



# UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

*La Universidad Católica de Loja*

## FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

### CARRERA DE MEDICINA

Factores de riesgo para desarrollar cáncer de piel tipo  
Melanoma

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

### MEDICO

**Autora:** Tacuri Cartuche, Briggette del Carmen

**Directora:** Carrión Figueroa, Gloria Alexandra

LOJA

2022



*Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>*

2022

**Aprobación del director del Trabajo de Titulación**

Loja, 10 de mayo del 2022

Doctor

Víctor Hugo Vaca Merino

**Director de la Carrera de Medicina**

Ciudad. -

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: Factores de Riesgo para desarrollar cáncer de piel tipo Melanoma realizado por Brigette del Carmen Tacuri Cartuche, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Msg, Md Gloria Alexandra Carrión Figueroa

C.I.: 1103360010

Correo electrónico: gacarrionx@utpl.edu.ec

### **Declaración de autoría y cesión de derechos**

Yo, Brigette del Carmen Tacuri Cartuche, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente: Ser autora del Trabajo de Titulación denominado: Factores de Riesgo para desarrollar cáncer de piel tipo Melanoma, de la Titulación de Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Marco Teórico, Metodología de la investigación y Conclusiones, siendo Gloria Alexandra Carrión Figueroa, directora del presente trabajo; y, en tal virtud, eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual. Además, ratifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo son de mi exclusiva responsabilidad.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”, en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Autor: Brigette del Carmen Tacuri Cartuche

C.I.: 1105207391

Correo electrónico: britame\_16@outlook.com

### **Dedicatoria**

Este trabajo se lo dedico principalmente a mis padres que, mediante su sacrificio, cariño, cuidado y confianza brindada a lo largo de mi carrera universitaria me han permitido llegar a este punto.

A mis hermanos por su apoyo incondicional y ánimo en los momentos difíciles durante mi formación.

Finalmente, a toda mi familia y amigos que me apoyaron y animaron a continuar y no desistir en cumplir con mi objetivo.

## **Agradecimiento**

A Dios: Por ser mi fuerza, fortaleza y guía a lo largo de mi formación universitaria.

A mis padres: Por llenarme de amor y guiarme a lo largo de mi vida para convertirme en la persona que soy hoy, gracias por estar presentes en todos mis triunfos y derrotas y por no permitir que me rinda ante las adversidades, pero sobre todo gracias por ser mis padres y permanecer a mi lado.

A mis hermanos: Por su cuidado, comprensión y por animarme a ser mejor.

## Índice de contenidos

<b>Caratula.....</b>	<b>I</b>
<b>Aprobación del director del Trabajo de Titulación .....</b>	<b>II</b>
<b>Declaración de autoría y cesión de derechos .....</b>	<b>III</b>
<b>Dedicatoria .....</b>	<b>IV</b>
<b>Agradecimiento.....</b>	<b>V</b>
<b>Índice de contenidos .....</b>	<b>VI</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>2</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>3</b>
<b>Marco teórico .....</b>	<b>4</b>
<b>La Piel.....</b>	<b>4</b>
<b>Funciones de la piel .....</b>	<b>4</b>
<b>Tipos de piel.....</b>	<b>5</b>
<b>Fototipos de piel .....</b>	<b>5</b>
<b>Cáncer de Piel.....</b>	<b>6</b>
<b>Tipos de cáncer de piel .....</b>	<b>6</b>
<b>No Melanoma.....</b>	<b>6</b>
<b>Melanoma.....</b>	<b>6</b>
<b>Factores de riesgo .....</b>	<b>7</b>
<b>Metodología .....</b>	<b>9</b>
<b>Estrategia de búsqueda .....</b>	<b>9</b>

<b>Criterios de inclusión .....</b>	<b>10</b>
<b>Criterios de exclusión .....</b>	<b>10</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>10</b>
<b>Resultados obtenidos .....</b>	<b>11</b>
<b>Desarrollo de resultados.....</b>	<b>12</b>
<b>Descripción de los artículos.....</b>	<b>18</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>24</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>27</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>28</b>
<b>Índice de figuras</b>	
<b>Figura 1 (Flujograma de resultados).....</b>	<b>13</b>
<b>Índice de tablas</b>	
<b>Tabla 1 (Fototipos de piel de Fitzpatrick) .....</b>	<b>7</b>
<b>Tabla 2 (Resultados obtenidos en diferentes bases de datos) .....</b>	<b>14</b>
<b>Tabla 3 (Resultados de los estudios seleccionados).....</b>	<b>15</b>

## Resumen

El melanoma es una neoplasia maligna poco frecuente pero responsable de la mayoría de muertes por cáncer de piel. Dado que su origen radica en los melanocitos puede desarrollarse tanto en la piel como en las mucosas, reportando más casos a nivel cutáneo.

Esta revisión tuvo como objetivo identificar los factores de riesgo para desarrollar cáncer de piel tipo melanoma, para ello la metodología empleada se basó en el método observacional descriptivo, mediante el cual se realizó una búsqueda y selección de artículos científicos a través de diferentes bases de datos electrónicas, respetando criterios de inclusión y exclusión.

En cuanto a los resultados obtenidos se señala a la radiación ultravioleta como el principal factor de riesgo, este sumado a otros factores como: el número de variantes genóticas de MC1R, fototipos de piel I o II, el recuento elevado de nevos típicos o la presencia de nevos displásicos; puede aumentar el riesgo aún más. Además, se identificó que la exposición ocupacional a plaguicidas, bifenilos policlorados, o el consumo de cadmio por encima de los valores recomendados pueden volver más susceptible al sujeto e incrementar en gran medida el riesgo de desarrollar la neoplasia.

*Palabras clave:* Melanoma, Cutáneo, Factores de riesgo.

### **Abstract**

Melanoma is a rare malignancy but responsible for the majority of deaths from skin cancer. Since its origin lies in the melanocytes, it can develop both in the skin and in the mucous membranes, reporting more cases at the skin level.

The objective of this review was identify the risk factors for developing melanoma-type skin cancer, for which the methodology used was based on the descriptive observational method, through which a search and selection of scientific articles was carried out through different electronic databases, respecting inclusion and exclusion criteria.

Regarding the results obtained, ultraviolet radiation is indicated as the main risk factor, this added to other factors such as: the number of genotypic variants of MC1R, skin phototypes I or II, the high count of typical nevi or the presence of dysplastic nevi; it can increase the risk even more. In addition, it was identified that occupational exposure to pesticides, polychlorinated biphenyls, or cadmium consumption above the recommended values can make the subject more susceptible and greatly increase the risk of developing the neoplasia.

*Keywords:* Melanoma, Cutaneous, Risk factors.

## Introducción

El melanoma se define como una neoplasia maligna de los melanocitos, células originadas de la cresta neural y productoras de pigmento, que migran a la piel, las membranas mucosas, las meninges, la zona superior del esófago y los ojos. Los cuales tienen la capacidad de transformarse en células cancerosas a nivel de cada uno de estos órganos, pero mayoritariamente en la piel, en la que cerca del 25% de estos melanomas aparecen en la región de la cabeza y cuello (Jameson et al., 2019).

