

Artículo de Revisión:

Impacto de la altitud en la aparición y progresión del cáncer de piel: Consideraciones para zonas geográficas de gran altitud

Impact of Altitude on the Onset and Progression of Skin Cancer: Considerations for High-Altitude Areas

Acceso abierto



Citación

Alvarez JS., Jaramillo DS., Sisalima D., Domínguez S., Segura M. Impacto de la altitud en la aparición y progresión del cáncer de piel: consideraciones para zonas geográficas de gran altitud. *INSPILIP* 2024, Vol. 8, Número 26

Revista científica INSPILIP.
Volumen 8, Número 26;
Septiembre - Diciembre 2024.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Patricio Vega Luzuriaga
EDITOR EN JEFE

-  Javier Santiago Álvarez Guachichulca ^a, * md.javier1997@gmail.com
-  Damary S. Jaramillo Aguilar ^a, damarysjaramillo@gmail.com
-  Daniela Zhapán Sisalima ^b, danizhapan98@gmail.com
-  Sara Domínguez Ortega ^a, dominguez.ortega.99@gmail.com
-  María Belén Segura Sangucho ^a, mabe10@outlook.es

- a. Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
- b. Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

*Correspondencia: Javier Santiago Alvarez Guachichulca; Email: md.javier1997@gmail.com

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: JS-AG: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción (borrador original), revisión y edición del manuscrito final. DS-JA: curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción (borrador original), revisión y edición del manuscrito final. D-ZS: curación de datos, análisis formal, redacción (borrador original), revisión y edición del manuscrito final. S-DO: curación de datos, análisis formal, redacción (borrador original), revisión y edición del manuscrito final. MB-SS: curación de datos, análisis formal, redacción (borrador original), revisión y edición del manuscrito final.

Fecha de ingreso: 04/03/2024

Fecha de aprobación: 04/09/2024

Fecha de publicación: 05/09/2024

Resumen

Fundamentos: el cáncer de piel representa una carga significativa de enfermedad a nivel mundial. Pocos estudios han abordado la asociación del cáncer de piel con la exposición crónica a la altitud. El objetivo de esta revisión narrativa de la literatura fue describir cuál es el efecto de la altitud en la aparición y progresión del cáncer de piel y plantear recomendaciones de fotoprotección para dichas zonas geográficas. **Métodos:** se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en PubMed, Scopus, SciELO y LILACS, en español e inglés, de investigaciones publicadas desde 2019 hasta 2024. Se seleccionaron 48 trabajos, y se incluyeron otras aportaciones relevantes. **Resultados:** la altitud se ha identificado como un factor que influye en la exposición a la radiación ultravioleta y, por tanto, en la aparición y progresión del cáncer de piel. Sin embargo, esta relación es compleja y contradictoria dada la influencia de otros factores extrínsecos, intrínsecos y mecanismos de adaptación. Algunos estudios han observado un aumento del riesgo, incidencia y mortalidad del cáncer de piel a mayor altitud. No obstante, otros estudios han encontrado resultados diferentes. Las medidas de protección y

prevención contra el cáncer de piel en áreas de alta altitud no difieren de las recomendadas para otras zonas, pero se recomienda hacer mayor énfasis en estas.

Conclusiones: es necesario realizar más investigación para comprender la relación entre altitud y cáncer de piel. Se recomienda incluir la altitud como variable en los estudios epidemiológicos para mejorar las estrategias preventivas y terapéuticas en áreas de alta altitud geográfica.

Palabras clave: Altitud. Neoplasias cutáneas. Melanoma. Prevención primaria (**Fuente: DeCS BIREME**).

Abstract

Introduction: skin cancer is recognized as a substantial global health burden. However, the association between chronic exposure to high altitudes and the development of skin cancer has been scarcely investigated. This narrative literature review aims to describe the impact of altitude on the onset and progression of skin cancer while providing recommendations for photoprotection in these geographical regions.

Methods: a comprehensive literature search was performed using PubMed, Scopus, SciELO, and LILACS databases, in both Spanish and English, for studies published up from 2019 to 2024. A total of 48 studies were selected, with additional relevant contributions considered.

Results: altitude has been identified as a determinant of increased exposure to ultraviolet (UV) radiation. However, this relationship is complex and has been characterized by contradictory findings due to the influence of both extrinsic and intrinsic factors, as well as individual adaptation mechanisms. Several studies have reported a heightened risk, incidence, and mortality of skin cancer at higher altitudes. Nevertheless, conflicting evidence has also been presented in other investigations. The recommended photoprotection and prevention strategies for skin cancer in high-altitude regions align with those advised for other areas, although an increased emphasis on these measures is suggested in higher elevations.

Conclusions: further research is warranted to elucidate the relationship between altitude and the incidence of skin cancer. It is recommended that

altitude be systematically included as a variable in epidemiological studies, with the aim of improving preventive and therapeutic approaches for populations residing in high-altitude areas.

Keywords: Altitude. Skin Neoplasm. Melanoma. Primary Prevention (Source: MeSH NLM).

