental Health Sciences, National Cancer Institute, Centers for Disease Control and the NIH under Award Number U2R TWOIO114, in her doctoral studies. The content is solely the responsibility of

the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

CONFLICTS OF INTEREST

None declared

TAKE-HOME MESSAGE

- The lower altitude of the mining camps with respect to the altitude of mining operations decreases the PSA concentration, making this a modifiable risk factor predictor of CIHH. The challenge is to know exactly how much of a difference and at what altitude must the camps be placed to reduce levels of PSA.
- Difference of altitude between mining operation and camp, and difference of altitude between mining operation and altitude at home, might quantify the chronic intermittent hypobaric hypoxic exposure.

IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En esta sección, se discuten los principales resultados encontrados en esta tesis doctoral y sus implicancias en la Salud Pública y Ocupacional, con la finalidad de considerar la evaluación periódica del antígeno prostático específico (PSA) y de otros parámetros prostáticos en trabajadores de faenas mineras expuestos a hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI), una exposición que no había sido considerada por la literatura científica como factor de riesgo en las alteraciones de este biomarcador prostático. Además, se incluyen en este apartado, las fortalezas y limitaciones del estudio, finalizando con las recomendaciones a la Salud Pública y las conclusiones de esta tesis.

IX.1 RESULTADOS GENERALES Y LA IMPORTANCIA DE LOS HALLAZGOS EN LA SALUD PÚBLICA

Ante el incremento de las enfermedades prostáticas (65–68) (14,69–75) y la carencia de evidencia científica sobre los efectos de la hipoxia hipobárica crónica intermitente (HHCI) en los niveles de PSA, este estudio toma relevancia por ser el primero en evaluar esta asociación en una cohorte ocupacional. Además, se presentan resultados importantes que resaltan la “multifactorialidad” de la hipoxia hipobárica intermitente, contribuyendo con la identificación de dos nuevas variables para esta exposición: la diferencia de altitud entre el trabajo y el campamento, y la diferencia de altitud entre el trabajo y el lugar donde se vive. Ambas variables explican mejor la variación del PSA que la variable dicotómica

basada en la “Guía técnica sobre Exposición Ocupacional a Hipobaría Intermitente Crónica por Gran Altitud”.

El que exista una asociación negativa de la variable diferencia en la altitud entre el lugar de trabajo y el lugar del campamento respecto a los niveles de PSA, conlleva a pensar que, la altura geográfica en la que se encuentran ubicados los lugares de descanso durante los días de turno laboral, es importante para la estabilización de los mecanismos fisiológicos de aclimatación a la altura, como se menciona en la literatura (62). La altitud alcanzada, la tasa de ascenso, la altitud a la que se duerme, la condición de pre-aclimatación y la susceptibilidad individual son factores que diferencian la magnitud de exposición entre trabajadores de una mina y otra (316). Además, los efectos fisiológicos durante las 12 horas de trabajo diario a gran altitud posiblemente estarían siendo revertidas por el efecto de las 12 horas siguientes en la que duermen y descansan en lugares a menor altitud; mientras que en aquellos cuyos campamentos se encuentran a la misma altura que las operaciones, el restablecimiento fisiológico no ocurría, manteniéndose los niveles altos de PSA.

La mina 3 presentó los mayores niveles de PSA mientras que la mina 5 presentó los menores niveles. Ambas minas están localizadas a gran altitud, con similares características en los procesos de extracción de cobre, pero con posibles particularidades en cuanto a los elementos contaminantes producidos y expulsados al ambiente (ruido, gases productos de la combustión incompleta del diésel y productos de los procesos extractivos, entre otros)(62). Estos elementos no fueron registrados en este estudio y podrían estar actuando como confusores

en esta asociación. De acuerdo con el listado de elementos químicos de la IARC (International Agency Research in Cancer) que influyen en la aparición de enfermedades prostáticas malignas, el cadmio el cadmio (Cd) es un elemento que puede estar presente en procesos mineros (49,317). La cercanía de los campamentos con las operaciones mineras podrían estar prolongando el tiempo de exposición a estos contaminantes y elevando los niveles de PSA, similar al del trabajo en canteras (318). Sin embargo, debe descartarse la presencia de estos compuestos en las actividades mineras de estos trabajadores.

Por otro lado, la literatura ha reportado efectos protectores de las actividades mineras y el riesgo de desarrollar CaP (14,71), el cual ha sido explicado por el efecto del trabajador sano, sesgo que podría producirse por una mejor selección de los mineros que deben trabajar en operaciones a gran altitud como en la mina 5 (operaciones entre 4300 y 4500 m.s.n.m.), y que haya permitido en esta mina, agrupar a los trabajadores con menores niveles de PSA (319).

Respecto a las características sociodemográficas y antropométricas de los trabajadores evaluados, éstas fueron similares entre los grupos (minas). Los niveles de PSA estuvieron dentro de los valores esperados por rango etario (127,128), empero con ligeros aumentos en los valores máximos respecto a los reportados en un estudio ocupacional sin exposición a HHCI (320).

Se descartó que el uso de medicamentos en algunos trabajadores pudieran estar alterando los niveles de PSA (41). Además, el consumo fue mínimo y semejante en todos los grupos. Sin embargo, se resalta un mayor uso del concentrador de oxígeno en la mina más alta (mina 6). Asimismo, se descartó que el puesto de

trabajo influyera en las variaciones de este antígeno, contrariamente a lo encontrado en otros estudios ocupacionales (62) (55,56) (321).

Por otro lado, la evidencia científica establece una asociación inversa entre el IMC y el PSA por aumento del volumen plasmático (322)(323,324), efecto fisiológico opuesto al de la hipoxia hipobárica (163,176). De acuerdo con esto, se esperaba que los niveles de PSA en altitud fueran mayores debido a la hemoconcentración plasmática. Sin embargo, no se encontraron menores niveles de PSA en trabajadores con mayor IMC en las minas de gran altitud, sugiriendo que la hemoconcentración plasmática por hipoxia hipobárica no sería un factor en el aumento de PSA en la población estudiada.

Basándose en que el IMC está asociado con el aumento de la inflamación sistémica al igual que en la exposición a hipoxia hipobárica (188–190,325,326), se evaluó la concentración de IL-6 en estos trabajadores en los cuales se mostró que las minas de mayor y menor altitud tuvieron niveles altos de esta citoquina, pese a que el IMC fue similar entre los grupos. Por lo tanto, en este grupo de estudio, la inflamación no fue exclusiva de la altitud. No obstante, al evaluar la correlación entre PSA e IL-6, se observó que en el turno AM la asociación fue positivamente significativa, no encontrándose evidencia científica que explique el por qué de este hallazgo.

El efecto crónico de esta exposición fue notorio con los valores extremos de SaO₂, Hb y testosterona hallados en las minas ubicadas a más de 4000 m.s.n.m., planteando la hipótesis de que algunos trabajadores de estas minas estarían desarrollando mal de montaña crónico (MMC) (131,138,139,163,177,178,327).

Respecto a la testosterona, los resultados no mostraron mayores niveles en los sujetos más jóvenes como lo reporta la literatura (157,328,329), esto debido posiblemente a las mediciones tomadas a diferentes horas. Sin embargo, pese a las fluctuaciones de esta hormona durante el día (330–332) y la actividad física (333–335), todos los grupos fueron evaluados de la misma forma, y su estrecha asociación con la SaO₂, la Hb y el Hcto encontrada en este estudio, hace suponer que su mayor concentración se debió principalmente a la HHCl.

En este sentido, el abordaje del MMC en los trabajadores de gran altitud, debe ser temprana y oportuna con el fin de evitar los desenlaces que suceden en esta enfermedad y que afectan la salud y la calidad de vida (327). Asimismo, estos resultados permiten reflexionar sobre la importancia de la vigilancia epidemiológica en la medicina preventiva y de altura.

En la relación entre testosterona y PSA, las correlaciones no mostraron asociaciones significativas al igual que en estudios previos (101,115,116). Sin embargo, no se descarta que la actividad androgénica tenga un efecto indirecto en la secreción del antígeno prostático a nivel de receptores, de conversión de testosterona a dihidrotestosterona, de estrés metabólico, de factores inflamatorios (152,153,290,292,336–341) o de factores moleculares de respuesta a hipoxia.

En este último punto, la evidencia científica menciona que existe un incremento en la expresión del PSA por hipoxia a través de la actividad enzimática de la demetilasa de histonas (Plant homeo domain finger protein 8: (PHF8) o también llamada Jumonji C domain demethylases: JMJDs), que afectan los receptores androgénicos (AR) en líneas celulares prostáticas (342,343). Los factores

inducibles de hipoxia (HIF1 α y HIF2 α) secretados en estados tumorales y en condiciones de hipoxia hipobárica, están involucrados en esta expresión. Por lo tanto, la activación de los HIFs, especialmente HIF2 α más HIF-1 β , dando origen al HIF-2 en condiciones de hipoxia hipobárica crónica (209), y la secreción de PSA en este grupo de estudio, dependerá de los parámetros que en conjunto produzcan dicho efecto.

Además, la Sentrin specific protease 1 (SEN1), la cual es un factor fundamental en la desSUMOilación de los HIF-alfas en condiciones de hipoxia, también desSUMOiliza los receptores de andrógenos y de eritropoyetina (EPO) (148), aumentando la concentración de hemoglobina. Por lo que la función de SEN1 y la secreción de HIF- 2 α sobre los receptores de andrógenos y de EPO, podrían explicar la correlación positiva entre los niveles de PSA y Hb, aunque estadísticamente no significativas. Estos mecanismos moleculares no fueron objetivo de este estudio, sin embargo, esto abre las ventanas a nuevas investigaciones que ayuden a dilucidar, a nivel celular y molecular, el efecto de la HHCl en la fisiología prostática.

No se descarta que el ciclo circadiano (314,344,345), los posibles efectos de las variaciones de SaO₂ y Hb relacionadas con el proceso de aclimatización (132,137,161,162) y sujetos al día del turno en que se tomó la muestra (137,163–166) (17,84) puedan influir en los niveles de PSA, así como también, las comorbilidades, el estrés metabólico, inflamación, patrones genéticos y alteraciones neuroendocrinas (65,79,123,298,315,336,346–349).

A nivel epidemiológico, países con ciudades de altura geográfica como lo es Ecuador, Colombia y Perú, no presentaron mayores tasas de mortalidad de CaP conforme a la altitud de estas ciudades (350–352). Al parecer, la mortalidad de CaP estaría más asociada a la urbanización que a la altitud geográfica (65).

Por todo lo anterior, es importante garantizar la disminución de la exposición y minimizar los factores de riesgo que fueran concomitantes con la HHCI como lo es el hábito tabáquico (353) y la apnea obstructiva del sueño (OSA), las cuales agudizan el estado hipóxico del organismo (185,186,354). Al respecto, el hábito tabáquico fue similar en todos los grupos estudiados, mientras que la OSA reportó mayor prevalencia en las minas sobre los 4000 m.s.n.m., no contándose con mediciones adicionales de la SaO₂ al dormir o de una polisomnografía (especialmente en el registro de respiración, oxigenación y esfuerzo respiratorio) las cuales hubieran indicado con más detalle, el estado hipóxico de los trabajadores. No obstante, la contribución de esta tesis doctoral es precisamente proponer parámetros que podrían considerarse en el futuro para una mejor evaluación y mitigación de la HHCI.

Los resultados y el análisis presentados en esta tesis servirían como evidencia para considerar posibles modificaciones en las normativas sobre la ubicación de los lugares de descanso o campamentos (355) de las minas que están por encima de los 3000 m.s.n.m., convirtiendo a la HHCI en un factor de riesgo “modificable” en las alteraciones del PSA.

Estos resultados también son un aporte a la epidemiología ambiental (356), la cual contribuye con las bases para la acción estratégica sanitaria a pesar del

desconocimiento de los mecanismos exactos que están involucrados en los niveles de PSA de los trabajadores mineros.

Finalmente, esta tesis aporta con un conocimiento teórico y metodológico novedoso en la identificación de variables que contribuyen en la exposición a HHCI, siendo relevante no sólo para la epidemiología ocupacional y ambiental, sino también para la vigilancia epidemiológica, la medicina preventiva y la medicina de altura. Además, se presenta por primera vez a la HHCI como un posible factor de riesgo ambiental en las alteraciones del PSA en trabajadores de faenas mineras. La implementación de políticas públicas que permitan el fortalecimiento del sistema de salud a través del mejoramiento de las competencias y capacidades del equipo de salud ocupacional, la medicina preventiva y la medicina de altura, mejorarán el abordaje y la detección temprana de las alteraciones del antígeno prostático y de las posibles patologías prostáticas que pudieran presentarse en el futuro, contribuyendo con la salud y la calidad de vida de los trabajadores de un rubro económicamente importante para el país.

IX.2 FORTALEZAS DEL ESTUDIO

La principal fortaleza de este estudio es que es el primero en evaluar los efectos de la HHCI en los niveles de PSA en una cohorte ocupacional, mostrando por primera los niveles de este importante biomarcador de enfermedades prostáticas bajo una exposición ocupacional poco estudiada.

Gracias a los hallazgos mostrados, se proponen nuevos predictores para evaluar la magnitud de la HHCI que no habían sido considerados previamente en la literatura científica, los cuales explicaron mejor la variación del PSA respecto a la variable dicotómica basada en la “Guía técnica sobre exposición ocupacional a hipobaría intermitente crónica por gran altitud”. Esto significa un aporte para la medicina ocupacional y de altura porque permitirá tomar en consideración la evaluación del PSA en los exámenes pre-ocupacionales y anuales, especialmente en aquellos trabajadores con más edad y con más tiempo trabajando bajo esta exposición.

También contribuye con la prevención y vigilancia epidemiológica en el cuidado la salud prostática de los trabajadores de faenas mineras, como lo sugieren los Organismos Internacionales (3,4), contribuyendo con la creación de futuras estrategias para mitigar las alteraciones del PSA y futuras enfermedades prostáticas en los trabajadores de faenas mineras.

Por último, se proyecta una nueva línea de investigación nunca estudiada.

IX.3. LIMITACIONES Y SEGOS DEL ESTUDIO

Tanto Rothman como Gardner mencionan que la evaluación de la exposición es un problema cuando no existe una metodología que permita obtener una buena calidad de los datos de dicha exposición, y por ello es indispensable monitorear tanto la exposición ambiental como la biológica (356). En esta investigación fue difícil registrar otros componentes ambientales y biológicos que estuvieran

presentes en las minas y en los trabajadores, debido a que ésta se encontraba inserta en un estudio longitudinal cuyos protocolos y tiempos estaban establecidos.

Dentro de las principales limitaciones de esta tesis fue el diseño del estudio, que, por ser de tipo transversal, no permitió evaluar la causalidad de las variaciones del PSA por efecto de la HHCI.

Limitaciones metodológicas como el análisis secundario de la base de datos del estudio marco, el tamaño de muestra, el rango de edad de los trabajadores evaluados (adultos jóvenes cuyas variaciones de PSA son poco marcadas), la imposibilidad de evaluar el PSA a la misma hora y la ausencia de mediciones de PSA a nivel del mar, no permitieron tener más información sobre las variaciones del antígeno controlado por estas variables.

Además, el limitado acceso a la información (variables importantes no controladas) sobre hábitos sexuales, tiempo de abstinencia sexual o sintomatología prostática, fueron las preguntas sensibles que se omitieron para evitar un rechazo en la participación del estudio, las cuales influyen notablemente en los niveles de PSA.

La falta de información sobre la exposición ocupacional a ciertos agentes químicos, físicos y ambientales producidos en el lugar de trabajo, fueron limitaciones adicionales identificadas en este estudio que también podrían elevar los niveles de PSA.

Finalmente, la mayor limitación y que se convirtió en un desafío mayor, fue el asignar una magnitud a la exposición a HHCl, por no contar con un indicador estandarizado que cuantifique dicha exposición.

Respecto a los sesgos, se identificaron dos: el sesgo de información y el sesgo del trabajador sano. En primer lugar, el sesgo de información a la falta de datos sobre de los domicilios y la inconsistencia en el día y en la hora de la toma de muestra. Esto no permitió contar con la altitud precisa del lugar donde considerando en algunos casos la altitud de la capital de región de donde provenían. Además, la falta de un protocolo respecto al día y hora de la toma de muestra pudo influir también en los niveles de este antígeno.

Además, este estudio estuvo sujeto al sesgo del trabajador sano (un tipo de sesgo de selección), el cual selecciona a los trabajadores más aptos a la HHCl respecto a población que no trabaja, produciéndose la infra estimación del efecto. Sin embargo, la intención de esta investigación no fue extrapolar los resultados con la población general sino comparar los niveles de PSA entre los mismos grupos para identificar la influencia de la HHCl.

IX.4. RECOMENDACIONES EN SALUD PÚBLICA

A continuación, se sintetiza las recomendaciones de esta tesis doctoral hacia la Salud Pública y Ocupacional:

- 1) Se sugiere establecer medidas de prevención para el aumento de PSA en esta población laboral predominantemente masculina, a través de la medición periódica de este antígeno juntamente con el cuestionario de sintomatología prostática y ecografía pélvica.
- 2) Se aconseja que las normativas y reglamentaciones nacionales que regulan las actividades realizadas en altitud geográfica puedan considerar las variables propuestas en este estudio en las medidas de prevención.
- 3) Se sugiere que las organizaciones e instituciones en diferentes ámbitos conozcan y concierten estrategias para mantener las diferencias adecuadas de la altitud especialmente entre el trabajo y el campamento y/o reducir el tiempo en esta exposición por jornada laboral con la finalidad de prevenir posibles alteraciones del antígeno prostático.
- 4) Se recomienda implementar de forma periódica, la evaluación del mal de montaña crónico (MMC) y estrategias mitigación tal como el suministro de O₂ en los lugares en donde se duerme durante los días de turno de trabajo.
- 5) Se aconseja la construcción y estandarización de un indicador que cuantifique la HHCI para evaluar de manera más precisa el efecto sobre el PSA y otros biomarcadores en los trabajadores de faenas mineras.

IX.5. CONCLUSIONES

- 1) Este estudio es una contribución inédita en la identificación de variables relacionadas con la HHCI (diferencias de altitud del trabajo y el campamento, y diferencias de altitud del trabajo y lugar donde viven) que afectan los niveles de PSA, de SaO₂ y de Hb. Por lo que se sugiere considerar estas variables en los futuros estudios sobre exposición a HHCI.
- 2) El tiempo de exposición a HHCI durante los días de trabajo y sus efectos en los niveles de PSA podrían mitigarse re-ubicando los campamentos a una menor altura respecto a las faenas y operaciones mineras.
- 3) La presencia de niveles extremos de SaO₂ y Hb encontrados en los trabajadores de minas de gran altitud podrían estar alertando de una falta de adaptación a HHCI y un posible desarrollo de mal de montaña crónico.
- 4) Esta investigación reafirma que la exposición a HHCI es una condición multifactorial, y que la variación de los niveles de PSA no estarían relacionadas únicamente con la altura geográfica sino con la intensidad, la duración, el número de ciclos, el patrón de la presentación y la duración acumulada de la exposición.
- 5) La prevención y el abordaje oportuno de las enfermedades prostáticas contribuirán con el mejoramiento de la calidad de vida de los trabajadores de faenas mineras en este rubro predominantemente masculino.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez F. Salud Ocupacional. Ecoe. Alvarez F, editor. Bogotá. Colombia: CEP-Banco de la República-Biblioteca Luis Ángel Arango; 2006. 370 p.
2. Organización internacional del trabajo (OIT). La minería: un trabajo peligroso [Internet]. 23 de Marzo. 2015. p. 1. Available from: http://www.ilo.org/safework/areasofwork/hazardous-work/WCMS_356574/lang--es/index.htm
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Protección de la salud de los trabajadores [Internet]. Notas descriptivas. Organización Mundial de la Salud; 2017 [cited 2018 Jul 25]. p. 1. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/protecting-workers'-health>
4. Organización Internacional del Trabajo (OIT). América Latina: OIT plantea la prioridad de mejorar la salud y seguridad en la minería [Internet]. OIT en América Latina y el Caribe. Sala de prensa. 2011. Available from: http://www.ilo.org/americas/sala-de-prensa/WCMS_LIM_2476_SP/lang--es/index.htm#main-content
5. Comisión Internacional en Salud Ocupacional. Código internacional de ética para los profesionales de la salud ocupacional. Roma. Italia; 2002.
6. Carrasco Oñate C, Vega López P. Una aproximación a las condiciones de trabajo en la gran minería de altura [Internet]. Cuaderno de investigación N°40. Santiago de Chile; 2011. Available from: http://www.dt.gob.cl/1601/articles-100032_recurso_1.pdf
7. Servicio Nacional de Geología y Minería, (SERNAGEOMIN-INE) IN de E. Anuario de la minería de Chile 2008 [Internet]. Santiago, Chile.; 2008. Available from: https://www.sernageomin.cl/wp-content/uploads/Anuarios/anuario_2008.pdf
8. Jiménez D. Trabajadores sobre 3000 metros de altura. donde la medicina de

montaña y la salud ocupacional se encuentran. *Rev Chil Salud Pública* [Internet]. 2015;19(2):188–96. Available from: <http://www.revistasaludpublica.uchile.cl/index.php/RCSP/article/viewFile/36783/38359>

9. Saavedra L A. Jornadas laborales y salud del trabajador. Factor de cuidado. *Construcción Minera* [Internet]. 2018 Feb; Available from: <http://www.construccionminera.cl/jornadas-laborales-y-salud-del-trabajador-factor-de-cuidado/#.WyhcqBJKjBI>
10. Gobierno de Chile, Dirección del Trabajo, División de inspección. Orden de servicio n°5: Sistematiza y actualiza los procedimientos para autorizar y renovar sistemas excepcionales de distribución de los días de trabajo y descansos. Santiago, Chile.; 2015.
11. Wong I, Smith P, Mustard C, Gignac M. For better or worse? Changing shift schedules and the risk of work injury among men and women. *Scand J Work Environ Heal* [Internet]. 2014;40(6):621–30. Available from: http://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=3454
12. Åkerstedt T, Narusyte J, Svedberg P, Kecklund G, Alexanderson K. Night work and prostate cancer in men: A Swedish prospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(6):1–6.
13. Litlekalsoy J, Rostad K, Kalland K-H, Hostmark JG, Laerum OD. Expression of circadian clock genes and proteins in urothelial cancer is related to cancer-associated genes. *BMC Cancer* [Internet]. 2016;16(1):549. Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2580-y>
14. Girschik J, Glass D, Ambrosini GL, Fritschi L. Could mining be protective against prostate cancer? A study and literature review. *Occup Environ Med*. 2010;67(6):365–74.
15. Benso A, Prencipe N, Di Giacomo S, Lanfranco F, Grottoli S. The Effects of Altitude on the Hormonal Response to Physical Exercise. [Internet]. Second.