Si bien es cierto el melanoma representa menos del 5% de los casos de cáncer de piel, es responsable del 75% de todas las muertes relacionadas con el cáncer de piel y el causante del 4% de todas las muertes por cáncer (Fonseca, 2017). En el año 2020 a nivel mundial se presentaron 324,635 casos nuevos de cáncer de piel tipo melanoma, constituyendo el décimo séptimo cáncer a nivel global. Ese mismo año en Ecuador represento el 1,5 % del total de casos nuevos de cáncer en la población, ocupando el décimo octavo lugar según su incidencia (Global Cancer Observatory, 2020).

Para el desarrollo de cáncer de piel tipo melanoma se ha identificado varios factores de riesgo que hacen más susceptible a la población, como el tipo de piel I o II de Fitzpatrick, antecedentes familiares o personales de cáncer, nevos congénitos >20mm, queratosis actínica, efélides pronunciadas, sobre todo, en la parte superior de la espalda y la exposición durante tiempo prolongado a la radiación ultravioleta natural o artificial, este último considerado como el factor de riesgo más importante (Fonseca, 2017).

## **Marco teórico**

### **La Piel**

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano. Cerca de 1,85 m<sup>2</sup> de piel recubren al ser humano, misma que pesa alrededor de 4 kg y constituye el 6% del peso corporal total (Arenas, 2015).

Se divide en tres capas: la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis es un epitelio plano estratificado queratinizado, compuesta por cinco estratos, en cuyas capas más inferiores se hallan las células productoras de pigmento o melanocitos. Esta capa puede variar de grosor (0,05 a 1,5 mm) según la ubicación (Partin et al., 2020). La dermis compuesta de colágeno, elastina y fibras reticulares, se clasifica en dermis papilar (superficial) y dermis reticular (profunda), dentro de esta capa se encuentra: tejido conjuntivo, vasos sanguíneos, nervios y anexos cutáneos. La hipodermis o tejido celular subcutáneo está compuesta principalmente por adipocitos (grasa) que sirven como reserva energética y aislantes de calor (Arenas, 2015).

### **Funciones de la piel**

- Barrera eficaz contra la radiación ultravioleta mediante los melanocitos productores de melanina, la cual es transferida a los queratinocitos para su pigmentación (Ralston et al., 2018).
- Vigilancia inmunológica contra microorganismos, antígenos o haptenos a través de las células presentadoras de antígenos, fagocitos mononucleares y mastocitos (Ralston et al., 2018).
- Formación de vitamina D a través de la exposición a la radiación ultravioleta B (UVB), y otros procesos bioquímicos como la síntesis de citocinas y factores del crecimiento (Standring, 2020).
- Regulación de la temperatura corporal mediante la pérdida de calor a través de los cambios rápidos de aumento o reducción del flujo sanguíneo cutáneo, ayudado por las glándulas sudoríparas (Standring, 2020).

- El sudor producido por las glándulas sudoríparas y el sebo de las glándulas sebáceas forman un manto cosmético natural que protege contra fricciones, roces y la hacen suave y elástica (Arenas, 2015).
- Órgano sensorial con abundantes terminaciones nerviosas especializadas para discriminar sensaciones de la temperatura, el dolor y el tacto (Ralston et al., 2018).
- Colabora en la comunicación psicosocial, de aseo y sexual, a través del aspecto y calidad táctil de la piel y sus anexos (Ralston et al., 2018).
- Mediante las uñas, anexo cutáneo, permite la manipulación de objetos pequeños y como medio de protección (Ralston et al., 2018).

### **Tipos de piel**

Los tipos de piel están determinados por el grado de hidratación, los factores nutricionales y propios del sujeto, la edad y el sexo (Arenas, 2015). El tipo de piel grasosa o brillante se da debido a la producción excesiva de sebo, el cual evita se evapore el agua de la superficie cutánea. La piel seca se origina a partir de la poca producción de sebo y déficit del factor hidratante natural que habitualmente deriva en prurito con facilidad. La piel deshidratada, es seca y escamosa (Rubin & Neligan, 2017) a diferencia de la piel hidratada que es húmeda y turgente, y la piel mixta que consiste en una zona T o central aceitosa y una periférica seca (Arenas, 2015).

### **Fototipos de piel**

Se trata de una clasificación de la piel basado en cómo esta reacciona ante la exposición a radiación ultravioleta y ya que los diferentes colores de piel (Blanco, negro, marrón) están determinados por varios pigmentos es importante indicar que el único que protege contra los rayos UV es la melanina (Gupta et al., 2019).

**Tabla 1***Fototipos de piel de Fitzpatrick*

<b>Fototipo de piel</b>	<b>Color de piel no expuesto</b>	<b>Reacción a la exposición solar</b>
I	Muy blanco o con efélides	Se quema siempre, nunca se broncea
II	Blanco	Se quema fácilmente, se broncea con dificultad
III	Blanco a oliva	Se quema mínimamente, se broncea gradualmente
IV	Marrón claro	Rara vez se quema, se broncea con facilidad
V	Marrón	Muy rara vez se quema, se broncea con mucha más facilidad
VI	Oscuro a Negro	Nunca se quema, se broncea intensamente

*Nota:* Adaptado de Arenas, 2015.

### **Cáncer de Piel**

Neoplasia (crecimiento nuevo) que ocurre cuando las células normales de la piel se transforman en células anormales.

#### **Tipos de cáncer de piel**

##### **No Melanoma**

Neoplasia benigna que puede afectar a cualquier parte de la piel, pero que con mayor frecuencia se encuentra en áreas con mayor exposición solar como la cabeza, cuello, manos, brazos y piernas. Los tipos más comunes de este tipo de cáncer son el carcinoma de células escamosas (CCE) y el carcinoma basocelular (CBC). Debido a su característica de lento crecimiento pueden ser tratados con mucha facilidad, sin embargo, algunas entidades no melanomas pueden agrandarse o diseminarse si no se las trata adecuadamente (UpToDate, 2020).

##### **Melanoma**

Neoplasia maligna cuyo origen radica en los melanocitos de la epidermis, dermis o del epitelio de mucosas. Un 90% afecta la piel, 9% los ojos y 1% las mucosas, en los que produce una neoformación pigmentada, plana o exofítica que durante su fase inicial

es curable, pero que deriva en mortalidad elevada sin un tratamiento adecuado (Arenas, 2015).

## **Factores de riesgo**

### **Susceptibilidad genética**

Los polimorfismos y las mutaciones genéticas de líneas germinales pueden predisponer a desarrollar melanoma. El 70% de los melanomas cutáneos se asocia a mutaciones o deleciones en el locus CDKN2A, el cual se encarga de codificar las proteínas p16 y p14 ARF, cuya función es la regulación de la progresión del ciclo celular a través de las vías de la proteína del retinoblastoma (Rb) y de p53 respectivamente. Otro locus asociado a riesgo de melanoma es el CDK4, encargado de codificar la cinasa inhibida por p16 y cuya mutación inactiva la vía Rb (Jameson et al., 2019).