Introducción

El cáncer de piel es el décimo séptimo cáncer más comúnmente diagnosticado a nivel mundial (1). Se clasifica en cáncer tipo melanoma y no melanoma (2). Por sí solo, el melanoma cutáneo es la forma más agresiva y letal (3). En 2020, se estimaron más de 1.5 millones de casos de melanoma cutáneo. De estos, se diagnosticaron alrededor de 325 000 casos nuevos y se identificaron 57 000 muertes (1,4). Por otro lado, el cáncer de piel tipo no melanoma mostró un comportamiento similar (1). Es así que, se estima que para el año 2040, en términos de incidencia y mortalidad, la carga global de la enfermedad aumente en un 50 y 68 %, respectivamente (4). En general, el diagnóstico del cáncer de piel se basa en la observación de lesiones sugestivas (p.ej.: pápulas, manchas, parches, etc.), en dependencia de su ubicación, textura, tamaño, color, forma, bordes y cambios recientes. Su tratamiento, evolución y pronóstico dependerán de la inmediatez del diagnóstico (2).

El cáncer de piel tiene una etiología compleja y multifactorial. La exposición a la radiación ultravioleta (UV) es el principal factor etiológico modificable para la génesis del cáncer de piel (5). Otros factores de riesgo intrínsecos incluyen la edad, sexo, fototipo cutáneo de Fitzpatrick, obesidad, tabaquismo, antecedentes familiares o personales de cáncer de piel o xeroderma pigmentoso. Además, antecedentes personales de quemaduras solares y lesiones precancerosas, uso de camas de bronceado, estado de inmunosupresión y administración de ciertas drogas y medicamentos (6). También, se ha abordado la influencia de factores ambientales como la temperatura, altitud, latitud, cambio climático, contaminación ambiental, exposición a arsénico, metales pesados, entre otros (6,7). Desde el punto de vista experimental, epidemiológico y de salud pública, pocos estudios han abordado la asociación del cáncer de piel con la exposición crónica a la altitud en países y regiones de alta incidencia de ésta enfermedad (4).

Por tal motivo, a partir de la evidencia disponible, el objetivo de la presente revisión narrativa de

la literatura fue describir cuál es el efecto de la altitud en la aparición y progresión del cáncer de piel, y plantear potenciales recomendaciones de fotoprotección para zonas de gran altitud geográficas.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre la altitud y cáncer de piel, con la finalidad de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: ¿cuál es el efecto de la altitud en la aparición y progresión del cáncer de piel? Al tratarse de un estudio de bases secundarias, éste trabajo de investigación no requirió de la aprobación de un comité de bioética.

Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en PubMed, Scopus, SciELO y LILACS, tanto en español como inglés, publicados desde 2019 hasta 2024. Se incluyeron artículos originales, revisiones no sistemáticas y sistemáticas de la literatura, casos clínicos y extractos de libros. Las palabras claves (DeCS y MeSH) utilizadas fueron altitud, neoplasias cutáneas, melanoma y demás términos del tesoro. Se buscaron también de forma independiente estudios sobre la carga global de la enfermedad, guías de práctica clínica y estudios sobre prevención del cáncer de piel, y archivos históricos.

Se obtuvieron 381 resultados. A continuación, se descartaron los elementos duplicados. Luego, teniendo en cuenta el título, se seleccionaron los estudios relevantes y se descartaron aquellos relacionados a los efectos de la exposición aguda a la altura y otros sobre deportes extremos, aviación y mal de altura.

Posteriormente, a partir del resumen y texto completo, se re-seleccionaron los trabajos según su aporte y pertinencia con el tema de investigación. Los casos de discrepancia fueron resueltos mediante consenso entre los autores. Finalmente, se incluyeron 48 estudios para su síntesis y revisión.

Desarrollo

Análisis molecular del daño y los efectos carcinogénicos de la radiación ultravioleta asociada a la altura sobre la piel

El sol interviene en varios procesos fisiológicos indispensables para el cuerpo humano, no obstante, también produce un incremento de la carcinogénesis, trastornos pigmentarios y envejecimiento de la piel (8). La energía emitida por el sol está compuesta por

rayos cósmicos, rayos gamma, rayos X, espectro visible, radiación UV y radiación infrarroja (9). El daño solar cutáneo está inducido mayoritariamente por acción de la radiación UV. Sin embargo, la radiación infrarroja actúa sobre la dermis desnaturalizando las proteínas y afectando a los fibroblastos, produciendo el envejecimiento prematuro de la piel. El espectro de luz visible también influye en la formación de especies reactivas de oxígeno o radicales libres que provocan eritema, fotoenvejecimiento, hiperpigmentación, fotodermatosis y daño indirecto del ácido desoxirribonucleico (ADN) (10).

La radiación UV provoca daños en el ADN y mutaciones genéticas, que posteriormente se manifiestan como neoplasias cutáneas. Varios factores influyen en la cantidad de radiación UV que llega a la superficie terrestre, incluido el agotamiento del ozono, la latitud, la altitud y las condiciones climáticas (5). Entre los factores asociados con la exposición a la radiación UV, se ha estimado que la altitud contribuye a un incremento de emisiones del 10 al 12 % por cada 1000 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m). Durante el invierno, la exposición diaria total a la radiación UV puede aumentar hasta un 32 % por cada 1000 m.s.n.m. A partir de los 700 m.s.n.m la dosis eritemática diaria aumenta de forma exponencial a medida que se asciende (11). La reducción de la cobertura de nubes conduce a una mayor exposición a los rayos UV. Las altitudes más altas se correlacionan con un riesgo elevado de quemaduras solares debido a una capa más delgada de protección atmosférica de la Tierra. Una mayor proximidad al ecuador da como resultado una exposición más directa a la radiación UV proveniente del sol (12).

