



Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2024

REVIEW

Association between levodopa administration and melanoma: A systematic review

Asociación entre la administración de levodopa y el melanoma: Una revisión sistemática

Fernanda Luparelli Mello¹  , Marcelo Adrian Estrin¹  

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana, Argentina.

Citar como: Luparelli Mello F, Estrin MA. Association between levodopa administration and melanoma: A systematic review. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2024; 2:355. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2024355>

Recibido: 06-03-2024

Revisado: 08-05-2024

Aceptado: 10-06-2024

Publicado: 12-06-2024

Editor: Rafael Romero-Carazas 

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease and levodopa is the main drug used in the treatment of this disease. A study conducted in Denmark demonstrated a two-fold higher incidence of malignant melanoma in patients with Parkinson's, but no correlation was found between levodopa treatment and this incidence. **Material and methods:** The present systematic review used search engines such as pubmed and Google academic to search for articles of the clinical and randomized trial type. **Results:** The results of the systematic review indicate a complexity in the relationship between levodopa administration, Parkinson's disease, and melanoma risk. The evidence reviewed suggests that levodopa does not appear to be a significant causal factor in the development of melanoma in patients with Parkinson's disease. Despite the problems raised, the well-established therapeutic benefits of levodopa in the management of the symptoms of Parkinson's disease continue to outweigh the potential risk of causing melanoma. **Conclusion:** The study concludes that there is an increased risk of developing melanoma in patients with Parkinson's disease but that there is no evidence of a causal role of levodopa in increasing this risk or accelerating its growth.

Keywords: Parkinson; levodopa; melanoma; skin; disease and skin.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa y la levodopa es el principal fármaco utilizado en el tratamiento de esta enfermedad. Un estudio realizado en Dinamarca demostró una incidencia dos veces mayor de melanoma maligno en pacientes con Parkinson, pero no se encontró correlación entre el tratamiento con levodopa y dicha incidencia. **Material y métodos:** La presente revisión sistemática utilizó buscadores tales como pubmed y Google académico para búsqueda de artículos del tipo ensayo clínico y randomizado. **Resultados:** Los resultados de la revisión sistemática indican una complejidad en la relación entre la administración de levodopa, la

enfermedad de Parkinson y el riesgo de melanoma. La evidencia analizada sugiere que la levodopa no parece ser un factor causal significativo en el desarrollo de melanoma en pacientes con enfermedad de Parkinson. A pesar de la problemática planteada, los beneficios terapéuticos bien establecidos de la levodopa en el manejo de los síntomas de la enfermedad de Parkinson siguen superando el riesgo potencial de provocar melanoma. Conclusión: El estudio concluye que existe un mayor riesgo de desarrollar melanoma en pacientes con enfermedad de Parkinson pero que no hay evidencia de un papel causal de la levodopa en el aumento de dicho riesgo o en la aceleración de su crecimiento.

Palabras clave: Parkinson; levodopa; melanoma; piel; enfermedad y piel.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por un amplio espectro de signos motores y no motores que afectan la función en diversos grados. Es una enfermedad neurológica muy común.(1,2) Como no existe una prueba clara para diagnosticar la EP, la enfermedad debe diagnosticarse según criterios clínicos. El temblor en reposo, la bradicinesia, la rigidez y la pérdida de reflejos posturales generalmente se consideran síntomas centrales de la EP. La presencia y manifestaciones específicas de estos signos pueden utilizarse para distinguir la enfermedad de Parkinson de los trastornos parkinsonianos relacionados. Otras características clínicas incluyen síntomas motores secundarios (p. ej., hiposmia, disartria, disfagia, babeo, micrografía, disminución de la marcha, letargo, rigidez, distonía, reflejos globulares), síntomas no motores (p. ej., disfunción autonómica, anomalías cognitivas/neuroconductuales, sueño) y anomalías sensoriales como anosmia, parestesia y dolor). La ausencia de temblores en reposo, alteraciones tempranas de la marcha, inestabilidad postural, demencia, alucinaciones y disfunción autonómica, oftalmoplejía, ataxia y otros signos atípicos con respuesta deficiente o nula a la levodopa sugieren un diagnóstico distinto a EP. (3,4)