Las mutaciones en los genes de pigmentación que se asocia con riesgo intermedio de melanoma son las variantes en las células germinales del gen del receptor 1 de la melanocortina (MC1R), que alteran el equilibrio entre la formación de eumelanina y feomelanina, aumentando 2,7 veces el riesgo de desarrollar melanoma (Patterson, 2020). Además de este, los polimorfismos de nucleótido único en el gen de la tirosinasa (TYR), el gen de la proteína 1 relacionada con la tirosinasa (TYRP1) y el gen SLC45A2 se asocian con riesgo significativo para desarrollar melanoma (Bolognia et al., 2018).

### **Factores de riesgo demográficos y fenotípicos**

La incidencia de melanoma aumenta con la edad, en su mayoría se diagnostica después de los 45 años, aunque un 20% de casos se identifica en pacientes jóvenes. El riesgo incrementa en los grupos étnicos con tipos de piel más claros, de hecho, los pacientes blancos no hispanos son los mayoritariamente afectados por melanoma en Estados Unidos (Niederhuber et al., 2020).

El Fototipo de piel es el rasgo fenotípico con mayor susceptibilidad a los rayos UV emitidos por el sol. Los fototipos Fitzpatrick I y II con ligera pigmentación de la piel,

cabello pelirrojo o rubio, ojos claros (azul, verde o avellana) y pecas tienen mayor riesgo de desarrollar melanoma que aquellos con Fototipo IV y V (Marqueste et al., 2015).

### **Factores de riesgo ambiental**

La exposición a la radiación ultravioleta solar (RUV) se ha ligado fuertemente al desarrollo de melanoma, siendo la radiación UVB la más perjudicial en comparación con la radiación UVA. Según varios estudios epidemiológicos las personas que viven cerca de la línea ecuatorial o en altitudes más altas y con mayor exposición a la RUV muestran mayor incidencia de melanoma. El patrón de exposición solar puede causar mayor riesgo de melanoma en las personas con exposición intensa intermitente o con quemaduras solares en áreas expuestas esporádicamente al sol en comparación con personas con exposición crónica (Niederhuber et al., 2020).

La RUV artificial también incrementa el riesgo de melanoma, se la utiliza principalmente en tratamientos de enfermedades inflamatorias (psoriasis) y en las cámaras de bronceado. Las radiaciones (UVA) emitidas por estas cámaras fueron clasificadas como cancerígeno humano por la Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (Niederhuber et al., 2020).

### **Nevos congénitos**

Los nevos melanocíticos congénitos (NMC) están presentes al nacer o aparecen dentro de los 6 primeros meses de vida. Se clasifican en: NMC pequeños < 1,5 cm de diámetro, CMN medianos entre 1,5 y 19,9 cm de diámetro y los NMC gigantes que miden 20 cm o más. El riesgo para desarrollar melanoma con la presencia de NMC de pequeño y mediano tamaño varía entre 0% y el 4,9%, mientras que el riesgo incrementa desde un 4,5% a 10% en quienes presentan NMC gigantes (Flint et al., 2020).

### **Antecedentes personales de melanoma**

Las personas con antecedentes de melanoma previo tienen un 10% de probabilidad de desarrollar un segundo melanoma. Y aquellos con historia de cáncer no melanoma no solo pueden desarrollar melanoma, sino que el riesgo de morir por esta causa es mucho mayor (Lewandrowski, 2020).

## **Metodología**

### **Estrategia de búsqueda**

El presente trabajo inicia con la definición del tema para la revisión bibliográfica a través de la formulación de la pregunta de investigación mediante la estrategia PICO.

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se empleó un estudio observacional descriptivo, mediante el cual se buscó información ya publicada sobre el tema: Factores de riesgo para desarrollar cáncer de piel tipo Melanoma, evitando manipular información ya que se trata de un estudio netamente de observación, descripción y análisis de la información recopilada.

Para realizar la búsqueda de la información se emplearon los descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) y MESH, *Melanoma* y *Risk Factors*, en conjunto con los operadores lógicos o booleanos, con la finalidad de sintetizar y obtener información actualizada y relevante en las diferentes bases de datos electrónicas como: ClinicalKey, PubMed, Dialnet, DOAJ y LILACS.

En todas las bases de datos se ingresó la misma fórmula de búsqueda a diferencia de PubMed en la cual se utilizó otra fórmula que incluía los siguientes limitadores: *child*, *preschool*, *child* y *adolescent* para reducir el número de resultados obtenidos.

La información recopilada fue sobre todo en idioma español e inglés, y cuyo contenido se halla disponible en las diferentes bases de datos electrónicas mencionadas. Dentro de este trabajo se incluye 13 artículos originales, cuyo estudio se lo realizó durante los meses de diciembre del 2020 y enero del 2021, con la finalidad de

efectuar un análisis sobre los factores de riesgo para desarrollar cáncer de piel tipo Melanoma y de esta manera cumplir con el objetivo planteado y a su vez dar respuesta a la pregunta de investigación sobre el tema.

### **Criterios de inclusión**

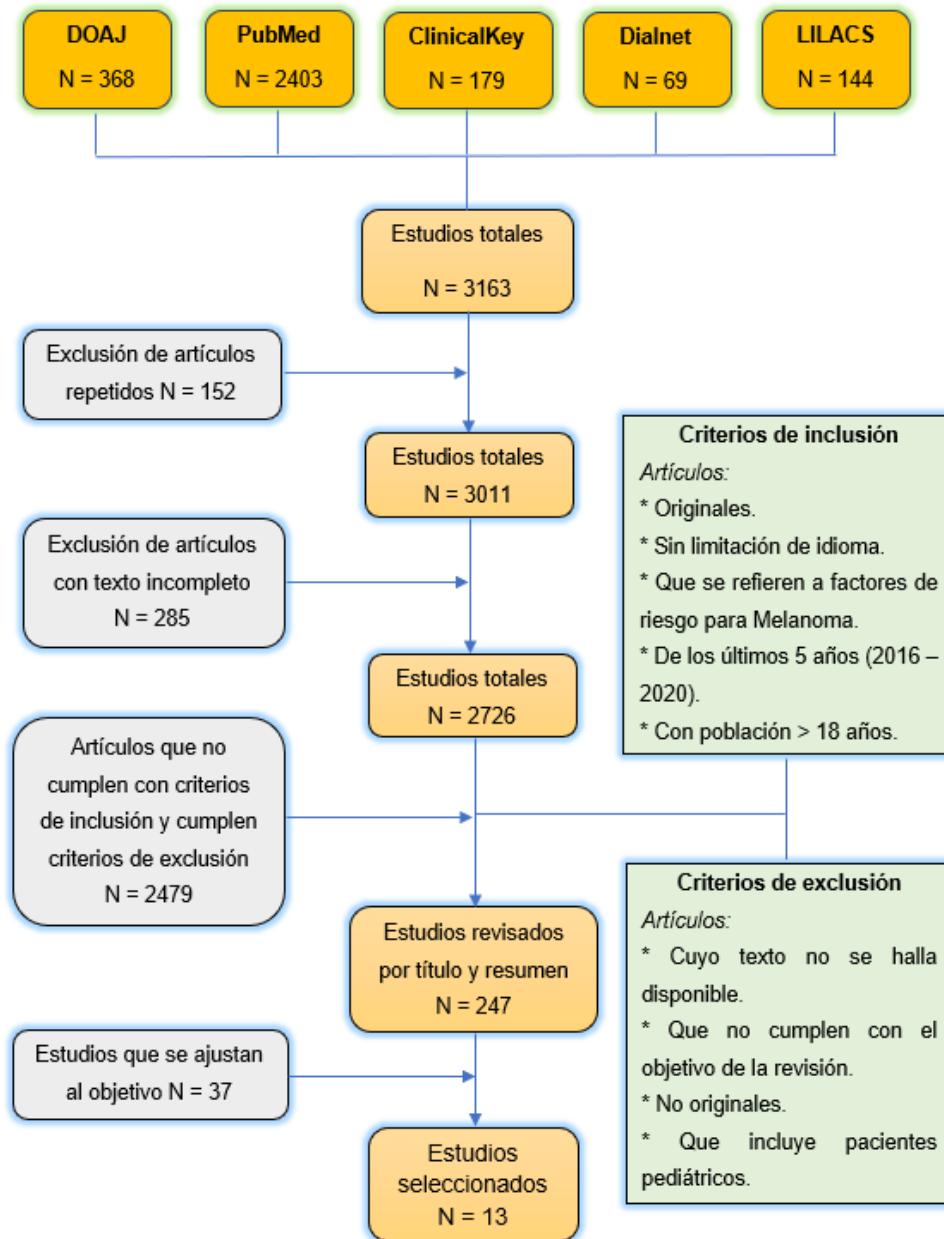
- Artículos científicos originales y revisiones sistemáticas en diferentes idiomas sobre todo inglés y español.
- Artículos científicos de los últimos 5 años.
- Artículos científicos que contiene información sobre factores de riesgo para desarrollar Melanoma o se relacionan con el objetivo de la revisión.
- Artículos con población adulta >18 años