Cuando el índice UV es 2 o menos, hay poco o ningún riesgo de sufrir quemaduras solares, excepto en personas patológicamente fotosensibles. Con índices UV de 3 a 4 en la piel, los tiempos de exposición deben ser de aproximadamente una hora en pieles blancas no aclimatadas antes de que sea necesario usar fotoprotección. Los tiempos de exposición antes de que se necesiten medidas protectoras se acortarán a medida que el índice UV aumente hacia 9-10, y a partir de índices de 11 o más puede producirse eritema retardado con tan solo 10 minutos de exposición sin protección (13). La exposición a los rayos UVA, con longitudes de onda de 320-400 nm, y a los rayos UVB, con longitudes de onda de 295-320 nm, puede provocar quemaduras solares y daño genético. Los rayos UVA causan oxidación, mientras que los rayos UVB son absorbidos directamente

por el ADN e inducen la formación de dímeros de timina-timina ciclobutano (14). Estos dímeros hacen que el cuerpo inicie una respuesta de reparación del ADN, que incluye la inducción de apoptosis celular y la liberación de fotoproductos, incluidos dímeros de ciclobutano-pirimidina (CPD) y 6-4 fotoproductos (6-4PP). CPD y 6-4PP pueden reconocerse y repararse mediante la vía de reparación por escisión de nucleótidos (NER). En esta vía, las proteínas que detectan daños en el ADN, incluidas XPC, DDB1, DDB2 y XPA, se unen a los sitios de daño en el ADN y reclutan maquinaria de reparación para el sitio. La desregulación del NER está implicada en la carcinogénesis de la piel y los defectos en el NER causan xeroderma pigmentoso, una enfermedad que aumenta el riesgo de cáncer de piel más de 1000 veces (15).

Los rayos UVA son mucho más abundantes que los UVB en la luz solar y representan el 95 % de la radiación UV. Los rayos UVA también son la principal fuente de luz utilizada en las camas de bronceado, pueden alcanzar dosis de UVA 12 veces mayores que las del sol. Los rayos UVA penetran más profundamente en la dermis que los UVB, pero son menos genotóxicos. Se cree que los rayos UVA causan daño a la piel y, en última instancia, tumorigénesis, principalmente a través del daño genético inducido por el estrés oxidativo (16). El daño oxidativo del ADN inducido por los rayos UVA es reconocido por la 8-oxoguanina ADN glicosilasa 1 (OGG1) y reparado mediante reparación por escisión de bases (BER) (15).

El daño actínico explica el mecanismo molecular por el cual la radiación UV genera especies reactivas de oxígeno que dañan el ADN, las proteínas y las membranas de las células de la piel, provocando quemaduras, elastosis solar y cáncer de piel. La elastosis solar es la acumulación de material elastótico distrófico que provoca un desequilibrio entre la pérdida adecuada y la reposición de fibras dérmicas elásticas.

La queratosis actínica (QA) es la lesión dermatológica producida por el sol que con mayor frecuencia evoluciona a cáncer de piel. Aproximadamente el 60 % de los carcinomas epidermoides se desarrollan sobre QA. La exposición a la radiación UV intermitente e iniciada en la infancia ocasiona fundamentalmente alteraciones en la vía de señalización Patched/Smoothed de los queratinocitos localizados

en una estructura folicular denominada *bulge*, dando lugar al carcinoma basocelular (CBC). Por el contrario, la radiación UV acumulada de forma crónica y continua sobre los queratinocitos epidérmicos ocasiona mutaciones en el gen TP53 provocando el desarrollo de QA y carcinomas invasivos de la piel (17).

Además de las alteraciones genéticas acumulativas que hacen que un queratinocito de lugar a un carcinoma, hay evidencias de que la propia estructura de un tejido normal actúa como un supresor tumoral sobre las células neoplásicas. En la dermis subyacente de las QA y de los carcinomas es habitual encontrar elastosis actínica, atrofia e inflamación. La capacidad de unas células para iniciar y mantener el desarrollo de un tumor es específica de un determinado contexto. Cuando las estructuras tisulares están intactas, se inhibe el crecimiento de las células transformadas que en otras condiciones serían capaces de proliferar (18,19). Esta interacción entre las células cancerosas con el mesénquima subyacente es crucial para el desarrollo de las metástasis. Una célula tumoral capaz de formar un tumor primario invasivo en una determinada localización, a menudo no es capaz de implantarse y proliferar en un órgano distante. En el caso de la radiación UV se sabe que los rayos UVA silencian la expresión de Notch a través de la metilación del ADN de los fibroblastos dérmicos. Estas células mesenquimales adquieren un fenotipo peculiar, conocido como *cancer associated fibroblast markers (CAF)-like*, disminuyendo la síntesis de elastina y colágeno y aumentando la producción de factores de crecimiento, proteínas de la matriz extracelular y proteasas, todo ello facilitador de la proliferación de los queratinocitos epidérmicos suprayacentes. La proliferación de queratinocitos se ve potenciada por la presencia de células inflamatorias linfoides CD45. Es por eso que para el desarrollo y progresión tumorales no solo son necesarias alteraciones epiteliales, sino que también se precisa de alteraciones en el estroma (18).

Otros factores que influyen en el desarrollo y progresión del cáncer de piel en la altura

El riesgo de un sujeto para desarrollar cáncer de piel depende tanto de factores intrínsecos como de factores extrínsecos.