La levodopa es el principal fármaco utilizado en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson, es una práctica clínica bien establecida. Tras la introducción dicho fármaco, la estimulación cerebral profunda se ha convertido recientemente en otra intervención terapéutica con importantes efectos sintomáticos en el tratamiento de esta enfermedad. Los síntomas no motores y las complicaciones motoras explican gran parte de la discapacidad en la enfermedad de Parkinson y deben ser reconocidos y tratados. La investigación científica actual se centra en identificar posibles biomarcadores de enfermedades para permitir un diagnóstico preciso y oportuno y un tratamiento más eficaz para abordar las necesidades clínicas actuales no satisfechas.(1) Sin embargo, después del informe de una probable relación entre el tratamiento con levodopa y el desarrollo de melanoma maligno, el fármaco parece estar contraindicado en estas situaciones. Este concepto se desarrolló a partir del conocimiento bioquímico compartido entre la síntesis de dopamina y melanina, donde la tirosina se convierte en levodopa por la oxidación de la enzima tirosinasa. A continuación, la levodopa se convierte en el neurotransmisor dopamina por descarboxilación. Además, la levodopa es un sustrato importante para la formación de melanina. En el melanocito, específicamente, la tirosina se convierte primero en levodopa y después en dopaquinona por la enzima bifuncional tirosinasa y la oxidación adicional de la dopaquinona produce el pigmento melanina. Por definición, el melanoma, se define como la proliferación descontrolada de melanocitos que conduce a la acumulación de melanina, dando lugar a una lesión pigmentada oscura en la piel. En las últimas décadas, el cuestionamiento de la indicación de levodopa para pacientes con antecedentes de melanoma ha sido bastante controvertido. Dado que se entiende que la levodopa se prescribe a pacientes con parkinsonismo con la intención de aumentar la producción de dopamina a partir

de su vía sintética, muchos investigadores se han preguntado si esto podría o no aumentar también la producción de melanina, dando lugar a un resurgimiento del melanoma en aquellos con antecedentes positivos o incluso predisponiendo a los pacientes a un mayor riesgo de melanoma primario. (5)

Las enfermedades de la piel en pacientes con enfermedad de Parkinson se pueden dividir en dos categorías principales: 1) enfermedades no iatrogénicas, que incluyen melanoma, dermatitis seborreica, penfigoide ampolloso y rosácea; 2) Enfermedades iatrogénicas asociadas a: Reacciones adversas sistémicas a los medicamentos para la enfermedad de Parkinson o a los sistemas de tratamiento que incluyen principalmente agonistas como carbidopa/levodopa, rotigotina y otros agonistas de la dopamina. (6)

Un gran estudio de seguimiento en un hospital en Dinamarca de 14.088 pacientes demostró que la enfermedad de Parkinson tiene una incidencia dos veces mayor de melanoma maligno en estos pacientes que en la población general. (7-9) Sin embargo, surgió una controversia sobre el papel de la terapia con levodopa en esa afección y identificamos todos los casos conocidos de melanoma maligno en los ensayos clínicos DATATOP y los resultados indican la presencia de melanoma maligno mayor de lo esperado en pacientes con Parkinson pero no se halló correlación entre el tratamiento con levodopa e incidencia de melanoma. (4,5,7,10).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Este trabajo se configura como una revisión sistemática de la literatura para estudiar la incidencia de melanoma en pacientes con la enfermedad de parkinson y comprender la relación entre el melanoma y la administración de levodopa.

Población de estudio

Artículos hallados en las bases Pubmed, y Google académico utilizados para analizar si la administración de levodopa en pacientes tratados para el Parkinson provoca melanoma.

Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos que trataban sobre:

- Pacientes tratados con levodopa;
- Artículos que traten sobre pacientes con diagnóstico de Parkinson;
- Pacientes adultos mayores sin comorbilidades asociadas salvo el Parkinson.

Criterios de Exclusión

Fueron excluidos artículos que trataban sobre:

- Artículos que incluyen pacientes pediátricos
- Artículos que desarrollan otros tratamientos
- Artículos que no sean ensayos randomizados aleatorizados.