### **Criterios de exclusión**

- Artículos de revisión, de opinión, y no originales en idioma español e inglés con más de 5 años de publicación.
- Artículos científicos cuyo tema no hace referencia o no se relaciona con el objetivo de investigación.
- Artículos científicos que se hallan duplicados en varias bases de datos.
- Artículos científicos que incluyen animales en su estudio.
- Artículos científicos que incluyen población pediátrica en sus estudios.

## **Resultados**

### **Diagrama de flujo de resultados**

**Figura 1***Flujograma de resultados*

*Nota:* Se muestra los pasos para la selección de los artículos para su revisión.

## Resultados obtenidos

**Tabla 2***Resultados obtenidos en diferentes bases de datos*

<b>Bases de datos</b>	<b>Descriptores y operadores booleanos (Ecuación de búsqueda)</b>	<b>Limitadores</b>
<b>PubMed</b>	(((((Melanoma [mesh terms] AND Risk factors [mesh terms] NOT child) NOT adolescent) NOT child, preschool	Publicaciones de los últimos 5 años No población pediátrica Artículos originales
<b>ClinicalKey</b>	(Melanoma) AND Risk factors	Publicaciones de los últimos 5 años Artículos originales
<b>Dialnet</b>	(Melanoma) AND Risk factors	Publicaciones de los últimos 5 años Artículos originales
<b>DOAJ</b>	(Melanoma) AND Risk factors	Publicaciones de los últimos 5 años Artículos originales
<b>LILACS</b>	(Melanoma) AND Risk factors	Publicaciones de los últimos 5 años Artículos originales

*Nota:* Contiene la ecuación utilizada para la búsqueda de información en las diferentes bases de datos.

### Desarrollo de resultados

**Tabla 3:***Resultados de los estudios seleccionados*

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>País/año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Tamaño de la muestra</b>	<b>GR</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Conclusiones</b>
(Ghiasvand et al., 2019)	<b>Association of Phenotypic Characteristics and UV Radiation Exposure with Risk of Melanoma</b>	Noruega/2019	Estudio de cohorte Prospectivo	161540 mujeres	B 2++	Investigar la asociación entre las características fenotípicas, el patrón de exposición a la RUV y el riesgo de	* La exposición recreativa al sol y al bronceado en interiores están asociados con el

	<b>on Different Body Sites</b>					melanoma en diferentes partes del cuerpo.	melanoma en las extremidades inferiores. * Tomar sol antes de los 20 años se asocia con un riesgo significativamente mayor de melanomas en las extremidades inferiores.
(Fortes et al., 2016)	<b>Occupational Exposure to Pesticides with Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma</b>	Italia/ 2016	Estudio de casos y controles	800 personas	B 2++	Examinar la asociación entre la exposición ocupacional a pesticidas y el melanoma cutáneo, controlando todos los posibles factores de confusión.	El estudio sugiere un mayor riesgo de melanoma cutáneo entre los sujetos expuestos a pesticidas, en particular entre los expuestos al sol debido a su ocupación.
(Tagliafue et al., 2018)	<b>MC1R variants as melanoma risk factors independent of at-risk phenotypic characteristics: a pooled</b>	Italia/ 2018	Estudio de casos y controles	6449 personas	B 2++	Evaluar si las variantes de MC1R predecían el riesgo de melanoma independiente de las	*Existe un papel directo de MC1R en el riesgo de melanoma independiente del fenotipo.

	<b>analysis from the M-SKIP Project</b>					características fenotípicas de riesgo.	*Medir el genotipo MC1R podría resultar en un beneficio para la predicción del melanoma.
(Ghiesvand et al., 2017)	<b>Indoor Tanning and Melanoma Risk: Long-Term Evidence From a Prospective Population-Based Cohort Study</b>	Noruega/2017	Estudio de cohorte prospectivo	141045 mujeres	B 2++	Investigar las asociaciones de la edad al inicio del bronceado en interiores, la duración del uso de dispositivos de bronceado y la respuesta a la dosis con el riesgo de melanoma.	* Existe una fuerte relación dosis-respuesta entre el bronceado en interiores y el riesgo de melanoma. * La vulnerabilidad a los efectos dañinos del bronceado en interiores es mayor a una edad más temprana.
(Cao et al., 2019)	<b>Association study between plasma levels of polychlorinated biphenyls and risk of cutaneous</b>	China/2019	Estudio de casos y controles	950 personas	B 2++	Examinar la relación entre los niveles plasmáticos de bifenilos policlorados (PCB) y el riesgo de CMM, ajustando la	Este estudio respalda la hipótesis de una fuerte asociación entre los niveles plasmáticos de PCB y el riesgo de

	<b>malignant melanoma</b>					sensibilidad y exposición al sol.	CMM en una población china.
(Hübner et al., 2018)	<b>Association between risk factors and detection of cutaneous melanoma in the setting of a population-based skin cancer Screening</b>	Alemania/ 2018	Estudio retrospectivo	354635 personas	B 2++	Evaluar el poder predictivo de los factores de riesgo establecidos en el contexto de un cribado poblacional y proporcionar evidencia empírica para las posibles estratificaciones de riesgo.	Centrarse en las personas con alto riesgo de melanoma puede mejorar la rentabilidad y el equilibrio entre beneficio y daño de los programas de detección del melanoma.
(Wei et al., 2019)	<b>Having a first-degree relative with melanoma increases lifetime risk of melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma</b>	EE.UU./ 2019	Estudio prospectivo	216115 personas	B 2++	Determinar el riesgo de melanoma y cánceres de queratinocitos (KC) en aquellos con antecedentes familiares positivos de melanoma mientras se controlaban los factores de riesgo pigmentarios y ambientales	Las personas con antecedentes familiares de melanoma tienen un mayor riesgo de melanoma y cánceres de queratinocitos.