Los factores intrínsecos incluyen antecedentes

familiares o personales de cáncer de piel, antecedentes personales de quemaduras, lesiones precancerosas o estados de inmunosupresión, tipos de nevos y fototipo cutáneo. Se ha observado que las personas con mayor sensibilidad cutánea a la exposición solar (capacidad de broncearse *versus* tendencia a quemarse) tienen una mayor susceptibilidad al cáncer de piel. Esta sensibilidad está definida por ciertos rasgos de pigmentación determinados por genes de alta penetración, genes de riesgo moderado o polimorfismos genéticos de bajo riesgo (20). Ahora bien, los individuos portadores de variantes genéticas tienen tasas de mutaciones somáticas más altas, puesto que, las reducidas concentraciones de melanina son insuficientes para proteger el genoma de las células epidérmicas de la acción mutagénica de la luz UV (21).

El color o la pigmentación de la piel es otro factor de riesgo indiscutible y no modificable que influye en la probabilidad de transformación maligna cutánea. La pigmentación clara de la piel se asocia con un mayor riesgo de cáncer de piel. Los dermatólogos validaron el espectro cutáneo de Fitzpatrick durante las últimas cuatro décadas como una medida de la sensibilidad a la luz solar y el riesgo de desarrollo de cáncer cutáneo. Un alto fototipo de piel según Fitzpatrick se asocia inversamente con el riesgo de cáncer de piel. Además, las quemaduras cutáneas químicas y térmicas también se han asociado con una mayor incidencia de transformación del melanoma, aunque es mucho más probable que se produzca CBC o carcinoma de células escamosas (CCE) (22). Asimismo, las quemaduras solares con ampollas previas son reconocidas como un factor de riesgo de melanoma, especialmente las quemaduras solares intermitentes durante la niñez y la juventud.

A su vez, los pacientes inmunodeprimidos tienen considerablemente más probabilidades de desarrollar cáncer que aquellos con respuestas inmunológicas adecuadas.

En consecuencia, el melanoma y otros cánceres de piel cutáneos son más comunes en la población inmunocomprometida y la inmunodeficiencia se reconoce como un factor de riesgo importante para la tumorigénesis (23).

De entre los mecanismos de adaptación conocidos, la hipoxia asociada a las elevadas alturas juega un papel fundamental en el desarrollo del cáncer de

piel.

La hipoxia intratumoral es una característica común de las neoplasias malignas sólidas, incluido el cáncer de piel. Las respuestas celulares a la baja tensión de oxígeno promueven la progresión del cáncer al inducir procesos biológicos implicados en la supervivencia de las células cancerosas, como la angiogénesis y la glucólisis. El cáncer de piel surge con mayor frecuencia a partir de células de la capa epidérmica de la piel, que están relativamente privadas de oxígeno (24). Si bien la respuesta de las células a la hipoxia depende en gran medida del tipo de tejido y de su oxigenación inicial, la falta de oxígeno a menudo conduce a la apoptosis celular. Teniendo en cuenta la adaptación de las células cancerosas a condiciones adversas, paradójicamente, la hipoxia con frecuencia favorece su supervivencia y su fenotipo más agresivo (25). Un mecanismo importante que media las respuestas adaptativas a la disponibilidad de oxígeno es la regulación de la transcripción por el factor 1 inducible por hipoxia que promueve el desarrollo tumoral (26).

Se han realizado estudios en ratones sometidos a bajas presiones (equivalentes a 10 000 m.s.n.m.) en los que se observó que la progresión del crecimiento tumoral fue más pronunciada en ratones con baja resistencia a la hipoxia que en ratones con alta resistencia (27). Los datos adquiridos de pacientes con melanoma indican una relación directa entre la presencia de hipoxia dentro de la masa tumoral y una progresión más agresiva de la enfermedad y por tanto, un peor pronóstico para el paciente (25).

La exposición a la radiación UV es el factor de riesgo extrínseco más importante (5). El uso de luz artificial con fines cosméticos también ha sido estudiado. Las camas de bronceado y otros relacionados exponen la piel a mayores cantidades de radiación UVA en comparación con la exposición natural a la luz solar, lo que explica el marcado aumento de la incidencia y mortalidad del melanoma en los últimos años a nivel mundial (28). Así también, algunos medicamentos pueden aumentar la susceptibilidad al cáncer de piel (p.ej.: psoraleno y radiación UVA (PUVA), fototerapia neonatal, etc.) (29). De la misma forma, la exposición ocupacional, atmosférica o alimentaria a metales pesados o sustancias químicas pueden aumentar el riesgo de melanoma cutáneo (p.ej.: hidrocarburos aromáticos policíclicos, radiación ionizante, cloruro de polivinilo, pesticidas, etc.), porque inducen cambios mutagénicos en el ADN de los melanocitos (30). Por último, los factores

geográficos como la latitud y altitud también influyen en el riesgo de desarrollar cáncer de piel, dado que éstos determinan la intensidad de la radiación UV y los patrones de exposición solar.