Ámbito del estudio

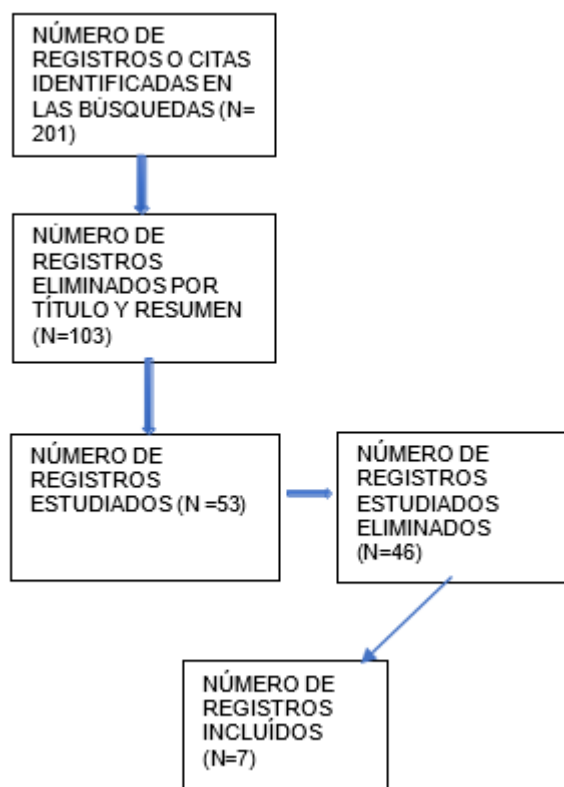
El ámbito del estudio es universitario por la Universidad Abierta Interamericana.

Recolección de datos

Los artículos seleccionados fueron seleccionados de las páginas de PubMed y Google Scholar, analizados después de leer los títulos y resúmenes, y guardados en el software Zotero. De los artículos cargados, se utilizaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los más relevantes para el estudio.

RESULTADOS

La presente revisión sistemática de la literatura se llevó a cabo en base a datos seleccionados y recopilados de PubMed y otras bases de datos como Google Scholar para buscar artículos originales sobre temas relacionados a las palabras claves “Levodopa” y “Melanoma” del tipo observacional, utilizando la terminología mesh para la búsqueda asociada a filtros de texto, sin restricción de tiempo, agregando la terminología AND.



Los resultados de los artículos elegibles fueron los siguientes:

Malignant Melanoma in EarlyTreated Parkinson’s

Disease: The NET-PD Trial (11)

Radu Constantinescu, Jordan Elm, Peggy Auinger,

Saloni Sharma, Erika F. Augustine, Laith Khadim and

Karl Kiebertz; on behalf of the NET-PD Investigators

Fecha: noviembre de 2014

La conclusión del estudio "Melanoma maligno en la enfermedad de Parkinson tratada tempranamente: el ensayo NET-PD" fue la siguiente:

La falta de confirmación patológica del diagnóstico de melanoma, que se basó únicamente en autoinformes, fue una limitación en los estudios DATATOP y NET-PD, pero no en el estudio PRECEPT.

El mayor riesgo de melanoma encontrado en el estudio (3,6; IC 95%, 2,2-5,6) fue comparable al observado en el estudio DATOP (3,3; IC 95%, 1,1-7,8) pero significativamente menor que en el estudio PRECEPT (20,9; IC 95%, 9,6-39,7).

Una posible razón de esta discrepancia es el mayor nivel de vigilancia incorporado en el diseño del estudio PRECEPT, con vigilancia dermatológica obligatoria, en comparación con la recopilación de eventos adversos informados, incluido el melanoma.

Los resultados confirman resultados anteriores y no muestran ninguna tendencia de cambio en el riesgo informado de melanoma en la EP, a pesar de una mayor concienciación con el tiempo.

La vigilancia adicional no puede disminuir el riesgo de melanoma, pero puede afectar su resultado mediante la detección temprana, ya que el pronóstico está claramente relacionado con la etapa de la enfermedad en el momento del inicio del tratamiento.