(Ferreira et al., 2018)	<b>Retrospective study of patients with cutaneous melanoma treated at the Federal University of São Paulo</b>	Brasil/2018	Estudio retrospectivo	184 casos de melanoma cutáneo	B 2++	Evaluar las características de los pacientes con melanoma cutáneo atendidos en el hospital de Sao Paulo - UNIFESP	Las características de los pacientes con melanoma cutáneo atendidos en el Hospital Sao Paulo son similares a las encontradas en la literatura.
(Palve et al., 2020)	<b>Differences in risk factors for melanoma in young and middle-aged higher-risk patients</b>	Finlandia/2020	Estudio retrospectivo	330 pacientes	B 2++	Determinar las diferencias en los factores de riesgo y las características del melanoma entre adultos jóvenes (18-39 años) y de mediana edad (40-60 años).	Un elevado número de pacientes presenta factores de riesgo de melanoma en el huésped. Existen diferencias en los factores de riesgo y las características de los melanomas entre los adultos jóvenes y pacientes de mediana edad.
(Cust et al., 2019)	<b>Associations of pigmented</b>	Reino Unido	Estudio de casos y	3628 personas	B 2++	Examinar si las asociaciones	*La clasificación de personas

	<b>and naevus phenotype with melanoma risk in two populations with comparable ancestry but contrasting levels of ambient sun exposure</b>	o/ 2019	controle s			de estos fenotipos con el riesgo de melanoma diferían según la exposición al sol ambiental o las características de los participantes en dos estudios de casos y controles basados en la población con ascendencia comparable pero diferente exposición al sol ambiental	con alto riesgo de melanoma en función del número de nevus debería considerar su país de residencia, el tipo de recuentos, el sexo y sitio del cuerpo en el que se miden los nevus. *La presencia de nevus puede ser un indicador más fuerte de una predisposición genética en Reino Unido que en Australia dada su menor exposición al sol
(Wendt et al., 2018)	<b>Contributions by MC1R Variants to Melanoma Risk in Males and Females</b>	Brasil /2018	Estudio de casos y controles	1791 personas	B 2++	Investigar el papel de estas variantes en el riesgo de melanoma en hombres y	Las variantes de MC1R contribuyen de manera diferente al riesgo de melanoma en

						mujeres por separado	hombres y mujeres
(Laino et al., 2018)	<b>Iris pigmented lesions as a marker of cutaneous melanoma risk: an Australian case-control study</b>	Australia/ 2018	Estudio de casos y controles	1254 australianos de origen europeo.	B 2++	Evaluar si las lesiones pigmentadas del iris con un indicador predictivo de melanoma cutáneo.	El recuento de lesiones pigmentadas del iris proporciona información predictiva adicional para el riesgo de melanoma por encima de la de los factores de riesgo convencionales.
(Filippini et al., 2019)	<b>Dietary cadmium intake and risk of cutaneous melanoma: An Italian population-based case-control study</b>	Italia/ 2019	Estudio de casos y controles	1099 personas	C 2+	Evaluar el riesgo de melanoma en relación con la ingesta de cadmio en la dieta	Se observó una asociación positiva entre la ingesta dietética de cadmio y el riesgo de melanoma cutáneo en una población del norte de Italia

*Nota:* Descripción de los trece artículos incluidos en esta revisión bibliográfica.

### Descripción de los artículos

El estudio realizado por Ghiasvand et al., se llevó a cabo gracias a una muestra aleatoria del estudio de NOWAC, que incluyó mujeres entre los 30 a 75 años de edad y en el que se detectó 1374 casos de melanoma con una edad media de diagnóstico de 60 años, dentro de este estudio se recopiló la información de exposición mediante

cuestionarios con el objetivo de relacionar las características fenotípicas con la RUV y en el que se observó mayor susceptibilidad o riesgo en mujeres de piel más clara, cabello rojo o rubio, con presencia de pecas después de su exposición al sol y nevus; ya sean estos simétricos o asimétricos, los últimos mencionados con mayor riesgo para melanoma en miembros inferiores. La edad media de diagnóstico fue de 59 años para miembro inferior y de 64 años para cabeza y cuello. Vivir en latitudes más bajas de Noruega se asoció con melanoma en todos los sitios y una ocupación al aire libre con melanoma a nivel de cabeza y cuello.

Varios estudios realizados en países occidentales han estudiado a los bifenilos policlorados como factor de riesgo para Melanoma, el estudio realizado por Cao et al., es el primero desarrollado en asiáticos, el cual contó con 450 casos de MC y 500 controles sanos en los que se estudió 33 congéneres de bifenilos policlorados (PCB) en plasma. En al menos el 50% de los sujetos de estudio se detectó los PCB28, PCB52, PCB118, PCB138, PCB153, PCB156, PCB170, PCB180, PCB187, se observó que los niveles de PCB del cuartil más alto aumentaban 1,44 veces el riesgo de Melanoma. Los congéneres PCB52, PCB170 y PCB180 mostraron un aumento significativo de la probabilidad de Melanoma, pero sobre todo estos dos últimos. Otros factores relacionados con la exposición solar también se asociaron con el desarrollo de Melanoma.

Fortes et al., mediante un estudio de 399 casos y 401 controles, donde la exposición ocupacional a plaguicidas fue de 8,8% y 3,0% respectivamente y donde se controló todos aquellos posibles factores que podrían causar confusión (sexo, edad, exposición al sol), se identificó que mientras mayor fuera la frecuencia de uso de estos pesticidas mayor es el riesgo de melanoma aunque no significativamente, este riesgo incrementa unas cuatro veces si existe la exposición a más de un pesticida [OR (Odds ratio): 4,04; IC del 95%: 1,20 a 13,6] y el riesgo es siete veces mayor si se ha trabajado con pesticidas por alrededor de diez o más años. Dentro de todos los pesticidas

estudiados; el uso de fungicidas y herbicidas se asociaron con mayor riesgo de Melanoma.