Efecto de la altitud en la aparición y progresión del cáncer de piel

Algunos estudios han observado un aumento del riesgo de 1.3 veces para el CBC y CCE (6) en zonas de alta altitud geográfica. También, se ha encontrado un aumento en las tasas incidencia y prevalencia (31) de lesiones precancerosas y cancerosas de la piel (8,32,33). Por su parte, la Organización Mundial de la Salud informó que Australia/Nueva Zelanda (42 por cada 100 000 hombres-año y 31 por cada 100 000 mujeres-año) y los países correspondientes a Europa Occidental (19 por cada 100 000 hombres y mujeres-año), América del Norte (18 por cada 100 000 hombres-año y 14 por cada 100 000 mujeres-año) y Europa del Norte (17 por cada 100 000 hombres-año y 18 por cada 100 000 mujeres-año) registraron las tasas de incidencia más altas de cáncer de piel a nivel mundial en el año 2020 (1,4). Mientras que los países de Sudamérica, África y Asia reportaron tasas de incidencia relativamente bajas en el mismo año (1,4).

Se ha identificado un aumento significativo de la tasa de supervivencia específica a 5 años del 83 a 91 % y un aumento no significativo de la supervivencia libre de la enfermedad a 5 años del 78 a 88 % (11). Asimismo, los resultados de algunos estudios experimentales han indicado que a una mayor altitud geográfica, la progresión y pronóstico del melanoma cutáneo mejora de forma relativa (26,27,34). Además, se ha descrito que la tasa de mortalidad por melanoma disminuye ligeramente entre el 0.4-0.7 % por cada 10 m de altura (35). En contraste, otros estudios han detallado una relación inversa entre el cáncer de piel y la altitud (14,26,36), concluyendo que el crecimiento tumoral es mayor y la supervivencia específica de la enfermedad es menor en sujetos que residen en zonas de alta altitud geográfica, dada la expresión de ciertos ARN mensajeros y microARNs (37).

Medidas de fotoprotección y estrategias de prevención del cáncer de piel en la altura

Las medidas de protección y las estrategias de prevención contra el cáncer de piel en altitudes

elevadas no difieren de las ya conocidas, dado que éstas están centradas en prevenir las quemaduras solares y reducir la exposición a la radiación UV (20). Pese a que los estudios antes citados difieren en sus resultados y conclusiones, se debe hacer mayor énfasis en los cuidados de la piel en zonas de alta altitud geográfica; porque es bien conocido que, a una mayor altitud geográfica, la radiación UV aumenta como consecuencia de la disminución del filtrado atmosférico de la radiación (5).

Es así que, la educación, comunicación y adopción de las prácticas de protección solar en personas que residen o visitan áreas de gran altitud son imprescindibles para concientizar a la población en pro de mantener una buena salud cutánea y minimizar el riesgo de desarrollar cáncer de piel. Iniciativas educativas públicas e intervenciones comunitarias a corto y mediano plazo son ideales para cumplir con este objetivo a largo plazo (38). La mayoría de los residentes de estas zonas no son conscientes del riesgo adicional que la altitud conlleva, y restan importancia a medidas como el uso de protector o bloqueador solar (8). Es preciso mencionar que, el uso regular de protector solar previene hasta en un 50% la incidencia de melanoma cutáneo (39), y otras medidas han sido estudiadas por igual. Además, estas medidas de protección y prevención deberán ser consideradas en extremo por aquellas personas que tienen factores de riesgo adicionales (p.ej.: fototipo cutáneo, exposición laboral, camas de bronceado, etc.) o antecedentes previos de ciertas patologías (p.ej.: dermatológica, infecciosa, oncológica, etc.) (40).

En la Tabla No. 1 se detallan las recomendaciones para la prevención del cáncer de piel en áreas de gran altitud (40,41).

Por último, estas medidas son un complemento para la prevención del cáncer en general. De tal forma, es imperativo incorporar y mantener un estilo de vida saludable, basado en una adecuada hidratación (al menos 2000 cc por día), dieta rica en frutas y verduras con alto contenido de vitaminas (A, C, D, E), ácidos grasos omega-3, antioxidantes y fibra, actividad física regular y vigorosa, y evitar el consumo de tabaco y alcohol (41).

Tabla 1. Recomendaciones para la prevención del

cáncer de piel en áreas de gran altitud

	Recomendación
Uso de bloqueador solar y otros productos para la piel	Aplicar al menos 1 onza de bloqueador solar de amplio espectro con un factor de protección solar (SPF, por sus siglas en inglés) igual o mayor a 30, que contengan compuestos inorgánicos que protejan físicamente la barrera cutánea (p.ej.: óxido de zinc y dióxido de titanio), cada una o dos horas, dentro y fuera del hogar (si aplica, colocar 15 a 20 minutos antes para mayor adherencia), incluyendo las áreas foto expuestas conocidas (p.ej.: nariz, orejas y cuello).
	Utilizar una crema hidratante diariamente con base a zinc o titanio y emplear bálsamo labial hidratante que contenga SPF.
Uso de ropa y otros complementos	Optar por ropa de telas densas y materiales sintéticos (poliéster o nylon), seleccionar colores más claros y brillantes (blanco o tonos pasteles), usar vestimenta con calificaciones de Factor de Protección Ultravioleta (UPF) mayor o igual a 50+, holgada, con cuello y mangas largas, y de secado rápido.
	Usar parasoles, sombreros de ala grande y gafas de sol con protección UV para proteger ojos, orejas, cara y cuello.
Evitar exposición solar, equipos de bronceado y otros	Evitar la exposición solar durante las horas pico (de 10 a.m. a 4 p.m., especialmente en días nublados y en invierno), incluso realizar actividades que conlleven conducir o estar cerca de una ventana durante dicho período de tiempo.
	Evitar permanecer durante un largo período de tiempo al aire libre y cerca de superficies reflectantes (p.ej.: agua, nieve, arena).
	Evitar las lámparas solares, camas de bronceado o salones de bronceado.
Auto examinación, valoración por dermatología y otros	Autoexplorar y autoevaluar regularmente la piel en busca de cambios en la coloración de la piel, las lesiones dermatológicas existentes o la aparición de otras, especialmente a nivel de zonas foto expuestas (p.ej.: nariz, orejas, cuello, hombros, etc.).
	Considerar la valoración con un especialista en dermatología en caso de lesiones sugestivas de cáncer de piel (p.ej.: queratosis actínica, queratosis actínica, quemaduras solares anteriores, o cáncer de piel previo), y la existencia de otros factores de riesgo como el tabaquismo, la exposición a metales pesados (p.ej.: arsénico) y otros factores ambientales, administración de medicamentos, diagnóstico previo de xeroderma pigmentoso, patología hematol-oncológica (leucemia), infecciosa (VIH), entre otros.
	Revisar la información sobre el índice UV previo a la ejecución de actividades al aire libre y otras, mediante recursos disponibles en línea y aplicaciones móviles.