Constantini N, Hackney A, editors. Oregon. USA: Humana Press, Totowa, NJ; 2013. 323–338 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-314-5>

16. Instituto de Seguridad Laboral. Compendio de las normas Legales sobre accidentes del trabajo y enfermedades profesionales. [Internet]. Tercera. Santiago, Chile.: Ministerio del trabajo y previsión social; 2001. 43 p. Available from: <http://www.campusprevencionisl.cl/contenido/independiente/Compendio Ley 16.744.pdf>
17. Instituto de Salud Pública de Chile. Trabajo en altura geográfica en Chile [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Gobierno de de Chile; 2015. p. 1–8. Available from: http://www.ispch.cl/saludocupacional/notas_tecnicas
18. Superintendencia de Pensiones Ministerio del Trabajo y Previsión Social.Universidad de Chile. Facultad de Medicina. Módulo 5: Factores Físicos [Internet]. Guía Técnica para la Evaluación del Trabajo Pesado. Santiago de Chile; 2010. Available from: https://www.spensiones.cl/portal/institucional/594/articles-12791_guia_tecnica_evaluacion.pdf
19. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Guía Técnica sobre la exposición ocupacional a hipobaría intermitente crónica por gran altitud. Santiago, Chile; 2013.
20. Karakashev S V., Reginato MJ. Progress toward overcoming hypoxia-induced resistance to solid tumor therapy. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2015 Aug 12 [cited 2019 Jun 20];7:253. Available from: <http://www.dovepress.com/progress-toward-overcoming-hypoxia-induced-resistance-to-solid-tumor-t-peer-reviewed-article-CMAR>
21. McKeown SR. Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours - Implications for treatment response. *Br J Radiol* [Internet]. 2014;87(1035):1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064601/pdf/bjr.20130676.pdf>

22. Eales KL, Hollinshead KER, Tennant DA. Hypoxia and metabolic adaptation of cancer cells. *Oncogenesis* [Internet]. 2016;5(1):e190–e190. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728679/pdf/oncsis201550a.pdf>
23. Ayob AZ, Ramasamy TS. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression. *J Biomed Sci* [Internet]. 2018;25(1):1–18. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838954/pdf/12929_2018_Article_426.pdf
24. Semenza GL. Regulation of Oxygen Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Physiol (Bethesda)* [Internet]. 2008;24:97–106. Available from:
<https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/physiol.00045.2008>
25. Shao C, Yang F, Miao S, Liu W, Wang C, Shu Y, et al. Role of hypoxia-induced exosomes in tumor biology. *Mol Cancer* [Internet]. 2018;17(120):1–8. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6087002/pdf/12943_2018_Article_869.pdf
26. Rankin EB, Nam JM, Giaccia AJ. Hypoxia: Signaling the Metastatic Cascade. Vol. 2, *Trends in Cancer*. Cell Press; 2016. p. 295–304.
27. Tyagi P, Motley S, Koyama T, Kashyap M, Gingrich J, Yoshimura N, et al. Molecular correlates in urine for the obesity and prostatic inflammation of BPH/LUTS patients. *Prostate* [Internet]. 2018;78(1):17–24. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29080225>
28. Besiroglu H, Ozbek E, Dursun M, Otunctemur A. Visceral adiposity index is associated with benign prostatic enlargement in non-diabetic patients: a cross-sectional study. *Aging Male*. 2018;21(1):40-47.
29. Morote J, Ropero J, Planas J, Bastarós J, Delgado G, Placer J, et al. Metabolic syndrome increases the risk of aggressive prostate cancer detection. *BJU Int* [Internet]. 2013;111(7):1031-6. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883053>

30. Klaassen Z, Howard L, Moreira D, Andriole GJ, Terris M, Freedland S. Association of Obesity-Related Hemodilution of Prostate-Specific Antigen, Dihydrotestosterone, and Testosterone. *Prostate*. 2017;(77):5.
31. Kim JM, Song PH, Kim HT, Moon KH. Effect of obesity on prostate-specific antigen, prostate volume, and international prostate symptom score in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol*. 2011;52(6):401–5.
32. Nandeeshha H, Eldhose A, Dorairajan L, Anandhi B. Hypoadiponectinemia, elevated iron and high-sensitivity C-reactive protein levels and their relation with prostate size in benign prostatic hyperplasia. *Andrologia* [Internet]. 2017;49(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27658341>
33. Ou Z, He Y, Qi L, Zu X, Wu L, Cao Z, et al. Infiltrating mast cells enhance benign prostatic hyperplasia through IL-6/STAT3/Cyclin D1 signals. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(35):59156–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938626><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5601722>
34. Goren M, Gat Y. Varicocele is the root cause of BPH: Destruction of the valves in the spermatic veins produces elevated pressure which diverts undiluted testosterone directly from the testes to the prostate. *Andrologia*. 2018;50(5):e12992.
35. Universidad de Chile. Informe 5: Informe Final Seguimiento Cohorte año 2017. Santiago, Chile.: Universidad de Chile; 2017. p. 1–40.
36. Morote J, Celma A, Planas J, Placer J, Konstantinidis C, Iztueta I, et al. Sedentarism and overweight as risk factors for the detection of prostate cancer and its aggressiveness. *Actas Urol Españolas*. 2014;38(4):232-7.
37. Kogevinas M, Espinosa A, Castelló A, Gómez-Acebo I, Guevara M, Martín V, et al. Effect of mistimed eating patterns on breast and prostate cancer risk (MCC-Spain Study). *Int J Cancer*. 2018;[Epub ahead of print].
38. Drobnis EZ, Nangia AK. Impacts of Medications on Male Fertility. *Advances*

in Experimental Medicine and Biology. [Internet]. Irun R. Cohen, The Weizmann Institute of Science, Rehovot I, Abel Lajtha, N.S. Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY U, John D. Lambris, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA U, Rodolfo Paoletti, University of Milan, Mil I, editors. Vol. 1034. Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG 2017; 2017. 313 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-69535-8>

39. Semet M, Paci M, Saias-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology* [Internet]. 2017;5(4):640–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.12366>
40. Brezina PR., Yunus FN, Zhao Y. Effects of Pharmaceutical Medication on Male Fertility. *J Reprod Infertil* [Internet]. 2012;13(1):3–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719368/>
41. Chang SL, Harshman LC, Presti Jr JC. Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010;28(25):3951–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2940393/>
42. Iguchi K, Hashimoto M, Kubota M, Yamashita S, Nakamura M, Usui S, et al. Effects of 14 frequently used drugs on prostate-specific antigen expression in prostate cancer LNCaP cells. *Oncol Lett* [Internet]. 2014;7(5):1665–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997723/>
43. Harris GC, Goto K. Carbonic anhydrase activity of the reproductive tract tissues of aged male fowls and Its Relationship to semen production. *Journals Reprod Fertil*. 1984;70:25–30.
44. Yu H-M, Sun BM, Bai Q, Koide SS, Li X-J. Influence of acetazolamide on AQP1 gene expression in testis and on sperm count/motility in epididymis of rats. *Syst Biol Reprod Med* [Internet]. 2002;48(4):281–94. Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/d28a/a5a77e70858c9284782ed3167336aea8749b.pdf?_ga=2.198679405.377603766.1562983817-

1512660411.1561051528

45. Ramli N, Giribabu N, Karim K, Salleh N. Hormonal control of vas deferens fluid volume and aquaporin expression in rats. *J Mol Histol*. 2019;50(1):21–34.
46. Sauvé JF, Lavoué J, Parent MÉ. Occupation, industry, and the risk of prostate cancer: A case-control study in Montréal, Canada. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2016;15(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-016-0185-1>
47. Young E, Kreiger N, Purdham J, Sass-Kortsak A. Prostate cancer and driving occupations: Could whole body vibration play a role? *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2009;82(5):551–6. Available from: <https://link-springer-com.uchile.idm.oclc.org/content/pdf/10.1007%2Fs00420-009-0403-z.pdf>
48. Mostaghaci M, Nasiri S, Tavangarian A. The Occupational Risk Factors of Prostate Cancer: A narrative Review. *Arch Occup Heal* [Internet]. 2018;2(1):80–6. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/fbd1/43994cd7f908f8280c94600545bb3ac1feb3.pdf>
49. Albiano N. Toxicología laboral: criterios para el monitorio de la salud de los trabajadores expuestos a sustancias químicas peligrosas [Internet]. Buenos Aires, Argentina.: Superintendencia de Riesgos del Trabajo.; 2011. 1–400 p. Available from: https://higieneyseguridadlaboralcvs.files.wordpress.com/2011/06/toxicologia_2011-1.pdf
50. Blanc-Lapierre A, Sauvé JF, Parent ME. Occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene and risk of prostate cancer in a population-based study. *Occup Environ Med* [Internet]. 2018;75(8):562–72. Available from: https://oem.bmj.com/content/oemed/75/8/562.full.pdf?casa_token=5SzgNBEyOvgAAAAA:pXadNg4qjNkVHY5QTMw8nrarRdPZWPCFFF4CqaxzuhGxWNVeZifiDSj6NtHzBufCT0epNTaCt6Q

51. Doolan G, Benke G, Giles G. An Update on Occupation and Prostate Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2014;15(2):501–16. Available from:
<https://pdfs.semanticscholar.org/69f5/574c4579f8232cc45703a6a99877eb5c2ec1.pdf>

52. Platz EA, Helzlsouer KJ, Hoffman SC, Morris JS, Baskett CK, Comstock GW. Prediagnostic toenail cadmium and zinc and subsequent prostate cancer risk. *Prostate* [Internet]. 2002;52(4):288–96. Available from:
<https://onlinelibrary-wiley-com.uchile.idm.oclc.org/doi/epdf/10.1002/pros.10115>

53. Boers D, Zeegers MPA, Swaen GM, Kant IJ, Van Den Brandt PA. The influence of occupational exposure to pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons, diesel exhaust, metal dust, metal fumes, and mineral oil on prostate cancer: A prospective cohort study. *Occup Environ Med* [Internet]. 2005;62(8):531–7. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1741065/pdf/v062p00531.pdf>

54. Connolly D, Van Leeuwen PJ, Bailie J, Black A, Murray LJ, Keane PF, et al. Daily, monthly and seasonal variation in PSA levels and the association with weather parameters. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2011;14(1):58–62. Available from: <https://www.nature.com/articles/pcan201037.pdf>

55. Garg T. Environmental and Occupational Exposures and Prostate. In: Mydlo JH, Godec CJ, editors. *Prostate Cancer* [Internet]. Second. 2016. p. 191–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800077-9.00022-0>.

56. Parent MÉ, Siemiatycki J. Occupation and prostate cancer. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2001;23(1):138–43. Available from:
https://watermark.silverchair.com/23-1-138.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAIQwggJQBgkqhkiG9w0BBwagggJBMIICPQIBADCCAjYGCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMAtda3fDPt7g3_R9PAgEQgIICB07biimPIVNfBj0nv_rco0uL3yiP-1ZwjBXZNysjBAMDOS

57. Gestión en Recursos Naturales. Impacto ambiental de la Minería en Chile [Internet]. Impacto ambiental de la Minería en Chile. www.grn.cl Consultores Ambientales; 2015 [cited 2018 Jul 24]. Available from: <https://www.grn.cl/impacto-ambiental/impacto-ambiental-de-la-mineria-en-chile.html>
58. Sánchez Medina M. Chile : su producción minera y la cuestión ambiental. [Internet]. Departamento de Ingeniería Metalúrgica Universidad de Concepción; 2004 p. 1–13. Available from: <http://www2.udec.cl/alfatl/alfateclimin/documentos/Sanchezl.pdf>
59. Cikutovic M, Fuentes N, Bustos-Obregón E. Effect of intermittent hypoxia on the reproduction of rats exposed to high altitude in the Chilean Altiplano. *High Alt Med Biol.* 2009;10(4):357-63.
60. Farias JG, Bustos-Obregón E, Reyes JG. Increase in Testicular Temperature and Vascularization Induced by Hypobaric Hypoxia in Rats. *J Androl.* 2005;26(6):693–7.
61. Farias JG, Bustos-Obregón E, Orellana R, Bucarey JL, Quiroz E, Reyes JG. Effects of chronic hypobaric hypoxia on testis histology and round spermatid oxidative metabolism. *Hypobaric hypoxia Testic Funct.* 2005;37(1):47–52.
62. Vearrier D, Greenberg MI. Occupational health of miners at altitude: Adverse health effects, toxic exposures, pre-placement screening, acclimatization, and worker surveillance. *Clin Toxicol* [Internet]. 2011 Aug 23 [cited 2018 Feb 5];49(7):629–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861588>
63. International Labour Organization. List of occupational diseases (revised 2010). *Recomm Concern List Occup Dis Rec Notif Occup Accid Dis.* 2010;(revised):1–8.
64. Federación minera de Chile. Factores que atentan contra la salud de los mineros de Chile [Internet]. Santiago, Chile.; 2016. Available from: <http://www.comisiondeproductividad.cl/wp->

content/uploads/2016/12/Federacion-Minera-FACTORES-QUE-ATENTAN-EN-CONTRA-DE-LA-SALUD-DE-LOS-MINEROS-DE-CHILE.pdf

65. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin* [Internet]. 2015;65(2):87–108. Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21262/abstract>
66. Ministerio de Salud, Pontificia Universidad Católica de Chile, Universidad Alberto Hurtado. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010 [Internet]. Santiago de Chile; 2013. p. 1064. Available from:
<http://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
67. World Health Organization (WHO), International Agency for Research Cancer. Prostate Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. 2012. Available from:
<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>
68. Organización Internacional del Trabajo (OIT). Informe y análisis de la encuesta. Vida de mineros: Condiciones de trabajo y salud sexual de mineros chilenos en la región de Tarapacá. Primera. Stener Carlson E, Barrientos J, editors. Santiago, Chile.: Organización Internacional del Trabajo (OIT); 2015. 1–71 p.
69. Frenk Mora Julio, Tapia Conyer Roberto, Uribe Esquivel Misael VMO. Programa de Acción: Cáncer de Próstata. 2001. 01–51 p.
70. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Identificación y manejo de la hiperplasia benigna de próstata. In: Guía de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva del Adulto Masculino [Internet]. Primera. San Salvador: Editorial e Impresora Panamericana; 2005. p. 74–100. Available from:
http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/guia/guia_salud_sexual_adulto_masculino_P1.pdf
71. Walsh L, Dufey F, Tschense A, Schnelzer M, Sogl M, Kreuzer M. Prostate

- cancer mortality risk in relation to working underground in the Wismut cohort study of German uranium miners, 1970-2003. *BMJ Open*. 2012;2(3):1–10.
72. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, Artibani W, Herschorn S. Prevalence, Severity, and Symptom Bother of Lower Urinary Tract Symptoms among Men in the EPIC Study: Impact of Overactive Bladder. *Eur Urol*. 2009;56(1):14–20.
73. Bohnen AM, Groeneveld FP, Bosch JLHR. Serum Prostate-Specific Antigen as a Predictor of Prostate Volume in the Community: The Krimpen Study. *Eur Urol*. 2007;51(6):1645–53.
74. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2016;43(3):289–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27476122>
75. Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol* [Internet]. 2014;30(2):170–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989819/?report=printable>
76. Itriago L, Silva N, Cortés G. Cáncer en Chile y el mundo: una mirada epidemiológica, presente y futuro. *Rev Médica Clínicas Las Condes* [Internet]. 2013;24(4):531–52. Available from: [http://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imágenes/PDF revista médica/2013/4 julio/1_Dra.-Laura-Itriago-G.pdf](http://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imágenes/PDF%20revista%20médica/2013/4%20julio/1_Dra.-Laura-Itriago-G.pdf)
77. Ministerio de Salud de Chile. Estrategia Nacional de Cáncer. DOCUMENTO PARA CONSULTA PÚBLICA. 2016;72. Available from: <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/10/Estrategia-Nacional-de-Cancer-version-consulta-publica.pdf>
78. Tesfay L, Clausen KA, Kim JW, Hegde P, Wang X, Miller D, et al. Hcpidin regulation in prostate and its disruption in prostate cancer. *Cancer Res*. 2016;75(11):2254–63.

79. Wu F, Ding S, Li X, Wang H, Liu S, Wu H, et al. Elevated expression of HIF-1 α in actively growing prostate tissues is associated with clinical features of benign prostatic hyperplasia. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7(11):12053–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26919249><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4914268>
80. Nayak BS, Sinanan K, Sharma S, Shripat V, Sidat R, Siddiqui S, et al. Investigating the link between benign prostatic hypertrophy, BMI and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2017;2–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402117300942>
81. Ministerio de Salud (Minsal). Guía clínica AUGE. Estudio, manejo médico y quirúrgico de pacientes con crecimiento prostático benigno sintomático [Internet]. Serie Guías Clínicas MINSAL. Santiago, Chile; 2011. Available from: http://www.supersalud.gob.cl/difusion/572/articles-659_guia_clinica.pdf
82. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Cáncer de próstata en personas de 15 años y más [Internet]. 1ª edición. Serie Guías Clínicas MINSAL. Santiago, Chile.; 2010. Available from: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/722233c6b946cd08e04001011f011d5e.pdf>
83. Consejo de Competencias Mineras. Fuerza Laboral de la Gran Minería. 2014-2023. [Internet]. Santiago, Chile; 2014. Available from: <http://www.fundacionchile.com/archivos/reporteccm31425187.pdf>
84. Cosío Z G. Características hemáticas y cardiopulmonares del minero Andino. *Bol la Of Sanit Panam*. 1972;547–57.
85. Brito J. Hipoxia Hipobárica Intermitente Crónica en Gran Altura : Construcción de la Historia Natural de una Nueva Situación Epidemiológica y Biológica . [Internet]. Universidad Autónoma de Madrid; 2007. Available from: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/2417/3919_brito_richards_

julio.pdf?sequence=1

86. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Salud de los trabajadores [Internet]. [cited 2018 Jul 25]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=244&Itemid=40893&lang=es
87. García Pérez C, Alfonso Aguilar P. Vigilancia epidemiológica en salud. Vol. 17, Revista Archivo Médico de Camagüey. 2013.
88. Rodriguez-Lopez MR, Baluja-Conde IB, Bermudez-Velasquez S. Patologías benignas de la próstata : prostatitis e hiperplasia benigna. Rev Biomédica [Internet]. 2007;18(1):47–59. Available from: <http://www.cirbiomedicas.uady.mx/revbiomed/pdf/rb071816.pdf>
89. Abler LL, Vezina CM. Links between lower urinary tract symptoms, intermittent hypoxia and diabetes: Causes or cures? Respir Physiol Neurobiol [Internet]. 2017;256(September):87–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2017.09.009>
90. Dobrek Ł TP. Benign prostatic hyperplasia - progress in pathophysiology and management. Pol Merkur Lek [Internet]. 2015;39(233):263–70. Available from: <http://medpress.com.pl/pubmed.php?article=233263>
91. McPherson S, Hussain S, Balanathan P, Hedwards S, Niranjana B, Grant M, et al. Estrogen receptor-beta activated apoptosis in benign hyperplasia and cancer of the prostate is androgen independent and TNFalpha mediated. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2010;107(7):3123–8. Available from: <http://www.pnas.org/content/107/7/3123.long>
92. Vignozzi L MM. Prostate cancer: intriguing data on inflammation and prostate cancer. Nat Rev Urol. 2014;11(7):369–730.
93. Woodard TJ, Manigault KR, McBurrows NN, Wray TL WL. Management of Benign Prostatic Hyperplasia in Older Adults. Consult Pharm [Internet]. 2016;31(8):412–24. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/ascp/tcp/2016/00000031/00000008/>

art00003

94. Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A, et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2012;77(5):755-763. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2012.04432.x/abstract;jsessionid=F42DBF525F2C73B5AE2A1AFE089DD7A0.f04t04>
95. Yeap BB, Araujo AB WG. Do low testosterone levels contribute to ill-health during male ageing? Review. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2012;49(5–6):168–82. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408363.2012.725461>
96. Foster CS. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2000;45(SUPPL. 9):4–14.
97. Lephart ED. Review: Anti-Oxidant and Anti-Aging Properties of Equol in Prostate Health (BPH). *Open J Endocr Metab Dis* [Internet]. 2014;4(1):2165–7424. Available from: <http://www.scirp.org/journal/42404.html>
98. Bolaños P, Chacon C. Escala patológica de Gleason para el cáncer de próstata y sus modificaciones. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. 2017;34(1):237–43. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152017000100237&script=sci_arttext
99. Sarwar S, Majid Adil MA, Nyamath P, Ishaq M. Biomarkers of Prostatic Cancer: An Attempt to Categorize Patients into Prostatic Carcinoma, Benign Prostatic Hyperplasia, or Prostatitis Based on Serum Prostate Specific Antigen, Prostatic Acid Phosphatase, Calcium, and Phosphorus. *Prostate Cancer* [Internet]. 2017;2017:1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5266858/pdf/PC2017-5687212.pdf>