La detección clínica rutinaria del melanoma, junto con la educación y vigilancia del paciente y el cuidador, son fundamentales para la identificación y el tratamiento tempranos del melanoma.

Treatment with Levodopa and Risk for Malignant Melanoma (12)

K Jørgen H. Olsen, Karina Tangerud, Lene Wermuth,
Kirsten Frederiksen and Søren Friis

Fecha: 2007

En el estudio participaron 14.088 pacientes con enfermedad de Parkinson, según informaron Olsen et al. en 2007. Realizaron un estudio de casos y controles anidado con 45 pacientes con melanoma maligno, 97 pacientes con cáncer de piel no melanoma y 172 sujetos de control. De estos pacientes, se consideró que 39 (87%) tenían un diagnóstico probable de enfermedad de Parkinson idiopática, 4 (9%) cuestionable y 2 (4%) como otros tipos de parkinsonismo. El estudio encontró un aumento significativo en el riesgo de melanoma maligno en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, con un riesgo relativo de 3,9 a 4,6 en comparación con pacientes con otros tipos de parkinsonismo o con un diagnóstico cuestionable de enfermedad de Parkinson. Los resultados de los artículos elegibles fueron los siguientes:

Effects of Parkinson's disease and levodopa on functional limits of stability (13) Martina Mancini, Laura Rocchi, Fay B. Horak, Lorenzo

Chiari

Fecha: noviembre de 2008

Los resultados del estudio mostraron que:

- Los pacientes con Parkinson tenían límites de estabilidad funcionales significativamente menores en comparación con los sujetos control
- Los pacientes con Parkinson mantuvieron su postura esguazada mientras se inclinaban, iniciaron la inclinación con una diferencia menor entre el centro de masa (COM) y el centro de presión (COP) en comparación con los sujetos control, y tuvieron una velocidad de inclinación más lenta en comparación con los sujetos control
- La levodopa aumentó los límites de estabilidad en los pacientes con Parkinson debido a un aumento en las inclinaciones máximas hacia adelante, pero no mejoró significativamente la alineación postural, la preparación para un movimiento de inclinación o la velocidad de la fase de preparación.

En resumen, la enfermedad de Parkinson reduce los límites de estabilidad funcionales y la velocidad y el alineamiento postural durante la inclinación voluntaria tanto adelante como atrás. La levodopa mejora los límites de estabilidad pero no mejoriza las estrategias posturales utilizadas para lograrlos.

High prevalence of malignant melanoma in Israeli patients with Parkinson's disease (9) Ian R. Inzelberg, J. M. Rabey, E. Melamed, R. Djaldetti, A. Reches, Badarny, S. Hassin-Baer, O. Cohen, H. Trau, J. Aharon-Peretz, R. Milo, M. Schwartz, M. Huberman, L. Gilead, M. Barchana, I. Liphshiz, C. Fitzer-Attas, N. Gilad

Fecha: febrero de 2011

La conclusión del estudio sobre la alta prevalencia de melanoma maligno es que existe un mayor riesgo de padecer melanoma en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), siendo el riesgo especialmente elevado durante los 5 años posteriores al inicio de la EP. El estudio sugiere que el cribado dermatológico activo puede haber sesgado los resultados hacia una prevalencia aparente más alta de melanomas. El estudio también analiza las limitaciones de la investigación, como la falta de un grupo de control y la

comparación con las tasas de cáncer derivadas del registro nacional de cáncer. El estudio incluyó a 1.395 pacientes y en los resultados se representaron valores de p estadísticamente significativos.