Elaboración: Los autores. Fuente: Hübner IM et al., 2023 (40).

Discusión

La radiación UV es el factor de riesgo modificable más consistente en la génesis del cáncer de piel, especialmente del melanoma maligno. Por tanto, debe considerarse a la altitud como un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de piel por el aumento de la dosis de radiación a mayor altura (42). Pero, la asociación entre la altitud y el cáncer de piel es compleja y contradictoria. Algunos estudios han observado una disminución de la mortalidad del cáncer de piel en zonas de alta altitud geográfica (1,4,35), y un aumento del riesgo (6,35), prevalencia (31), incidencia (1,4,8,32,33,35) y supervivencia específica a 5 años (11). Además, la progresión y pronóstico de esta enfermedad mejora de forma relativa en dichas zonas (26,27,34). Mientras que otros autores han concluido lo contrario

(1,4,14,26,36). Si bien es cierto que los factores de riesgo y los factores protectores para cáncer de piel tienen un efecto individual en términos epidemiológicos, se presume que las diferencias antes mencionadas podrían ser resultado de la combinación e interacción de los efectos de la exposición a la radiación UV, la altitud, y otros factores extrínsecos (p.ej.: latitud, temperatura, contaminación ambiental, etc.) (6,43). Así también de los factores intrínsecos, especialmente el fototipo cutáneo, la sensibilidad cutánea y sus variantes genéticas (20–22), lo que explica las bajas tasas de incidencia de cáncer de piel en Sudamérica, África y Asia (1,4). A su vez, como se explicó, los mecanismos de adaptación como la hipoxia juegan un papel importante (24–27).

Se ha observado que la altura constituye un factor protector para otros tipos de cáncer (p.ej.: pulmón, mama, próstata, colorrectal, linfoma no Hodgkin, etc.) (44), debido a los niveles de hipoxia y la exposición crónica a la radiación UV, la alta concentración de vitamina D, la disminución de los niveles de contaminación ambiental (p.ej.: material particulado, óxido de nitrógeno, etc.), tasas metabólicas basales aumentadas, mejor tolerancia al estrés, entre otros (45). Adicionalmente, por las razones antes detalladas, la altitud puede mejorar las tasas de mortalidad y de supervivencia contra el cáncer y actuar como factor protector contra otras enfermedades. Pero, desde este punto, también se observan discrepancias entre los estudios, dado que algunos no han encontrado diferencias significativas en la supervivencia general o libre de la enfermedad entre pacientes a diferente altitud geográfica.

Ello puede explicarse por los niveles más bajos de vitamina D, secundaria a una menor exposición crónica al sol, la variabilidad de las dietas, entre otros (11). Por otro lado, existen estudios que han demostrado que la altitud está asociada a una mayor incidencia y mortalidad por cáncer (p.ej.: gástrico, colorrectal, hepático y biliar, linfático, hematopoyético, etc.) (47,48).

Todo lo anterior muestra la complejidad y multifactorialidad del cáncer, no solo en relación a la altitud sino a toda su fisiopatología. En consecuencia, se precisan de más estudios para comprender la relación entre la alta altitud geográfica y el riesgo, desarrollo y evolución del cáncer de piel u otros cánceres. La evidencia actual es contradictoria y aún existen algunos

mecanismos fisiopatológicos a dilucidar.

Resultados

Limitaciones

La principal limitación de este estudio fue la variabilidad, metodológica y, por tanto, de las conclusiones de los trabajos de investigación incluidos. Se recurrió a fuentes primarias de publicación con fecha anterior a 2019 para establecer una línea temporal en el tema de investigación.

Conclusiones

La complejidad de la patología maligna y la relación incierta que existe entre la aparición y progresión del cáncer de piel con la altitud geográfica, subrayan la necesidad de investigaciones adicionales. Se recomienda incluir la altitud como variable de estudio en los análisis epidemiológicos futuros, particularmente en aquellos relacionados con el cáncer de piel. Esto permitirá optimizar las estrategias preventivas y terapéuticas en regiones de gran altitud.

Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Conflictos de interés de cada autor

Ninguno de los autores tiene conflicto de interés.

Contribución de los autores

Las distintas fases de la investigación fueron realizadas por los autores, que contribuyeron de igual forma en todo el proceso.

Referencias Bibliográficas

1. World Cancer Research Fund International. Skin cancer statistics [Internet]. [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/skin-cancer-statistics/>.

2. Tímár J, Ladányi A. Molecular Pathology of Skin Melanoma: Epidemiology, Differential Diagnostics, Prognosis and Therapy Prediction. *Int J Mol Sci.* enero de 2022;23(10):5384.

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.

4. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):495-503.

5. Laikova KV, Oberemok VV, Krasnodubets AM, Gal'chinsky NV, Useinov RZ, Novikov IA, et al. Advances in the Understanding of Skin Cancer: Ultraviolet Radiation, Mutations, and Antisense Oligonucleotides as Anticancer Drugs. *Molecules.* enero de 2019;24(8):1516.

6. Fontanillas P, Alipanahi B, Furlotte NA, Johnson M, Wilson CH, Pitts SJ, et al. Disease risk scores for skin cancers. *Nat Commun.* 2021;12(1):160.

7. Sahu RP. Deciphering Mechanisms of UVR-Induced Tumoral Immune Checkpoint Regulation against Melanoma. *Cancer Res.* 3 de junio de 2019;79(11):2805-7.

8. Tamayo-Marino K, Velázquez-Ávila Y, Salazar-Ramírez JC, Tamayo-Marino K, Velázquez-Ávila Y, Salazar-Ramírez JC. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con daño actínico crónico. Cochabamba, Bolivia. *Rev Médica Electrónica.* 2021;43(5):1285-96.

9. Garnacho Saucedo GM, Salido Vallejo R, Moreno Giménez JC. Efectos de la radiación solar y actualización en fotoprotección. *An Pediatría.* 2020;92(6):377.e1-377.e9.

10. Schneller-Pavelescu L, Vergara-de Caso E, Blanes MM. Papular Eruption on Sun-Exposed Skin. *Actas Dermo-Sifiligráficas.* 2019;110(4):309-10.

11. Del Fiore P, Russo I, Dal Monico A, Tartaglia J, Ferrazzi B, Mazza M, et al. Altitude Effect on Cutaneous Melanoma Epidemiology in

the Veneto Region (Northern Italy): A Pilot Study. *Life Basel*. 2022;12(5):745.

12. Sommers MS, Fargo JD, Regueira Y, Brown KM, Beacham BL, Perfetti AR, et al. Are the Fitzpatrick Skin Phototypes Valid for Cancer Risk Assessment in a Racially and Ethnically Diverse Sample of Women? *Ethn Dis*. 2019;29(3):505-12.

13. Orlińska K, Ramos P, Komosińska-Vashev K, Olczyk K, Stojko J, Rzepecka-Stojko A, et al. Application of electron paramagnetic resonance spectroscopy to examine free radicals formed in indapamide and torasemide storage under UV irradiation and at the higher temperatures which appear under light exposition. *J Pharm Biomed Anal*. 15 de mayo de 2024;242:116057.

14. Shih BB, Farrar MD, Cooke MS, Osman J, Langton AK, Kift R, et al. Fractional Sunburn Threshold UVR Doses Generate Equivalent Vitamin D and DNA Damage in Skin Types I–VI but with Epidermal DNA Damage Gradient Correlated to Skin Darkness. *J Invest Dermatol*. 2018;138(10):2244-52.

15. Sun X, Zhang N, Yin C, Zhu B, Li X. Ultraviolet Radiation and Melanomagenesis: From Mechanism to Immunotherapy. *Front Oncol*. 2 de julio de 2020;10.

16. Yang JW, Fan GB, Tan F, Kong HM, Liu Q, Zou Y, et al. The role and safety of UVA and UVB in UV-induced skin erythema. *Front Med*. 27 de junio de 2023;10.

17. Weihermann AC, Lorencini M, Brohem CA, de Carvalho CM. Elastin structure and its involvement in skin photoageing. *Int J Cosmet Sci*. 2017;39(3):241-7.

18. Alvariño LP, Garau GM, Díaz AV, Pérez AF, Madariaga YG, Toledo DB. Modelo experimental de queratosis actínica por exposición a radiación ultravioleta A. *Nereis Interdiscip Ibero-Am J Methods Model Simul*. 15 de noviembre de 2021;(13):73-83.

19. Teixido C, Castillo P, Martinez-Vila C, Arance A, Alos L. Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells*. septiembre de 2021;10(9):2320.

20. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci*.

diciembre de 2021;9(4):63.

21. Scherer D, Kumar R. Genetics of pigmentation in skin cancer — A review. *Mutat Res Mutat Res*. 2010;705(2):141-53.

22. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007;445(7130):843-50.

23. Zavdy O, Coreanu T, Bar-On DY, Ritter A, Bachar G, Shpitzer T, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunocompromised Patients-A Comparison between Different Immunomodulating Conditions. *Cancers*. 14 de marzo de 2023;15(6):1764.

24. Jeon S, Jeon M, Choi S, Yoo S, Park S, Lee M, et al. Hypoxia in Skin Cancer: Molecular Basis and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4430.