100. Li F, Shen Z, Lu Y, Yun J, Fan Y. Serum prostate-specific antigen concentration and hemodilution among Chinese middle-aged obese men: A hematocrit-based equation for plasma volume estimation is induced. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(10):1731–4.
101. Coward RM, Simhan J CC 3rd. Prostate-specific antigen changes and prostate cancer in hypogonadal men treated with testosterone replacement therapy. *BJU Int.* 2009;103(9):1179-1183.
102. Meigs J, Mohr B, Barry M, Collins M, McKinlay J. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol [Internet].* 2001;54(9):935–44. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435601003511>
103. National Cancer Institute. Significado de los cambios en la próstata: Guía de salud para los hombres [Internet]. Tipos de cancer. 2017 [cited 2018 Jun 16]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata/significado-cambios-en-la-prostata#1>
104. National Cancer Institute. Prostate-Specific Antigen (PSA) Test [Internet]. Prostate Cancer. 2017 [cited 2018 Dec 29]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet>
105. Diamandis EP, Eklund E, Muytjens C, Fiala C, Wheeler S, Nikolenko G, et al. Effect of age on serum prostate-specific antigen in women. *Clin Chem Lab Med [Internet].* 2017;55(12):e271–e272. Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2017.55.issue-12/cclm-2017-0150/cclm-2017-0150.xml>
106. Jahir ET, Devi R, Borthakur BB. Study of serum total psa and free psa as an oncological marker in breast tumour. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(3):BC13–6.
107. Eklund E, Diamandis EP, Muytjens C, Wheeler S, Mathew A, Stengelin M, et al. Serum complexed and free prostate specific antigen levels are lower in female elite athletes in comparison to control women. *F1000Research*

- [Internet]. 2017;6(0):1131. Available from:
<https://f1000research.com/articles/6-1131/v1>
108. Schuur ER, Henderson GA, Kmetec LA, Miller JD, Lamparski HG, Henderson DR. Prostate-specific antigen expression is regulated by an upstream enhancer. *J Biol Chem*. 1996;271(12):7043–51.
 109. Uribe Arcila JF. Cáncer de Próstata. ¿Qué es el antígeno prostático específico? (La biología del PSA). *Rev Urol Colomb* [Internet]. 2007;XVI(3):37–46. Available from:
<https://www.redalyc.org/pdf/1491/149120470006.pdf>
 110. García Barreras S. Polimorfismos en el gen de la calicreína humana 2 (KLK2) y el desarrollo de cáncer de próstata. Relación con la proteína glandular humana 2(HK2) y las formas libre, total y ligada del PSA [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2017. Available from:
<https://eprints.ucm.es/44967/1/T39319.pdf>
 111. Albertsen PC. Efficacy vs effectiveness in prostate-specific antigen screening. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2010;102(5):288–9. Available from:
<https://academic.oup.com/jnci/article/102/5/288/889771/Efficacy-vs-Effectiveness-in-Prostate-Specific>
 112. Garmendia ML, Ruiz P, Uauy R. Obesity and cancer in Chile: estimation of population attributable fractions. *Rev médica Chile* [Internet]. 2013;141(8):987–94. Available from:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013000800004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 113. Murphy A, Nyame Y, Batai K, R K, Khan A, Gogana P, et al. Does prostate volume correlate with vitamin D deficiency among men undergoing prostate biopsy? *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2016; Available from:
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/pcan.2016.41>
 114. Liu M, Wang J-Y, Zhu L, Wan G. Body mass index and serum lipid profile influence serum prostate-specific antigen in Chinese men younger than 50

- years of age. *Asian J Androl.* 2011;13(4):640–3.
115. Grober ED, Lamb DJ, Khera M, Murthy L LL. Correlation between simultaneous PSA and serum testosterone concentrations among eugonadal, untreated hypogonadal and hypogonadal men receiving testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res.* 2008;20(6):561–5.
 116. Sofikerim M, Oruç O, Eskicorapci S, Guliyev F OH. Correlation of serum androgens and pituitary hormone levels with serum PSA less than 2.5 ng/ml. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2007;7:1128-1133. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2007/901471/abs/>
 117. Peskoe SB, Joshu CE, Rohrmann R, McGlynn KA, Nyante SJ, Bradwin G, et al. Circulating total testosterone and PSA concentrations in a nationally representative sample of men without a diagnosis of prostate cancer. *Prostate* [Internet]. 2015;75(11):1167–76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475411/pdf/nihms-672129.pdf>
 118. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman AA EI. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012;366(11):981–990.
 119. Alsharif MM, Kahie A, Conradie M, Goad EA FT. Association between low serum free testosterone and adverse prognostic factors in men diagnosed with prostate cancer in KwaZulu-Natal. *S Afr J Surg.* 2012;50(2):40–2.
 120. Amaral C, Varela C, Correia-da-Silva G, Tavares da Silva E, Carvalho R, Costa S, et al. New steroidal 17 β -carboxy derivatives present anti-5 α -reductase activity and anti-proliferative effects in a human androgen-responsive prostate cancer cell line. *Biochimie* [Internet]. 2013;95(11):2097–106. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908413002460>

121. Asiedu B, Anang Y, Nyarko A, Doku DA, Amoah BY, Santa S, Ngala RA AG. The role of sex steroid hormones in benign prostatic hyperplasia. *The Aging Male* [Internet]. 2017;20:17–22. Available from:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13685538.2016.1272101>
122. Gu FL, Xia TL KX. Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. *Urology*. 1994;44(5):688–91.
123. Littlejohns T, Travis R, Key T, Littlejohns TJ, Travis RC, Key TJ AN. Lifestyle factors and prostate-specific antigen (PSA) testing in UK Biobank: Implications for epidemiological research. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016;45:40-46. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782116301746>
124. Llukani E, Katz BF, Agalliu I, Lightfoot A, Yu SS, Kathrins M, et al. Low levels of serum testosterone in middle-aged men impact pathological features of prostate cancer. *Prostate Int* [Internet]. 2017;5(1):17--23. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28352619>
125. Carroll P, Albertsen PC, Greene K, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, et al. PSA Testing for the Pretreatment Staging and Posttreatment Management of Prostate Cancer : 2013 Revision of 2009 best practice statement [Internet]. American Urological Association. Education & Research, Inc. Maryland. USA; 2013. Available from: [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-specific-antigen-\(psa\)-best-practice-statement](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-specific-antigen-(psa)-best-practice-statement)
126. Black J. Normal PSA Levels by Age: A Valid Way to Assess Prostate Cancer Risk? [Internet]. University Health News. Prostate. p. 1. Available from:
<https://universityhealthnews.com/daily/prostate/normal-psa-levels-by-age/>
127. Casey RG, Hegarty PK, Conroy R, Rea D, Butler MR, Grainger R, et al. The Distribution of PSA Age-Specific Profiles in Healthy Irish Men between 20 and 70. *ISRN Oncol* [Internet]. 2012;2012:1–4. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412100/>
128. Weight CJ, Kim SP, Jacobson DJ, McGree ME, Karnes RJ, Sauver JS. Men

(Aged 40–49 Years) With a Single Baseline Prostate-specific Antigen Below 1.0 ng/mL Have a Very Low Long-term Risk of Prostate Cancer: Results From a Prospectively Screened Population Cohort. *Urology* [Internet]. 2013;82(6):2211–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029421/>

129. Heidegger I, Fritz J, Klocker H, Pichler R, Bektic J, Horninger W. Age-adjusted PSA levels in prostate cancer prediction: Updated results of the tyrol prostate cancer early detection program. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):1–12. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0134134&type=printable>
130. Alcantara-Zapata DE, Gonzales GFGF, Pino P. Prostatic-Specific Antigen Levels in Men from Two Andean Cities of Peru. *HIGH Alt Med Biol*. 2018;19(2):213-214.
131. Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: Healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007;115(9):1132–46.
132. West JB. The physiologic basis of high-altitude diseases. *AnnInternMed*. 2004;141(10):789–800.
133. Moore L, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthr* [Internet]. 1998;Suppl 27:25-64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881522>
134. Peacock AJ. Oxygen at high altitude [Internet]. 1998. Available from: <papers2://publication/uuid/A98170EE-7482-4E32-A8B5-EF716E4E12DE>
135. Bendz B. Hypobaric hypoxia. Vol. 357, *Lancet*. 2001.
136. Richalet J-P, Donoso MV, Jiménez D, Antezana A-M, Hudson C, Cortès G, et al. Chilean Miners Commuting from Sea Level to 4500 m: A Prospective Study. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2002;3(2):159–66. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/15270290260131894>

137. Farias JG, Jimenez D, Osorio J, Zepeda AB, Figueroa CA, Pulgar VM. Acclimatization to chronic intermittent hypoxia in mine workers: a challenge to mountain medicine in Chile. *Biol Res* [Internet]. 2013 [cited 2018 Feb 5];46(1):59–67. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-97602013000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
138. Murray A, Montgomery H, Feelisch M, Grocott M, Martin D. Metabolic adjustment to high-altitude hypoxia: from genetic signals to physiological implications. *Biochem Soc Trans*. 2018;46(3):599-607.
139. Lippl FJ, Neubauer S, Schipfer S, Lichter N, Tufman A, Otto B, et al. Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. *Obesity* [Internet]. 2010;18(4):675–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2009.509>
140. Vij AG, Kishore K, Dey J. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on induced muscle injury repair in laboratory rats. *Indian J Med Res*. 2012;(135):211–6.
141. Collins JA, Rudenski A, Gibson J, Howard L, O’Driscoll R. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: The haemoglobin–oxygen dissociation curve. *Breathe* [Internet]. 2015;11(3):194–201. Available from: <https://breathe.ersjournals.com/content/breathe/11/3/194.full.pdf>
142. Roach RC, Hackett PH, Oelz O, Ba P, Luks AM, Macinnis MJ, et al. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. Vol. 19, *High Altitude Medicine & Biology*. 2018.
143. Hartman-Ksycinska A, Kluz-Zawadzka J, Lewandowski B. High altitude illness. *Przegł Epidemiol*. 2016;70(3):490–9.
144. Asociación Chilena de Seguridad. Hipobaría intermitente crónica por gran altitud (HIC). Disminución de la presión barométrica con respecto al nivel del mar [Internet]. Santiago, Chile; 2013. Available from: [https://www.achs.cl/portal/centro-de-noticias/Documents/Ficha técnica HIC.pdf](https://www.achs.cl/portal/centro-de-noticias/Documents/Ficha_técnica_HIC.pdf)

145. Canouï-Poitrine F, Veerabudun K, Larmignat P, Letournel M, Bastuji-Garin S, Richalet JP. Risk prediction score for severe high altitude illness: A cohort study. *PLoS One*. 2014;9(7).
146. Altamura S, Bärtsh P, Dehnert C, Maggiorini M, Weiss G, Theurl I, et al. Increased hepcidin levels in high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* [Internet]. 2015;118(3):292–8. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00940.2014>
147. Gonzales GF. Importancia de la Testosterona en la adaptación a la altura. *Int J Med Surg Sci*. 2015;2(4):689–97.
148. Villafuerte FC. New genetic and physiological factors for excessive erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness. *J Appl Physiol* [Internet]. 2015;119(12):1481–6. Available from: <http://jap.physiology.org/lookup/doi/10.1152/jappphysiol.00271.2015>
149. Hurtado A. La Influencia De La Altura Sobre El Hombre'. *Bull Pan American Heal Or-ganizafion*. 1972;VI(3):37–42.
150. Kuhrt D, Wojchowski DM. Emerging EPO and EPO receptor regulators and signal transducers. *Blood* [Internet]. 2015;125(23):3536–41. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/125/23/3536.full.pdf>
151. Jelkmann W. Erythropoietin. *Front Horm Res*. 2016;47:115-27.
152. Aghazadeh M, Pastuszak AW, Johnson WG, McIntyre MG, Hsieh TM, Lipshultz LI. Elevated Dihydrotestosterone is Associated with Testosterone-Induced Erythrocytosis. *J Urol* [Internet]. 2015;194(1):160–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475414/pdf/nihms673554.pdf>
153. Bachman E, Trivison TG, Basaria S, Davda MN, Guo W, Li M, et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: Evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2014;69(6):725–35. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022090/pdf/glt154.pdf>

154. Gonzales GF, Chaupis D. Higher androgen bioactivity is associated with excessive erythrocytosis and chronic mountain sickness in Andean Highlanders: A review. *Andrologia*. 2015;47(7):729–43.
155. Gonzales GF. Hemoglobin and testosterone: importance on high altitude acclimatization and adaptation. *Rev Peru Med Exp [Internet]*. 2011;28(1):92–100. Available from:
http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342011000100015&lng=en&nrm=iso&tlng=en
156. McPherson SJ, Hussain S, Balanathan P, Hedwards SL, Niranjani B, Grant M, Chandrasiri UP, Toivanen R, Wang Y, Taylor RA, RG. Estrogen receptor-beta activated apoptosis in benign hyperplasia and cancer of the prostate is androgen independent and TNFalpha mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]*. 2010;107(7):3123–8. Available from:
<http://www.pnas.org/content/107/7/3123.long>
157. Llukani E, Katz B, Agalliu I, Lightfoot A, Yu S, Kathrins M, et al. Low levels of serum testosterone in middle-aged men impact pathological features of prostate cancer. *Prostate Int [Internet]*. 2017;5(1):17-23. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28352619%0D>
158. Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-Castañeda C. High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(6):E1319–25.
159. Whitembury J, Monge C. High altitude, haematocrit and age. *Nature*. 1972;238(5362):278-9.
160. León-Velarde F, Ramos M, Hernández J, De Idiáquez D, Muñoz L, Gaffo A, et al. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am J Physiol*. 1997;272(1 Pt 2):R90-4.
161. Schommer K, Bärtsch P. Basic medical advice for travelers to high altitudes.

Deutsches Arzteblatt international [Internet]. 2011;108(49):839–48. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22238560><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3254048><http://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=16&aid=116414&s=Advice&s=Altitudes&s=Basic&s=High&s=Medical&s=Travelers&s=for>

162. Moraga FA, Osorio J, Calderón-Jofré R, Pedreros A. Hemoconcentration During Maximum Exercise in Miners with Chronic Intermittent Exposure to Hypobaric Hypoxia (3800 m). *High Alt Med Biol* [Internet]. 2018;19(1):15–20. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2017.0011>
163. Gonzales GF, Tapia V. Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el periodo de residencia multigeneracional. *Rev Med*. 2007;15(1):80–93.
164. Bärtsch P, Saltin B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness. *Scand J Med Sci Sport* [Internet]. 2008;18(1):1–10. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/116/19/2191.long>
165. León-Velarde F, Arregui A. Desadaptación a la vida a las grandes alturas. In: Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1994. p. 145–9.
166. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2005;6(2):147–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13685538.2016.1272101>
167. Lüneburg N, Siques P, Brito J, De La Cruz JJ, León-Velarde F, Hannemann J, et al. Long-Term Intermittent Exposure to High Altitude Elevates Asymmetric Dimethylarginine in First Exposed Young Adults. *High Alt Med Biol*. 2017;18(3):226–33.
168. Monge C, León-Velarde F. Similarity of PO₂ and PCO₂ values in the air cell of eggs of birds and in the alveolar gas of humans at sea level and at high

- altitude. *J Comp Physiol B*. 1994;164(2):156-8.
169. Siqués Lee P. Evolución y Comportamiento de la Respuesta Cardiovascular y Hematológica en Hipoxia Hipobárica Intermitente Crónica e Hipoxia Crónica , en Gran Altura. Universidad Autónoma de Madrid; 2007.
170. Patrician A, Engan H, Lundsten D, Grote L, Vigetun-Haughey H, Schagatay E. The Effect of Dietary Nitrate on Nocturnal Sleep-Disordered Breathing and Arterial Oxygen Desaturation at High Altitude. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2017;19(1):ham.2017.0039. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2017.0039>
171. Wright AD. Medicine at high altitude. *Clin Med* [Internet]. 2006 [cited 2018 Feb 12];6:604–8. Available from: <http://www.clinmed.rcpjournal.org/content/6/6/604.long>
172. Khodae M, Grothe HL, Seyfert JH, VanBaak K. Athletes at High Altitude. *Sports Health*. 2016;8(2).
173. Forster PJG. Health and work at high altitude: a study of the Mauna-Kea observatories. *Astron Soc Pacific* [Internet]. 1984;41:478–87. Available from: <http://www.archbronconeumol.org/es/cambios-espirometricos-saturacion-arterial-oxigeno/articulo/13079838/>
174. Hackett P, Rach R. High Altitude Illness. *New Engl J Med*. 2001;345(2):107–15.
175. Zepeda AB, Pessoa A, Castillo RL, Figueroa CA, Pulgar VM, Farías JG. Cellular and molecular mechanisms in the hypoxic tissue : role of HIF-1 and ROS. *Cell Biochem Funct Cell*. 2013;31(April):451–9.
176. Zubieta-Calleja GR, Paulev PE, Zubieta-Calleja L, Zubieta-Castillo G. Altitude adaptation through hematocrit changes. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58(SUPPL. 5):811–8.
177. León-velarde F, Villafuerte FC, Richalet J. Chronic Mountain Sickness and the Heart. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2010;52(6):540–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2010.02.012>

178. Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-Castañeda C. High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(6):E1319–25.
179. Villafuerte FC, Macarlupú JL, Anza-Ramírez C, Corrales-Melgar D, Vizcardo-Galindo G, Corante N, et al. Decreased plasma soluble erythropoietin receptor in high-altitude excessive erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness. *J Appl Physiol* [Internet]. 2014;117(11):1356–62. Available from: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/jappphysiol.00619.2014>
180. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation: Proof of concept based on two illustrative cytokines. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(3):1–19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6387387/>
181. Mayo Clinic. Apnea obstructiva del sueño - Síntomas y causas [Internet]. Síntomas y Causas. 2017. p. 1–4. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/obstructive-sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20352090>
182. Medline Plus enciclopedia médica. Apnea central del sueño [Internet]. Maryland. USA: Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos; 2019. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003997.htm>
183. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: Is it a unique clinical syndrome? *Sleep*. 2006;29(9):1203–9.
184. Quintero M, Olea E, Conde S V., Obeso A, Gallego-Martin T, Gonzalez C, et al. Age protects from harmful effects produced by chronic intermittent hypoxia. *J Physiol* [Internet]. 2016;594(6):1773–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4799969/pdf/TJP-594-1773.pdf>

185. Patz D, Spoon M, Corbin R, Patz M, Swihart B, Dover L, et al. La apnea obstructiva del sueño debe evaluarse en la altitud en que viven los pacientes. In: Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), editor. Claves de la Otorrinolaringología [Internet]. 2010. p. 435–9. Available from: <http://www.siic.info>
186. Bloch K, Latshang T, Ulrich S. Patients with Obstructive Sleep Apnea at Altitude. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2015;16(2):110-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973669>
187. Buysse D, Reynolds CI, Monk T, Berman S, Kupfer D. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193–213.
188. Piperno A, Galimberti S, Mariani R, Pelucchi S, Ravasi G, Lombardi C, et al. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo: Data from the HIGHCARE project. *Blood*. 2011;117(10):2953–9.
189. Pandey P, Ali Z, Ghulam M, Pasha MQ. Elevated blood plasma levels of epinephrine , norepinephrine , tyrosine hydroxylase , TGF β 1 , and TNF α associated with high-altitude pulmonary edema in an Indian population. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2016;12:1207–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4982497/pdf/tcrm-12-1207.pdf>
190. Henry Olivi R. Apnea del sueño: cuadro clínico y estudio diagnóstico. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2015;24(3):359–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70173-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70173-1)
191. Siebenmann C, Robach P, Lundby C. Regulation of blood volume in lowlanders exposed to high altitude. *J Appl Physiol* [Internet]. 2017;123(4):957–66. Available from: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/jappphysiol.00118.2017>
192. Benavides Trujillo MC, Pinzón Tovar A. Oxido nítrico: implicaciones

- fisiopatológicas. *Rev Colomb Anesthesiol* [Internet]. 2012;36(1):45–52. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rca/v36n1/v36n1a07.pdf>
193. Alkorta-Aranburu G, Beall CM, Witonsky DB, Gebremedhin A, Pritchard JK, Di Rienzo A. The Genetic Architecture of Adaptations to High Altitude in Ethiopia. *PLoS Genet* [Internet]. 2012;8(12):1–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3516565/pdf/pgen.1003110.pdf>
194. Levett DZ, Fernandez BO, Riley HL, Martin DS, Mitchell K, Leckstrom CA, et al. The role of nitrogen oxides in human adaptation to hypoxia. *Sci Rep* [Internet]. 2011;1(109):1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219423/pdf/srep00109.pdf>
195. Zheng W-S, He Y-X, Cui C-Y, Ouzhuluobu, Dejiquzong, Peng Y, et al. EP300 contributes to high-altitude adaptation in Tibetans by regulating nitric oxide production. *Zool Res Res* [Internet]. 2017;38(3):163–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460085/pdf/ZoolRes-38-3-163.pdf>
196. Grau PW. El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno. Rol del hierro intracelular. *Acta Médica Peru* [Internet]. 2014;28(3):163–8. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=96622485008>
197. Koyasu S, Kobayashi M, Goto Y, Hiraoka M, Harada H. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity : Two decades of knowledge. *Cancer Sci* [Internet]. 2018;109(3):560–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834787/pdf/CAS-109-560.pdf>
198. Semenza GL. Oxygen Sensing, Homeostasis, and Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365(6):537–47. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1011165>
199. Haddad JJ, Harb HL. Cytokines and the regulation of hypoxia-inducible factor (HIF) -1 a. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2005;5(3):461–83.