Melanoma, Parkinson's disease and levodopa: causal or spurious link? A review of the literature (14)

B Roberto Zanettia , Dora Loria and Stefano Rossoa

Fecha: febrero de 2006

Los resultados encontrados en su estudio incluyen información sobre la asociación entre el melanoma, la enfermedad de Parkinson (EP) y la levodopa. La asociación entre melanoma y EP se explica por una combinación de factores, como la clase social, el consumo de tabaco y la levodopa. La asociación entre melanoma y EP es inversa, mientras que la asociación entre tabaco, EP y clase social es inversa, lo que resulta en una asociación positiva directa entre EP y clase social. La magnitud de cada una de estas asociaciones (con OR entre 1,5 y 2,5 cada una) explica adecuadamente la asociación observada entre la EP y el melanoma en la cohorte danesa. El estudio concluye que no hay evidencia de un papel causal de la levodopa en el aumento del riesgo de melanoma o en la aceleración de su crecimiento. La asociación observada inicialmente puede interpretarse como causal, y las asociaciones publicadas posteriormente son anecdóticas e incluso menos frecuentes de lo esperado en el contexto de que no hay riesgo adicional.

Parkinson's disease, levodopa-use and the risk of melanoma (4) J-D. Vermeij*, A. Winogrodzka, J. Trip, W.E.J. Weber

Fecha: Mayo de 2009

El estudio utilizó metodologías epidemiológicas para investigar la relación entre la enfermedad de Parkinson (EP), el uso de levodopa y el riesgo de melanoma. Se realizaron estudios de cohortes retrospectivos y estudios de casos y controles para analizar la incidencia de melanoma en pacientes con EP en comparación con la población general. Además, se realizaron análisis de asociación entre el uso de levodopa y el desarrollo de melanoma. Los resultados indicaron un mayor riesgo de desarrollar melanoma en pacientes con EP, que ya estaba presente antes de que se diagnosticara la enfermedad y que no parecía estar asociado con el uso de levodopa.

Las principales conclusiones del estudio son:

1. Existe un mayor riesgo de desarrollar melanomas en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), y este riesgo ya está presente antes del diagnóstico de la EP.
2. El uso de levodopa no parece estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar melanoma.
3. La asociación entre el uso de levodopa y el desarrollo de melanoma no es causal, sino coincidente.
4. Los estudios realizados hasta la fecha investigando grandes cohortes muestran un mayor riesgo de desarrollar melanomas en pacientes con EP, con una probabilidad de aparición un 50% mayor que en controles sanos.
5. El riesgo de desarrollar melanomas ya aumenta antes de iniciar el tratamiento con levodopa.
6. La asociación entre el uso de levodopa y el desarrollo de melanoma no es causal, sino coincidente, y no se produce de tal manera que la levodopa contribuya a un mayor riesgo.

Basándose en estos hallazgos, el estudio recomienda eliminar la advertencia sobre el riesgo de desarrollar melanoma del prospecto del medicamento, ya que esto puede generar miedo innecesario por parte de los pacientes y resistencia de los médicos a prescribir este medicamento.

Malignant melanoma and levodopa in Parkinson's disease: causality or coincidence? (5) Katherine H. Fiala, Jacqueline Whetteckey, Bala V. Manyam*

Fecha: febrero de 2003

Los resultados del estudio sugieren que la aparición tanto de la enfermedad de Parkinson como del melanoma en los pacientes es más una coincidencia que una causa. No parecía que los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa estuvieran predispuestos al melanoma, ni la terapia con

levodopa parecía exagerar el melanoma si ya estaba presente. El estudio analizó las características clínicas de 54 pacientes con enfermedad de Parkinson y melanoma (43 casos de la literatura y 11 de la institución), y no encontró evidencia clara que respalde una relación causal entre la terapia con levodopa y el desarrollo de melanoma maligno.

Las principales conclusiones del estudio son:

Existe un mayor riesgo de desarrollar melanomas en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), y este riesgo ya está presente antes del diagnóstico de la EP. El uso de levodopa no parece estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar melanoma. La asociación entre el uso de levodopa y el desarrollo de melanoma no es causal, sino coincidente.

Los estudios realizados hasta la fecha investigando grandes cohortes muestran un mayor riesgo de desarrollar melanomas en pacientes con EP, con una probabilidad de aparición un 50% mayor que en controles sanos.

El riesgo de desarrollar melanomas ya aumentaba antes de iniciar el tratamiento con levodopa. La asociación entre el uso de levodopa y el desarrollo de melanoma no es causal, sino más bien coincidente, y no ocurre de tal manera que la levodopa contribuya al aumento del riesgo.