Tagliabue et al., recopiló datos del proyecto M-SKIP, el cual contó con 3830 casos de MC y 2619 controles de siete estudios de casos y controles publicados previamente, los cuales contaban con información sobre las variantes de MC1R y fenotipo (RH: pelo rojo) de cada participante, en los que más del 97% eran caucásicos. Los resultados indicaron que el riesgo de melanoma era mayor en quienes portaban variantes de MC1R (OR 1,63; IC del 95%: 1,40 -1,90) a diferencia de los no portadores e independientemente de otros factores de riesgo asociados. Además, el riesgo de melanoma aumentó en los participantes no RH y que tenían variantes de MC1R en comparación con quienes eran RH y tenían estas variantes. Los pacientes con variantes de un alelo *R* de *MC1R* tenían mayor riesgo de melanoma cutáneo (MC) a diferencia de los portadores de solo variantes *r*, esto en participantes con fenotipo RH, mientras que ambas variantes se asociaron con mayor riesgo de MC en pacientes no RH.

Ghiasvand et al., Utilizando datos del Estudio de mujeres y cáncer de Noruega, un gran estudio de cohorte prospectivo, durante el cual 861 mujeres fueron diagnosticadas de melanoma y cuya edad media de diagnóstico fue de 56 años, pudieron identificar que el riesgo de desarrollar melanoma incrementó en aquellas mujeres que tuvieron varias sesiones de bronceado y cuya radiación se acumuló con el tiempo, aquellas que iniciaron con el uso de sesiones de bronceado antes de los 30 años tuvieron mayor riesgo de melanoma cutáneo en comparación con quienes nunca las usaron. Además, se evidenció que estas mujeres en el momento del diagnóstico eran 2,2 años más jóvenes que aquellas que nunca utilizaron estos dispositivos de bronceado. Este estudio apoya la hipótesis de que los efectos dañinos del bronceado en interiores son mayores a una edad más temprana.

En el estudio desarrollado por Hübner et al., se analizaron los datos del proyecto Skin Cancer Research (SCREEN) en el que se identificó 585 casos de melanoma, de los cuales 478 presentaron uno o más factores de riesgo de MC. Los factores que se

observaron con mayor frecuencia incluyeron los nevos atípicos, múltiples nevos y antecedentes personales de melanoma. Dentro de los factores de riesgo individuales se encontró la presencia de al menos un nevo clínicamente atípico (OR: 17,4; IC del 95%: 14,4-20,0). Múltiples nevos comunes y antecedentes personales positivos también se asociaron significativamente con la detección de melanoma, los antecedentes familiares positivos y los lunares congénitos no se confirmaron como predictivos de melanoma en el modelo.

El estudio desarrollado por Wei et al., siguió prospectivamente a 216,115 participantes del área de salud por más de 20 años, durante los que se identificó 1688 casos de melanoma, 2905 casos de carcinoma espinocelular y 30613 casos de carcinoma basocelular. La información sobre los antecedentes se obtuvo a través de cuestionarios e informes médicos y el estudio se desarrolló controlando posibles factores de confusión. Los resultados obtenidos indican que aquellos individuos con antecedentes familiares de melanoma tenían un 74% más de riesgo de melanoma, 22% más de riesgo de carcinoma de células escamosas y un 27% más de riesgo de carcinoma de células basales, estos antecedentes de melanoma aumentaron el riesgo de desarrollarlo en ambos sexos, sobre todo en extremidades de mujeres.

El cadmio ha sido asociado con efectos adversos para la salud y probablemente melanoma, por ello el estudio desarrollado por Filippini et al., trató de evaluar el riesgo del mismo a través de la ingesta en la dieta, para ello se incluyó 380 casos de MC y 719 controles, los cuales fueron evaluados mediante un cuestionario sobre la frecuencia de ingesta de estos productos. Los resultados indicaron la ingesta diaria de cadmio fue ligeramente mayor en mujeres que en hombres, y en que la probabilidad de desarrollar melanoma es de 1,11 por la ingesta de 1ug/ día de cadmio en la dieta, y se vio aumentado este riesgo en quienes tuvieron mayor exposición a cadmio, al valorar según el sexo, se identificó que la ingesta de 1ug/día de cadmio aumenta la probabilidad de melanoma 1,10 en hombres y 1,15 en mujeres.

El estudio desarrollado por Ferreira et al., trato de identificar cuáles son las características que presentan los pacientes con melanoma cutáneo atendidos en el Departamento de Tumores de Piel de la disciplina de cirugía plástica del Hospital Universitario de la Universidad Federal de Sao Paulo (UNIFESP), para ello se incluyó en la investigación 184 casos de MC, cuyo formulario contenía información sobre la edad, género, ocupación, fototipo de piel, antecedentes de exposición al sol, ubicación de la lesión, características del tumor y estadificación del mismo. La investigación arrojó que la media de diagnóstico fue de 58,7 años de edad, sin predominio de género y con mayor incidencia en fototipos de piel clara (70,6%). La exposición a la radiación ultravioleta con presencia de quemaduras solares fue más frecuente en hombres (31,2%) que en mujeres (23,5%). En las mujeres la lesión se presentó con mayor frecuencia a nivel de miembros superiores e inferiores a diferencias de los hombres que fue a nivel de cabeza, cuello y tronco.

Palve et al., incluyó 250 pacientes de mediana edad (40-60 años) y 80 adultos jóvenes (18-39 años), atendidos en el Hospital Universitario de Tampere- Finlandia, con la finalidad de valorar las diferencias entre los factores de riesgo para melanoma en estas dos poblaciones. A través de la revisión de historias clínicas se identificó la ubicación del tumor, el espesor de Breslow, el subtipo histológico, recuento de nevus, antecedentes de melanoma dentro de la familia, antecedentes de quemaduras solares durante la infancia o de exposición excesiva al sol. Los resultados mostraron que el factor de riesgo más frecuente en los adultos jóvenes y en los de mediana edad fue el recuento elevado de nevus (26% y 28% respectivamente), seguido de nevus displásicos (20% y 24%) y antecedentes familiares de melanoma (19% y 9%). Los jóvenes tenían mayor probabilidad de tener antecedentes familiares de melanoma, mientras que los pacientes adultos tenían más antecedentes de exposición excesiva al sol, recalando las diferencias existentes entre estas dos poblaciones.

Cust et al., En su estudio analizaron 616 casos y 496 controles del Australian Melanoma Family Study, y 2012 casos y 504 controles del estudio de casos y controles

de Leeds (Reino Unido). Los resultados mostraron que el color del cabello y fototipo de piel fueron los factores de riesgo de fenotipo pigmentario más fuertes, mientras que el número medio de nevos evaluados clínicamente fue aproximadamente tres veces mayor en Australia que en Leeds, pero los riesgos relativos de melanoma asociado con cada nevos común o displásico adicional fueron más altos en Leeds que en Australia, especialmente para los nevos en las extremidades superiores e inferiores. Los recuentos altos de nevos en la cabeza y el cuello se asociaron con un riesgo relativo más fuerte de melanoma para las mujeres que para los hombres. Los dos países tenían riesgos similares de melanoma según las categorías de densidad de nevos autoinformadas.