Available from: https://ac.els-cdn.com/S1567576904003807/1-s2.0-S1567576904003807-main.pdf?_tid=f463b691-5e3a-4d42-9196-d1086b9a7924&acdnat=1541103051_b3b61f6afe638476aeaa688921cbcc18

200. Prabhakar N, Semenza G. Adaptive and Maladaptive Cardiorespiratory Responses To Continuous and Intermittent Hypoxia Mediated By Hypoxia-Inducible Factors 1 and 2. *Physiol Rev* [Internet]. 2012;92(3):967–1003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893888/pdf/nihms-523779.pdf>
201. Tong D, Liu Q, Liu G, Yuan W, Wang L, Guo Y, et al. The HIF / PHF8 / AR axis promotes prostate cancer progression. *Oncogenesis* [Internet]. 2016;5(12):e283. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5177772/pdf/oncsis201674a.pdf>
202. Koh MY, Spivak-kroizman TR, Powis G. HIF-1 regulation: not so easy come, easy go. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 2008;33(11):526–34. Available from: https://ac.els-cdn.com/S0968000408001874/1-s2.0-S0968000408001874-main.pdf?_tid=a9dd7542-494d-41f7-ab61-9ceb3266bd77&acdnat=1541529586_efb0f01d97558b68c62a21a9a012914b
203. Cheng J, Wang D, Wang Z, Yeh ETH. SENP1 Enhances Androgen Receptor-Dependent Transcription through Desumoylation of Histone Deacetylase 1. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2004;24(13):6021–8. Available from: <https://mcb.asm.org/content/mcb/24/13/6021.full.pdf>
204. Bawa-Khalfe T, Yang F-M, Ritho J, Lin H-K, Cheng J, Yeh ETH. SENP1 regulates PTEN stability to dictate prostate cancer development. *Oncotarget* [Internet]. 2015;8(11):1–14. Available from: <http://www.oncotarget.com/abstract/13283>
205. Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell* [Internet]. 2012;148(3):399–408. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437543/pdf/nihms-350382.pdf>

206. Hashimoto T, Shibasaki F. Hypoxia-Inducible Factor as an Angiogenic Master Switch. *Front Pediatr*. 2015;3(November):1–15.
207. Lee GY, Shin SH, Shin HW, Chun YS, Park JW. NDRG3 lowers the metastatic potential in prostate cancer as a feedback controller of hypoxia-inducible factors. *Exp Mol Med [Internet]*. 2018;50(5):2–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s12276-018-0089-y>
208. Bigham A, Bauchet M, Pinto D, Mao X, Akey JM, Mei R, et al. Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data. *PLoS Genet [Internet]*. 2010;6(9):e1001116. Available from: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article/file?id=10.1371/journal.pgen.1001116&type=printable>
209. Lanikova L, Reading NS, Hu H, Tashi T, Burjanivova T, Shestakova A, et al. Evolutionary selected Tibetan variants of HIF pathway and risk of lung cancer. *Oncotarget [Internet]*. 2017;8(7):11739–47. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
210. Petousi N, Robbins PA. Human adaptation to the hypoxia of high altitude: the Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era. *J Appl Physiol [Internet]*. 2014;116(7):875–84. Available from: <http://jap.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jappphysiol.00605.2013>
211. Hsieh MM, Callacondo D, Rojas-Camayo J, Quesada-Olarte J, Wang X, Uchida N, et al. SENP1, but not fetal hemoglobin, differentiates Andean highlanders with chronic mountain sickness from healthy individuals among Andean highlanders. *Exp Hematol [Internet]*. 2016;44(6):483-490.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2016.02.010>
212. Bigham AW, Wilson MJ, Julian CG, Kiyamu M, Vargas E, Leon-Velarde F, et al. Andean and Tibetan patterns of adaptation to high altitude. *Am J Hum*

Biol [Internet]. 2013;25(2):190–7. Available from:
<https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/96682/ajhb22358.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

213. Wong MCS, Goggins WB, Wang HHX, Fung FDH, Leung C, Wong SYS, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(5):862–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.043>
214. MacKintosh FR, Sprenkle PC, Walter LC, Rawson L, Karnes RJ, Morrell CH, et al. Age and Prostate-Specific Antigen Level Prior to Diagnosis Predict Risk of Death from Prostate Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2016;6(June):1–7. Available from:
<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2016.00157/abstract>
215. Novoa-B C, Aliaga-DLF A, Sebastián B-O, Reyes-O D. Realidad actual del screening para cáncer de próstata . ¿ Se llevan a cabo las recomendaciones ? *Rev Chil Urol*. 2013;78:27–31.
216. Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile. Estudio de los efectos de la exposición intermitente a gran altitud sobre la salud de trabajadores de faenas mineras. Serie Documentos de Trabajo. Santiago, Chile.; 2018.
217. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Rubio J, Gonzales-Castañeda C. High serum zinc and serum testosterone levels were associated with excessive erythrocytosis in men at high altitudes. *Endocrine*. 2011;40(3):472–80.
218. Ainahi A, Barakat A, Wakrim L, Mohammadi H, EIMdaghri N ES. Prostate-Specific Antigen levels in Moroccan diabetic males: A cross-sectional study. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2017;14(3). Available from:
<http://www.eurekaselect.com/149338/article>
219. VITROS Immunodiagnostic Products. PSA Reagent Pack. 2019 p. 1–13.
220. VITROS Immunodiagnostic Products. Free PSA Reagent Pack. 2019 p. 1–14.
221. VITROS Immunodiagnostic Products. Testosterone Reagent Pack. 2019 p.

1–14.

222. Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile. Estudio de los efectos de la exposición intermitente a gran altitud sobre la salud de trabajadores de faenas mineras. [Internet]. Serie Documentos de Trabajo. Santiago, Chile.; 2018. Available from: https://www.suseso.cl/606/articles-497626_archivo_01.pdf
223. ACHS. Guía Técnica sobre la exposición ocupacional a hipobaría intermitente crónica por gran altitud. In. Available from: <https://www.achs.cl/portal/Empresas/DocumentosMinsal/12-Hipobaría/1-Presentación/Presentación Protocolo H.I.C.pdf>
224. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: A matter of dose. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2014;307(10):R1181–97. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpregu.00208.2014>
225. Törpel A, Peter B, Hamacher D, Schega L. Dose–response relationship of intermittent normobaric hypoxia to stimulate erythropoietin in the context of health promotion in young and old people. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2019;119(5):1065–74. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00421-019-04096-8.pdf>
226. Gonzales GF. Serum testosterone levels and excessive erythrocytosis during the process of adaptation to high altitudes. *Asian J Androl* [Internet]. 2013;15(3):368–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/aja.2012.170>
227. Alcantara-Zapata DE, Gonzales GF, Pino P. Prostatic-Specific Antigen Levels in Men from Two Andean Cities of Peru. *High Alt Med Biol*. 2018;19(2).
228. Revista Minera Crisol. Mantoverde y Mantos Blancos aún están en proceso de venta. [Internet]. 2015. Available from: <http://revistamineracrisol.cl/2015/06/mantoverde-y-mantos-blancos-aun-estan-en-proceso-de-venta/>

229. Mantos Copper [Internet]. Available from:
<https://www.mantoscopper.org/mantoverde>
230. Consejo Minero. Consejo Minero | Antofagasta Minerals [Internet]. 2015.
Available from: <http://www.consejominero.cl/antofagasta-minerals/>
231. Minera centinela. 2016.
232. Minero ED, Escondida F, Propietarias F, Limited BHP, Presidente EP,
Vicepresidente CM, et al. Minera Escondida Ltda. 1999. p. 376–7.
233. Lynch M, Visit I. Minera escondida. 2002.
234. Cómo se gestó mina “La Escondida” - Minería Chilena.
235. BHP _ Minerals Americas.
236. Minera Escondida-productos.
237. CODELCO. División Andina. División Andina - CODELCO - Corporación
Nacional del Cobre [Internet]. 2018. Available from:
<https://www.codelco.com/andina>
238. Collahuasi - Mucho más que Cobre | Medio Ambiente.
239. Collahuasi - Producción y Ventas.
240. Compañía Minera Doña Ines de Collahuasi. Reporte de desarrollo
sustentable. Sanitago, Chile.; 2016.
241. Quebrada Blanca_ los primeros pasos para la construcción de su fase 2 _
Revista Nueva Minería & Energía.
242. Andréu Abela J. El Análisis Multinivel: una revisión actualizada en el ámbito
sociológico. Metodol Encuestas. 2011;13:161–76.
243. Posada SL, Noguera RR. Comparación de modelos matemáticos: una
aplicación en la evaluación de alimentos para animales. Rev Colomb
Ciencias Pecu [Internet]. 2016;20(2):141–8. Available from:
<https://www.redalyc.org/pdf/2950/295023034006.pdf>
244. Gasco M, Rubio J, Chung A, Villegas L, Gonzales G. Effect of high altitude

- exposure on spermatogenesis and epididymal sperm count in male rats. *Andrologia*. 2003;35:368–74.
245. Verratti V, Di Giulio C, Di Francesco S, Berardinelli F, Pellicciotta M, Gidaro S, et al. Chronic hypoxia, physical exercise and PSA: correlation during high-altitude trekking (2004 K2 expedition). *Urol Int* [Internet]. 2007;78(4):305--307. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/100832>
246. Verratti V, Tartaro A, Falone S, Pellegrini M, Pelliccione F, Di Giulio C. Long Trekking Experience at High Altitude Causes Testicular Volumetric Reduction in Humans: Evidence Based on Magnetic Resonance Imaging. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2017;18(2):191-192. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418708>
247. Lan T, Wang Y, Chen Y. Investigation of sexual dysfunction among chronic prostatitis patients in high altitude area. *Zhonghua Nan Ke Xue* [Internet]. 2009;15(10):886-90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20112735>
248. He J, Cui J, Wang R, Gao L, Gao X, Yang L, et al. Exposure to Hypoxia at High Altitude (5380 m) for 1 Year Induces Reversible Effects on Semen Quality and Serum Reproductive Hormone Levels in Young Male Adults. *High Alt Med Biol*. 2015;Sep;16(3):216–22.
249. Snyder B, Shell B, Cunningham JT, Cunningham RL. Chronic intermittent hypoxia induces oxidative stress and inflammation in brain regions associated with early-stage neurodegeneration. *Physiol Rep*. 2017;5(9):1–13.
250. Hintze KJ, McClung JP. Heparin: A critical regulator of iron metabolism during hypoxia. *Adv Hematol*. 2011;2011.
251. Zhang K, Wang Z, Wang H, Fu Q, Zhang H, Cao Q. Hypoxia-induced apoptosis and mechanism of epididymal dysfunction in rats with left-side varicocele. *Andrologia*. 2016;48(3):318–24.
252. Liao W, Cai M, Chen J, Huang J, Liu F, Jiang C, et al. Hypobaric hypoxia

- causes deleterious effects on spermatogenesis in rats. *Reproduction* [Internet]. 2010;139:1031–8. Available from: www.reproduction-online.org
253. Verratti V, Falone S, Fanò G, Paoli A, Reggiani C, Tenaglia R, et al. Effects of hypoxia on nocturnal erection quality: a case report from the Manaslu expedition. *J Sex Med*. 2011;8 (8):2386–90.
254. Russo M, Ravenna L, Pellegrini L, Petrangeli E, Salvatori L, Magrone T, et al. Hypoxia and Inflammation in Prostate Cancer Progression. Cross-talk with Androgen and Estrogen Receptors and Cancer Stem Cells. *Endocrine, metabolic immune Disord drug targets* [Internet]. 2016;16(4):235–48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908264>
255. Fraga A, Ribeiro R, Príncipe P, Lopes C, Medeiros R. Hypoxia and Prostate Cancer Aggressiveness: A Tale With Many Endings. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2019 Jun 20];13(4):295–301. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1558767315000713>
256. Pelliccione F, Verratti V, D'Angeli A, Micillo A, Doria C, Pezzella A, et al. Physical exercise at high altitude is associated with a testicular dysfunction leading to reduced sperm concentration but healthy sperm quality. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;96(1):28–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.111>
257. Verratti V, Di Giulio C, D'Angeli A, Tafuri A, Francavilla S, Pelliccione F. Sperm forward motility is negatively affected by short-term exposure to altitude hypoxia. *Andrologia* [Internet]. 2016;48(7):800–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/and.12515>
258. Luo Y, Liao W, Chen Y, Cui J, Liu F, Jiang C, et al. Altitude can alter the mtDNA copy number and nDNA integrity in sperm. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(10):951–6.
259. Paick S, Choi WS. Varicocele and Testicular Pain : A Review. *World J Men's Heal*. 2018;1–8.
260. Pastuszak AW, Gomez LP, Scovell JM, Khera M, Lamb DJ, Lipshultz LI.

Comparison of the Effects of Testosterone Gels, Injections, and Pellets on Serum Hormones, Erythrocytosis, Lipids, and Prostate-Specific Antigen. *Sex Med.* 2015;3(3):165–73.

261. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuaysheh S, Green K, et al. Effect of testosterone on hepcidin, ferroportin, ferritin and iron binding capacity in patients with hypogonadotropic hypogonadism and type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(5):772–80.
262. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Rubio J, Gonzales-Castañeda C. High serum zinc and serum testosterone levels were associated with excessive erythrocytosis in men at high altitudes. *Endocrine*. 2011;40(3):472–80.
263. Gonzales G, Lozano-Hernández R, Gasco M, Gonzales-Castañeda C, Tapia V. Resistance of sperm motility to serum testosterone in men with excessive erythrocytosis at high altitude. *Horm Metab Res*. 2012;44(13):987–92.
264. Reyes JG, Farias JG, Madrid E, Parraga M, Zepeda AB, Moreno RD. The Hypoxic Testicle : Physiology and Pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:2–15.
265. Soukhova-O'Hare GK, Shah ZA, Lei Z, Nozdrachev AD, Rao CV, Gozal D. Erectile dysfunction in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(6):644–50.
266. Verratti V, Di Giulio C, Berardinelli F, Pellicciotta M, Di Francesco S, Iantorno R, et al. The role of hypoxia in erectile dysfunction mechanisms. *Int J Impot Res*. 2007;19(5):496–500.
267. Farias JG, Puebla M, Acevedo A, Jose P, Gutierrez E, Zepeda A, et al. Oxidative Stress in Rat Testis and Epididymis Under Intermittent Hypobaric Hypoxia: Protective Role of Ascorbate Supplementation. *J Androl*. 2010;31(3):314–21.
268. Roig EM, Yaromina A, Houben R, Groot AJ, Dubois L, Vooijs M. Prognostic role of hypoxia-inducible factor-2 α tumor cell expression in cancer patients: A meta-analysis. *Front Oncol*. 2018;8(JUN):1–11.

269. Gassmann M, Muckenthaler MU. Adaptation of iron requirement to hypoxic conditions at high altitude. *J Appl Physiol* [Internet]. 2015;119(12):1432–40. Available from:
<https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/jappphysiol.00248.2015>
270. Moore LG. Human Genetic Adaptation to High Altitudes: Current Status and Future Prospects. *Quat Int J Int union Quat Res* [Internet]. 2017;461:4-13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5784843/>
271. Deep G, Panigrahi GK. Hypoxia-Induced Signaling Promotes Prostate Cancer Progression: Exosomes Role as Messenger of Hypoxic Response in Tumor Microenvironment. *Crit Rev Oncog* [Internet]. 2015;20(5–6):419–34. Available from:
<http://www.dl.begellhouse.com/journals/439f422d0783386a,76e427c679d59029,1078ddf1229b1c83.html>
272. Song D, Li LS, Arsenault PR, Tan Q, Bigam AW, Heaton-Johnson KJ, et al. Defective Tibetan PHD2 binding to p23 links high altitude Adaption to altered oxygen sensing. *J Biol Chem*. 2014;289(21):14656–65.
273. Gonzales GF, Chaupis D. Higher androgen bioactivity is associated with excessive erythrocytosis and chronic mountain sickness in Andean Highlanders: A review. *Andrologia*. 2015;47(7):729–43.
274. Burdelski C, Menan D, Tsourlakis MC, Kluth M, Hube-magg C, Melling N, et al. The prognostic value of SUMO1 / Sentrin specific peptidase 1 (SENP1) in prostate cancer is limited to ERG-fusion positive tumors lacking PTEN deletion. *BMC Cancer* [Internet]. 2015;15(538):1–13. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1555-8>
275. Sami Cakir S, Can Polat E, Ozcan L, Besiroglu H. The effect of prostatic inflammation on clinical outcomes in patients with benign prostate hyperplasia. *Prostate Int J*. 2018;6(November):71–4.
276. Nguyen DP, Li J, Tewari AK. Inflammation and prostate cancer: The role of interleukin 6 (IL-6). *BJU Int*. 2014;113(6):986–92.

277. Zhao B, Li R, Cheng G, Li Z, Zhang Z, Li J, et al. Role of hepcidin and iron metabolism in the prostate cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 2018;15:9953–8. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958801/pdf/ol-15-06-9953.pdf>
278. Talbot NP, Lakhal S, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, et al. Regulation of hepcidin expression at high altitude. *Blood*. 2012;119(3):857–60.
279. Śliwicka E, Cisoń T, Kasprzak Z, Nowak A, Pilaczyńska-Szcześniak Ł. Serum irisin and myostatin levels after 2 weeks of high-altitude climbing. *PLoS One*. 2017;12(7):1–11.
280. Pejčić T, Tosti T, Tešić Ž, Milković B, Dragičević D, Kozomara M, et al. Testosterone and dihydrotestosterone levels in the transition zone correlate with prostate volume. *Prostate*. 2017;77(10):1082-1092.
281. Ge R-L, Wood H, Yang H-H, Liu Y-N, Wang X-J, Babb T. The body weight loss during acute exposure to high-altitude hypoxia in sea level residents. *Sheng Li Xue Bao* [Internet]. 2010;62(6):541–6. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=21170501>
282. Esenamanova MK, Kochkorova FA, Tsvinskaya TA, Vinnikov D, Aikimbaev K. Chronic Intermittent High Altitude Exposure, Occupation, and Body Mass Index in Workers of Mining Industry. *High Alt Med Biol*. 2014;15(3):412–7.
283. Mohanna S, Baracco R, Seclén S. Lipid profile, waist circumference, and body mass index in a high altitude population. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2006;7(3):245–55. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978137>
284. Zhong H, Agani F, Baccala AA, Laughner E, Rioseco-Camacho N, Isaacs WB, et al. Increased expression of hypoxia inducible factor-1alpha in rat and human prostate cancer. *Cancer Res* [Internet]. 1998;58(23):5280–4.

Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&opt=Citation&list_uids=9850048

285. Wang C, Jiang H, Duan J, Chen J, Wang Q, Liu X, et al. Exploration of Acute Phase Proteins and Inflammatory Cytokines in Early Stage Diagnosis of Acute Mountain Sickness. *High Alt Med Biol.* 2018;19(2):170–7.
286. O’Leary M, Wei J, Roehrborn C, Miner M, BPH Registry and Patient Survey Steering Committee. Correlation of the International Prostate Symptom Score bother question with the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index in a clinical practice setting. *BJU Int.* 2008;101(12):1531–5.
287. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower Urinary Tract Symptoms and Male Sexual Dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol [Internet].* 2003;44(6):637–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644114>
288. Witthaus MW, Nipa F, Yang JH, Li Y, Lerner LB, Azadzo KM. Bladder oxidative stress in sleep apnea contributes to detrusor instability and nocturia. *J Urol [Internet].* 2015;193(5):1692–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.11.055>
289. Beall CM. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol [Internet].* 2006;46(1):18–24. Available from: https://watermark.silverchair.com/icj004.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAkowggJGBgkqhkiG9w0BBwaggI3MIICMwIBADCCAIwGCSqGSIB3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMDWpYchTM9bpvncW-AgEQgIIB_UU-wZrn0x3NeO0Wbr2KjYBH7bsdyjvUHP4lq4k2C77SQosx
290. Hasan D, Gamen E, Tarboush NA, Ismail Y, Pak O, Azab B. PKM2 and HIF-1 α regulation in prostate cancer cell lines. *PLoS One.* 2018;13(9):1–14.
291. Rankin EB, Nam JM, Giaccia AJ. Hypoxia: Signaling the Metastatic

Cascade. Trends in Cancer [Internet]. 2016 Jun;2(6):295–304. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808868/pdf/nihms903396.pdf>

292. Kim HJ, Park JW, Cho YS, Cho CH, Kim JS, Shin HW, et al. Pathogenic role of HIF-1 α in prostate hyperplasia in the presence of chronic inflammation. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2013;1832(1):183–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.09.002>
293. Han H, Yu Z xing, Gong L huan, Lu R gang, Li M qiu, Fan C zhi, et al. The Prevalence and Association of Varicoceles on Male Patients With Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology* [Internet]. 2016;90:97–100. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2015.12.036>
294. Ohlander SJ, Varghese B, Pastuszak AW. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev* [Internet]. 2018;6(1):77–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.04.001>
295. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res*. 2008;20:S11–8.
296. Park C, Kim Y, Shim M, Lee YJ. Hypoxia enhances ligand-occupied androgen receptor activity. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2012;418(2):319–23. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.01.019>
297. Mabeesh NJ, Willard MT, Frederickson CE, Zhong H, Simons JW. Androgens stimulate hypoxia-inducible factor 1 activation via autocrine loop of tyrosine kinase receptor/phosphatidylinositol 3'-kinase/protein kinase B in prostate cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2003;9(7):2416–25.
298. Horii K, Suzuki Y, Kondo Y, Akimoto M, Nishimura T, Yamabe Y, et al. Androgen-Dependent Gene Expression of Prostate-Specific Antigen Is Enhanced Synergistically by Hypoxia in Human Prostate Cancer Cells. *Mol*

- Cancer Res [Internet]. 2007;5(4):383–91. Available from:
<http://mcr.aacrjournals.org/content/molcanres/5/4/383.full.pdf>
299. Amaral C, Varela C, Correia-da-Silva G, Tavares da Silva E, Carvalho RA, Costa SC, Cunha SC, Fernandes JO, Teixeira N RF. New steroidal 17 β -carboxy derivatives present anti-5 α -reductase activity and anti-proliferative effects in a human androgen-responsive prostate cancer cell line. *Biochimie* [Internet]. 2013;95(11):2097–106. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908413002460>
300. Thiersch M, Swenson ER, Haider T, Gassmann M. Reduced cancer mortality at high altitude: The role of glucose, lipids, iron and physical activity. *Exp Cell Res* [Internet]. 2017;356(2):209–16. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.048>
301. Consejo de competencias mineras. Fuerza Laboral de la Gran Minería Chilena. 2015-2024. Diagnóstico y recomendaciones. Santiago, Chile.; 2015.
302. Herrera EA, Farías JG, González-candia A, Short SE, Carrasco-pozo C, Castillo RL. Ω 3 Supplementation and Intermittent Hypobaric Hypoxia Induce Cardioprotection Enhancing Antioxidant Mechanisms in Adult Rats. *Mar Drugs*. 2015;13:838–60.
303. Comisión Chilena de Productividad. Productividad en la Gran Minería del Cobre [Internet]. Santiago, Chile.; 2017. Available from:
<http://www.comisiondeproductividad.cl/wp-content/uploads/2017/06/Informe-Final-Productividad-en-la-Gran-Mineria-del-Cobre-2.pdf>
304. Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, Rider JR, Lockley SW, Schernhammer E, et al. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: A systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(7):1002–11.
305. Wendeu-Foyet MG, Bayon V, Cénée S, Trétarre B, Rébillard X, Cancel-Tassin G, et al. Night work and prostate cancer risk: Results from the EPICAP Study. *Occup Environ Med*. 2018;75(8):573–81.