25. Dratkiewicz E, Simiczyjew A, Mazurkiewicz J, Ziętek M, Matkowski R, Nowak D. Hypoxia and Extracellular Acidification as Drivers of Melanoma Progression and Drug Resistance. *Cells*. 2021;10(4):862.

26. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene*. 2010;29(5):625-34.

27. Fridman IA, Ponomarenko EA, Makarova OV, Postovalova EA, Zolotova NA, Khochanskiy DN, et al. Morphological Characteristic of Melanoma B16 Progression in C57BL/6 Mice with High and Low Resistance to Hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2020;168(3):390-4.

28. Elwood JM, Gallagher RP, Worth AJ, Wood WS, Pearson JCG. Etiological differences between subtypes of cutaneous malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1987;78(1):37-44.

29. Barros N de M, Sbroglio LL, Buffara M de O, Baka JLC e S, Pessoa A de S, Azulay-Abulafia L. Phototherapy. *An Bras Dermatol*. 1 de julio de 2021;96(4):397-407.

30. Camus DEE. AGENTES CANCERÍGENOS RELEVANTES PARA LA SALUD OCUPACIONAL EN CHILE: Un aporte a la implementación nacional del sistema internacional de exposición ocupacional a cancerígenos (CAREX). *Rev Inst Salud Pública*

Chile. 1 de julio de 2019;3(1):32-41.

31. Paolino G, Didona D, Clerico R, Devita G, Corsetti P, Ambrifi M, et al. Cancer surveillance series: Role of demographic aspects, altitude and latitude in the extracutaneous malignant melanoma in a residential study. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(2):133-9.

32. Buja A, Rugge M, De Luca G, Bovo E, Zorzi M, De Toni C, et al. Cutaneous Melanoma in Alpine Population: Incidence Trends and Clinicopathological Profile. *Curr Oncol.* 2022;29(3):2165-73.

33. Haji-Maghsoudi S, Mahjub H, Farshchian M, Sadeghifar M, Roshanaei G. The Impact of Environmental Factors on Skin Cancer. *Int J Cancer Manag.* 2022;15(10):e119906.

34. Jiang X, He Y, Shen Q, Duan L, Yuan Y, Tang L, et al. RETSAT Mutation Selected for Hypoxia Adaptation Inhibits Tumor Growth. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:744992.

35. Haluza D, Simic S, Moshhammer H. Temporal and Spatial Melanoma Trends in Austria: An Ecological Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(1):734-48.

36. Núñez-González S, Bedoya E, Simancas-Racines D, Gault C. Spatial clusters and temporal trends of malignant melanoma mortality in Ecuador. *SAGE Open Med.* 2020;8:2050312120918285.

37. De Martino E, Brunetti D, Canzonieri V, Conforti C, Eisendle K, Mazzoleni G, et al. The association of residential altitude on the molecular profile and survival of melanoma: Results of an interreg study. *Cancers.* 2020;12(10):1-23.

38. Alberg AJ, LoConte NK, Foxhall L, Weinstock MA, Gomez SL, Francisco M, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement on Skin Cancer Prevention. *JCO Oncol Pr.* 2020;16(8):490-9.

39. Watts CG, Drummond M, Goumas C, Schmid H, Armstrong BK, Aitken JF, et al. Sunscreen Use and Melanoma Risk Among Young Australian Adults. *JAMA Dermatol.* 2018;154(9):1001-9.

40. Hübner IM, Breitbart E, Wenzel G, Follmann M, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP) e. V.,

Deutsche Krebsgesellschaft e. V. S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs: Evaluation und Aktualisierungsprozess [S3 guideline on skin cancer prevention: evaluation and updating procedure]. *Dermatol Heidelb Ger.* 2023;74(4):262-9.

41. Bayo J, Molina R, Pérez J, Pérez-Ruiz E, Aparicio J, Beato C, et al. SEOM clinical guidelines to primary prevention of cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):106-13.

42. Schrempf M, Haluza D, Simic S, Riechelmann S, Graw K, Seckmeyer G. Is multidirectional UV exposure responsible for increasing melanoma prevalence with altitude? A hypothesis based on calculations with a 3D-human exposure model. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(10):961.

43. Gracia-Cazaña T, González S, Parrado C, Juarranz Á, Gilaberte Y. La influencia del exposoma en el cáncer de piel. *Actas Dermo-Sifilográficas.* 1 de julio de 2020;111(6):460-70.

44. Burtscher J, Millet GP, Renner-Sattler K, Klimont J, Hackl M, Burtscher M. Moderate Altitude Residence Reduces Male Colorectal and Female Breast Cancer Mortality More Than Incidence: Therapeutic Implications? *Cancers.* 2021;13(17):4420.

45. Calderón-Gerstein WS, Torres-Samaniego G. High altitude and cancer: An old controversy. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;289:103655.

46. Burtscher J, Mallet RT, Burtscher M, Millet GP. Hypoxia and brain aging: Neurodegeneration or neuroprotection? *Ageing Res Rev.* 2021;68:101343.

47. Calderón - Gerstein WS, Torres - Samaniego G. High altitude and cancer: An old controversy. *Respir Physiol Neurobiol.* 1 de julio de 2021;289:103655.

48. Burtscher J, Millet GP, Renner-Sattler K, Klimont J, Hackl M, Burtscher M. Moderate Altitude Residence Reduces Male Colorectal and Female Breast Cancer Mortality More Than Incidence: Therapeutic Implications? *Cancers.* enero de 2021;13(17):4420.