En el estudio llevado a cabo por Wendt et al., se incluyeron 905 mujeres y 886 hombres de ascendencia europea del estudio M3, cuya edad media fue de 59,2 años y a los que se les realizó un examen detallado que incluía el fenotipo de pigmentación, presencia de daño actínico de la piel y el tiempo de exposición a radiación solar. Las variantes de MC1R se clasificaron en variantes "r" o de bajo riesgo y "R" o de alto riesgo. Los resultados mostraron que las mujeres en su mayoría eran fototipo de piel I y II, con menor capacidad de bronceado y mayor tendencia a quemarse. Las variantes identificadas con mayor riesgo de melanoma en las mujeres incluyen R/R; R/r; R/0; r/r; r/0, mientras que en los hombres solo los portadores de R/r y R/0 tenían un mayor riesgo. La espalda, el cuello, las manos y la cara fueron las áreas que presentaron mayores daños cutáneos sin preferencia de sexo. Tanto en hombres como en mujeres el tener veinte o más quemaduras solares a lo largo de su vida, se asoció con riesgo de Melanoma.

Se ha observado la asociación de los nevos displásicos con la presencia de nevos y pecas en el iris, sin embargo es poca la información sobre su asociación con el melanoma cutáneo, por ello Laino et al., en su estudio trata de evaluar dicha relación, para esto se recolectó información sobre antecedentes de melanoma e historia de exposición solar, además de 1117 fotografías de los ojos de los participantes. Las

lesiones pigmentadas en el iris fueron similares en los mayores de 40 años, tanto los casos como los controles, mientras que en los jóvenes existió mayor diferencia con una media de 3,96 (casos) frente a 2,19 (controles). Tres o más lesiones pigmentadas a nivel del iris se asoció con un riesgo 1,45 veces superior de melanoma que aquellos que no las tienen. Además, se observó que aquellos con el genotipo HERC2/OCA2 A/A y A/G asociado con el homocigoto IRFA T/T tubo mayor número de lesiones pigmentadas a nivel del iris.

### Discusión

Investigaciones previas sobre factores de riesgo para melanoma han señalado a la excesiva radiación solar como el factor más predisponente e importante, y a través de esta revisión bibliográfica se pudo reconocer que la radiación UV asociada a otros factores incrementa aún más el riesgo de desarrollar esta neoplasia.

Al analizar los diferentes estudios se pudo observar que la mayor incidencia de casos de melanoma cutáneo se presentó en personas entre los 50 a 60 años de edad con fototipos de piel I o II, no obstante; en la investigación en población australiana de *Cust et al., 2019* la mayoría de los pacientes con melanoma tenían menos de 40 años al momento del diagnóstico lo que contrasta con el resto de pacientes estudiados.

La presencia de antecedentes de cáncer o melanoma dentro de la familia se relacionó con riesgo significativo de desarrollar este cáncer *Wei et al., 2019*, sin embargo, en los pacientes del estudio de *Hübner et al., 2018* los antecedentes familiares positivos por sí solos no indicaron ser buenos predictores de riesgo de melanoma.

*Tagliabue et al., 2018*, a través de sus estudios de susceptibilidad genética señaló que la presencia de cualquier variante de MC1R se relacionaron con riesgo de melanoma [OR (Odds ratio) 1,60] independientemente del fenotipo cabello rojo, sobre todo los portadores de la variante *R* (OR 2,08) a diferencia de las variantes *r* (OR 1,24), pese a ello *Wendt et al., 2018* en su estudio indicó que basta una sola variante de MC1R en las mujeres para tener riesgo significativo de melanoma en contraste con los hombres

cuyo riesgo aumentó únicamente al portar dos o más variantes. *Tagliabue et al., 2018* también sugiere que la variación MC1R para predecir riesgo de melanoma es más significativa en pacientes con pigmentación más oscura.

*Laino et al., 2018*, mediante su investigación encontró que el número de pigmentaciones puede aumentar con la edad y que el recuento de tres o más lesiones pigmentarias del iris aumentaba un 45% el riesgo de desarrollar melanoma; el color de ojos que con mayor frecuencia presentaron dichas lesiones fueron los ojos verdes/avellana y azules, característica presente en la mayoría de los pacientes con melanoma de los diferentes estudios.

La probabilidad de desarrollar melanoma para más de o igual a 40 nevus comunes fue bajo en el estudio de *Hübner et al., 2018*, a diferencia de la investigación de *Cust et al., 2019* en el que un mayor recuento de nevus se veía asociado a un aumento drástico de riesgo de melanoma, sobre todo en la población australiana advirtiendo que este recuento elevado puede verse asociado con la mayor exposición al sol, constituyendo los nevus el factor de riesgo más común tanto en adultos jóvenes como en los de mediana edad *Palve et al., 2020*.

La exposición a radiación ultravioleta natural o artificial a muy tempranas edades se han relacionado con riesgo elevado de melanoma, *Ghiasvand et al., 2019* advirtió que el uso continuo de sesiones de bronceado asociado a exposición temprana deriva en un riesgo incluso mayor, mientras que *Ferreira et al., 2018* indica que las regiones cefálicas son más susceptibles a desarrollar la neoplasia por las quemaduras solares, a diferencia de las caudales menos expuestas. *Ghiasvand et al., 2017* en su investigación observó que el riesgo para melanoma es el mismo en quienes usan estos dispositivos de bronceado independientemente de su edad en comparación con quienes nunca fueron usuarios de estos dispositivos.

Otros como *Fortes et al., 2016* mostraron evidencia de que la exposición ocupacional a pesticidas se asociaría con riesgo de melanoma cutáneo, riesgo que se triplica si además hay exposición al sol (OR 4.68) o combinación y uso de varios de estos. *Cao et al., 2019* en su estudio de bifenilos policlorados (PCB) notó que los niveles totales elevados de PCB en el plasma se asociaron con aumento significativo del riesgo de Melanoma cutáneo maligno.

*Filippini et al., 2019* observó una relación de riesgo no muy clara entre la ingesta de cadmio mediante la dieta y el riesgo de melanoma, mismo riesgo que comenzó a incrementarse desde ya bajo el umbral de ingesta tolerable, sin embargo, la falta de control de otras variables sugiere su interpretación considerando estas limitantes.

Algunos de los estudios analizados tuvieron limitaciones a la hora de desarrollar su investigación, ya que no se controlaron otros factores de riesgo o la información disponible no se encontraba completa del todo, lo cual pudo influir en el resultado final, por ello se recomienda continuar con la búsqueda, identificación y recopilación de información sobre estos factores de riesgo de tal modo que contribuya a advertir e implementar medidas preventivas contra melanoma cutáneo.

## **Conclusiones**

El fenotipo pigmentario asociado al número de variantes de MC1R se asoció con incremento del riesgo de melanoma.

El uso ocupacional de plaguicidas y bifenilos policlorados constituyen un riesgo para melanoma cutáneo el cual se ve potenciado cuando hay exposición a la radiación ultravioleta.

Los resultados de la revisión sugieren que la ingesta de cadmio en la dieta por sobre los valores recomendados incrementa las probabilidades de padecer melanoma, sin embargo, se requiere de estudios adicionales para dilucidar los resultados.

La conducta de exponerse a radiación ultravioleta mediante el uso de dispositivos de bronceado, el número de lesiones actínicas producto de exposición a radiación solar, el recuento elevado de nevos o las características atípicas de estos se asoció con riesgo elevado de desarrollar la enfermedad.