306. Zepeda AB, Figueroa CA, Calaf GM. Male reproductive system and antioxidants in oxidative stress induced by hypobaric hypoxia. *Andrologia*. 2014;46:1–8.
307. Castillo RL, Zepeda AB, Short SE, Figueroa E, Bustos-obregon E, Farías JG. Protective effects of polyunsaturated fatty acids supplementation against testicular damage induced by intermittent hypobaric hypoxia in rats. *J Biomed Sci*. 2015;22(8):1–9.
308. Yin J, Ni B, Liao W-G, Gao Y-Q. Hypoxia-induced apoptosis of mouse spermatocytes is mediated by HIF-1 α through a death receptor pathway and a mitochondrial pathway. *J Cell Physiol*. 2018;233:1146–55.
309. Programa de Salud Ocupacional, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Informe N ° 5 “ Informe Final del Estudio ” [Internet]. Santiago de Chile; 2015. Available from: <http://info.suseso.cl/ws/publicaciones/estudios/Estudio de los efectos de la exposición intermitente a gran altitud sobre la salud de trabajadores de faenas mineras.pdf>
310. Marchetti N, Nazzari C, Frenz P, Jiménez D, Flores P, Muñoz S, et al. Estudio de los Efectos de la Exposición Intermitente a Gran Altitud en la Salud de Trabajadores de Faenas Mineras [Internet]. Santiago. Chile.; 2016. Available from: <https://www.suseso.cl/607/w3-article-19845.html>
311. Roach RC, Hackett PH, Oelz O, Bärtsch P, Luks AM, Macinnis MJ, et al. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2018;19(1):4–6. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2017.0164>
312. Wang S, Chen Y, Kao W, Lin Y, Chen J, Chiu T, et al. Epidemiology of acute mountain sickness on Jade Mountain, Taiwan: an annual prospective observational study. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2010;11(1):43–9. Available from: http://medhuman.tmu.edu.tw/files/news/245_f304b5bc.pdf
313. Torres-Roman JS, Ruiz EF, Martínez-Herrera JF, Mendes Braga SF, Taxa L,

- Saldaña-Gallo J, et al. Prostate cancer mortality rates in Peru and its geographical regions. *BJU Int* [Internet]. 2019;123(4):595–601. Available from: <https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.14578>
314. Hamidi N, Atmaca AF, Canda AE, Keske M, Ardiçoğlu A. Does extent of prostate-specific antigen fluctuation can predict gleason score upgrading in low-risk prostate cancer patients? *Turkish J Urol*. 2019;45(September):S42–8.
315. Nayak BS, Sinanan K, Sharma S, Shripat V, Sidat R, Siddiqui S, et al. Investigating the link between benign prostatic hypertrophy, BMI and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2017;13(3):2–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402117300942>
316. Silva Urra J. El trabajo en hipobaría intermitente crónica a gran altitud en Chile: Búsqueda de estrategias preventivas para la fase aguda. Universidad de Barcelona; 2015.
317. MaksaeV V. Impacto ambiental de la actividad minera [Internet]. 1989 p. 1–5. Available from: <http://www.cec.uchile.cl/~vmaksaev/IMPACTO AMBIENTAL DE LA ACTIVIDAD MINERA.pdf>
318. Ewenighi CO, Dimkpa U, Onyeanusi JC, Babtunde A, Onoh LUM, Onoh GO, et al. Prostate-specific antigen and its derivatives in young adults occupationally exposed to quarry pollutants in southeastern Nigeria. *Arch Environ Occup Heal* [Internet]. 2017;72(5):258–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/19338244.2016.1207593>
319. Chowdhury R, Shah D, Payal A. Healthy worker effect phenomenon: Revisited with emphasis on statistical methods – A review. *Indian J Occup Environ Med* [Internet]. 2017;21(1):2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763838/?report=printable>
320. Gelpi-Méndez JA, Gómez-Fernández E, Martín-Barallat J, Cortés-Arcas M V., Monsonis-Artero J V., Caluo-Mora A. Valores de referencia del antígeno

prostático específico (PSA) en 63.926 trabajadores sin síntomas prostáticos que participaron en el cribado de cáncer de próstata desarrollado por la Sociedad de Prevención de Ibermutuamur durante el año 2006. *Actas Urol Esp.* 2010;34(8):669–76.

321. Kim S-H, Jang K-H, Park W-J, Kwon D-H, Kang W-Y, Lim H-M, et al. Serum prostate-specific antigen levels and type of work in tire manufacturing workers. *Ann Occup Environ Med* [Internet]. 2014;26(1):50. Available from: <http://aoemj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40557-014-0050-z>
322. Fontana L, Eugenia M, Elizalde P, Milta D, Laur L, Daniel J, et al. La obesidad modifica el Antígeno Prostático Específico en hombres mayores de 45 años de edad. *Arch Españoles Urol* [Internet]. 2011;64(1):35–42. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/1810/181022152006.pdf>
323. Ohwaki K, Endo F, Muraishi O, Yano E. Plasma Volume Changes Affect Prostate Specific Antigen in Healthy Men. *J Urol* [Internet]. 2010;183(4):1349–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.019>
324. Ohwaki K, Endo F, Muraishi O, Hiramatsu S, Yano E. Relationship Between Prostate-specific Antigen and Hematocrit: Does Hemodilution Lead to Lower PSA Concentrations in Men With a Higher Body Mass Index? *Urology* [Internet]. 2010;75(3):648–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2009.06.099>
325. Piñera Tamés MJ. Obesidad: Caracterización clínica y comorbilidades asociadas . Efectividad de una intervención grupal vs individual . Universidad de Alcalá; 2014.
326. Chao KC, Chang CC, Chiou HY, Chang JS. Serum ferritin is inversely correlated with testosterone in boys and young male adolescents: A cross-sectional study in Taiwan. *PLoS One.* 2015;10(12):1–12.
327. Villafuerte FC, Corante N. Chronic Mountain Sickness : and Treatment. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2016;17(2):61–70. Available from:

<https://www.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/ham.2016.0031>

328. Yeap BB, Alfonso H, Chubb S a P, Handelsman DJ, Hankey GJ, Norman PE, et al. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(November 2012):4030–9.
329. Page ST, Lin DW, Mostaghel EA, Marck BT, Wright JL, Wu J, et al. Dihydrotestosterone administration does not increase intraprostatic androgen concentrations or alter prostate androgen action in healthy men: A randomized-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):430–7.
330. Plymate SR, Tenover JS, Bremner WJ. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J Androl* [Internet]. 1989;10(5). Available from: https://digital.lib.washington.edu/researchworks/bitstream/handle/1773/4329/JAndrol_1989_Circadian_Variation_Testosterone.pdf;jsessionid=C1C9ACDA546FF66823CE862A95C16CC6?sequence=2
331. Trost LW, Mulhall JP. Challenges in Testosterone Measurement, Data Interpretation, and Methodological Appraisal of Interventional Trials. *J Sex Med* [Internet]. 2017;13(7):1029–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516925/pdf/nihms877925.pdf>
332. Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB, McKinlay JB. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):907–13.
333. Hooper DR, Tenforde AS, Hackney AC. Treating exercise-associated low testosterone and its related symptoms. *Phys Sportsmed* [Internet]. 2018;46(4):427–34. Available from: <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1507234>

334. Hooper DR, Kraemer WJ, Focht BC, Volek JS, DuPont WH, Caldwell LK, et al. Endocrinological Roles for Testosterone in Resistance Exercise Responses and Adaptations. *Sport Med.* 2017;47(9):1709–20.
335. Hayes LD, Grace FM, Baker JS, Sculthorpe N. Exercise-Induced Responses in Salivary Testosterone, Cortisol, and Their Ratios in Men: A Meta-Analysis. *Sport Med.* 2015;45(5):713–26.
336. Sofikerim M, Özgür O, Eskicorapci S, Guliyev F, Özen H. Correlation of serum androgens and pituitary hormone levels with serum PSA less than 2.5 ng/ml. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2007;7:1128-1133. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2007/901471/abs/>
337. Paz-Y-Miño C, Robles P, Salazar C, Leone P, García-Cárdenas J, Naranjo M, et al. Positive association of the androgen receptor CAG repeat length polymorphism with the risk of prostate cancer. *Mol Med Rep.* 2016;14(2):1791–8.
338. Muller RL, Gerber L, Moreira DM, Andriole G, Castro-Santamaria R, Freedland SJ. Serum testosterone and dihydrotestosterone and prostate cancer risk in the placebo arm of the reduction by dutasteride of prostate cancer events trial. *Eur Urol.* 2012;62(5):757–64.
339. Wang K, Fan D-D, Jin S, Xing N-Z, Niu Y-N, Wang K, et al. Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications. *Asian J Androl* [Internet]. 2014;16(2):274. Available from: <http://www.ajandrology.com/text.asp?2014/16/2/274/123664>
340. Saito M, Tsounapi P, Oikawa R, Shimizu S, Honda M, Sejima T, et al. Prostatic ischemia induces ventral prostatic hyperplasia in the SHR; possible mechanism of development of BPH. *Sci Rep* [Internet]. 2014;4:3822. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897960/>
341. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.*

2017;71(4):618–29.

342. Lee HY, Yang EG, Park H. Hypoxia enhances the expression of prostate-specific antigen by modifying the quantity and catalytic activity of Jumonji C domain-containing histone demethylases. *Carcinogenesis*. 2013;34(12):2706–15.
343. Tong D, Liu Q, Liu G, Yuan W, Wang L, Guo Y, et al. The HIF/PHF8/AR axis promotes prostate cancer progression. *Oncogenesis* [Internet]. 2016;5(12):e283–e283. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5177772/pdf/oncsis201674a.pdf>
344. Kim JS, Ryu JG, Kim JW, Hwang EC, Jung S II, Kang TW, et al. Prostate-specific antigen fluctuation: What does it mean in diagnosis of prostate cancer? *Int Braz J Urol* [Internet]. 2015;41(2):258–64. Available from: http://www.brazjurol.com.br/march_april_2015/Kim_258_264.pdf
345. Uzun H, Arpa M. The impact of diurnal variation of PSA on timing of measurement in prostate biopsy. *Prostate* [Internet]. 2019;79(14):1666–72. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.uchile.idm.oclc.org/doi/epdf/10.1002/pros.23891>
346. Kim JM, Song PH, Kim HT, Moon KH. Effect of obesity on prostate-specific antigen, prostate volume, and international prostate symptom score in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* [Internet]. 2011;52(6):401–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3123816/>
347. Milbrandt M, Winter AC, Nevin RL, Pakpahan R, Bradwin G, De Marzo AM, Elliott DJ, Gaydos CA, Isaacs WB, Nelson WG, Rifai N, Sokoll LJ, Zenilman JM, Platz EA SS. Insight into infection-mediated prostate damage: Contrasting patterns of C-reactive protein and prostate-specific antigen levels during infection. *Prostate* [Internet]. 2018;77(13):1325–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578879/pdf/nihms897456.pdf>

f

348. Deng N, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. The Relationship Between Shift Work and Men's Health. *Sex Med Rev* [Internet]. 2018;6(3):446–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2050052117301506>
349. Breyer BN, Huang W-Y, Rabkin CS, Alderete JF, Pakpahan R, Beason TS, et al. Sexually transmitted infections, benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptom-related outcomes: results from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *BJU Int*. 2016;117(1):145–154.
350. Arreaga Briones AF, Torres Terán LA. Visualización geográfica de la tasa de mortalidad por cáncer de mama, cérvix y de próstata en el Ecuador. [Internet]. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2014. Available from: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/9059/1/T-UCSG-PRE-ING-CIS-169.pdf>
351. Pardo C, De Vries E, Buitrago L, Gamboa Ó. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. [Internet]. Cuarta. Bogotá. Colombia: Instituto Nacional de Cancerología ESE Colombia. Instituto geográfico Agustín Codazzi.; 2017. 88–106 p. Available from: https://www.cancer.gov.co/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf
352. Ministerio de Salud de Perú. Dirección Genral de Epidemiología. Analisis de la situacion del cancer en el Peru, 2013. [Internet]. Lima, Perú.; 2013. Available from: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
353. Vinnikov D, Brimkulov N, Krasotski V, Blanc PD. Risk factors for occupational acute mountain sickness. *Occup Med (Chic Ill)* [Internet]. 2014;64:483–9. Available from: <https://academic.oup.com/occmed/article/64/7/483/2750661>
354. Chiang AA. Obstructive sleep apnea and chronic intermittent hypoxia: A

review. *Chin J Physiol.* 2006;49(5):234–43.

355. Gobierno de Chile., Dirección del Trabajo., Subsecretaría de Salud Pública. Modifica Decreto N° 594, DE 1999, Reglamento sobre condiciones sanitarias y ambientales en los lugares de trabajo. *Diario Oficial de la República de Chile* [Internet]. 2012;1–5. Available from: https://www.achs.cl/portal/centro-de-noticias/Documents/decreto_condiciones_sanitarias_ambientales_lugar_trabajo.pdf
356. Friis RH. Chapter 2 Environmental Epidemiology. In: Riegelman. R, editor. *Essentials of Environmental Health*. Second. 2012. p. 27–48.

XI. APÉNDICE

Apéndice 1: Ubicación de las minas de estudio en el mapa minero de Chile.

- Estrato Alto
- Estrato Medio
- Estrato Bajo

MAPA MINERO DE CHILE



Zona Centro Norte

Apéndice 2: Acta de aprobación de Proyecto. Comité de ética. Universidad de Chile. Facultad de Medicina. 2014.



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

1/2

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO

FECHA: 09 de Septiembre de 2014.

09 SET. 2014



PROYECTO: "ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN INTERMITENTE A GRAN ALTITUD SOBRE LA SALUD DE TRABAJADORES DE FAENAS MINERAS".

INVESTIGADOR RESPONSABLE: PROF. NELLA MARCHETTI PARETO

INSTITUCIÓN: PROGRAMA DE SALUD OCUPACIONAL, ESCUELA DE SALUD PÚBLICA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.

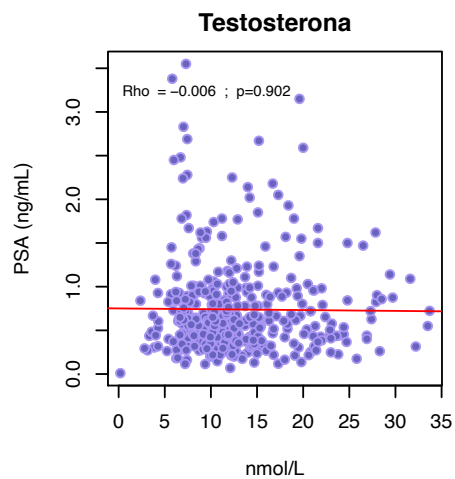
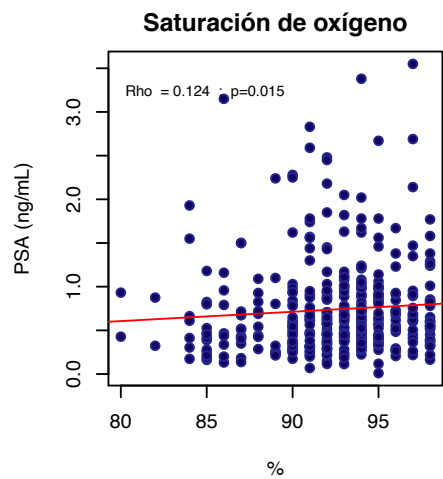
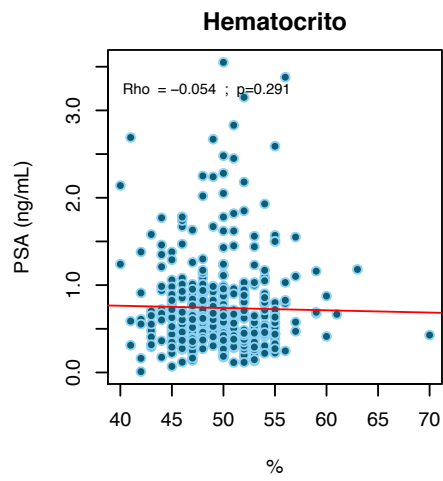
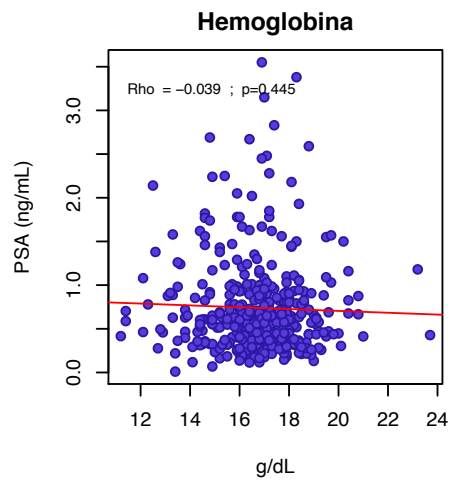
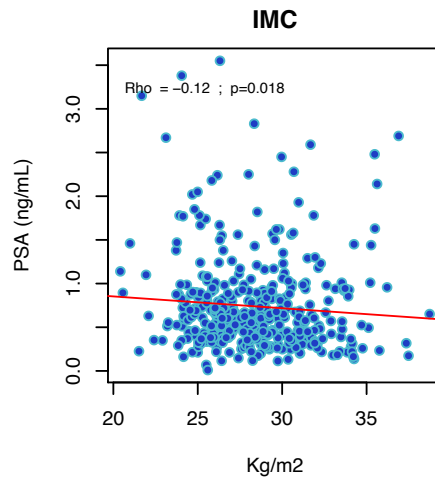
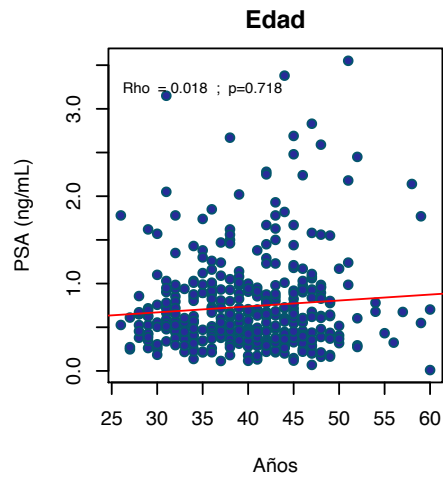
Con fecha 09 de Septiembre de 2014, el proyecto ha sido analizado a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de la Guía Internacional de Ética para la Investigación Biomédica que involucra sujetos humanos CIOMS 1992, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