Los nevos o las manchas pigmentarias del iris tienen un valor predictivo de riesgo elevado en comparación con otros factores de riesgo identificados.

## Referencias

- Arenas, R. (2015). *Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento* (6th ed.). McGraw-Hill Interamericana.
- Bologna, J., Schaffer, J., & Cerroni, L. (2018). *Dermatología* (4th ed.). Elsevier Limited.
- Cao, J., Fan, T., Li, W., & Xiao, S. (2019). Association study between plasma levels of polychlorinated biphenyls and risk of cutaneous malignant melanoma. *Environment International*, *126*, 298–301.  
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.014>
- Cust, A. E., Drummond, M., Bishop, D. T., Azizi, L., Schmid, H., Jenkins, M. A., Hopper, J. L., Armstrong, B. K., Aitken, J. F., Kefford, R. F., Giles, G. G., Demenais, F., Goldstein, A. M., Barrett, J. H., Kanetsky, P. A., Elder, D. E., Mann, G. J., & Newton-Bishop, J. A. (2019). Associations of pigmentary and naevus phenotype with melanoma risk in two populations with comparable ancestry but contrasting levels of ambient sun exposure. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *33*(10), 1874–1885.  
<https://doi.org/10.1111/jdv.15680>
- Ferreira, T., de Abranches Oliveira Santos, I. D., Oliveira, A. F., & Ferreira, L. M. (2018). Retrospective study of patients with cutaneous melanoma treated at the Federal University of São Paulo. *Revista Do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, *45*(4).  
<https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181715>
- Filippini, T., Malagoli, C., Wise, L. A., Malavolti, M., Pellacani, G., & Vinceti, M. (2019). Dietary cadmium intake and risk of cutaneous melanoma: An Italian population-based case-control study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *56*, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.08.002>
- Flint, P., Haughey, B., Lund, V., Robbins, T., Regan, J., Lesperance, M., & Francis, H. (2020). *Cummings Otolaryngology* (7th ed.). Elsevier.

- Fonseca, R. (2017). *Oral and Maxillofacial Surgery* (3rd ed.). Elsevier.
- Fortes, C., Mastroeni, S., Segatto, M., Hohmann, C., Miligi, L., Bakos, L., & Bonamigo, R. (2016). Occupational Exposure to Pesticides with Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *58*(4), 370–375.  
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000665>
- Ghiasvand, R., Robsahm, T. E., Green, A. C., Rueegg, C. S., Weiderpass, E., Lund, E., & Veierød, M. B. (2019). Association of Phenotypic Characteristics and UV Radiation Exposure with Risk of Melanoma on Different Body Sites. *JAMA Dermatology*, *155*(1), 39–49. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3964>
- Ghiasvand, R., Rueegg, C. S., Weiderpass, E., Green, A. C., Lund, E., & Veierød, M. B. (2017). Indoor Tanning and Melanoma Risk: Long-Term Evidence from a Prospective Population-Based Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, *185*(3), 147–156. <https://doi.org/10.1093/aje/kww148>
- Global Cancer Observatory. (2020). *Ecuador*. <https://gco.iarc.fr/>
- Gupta, V., Sharma, V. K., & Kumar Sharma, V. (2019). Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clinics in Dermatology*, *37*(5), 430–436.  
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.010>
- Hübner, J., Waldmann, A., Eisemann, N., Noftz, M., Geller, A. C., Weinstock, M. A., Volkmer, B., Greinert, R., Breitbart, E. W., & Katalinic, A. (2018). Association between risk factors and detection of cutaneous melanoma in the setting of a population-based skin cancer screening. *European Journal of Cancer Prevention*, *27*(6), 563–569. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000392>
- Instituto Nacional de Estadísticas y censos. (2019). *Camas y Egresos hospitalarios*. INEC. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>

- Jameson, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., & Loscalzo, J. (2019). *Harrison Medicina Interna* (20th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kellerman, R., & Rakel, D. (2021). *Conn's Current Therapy 2021* (1st ed.). Elsevier Inc.  
<https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323790062002421?scrollTo=%23hl0000158>
- Laino, A. M., Berry, E. G., Jagirdar, K., Lee, K. J., Duffy, D. L., Soyer, H. P., & Sturm, R. A. (2018). Iris pigmented lesions as a marker of cutaneous melanoma risk: an Australian case–control study. *British Journal of Dermatology*, 178(5), 1119–1127.  
<https://doi.org/10.1111/bjd.16323>
- Lewandrowski, C. (2020). *Risk factors for the development of melanoma*. UpToDate.
- Marqueste, C., Monestier, S., & Grob, J. (2015). Melanoma. *Dermatología*, 1–20.
- Niederhuber, J., Armitage, J., Doroshov, J., Kastan, M., & Tepper, J. (2020). Abeloff. Oncología clínica. In *Elsevier* (6th ed.). Elsevier Espana S.L.
- Palve, J. S., Korhonen, N. J., Luukkaala, T. H., & Kääriäinen, M. T. (2020). Differences in risk factors for melanoma in young and middle-aged higher-risk patients. *In Vivo*, 34(2), 703–708. <https://doi.org/10.21873/invivo.11827>
- Partin, A., Peters, C., Lavoussi, L., Dmochowski, R., & Wein, A. (2020). *Campbell Walsh Wein Urology* (12th ed.).
- Patterson, J. (2020). *Weedon's Skin Pathology* (5th ed.). Elsevier Limited.
- Ralston, S., Penman, I., Strachan, M., & Hobson, R. (2018). *Davidson's Principles and Practice of Medicine* (23rd ed.). Elsevier Ltd.  
<https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780702070280000299?scrollTo=%23hl0002981>
- Rubin, J., & Neligan, P. (2017). *Plastic Surgery* (4th ed.). Elsevier Inc.  
<https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0->

B9780323356978000044?scrollTo=%23hl0000403

Standing, S. (2020). *Gray's Anatomy* (42nd ed.). Elsevier Limited.

<https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0->

B9780702077050000070?scrollTo=%23hl0000203

Tagliabue, E., Gandini, S., Bellocco, R., Maisonneuve, P., Newton-Bishop, J., Polsky, D., Lazovich, D., Kanetsky, P., Ghiorzo, P., Gruis, N., Landi, M. T., Menin, C., Fagnoli, M. C., Garcia-Borrón, J. C., Han, J., Little, J., Sera, F., & Raimondi, S. (2018). MC1R variants as melanoma risk factors independent of at-risk phenotypic characteristics: a pooled analysis from the M-SKIP project. *Cancer Management and Research, Volume 10*, 1143–1154. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S155283>

UpToDate. (2020). *Patient education: Skin cancer (non-melanoma) (The Basics)*.

UpToDate.

Wei, E. X., Li, X., & Nan, H. (2019). Having a first-degree relative with melanoma increases lifetime risk of melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology, 81*(2), 489–499. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.044>

Wendt, J., Mueller, C., Rauscher, S., Fae, I., Fischer, G., & Okamoto, I. (2018).

Contributions by MC1R variants to melanoma risk in males and females. *JAMA Dermatology, 154*(7), 789–795. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.1252>