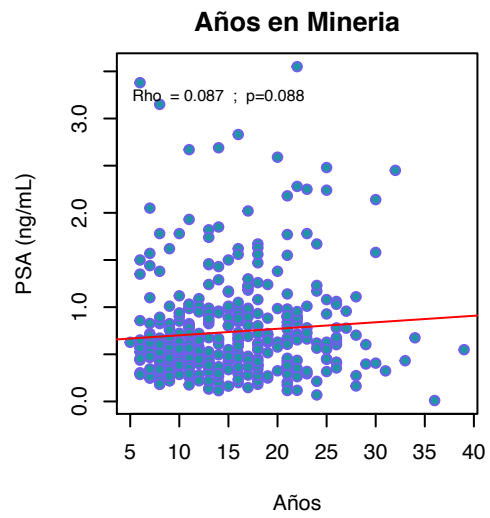
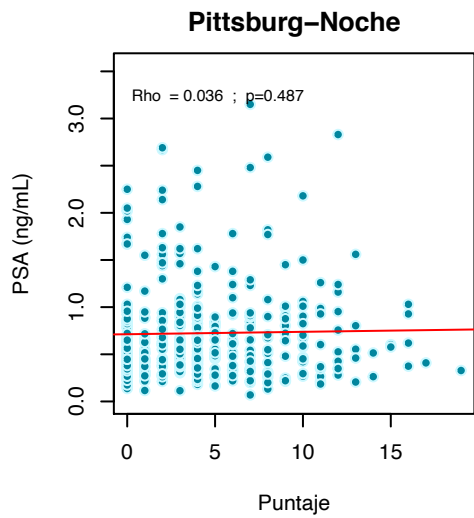
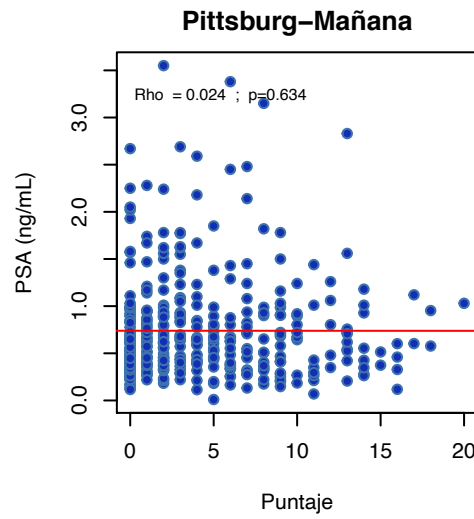
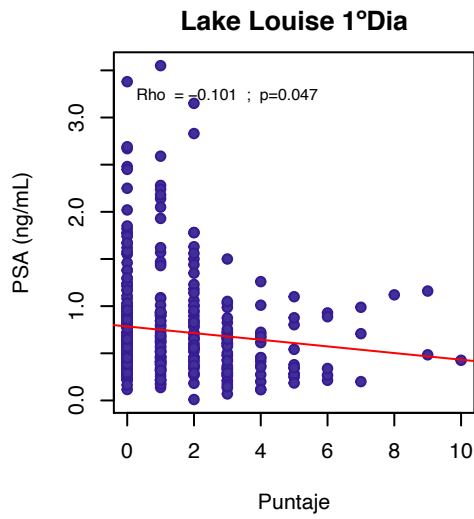
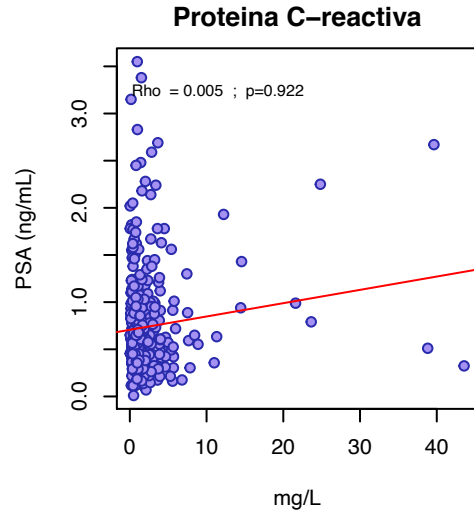
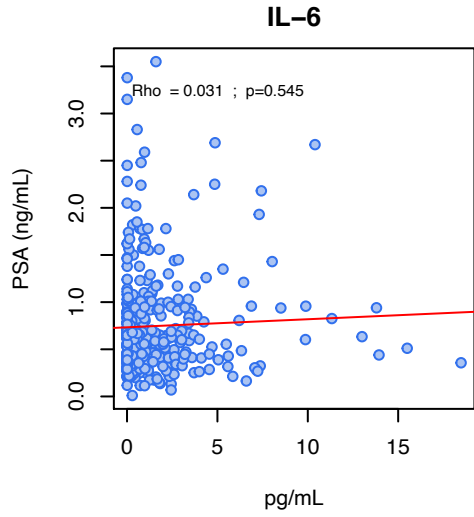
Sobre la base de la información proporcionada en el texto del proyecto el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.

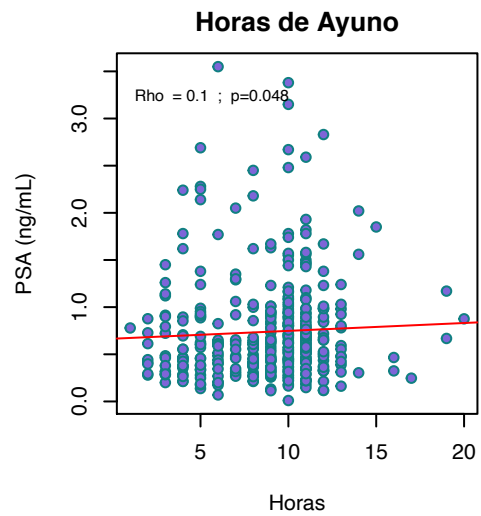
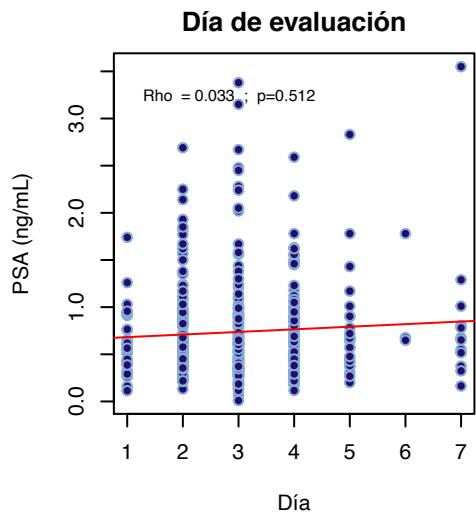
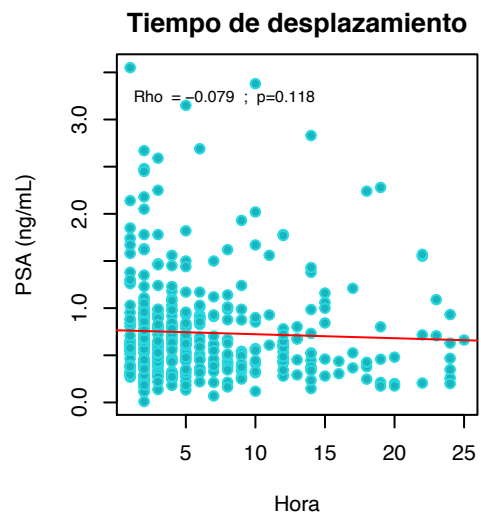
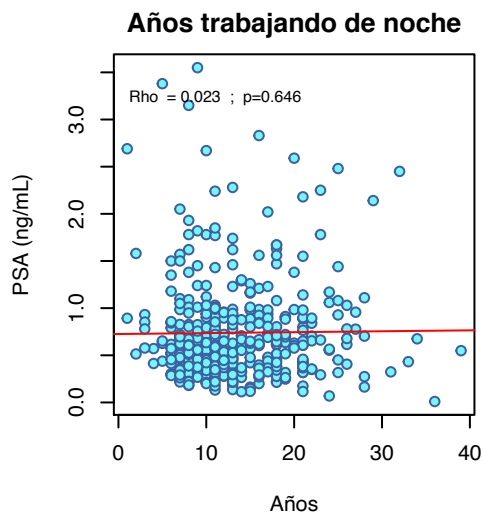
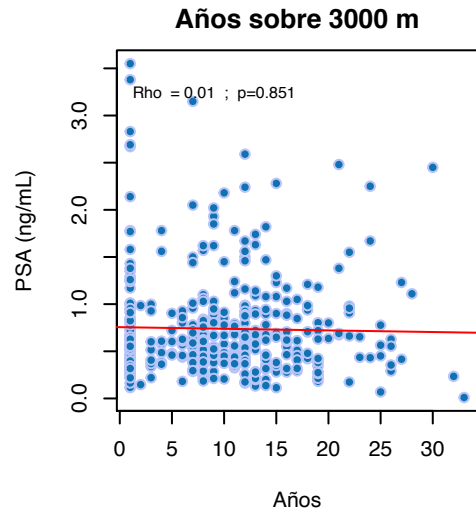
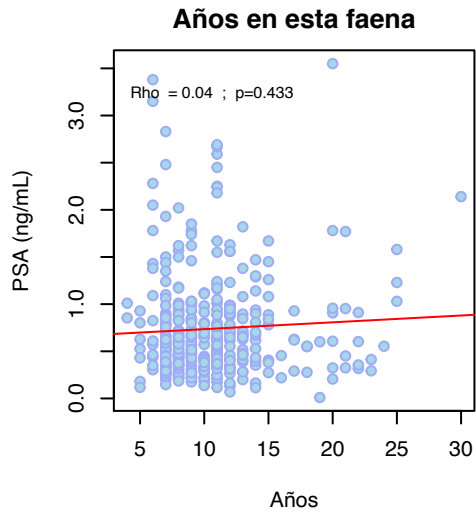
Este comité también analizó y aprobó el correspondiente documento de Consentimiento Informado en su versión modificada con fecha 08 de septiembre de 2014.

En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.

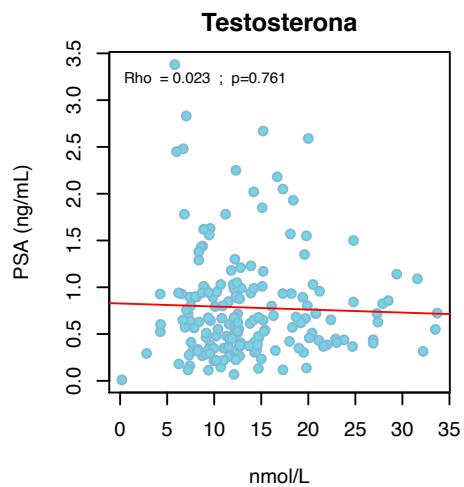
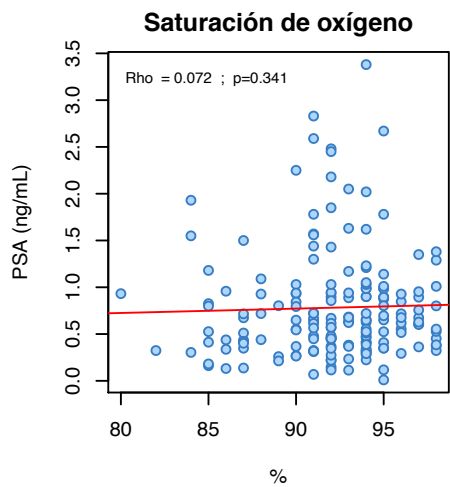
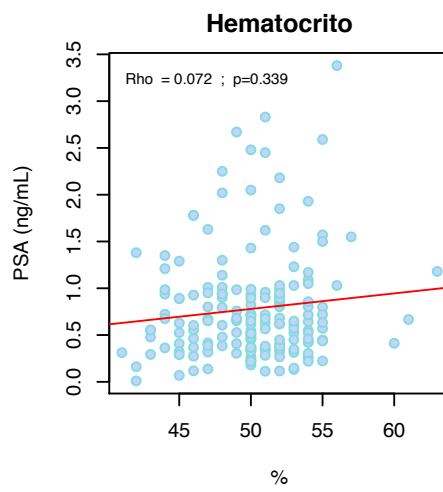
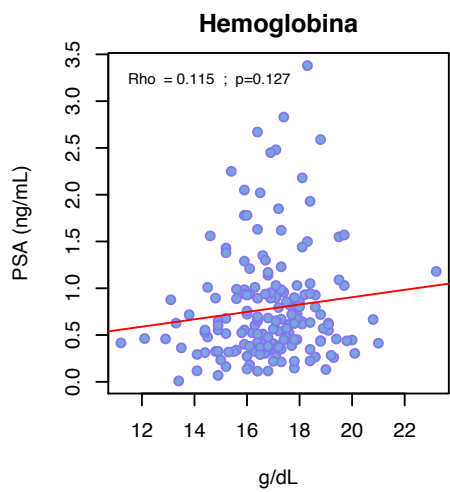
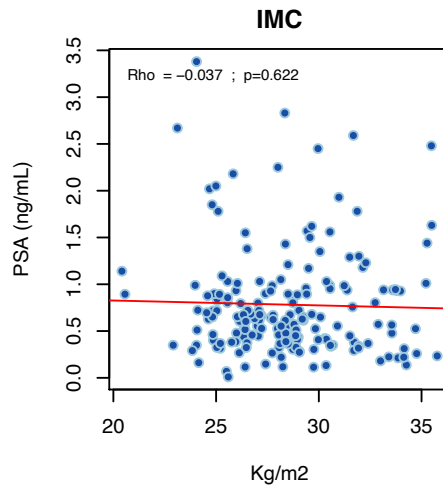
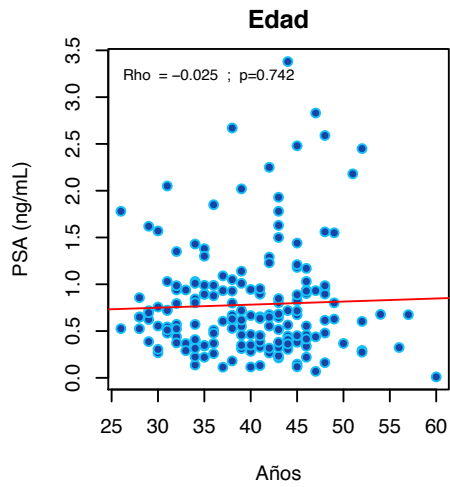
Apéndice 3: Correlaciones entre el PSA y covariables del estudio para ambos turnos AM/PM.

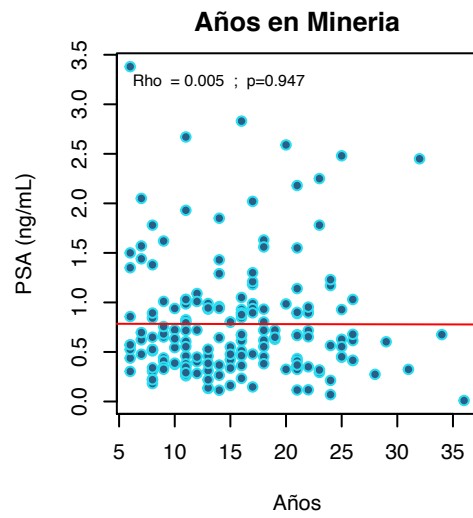
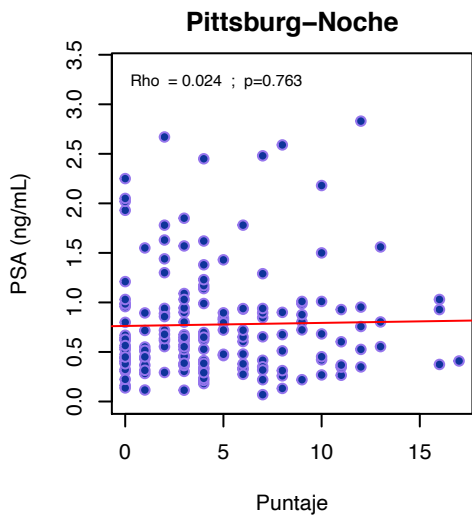
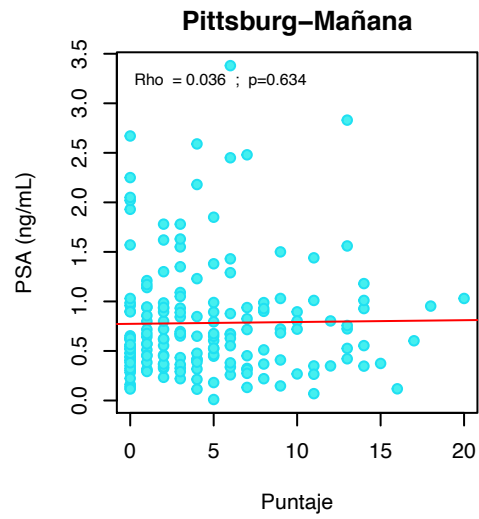
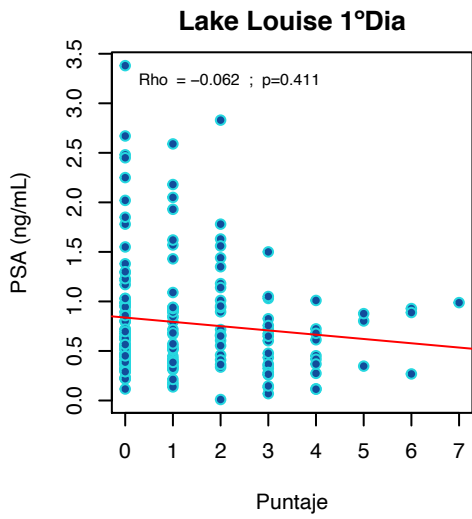
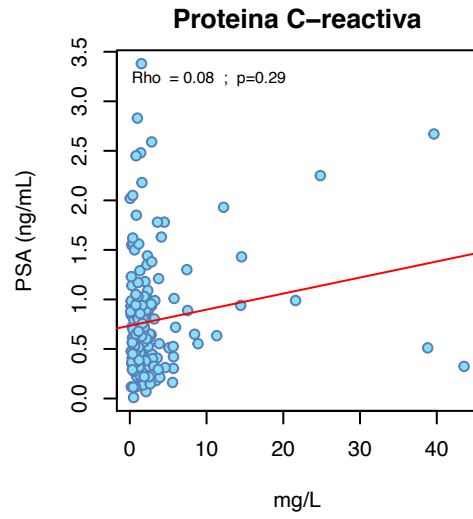
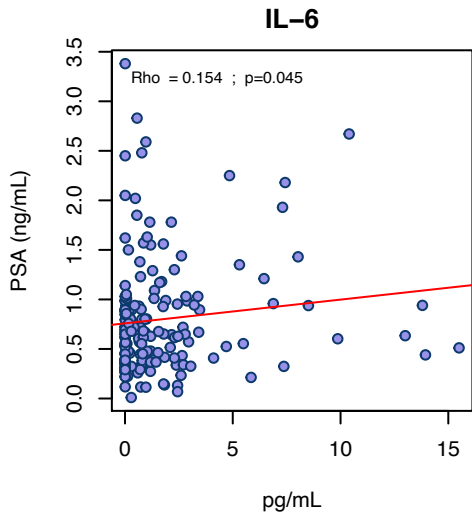


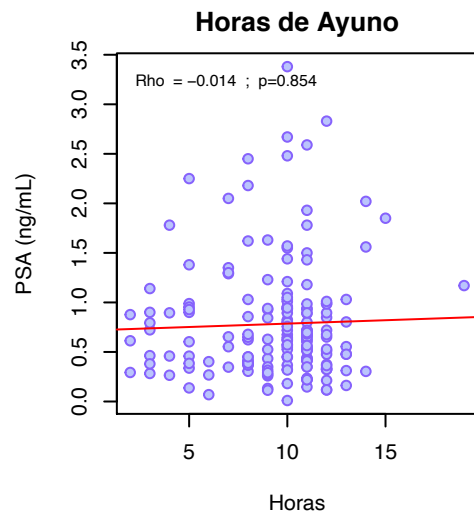
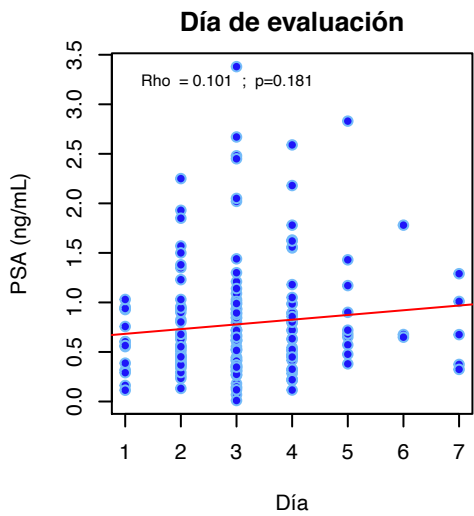
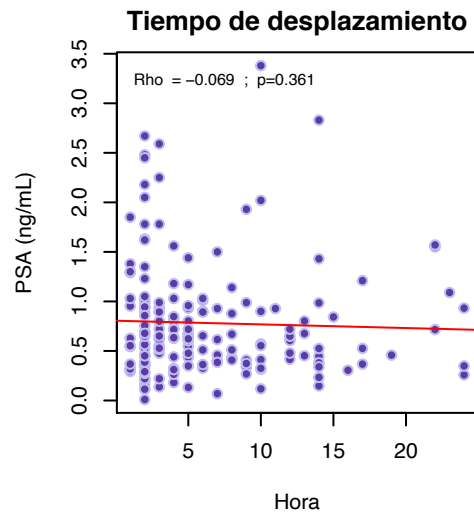
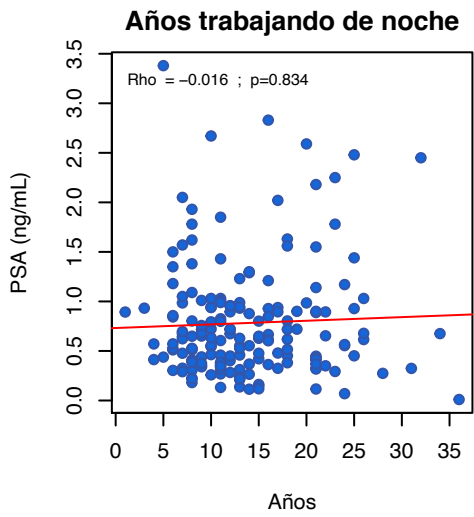
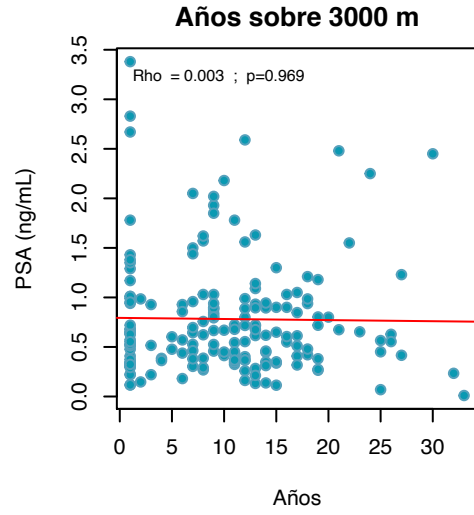
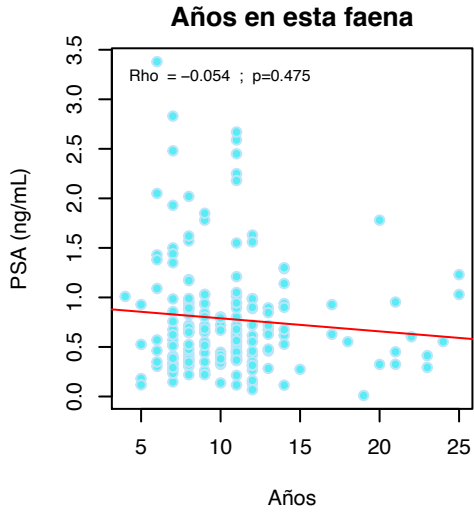




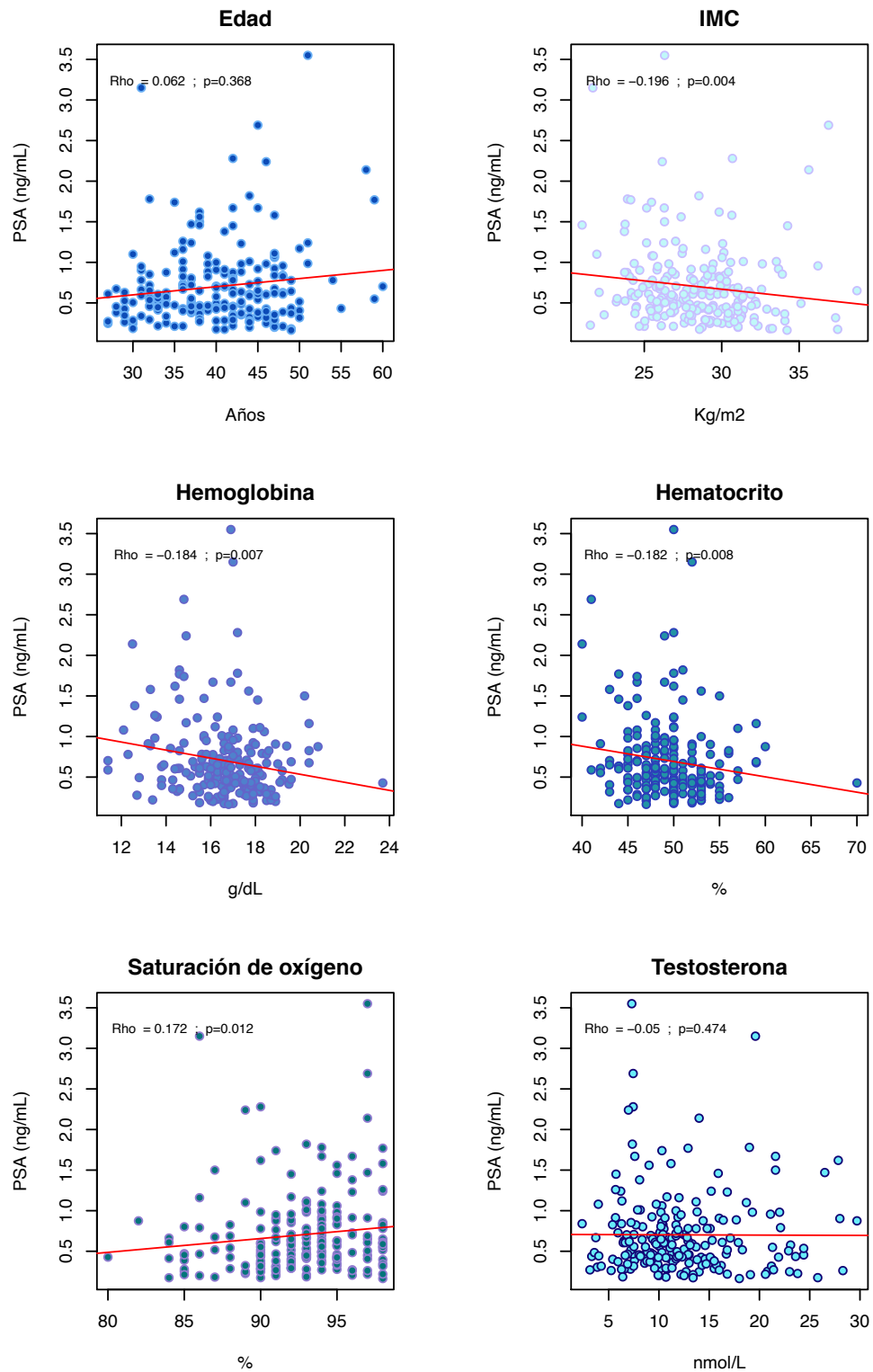
Apéndice 4: Correlaciones entre el PSA y covariables del estudio para el turno AM.

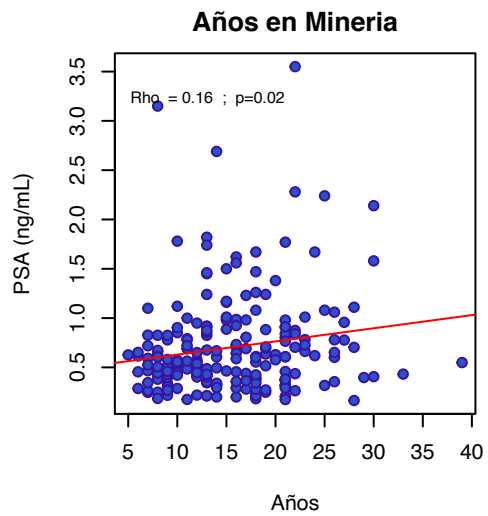
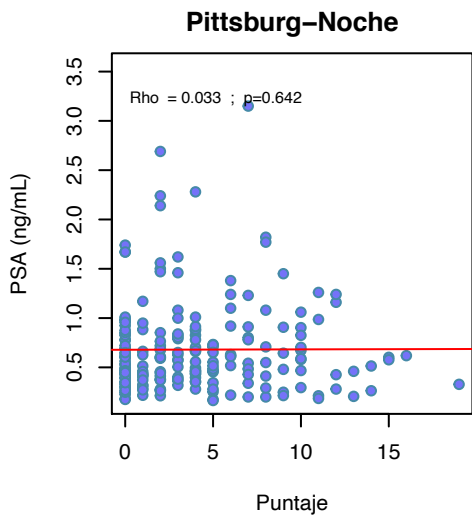
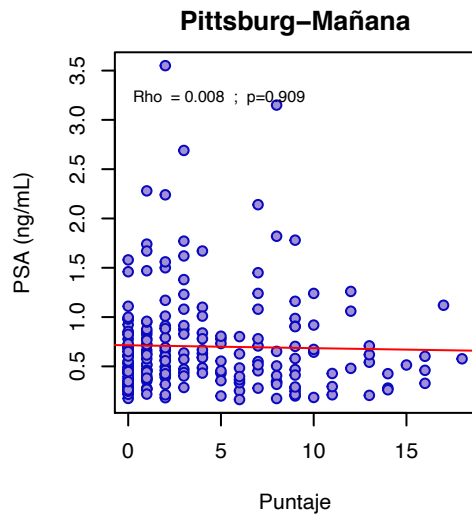
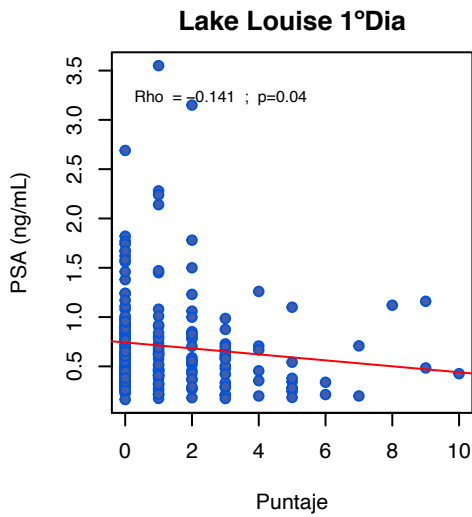
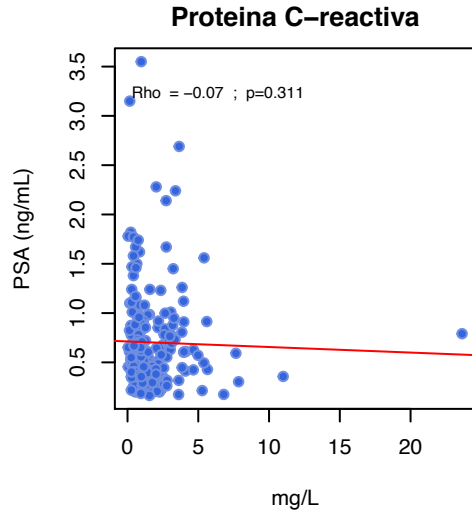
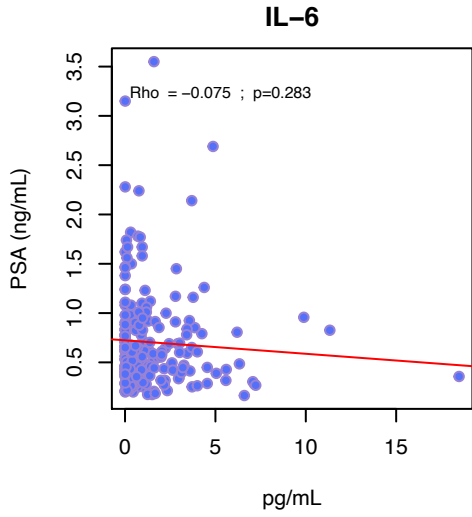


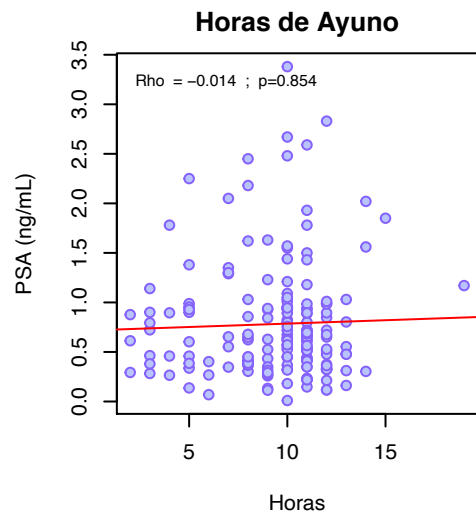
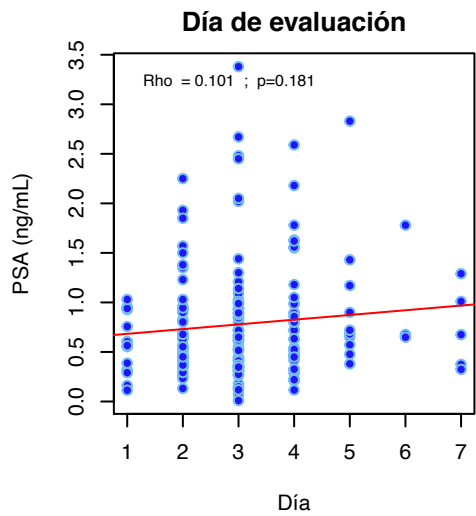
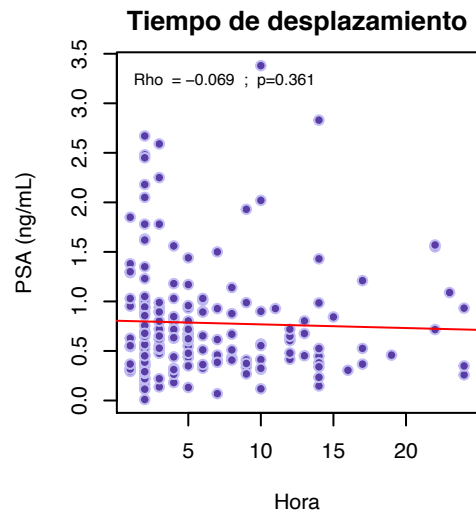
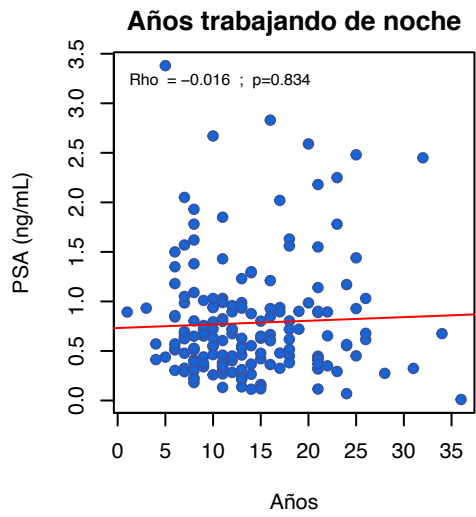
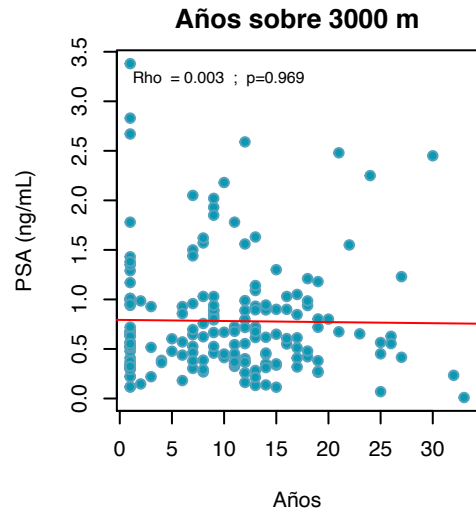
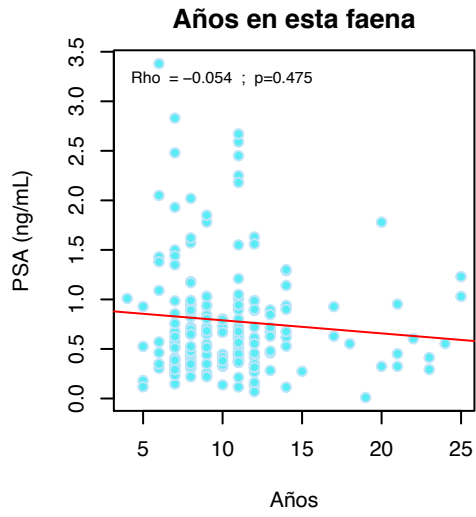




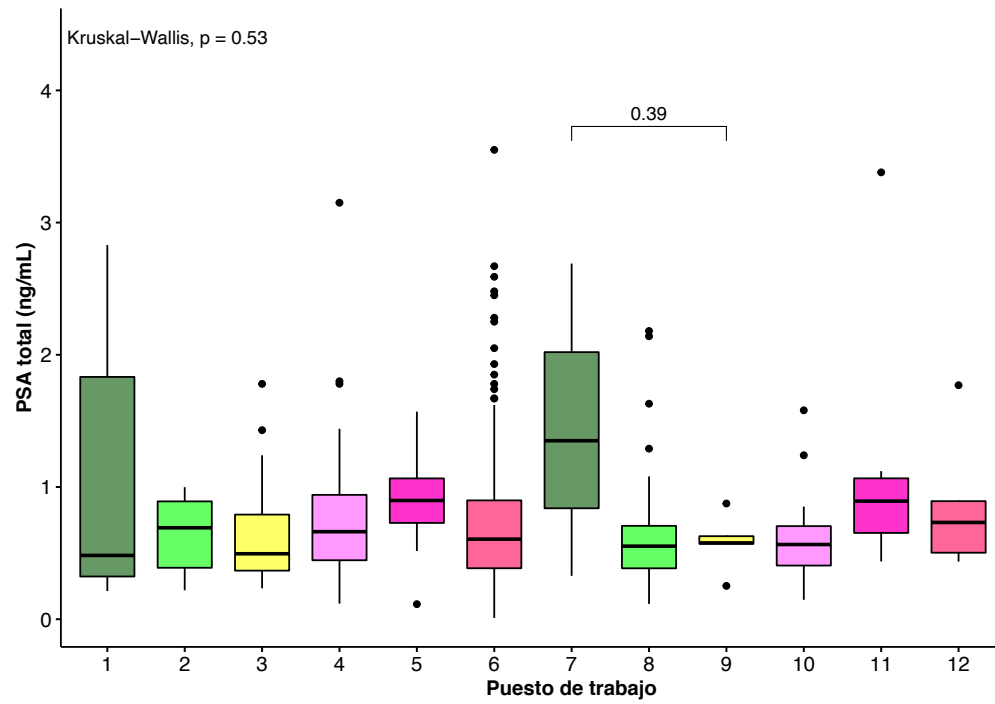
Apéndice 5: Correlaciones entre el PSA y covariables del estudio para el turno PM.



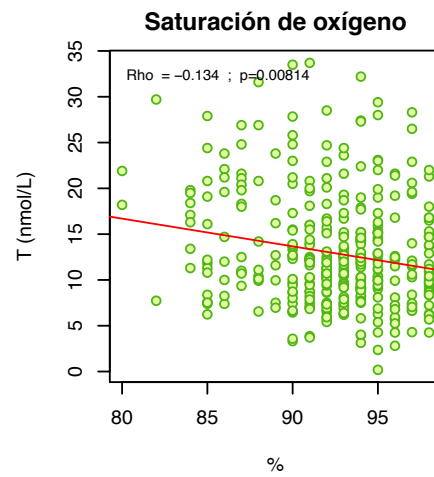
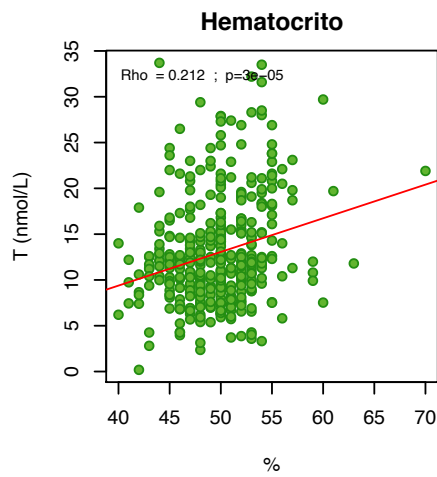
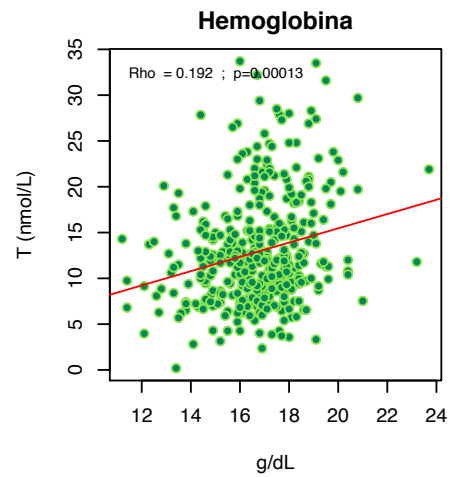
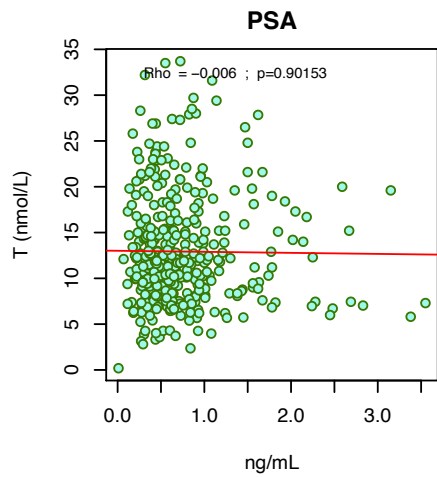
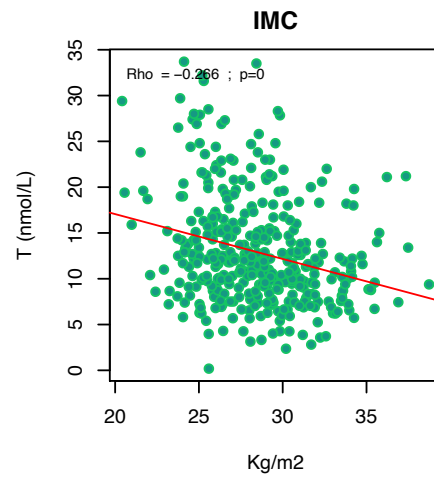
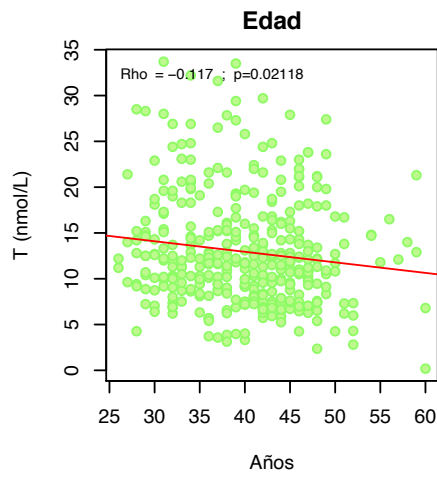


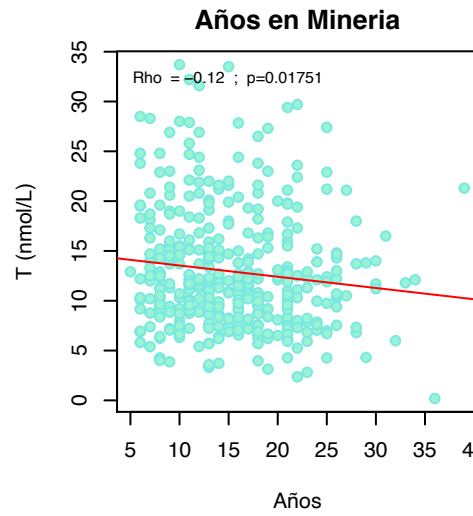
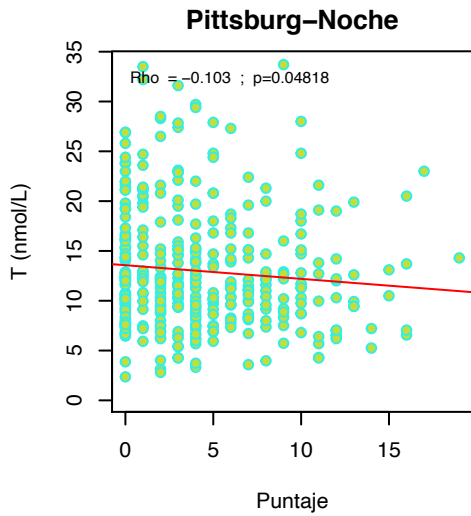
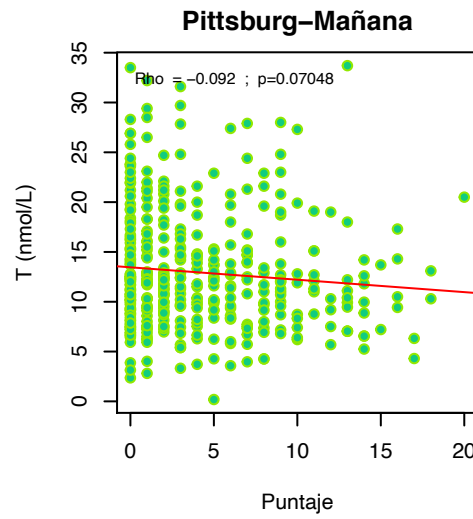
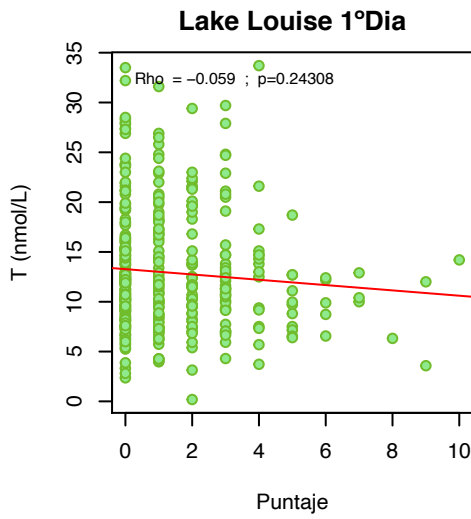
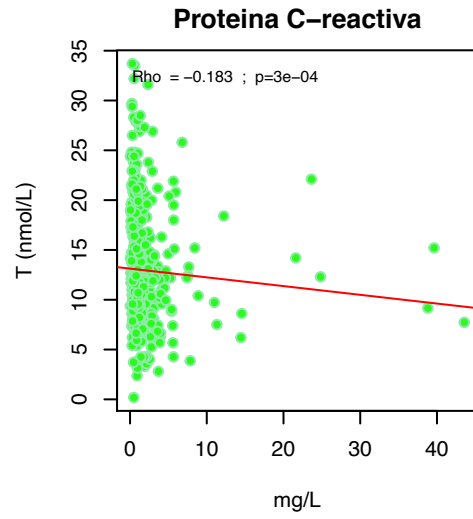
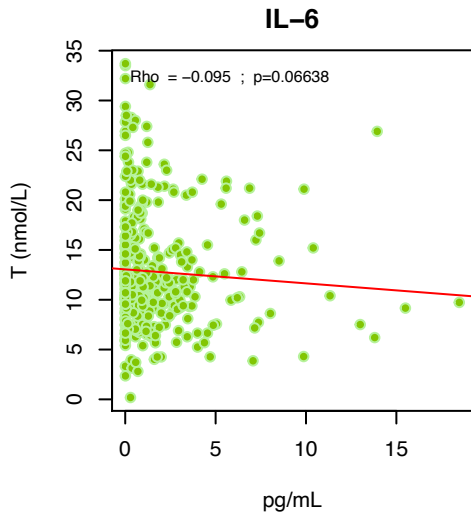


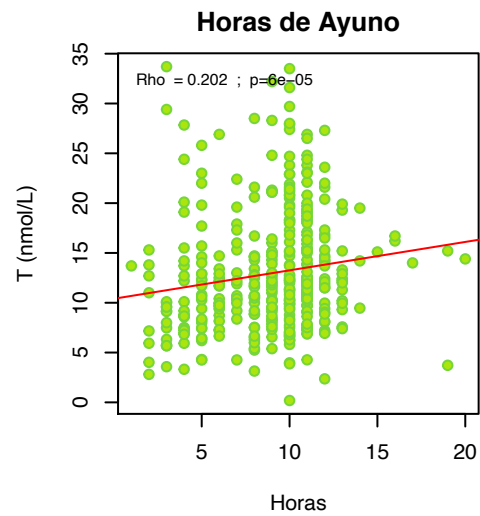
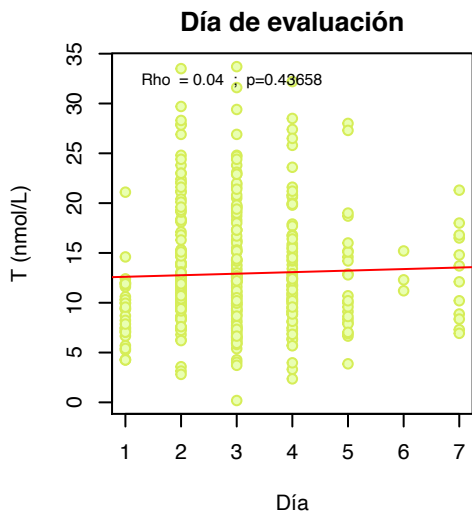
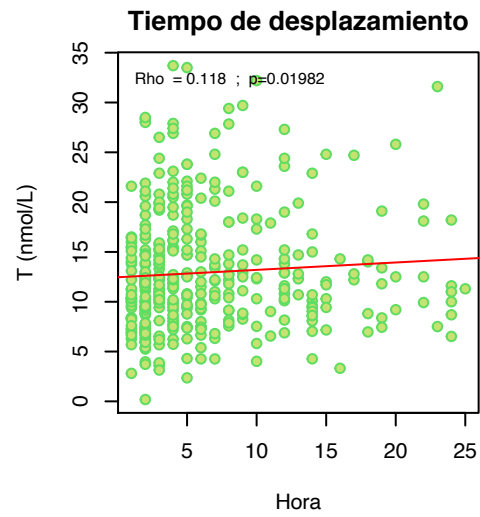
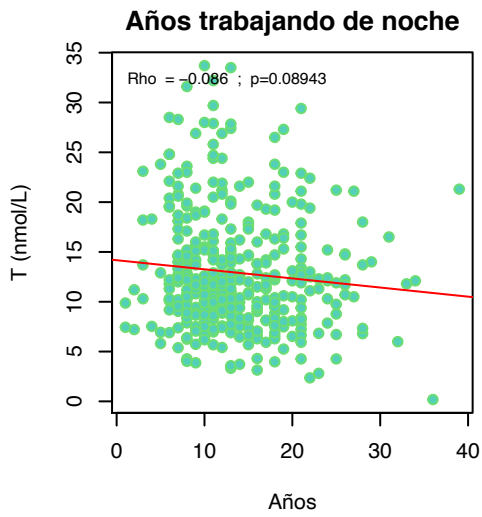
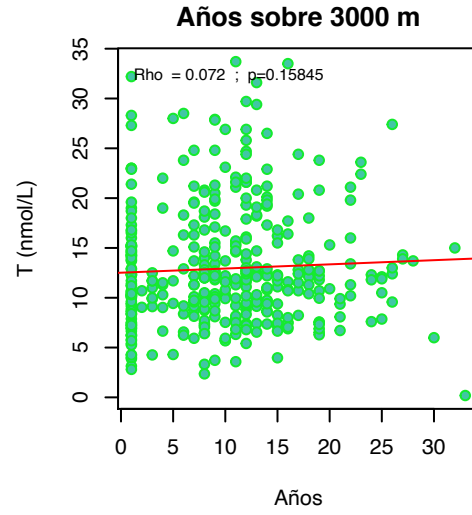
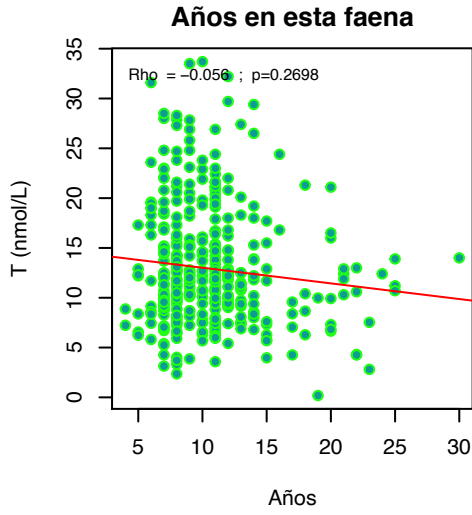
Apéndice 6: Distribución de PSA por puesto de trabajo.



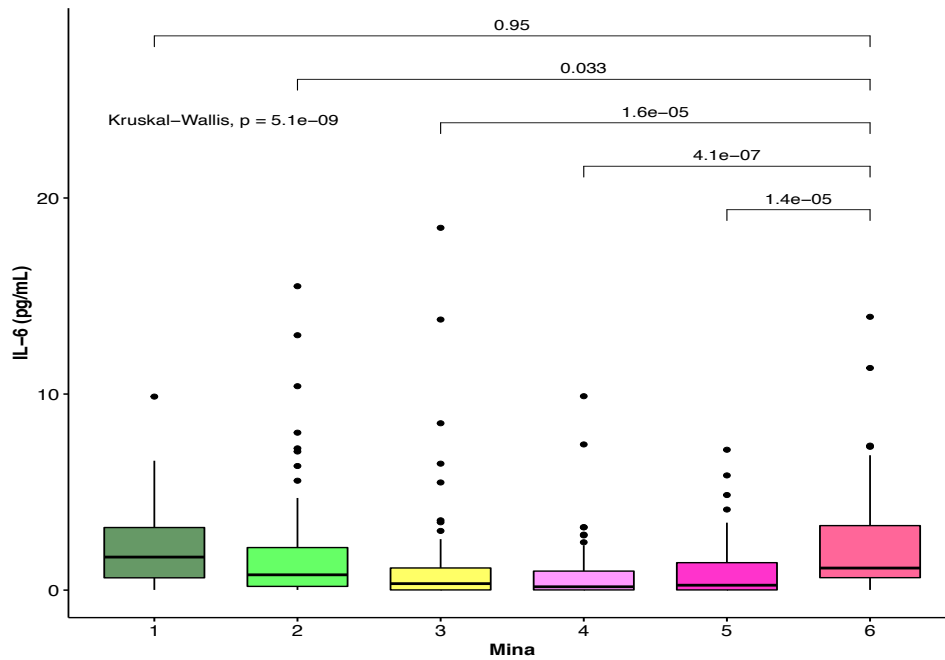
Apéndice 7: Correlaciones entre Testosterona y covariables (ambos turnos).





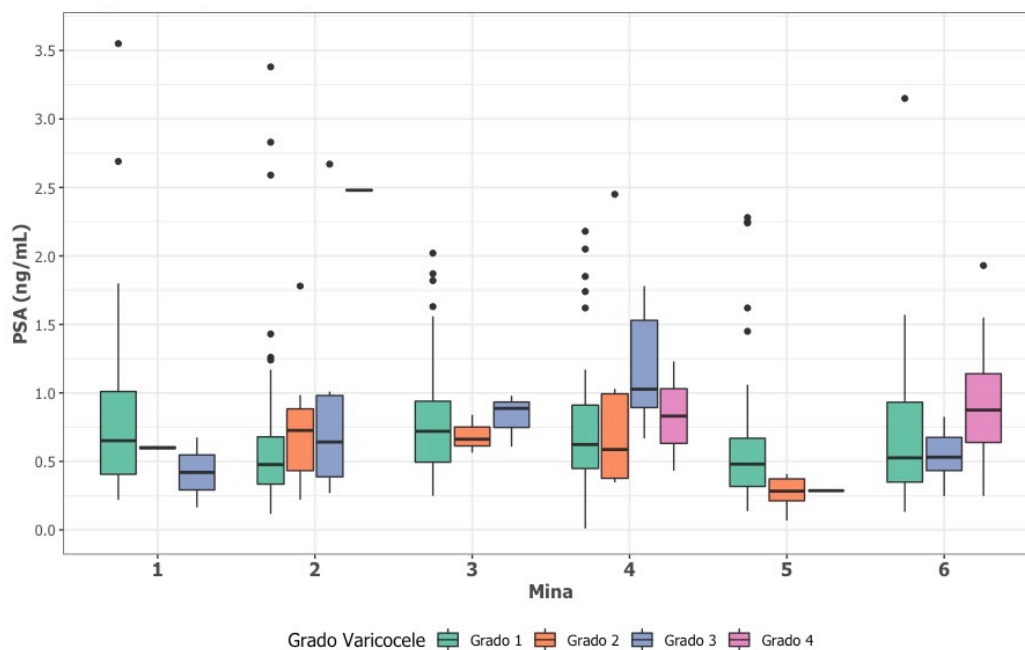


Apéndice 8: Niveles de IL-6 por mina.

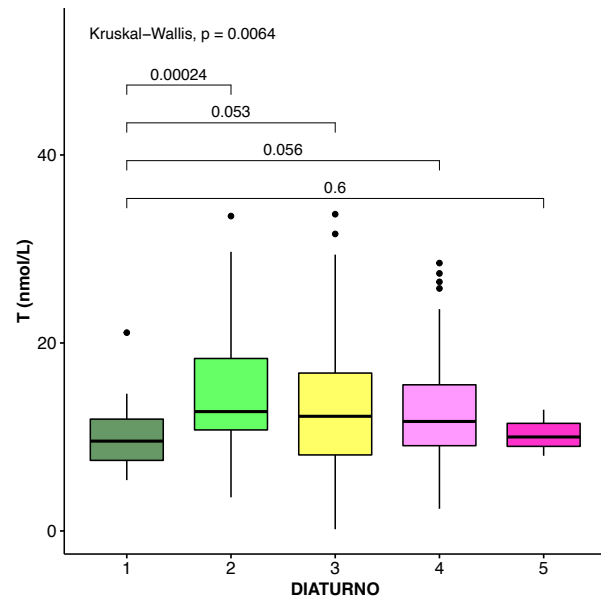
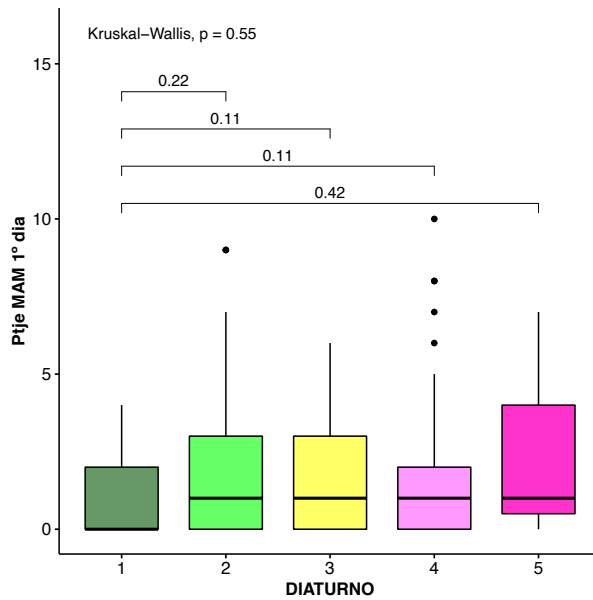
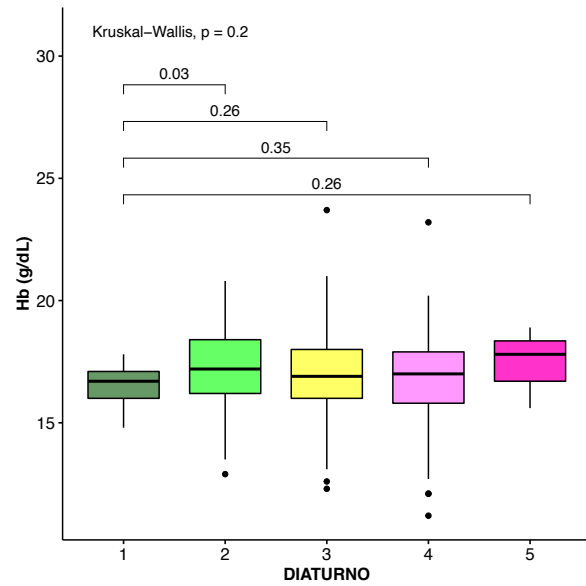
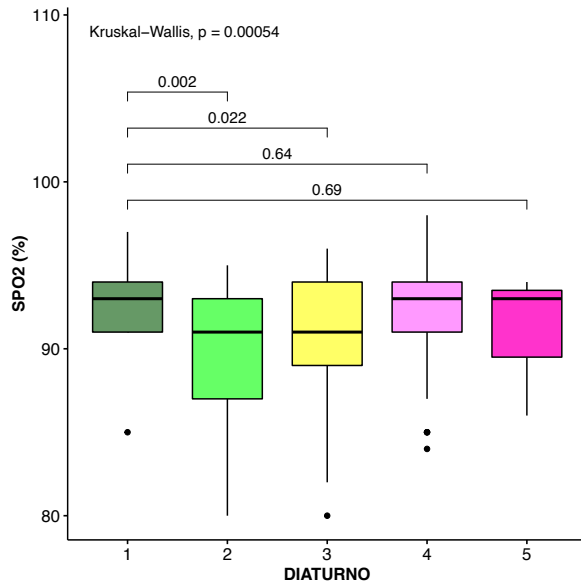


La mina 1 corresponde a la más baja y la mina 6 a la más alta.

Apéndice 9: Distribución del PSA por grado de varicocele.



Apéndice 10: Distribución de las variables relacionadas con la HHCl por día de turno en las minas de gran altitud (mina 3, 5 y 6).

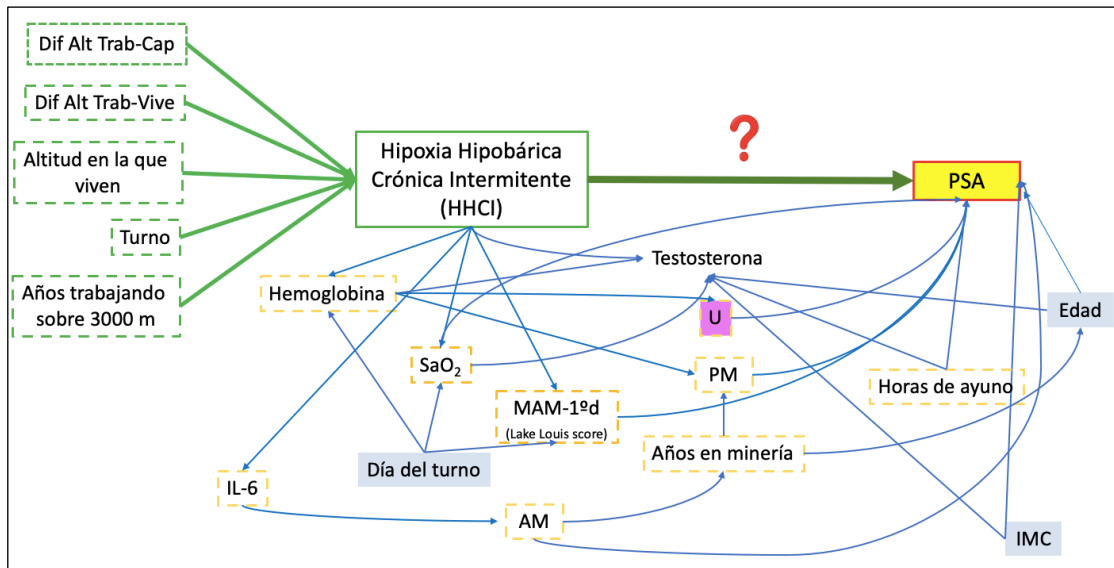


Apéndice 11: Esquema Multinivel.

Nombre del Nivel	Subíndices del Nivel	VARIABLES que identifican a un miembro del nivel	VARIABLES medidas en cada nivel
Mina (I=5)	I=1,m	Mina ID	Altitud de la Mina _i Altitud del Campamento _i Sistema de turno _i
Trabajador (J=338)	J=1,2,...n _i	Trabajador ID	LogPSA _{ij} AltitudViven _{ij} Sobre3000 _{ij} Dif.Alt.Trab-Camp _{ij} Dif.Alt.Trab-Viven _{ij} Testosterona _{ij} SaO _{2ij} , Hb _{ij} IMC _{ij} , Edad _{ij} , Día delTurno _{ij}

LogPSA: logaritmo natural de PSA. Altitudviven: Altitud en la que viven en los días de descanso. Sobre3000: Años trabajando sobre 3000m. Dif. Alt.Trab-Camp: Diferencia de altitud entre el trabajo y el campamento o lugar donde duermen en los días de turno. Dif. Alt.Trab-Vive: Diferencia de altitud entre el trabajo y el lugar donde vive. SaO₂: saturación de Hb por el oxígeno. Hb: hemoglobina. IMC: índice de masa corporal.

Apéndice 13: Nueva propuesta de Grafo Acíclico Dirigido (GAD) en base a los resultados obtenidos.



Descripción:

- Las variables de color verde indican los predictores (descriptores) de la HHCI.
- El PSA es la variable respuesta.
- La relación entre HHCI y PSA es la que se desea evaluar.
- Las variables de color celeste son las variables de control.
- La testosterona no es un mediador de la relación HHCI-PSA
- La Hb, la SaO₂ y el MAM 1º día son variables mediadoras.
- La Hb sólo se asocia al PSA en aquellos evaluados en el turno PM.
- La IL-6 sólo se asocia al PSA en aquellos evaluados en el turno PM.
- Horas de ayuno se asocia a testosterona y a PSA.
- Los años trabajando en minería sólo se asocia a PSA en aquellos evaluados en el turno PM.
- La U es la variable que puede estar presente en la relación de las variables pero que no ha sido medida.