Basándose en estos hallazgos, el estudio recomienda eliminar la advertencia sobre el riesgo de desarrollar melanoma del prospecto del medicamento, ya que esto puede generar miedo innecesario por parte de los pacientes y resistencia de los médicos a prescribir este medicamento.

DISCUSIÓN

La relación entre la enfermedad de Parkinson (EP), la administración de levodopa y el melanoma ha sido objeto de una extensa investigación. La EP, una enfermedad neurodegenerativa común, se diagnostica principalmente según criterios clínicos, destacando síntomas motores y no motores. La levodopa ha sido un pilar en el tratamiento del EP, pero la posible asociación entre su uso y el riesgo de melanoma ha generado controversia.

Múltiples estudios han abordado esta cuestión y los resultados ofrecen una imagen completa. Aunque algunos informes sugieren un mayor riesgo de melanoma en pacientes con EP, especialmente en los primeros años después del diagnóstico, la relación causal con la levodopa es menos clara. Algunos estudios encuentran un aumento del riesgo de melanoma en pacientes con EP, pero esto no es atribuible al tratamiento con levodopa, mientras que otros no establecen una correlación significativa.

La revisión sistemática de la literatura realizada en este estudio ha recopilado y analizado evidencia de varios trabajos. La falta de consenso entre los estudios resalta la necesidad de una comprensión más profunda de los mecanismos biológicos subyacentes. Aunque la melanina y la dopamina comparten una vía bioquímica común, la evidencia de que la levodopa contribuye directamente al riesgo de melanoma es limitada.

CONCLUSIÓN

En última instancia, el tratamiento con levodopa sigue siendo esencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EP. Las preocupaciones sobre el riesgo de melanoma deben sopesarse con los beneficios terapéuticos bien establecidos de la levodopa. Además, la educación continua, la vigilancia dermatológica y la detección temprana son cruciales para el manejo integral de la salud en pacientes con EP.

REFERENCIAS

1. Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. *Acta Med Port.* 1 de octubre de 2019;32(10):661-70.

2. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American Journal of Medicine*. julio de 2019;132(7):802-7.
3. Ali K, Morris HR. Parkinson's disease: chameleons and mimics. *Pract Neurol*. febrero de 2015;15(1):14-25.
4. Vermeij JD, Winogrodzka A, Trip J, Weber WEJ. Parkinson's disease, levodopa-use and the risk of melanoma. *Parkinsonism & Related Disorders*. septiembre de 2009;15(8):551-3.
5. Fiala KH, Whetteckey J, Manyam BV. Malignant melanoma and levodopa in Parkinson's disease: causality or coincidence? *Parkinsonism & Related Disorders*. agosto de 2003;9(6):321-7.
6. Niemann N, Billnitzer A, Jankovic J. Parkinson's disease and skin. *Parkinsonism & Related Disorders*. enero de 2021;82:61-76.
7. Olsen JH, Tangerud K, Wermuth L, Frederiksen K, Friis S. Treatment with levodopa and risk for malignant melanoma. *Movement Disorders*. 15 de julio de 2007;22(9):1252-7.
8. Levin L, Srouf S, Gartner J, Kapitansky O, Qutob N, Dror S, et al. Parkin Somatic Mutations Link Melanoma and Parkinson's Disease. *Journal of Genetics and Genomics*. junio de 2016;43(6):369-79.
9. Inzelberg R, Rabey JM, Melamed E, Djaldetti R, Reches A, Badarny S, et al. High prevalence of malignant melanoma in Israeli patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*. agosto de 2011;118(8):1199-207.
10. Constantinescu R, Romer M, Kieburtz K, DATATOP Investigators of the Parkinson Study Group. Malignant melanoma in early Parkinson's disease: The DATATOP trial. *Movement Disorders*. 15 de abril de 2007;22(5):720-2.
11. Constantinescu R, Elm J, Auinger P, Sharma S, Augustine EF, Khadim L, et al. Malignant melanoma in early-treated Parkinson's disease: The NET-PD trial. *Movement Disorders*. febrero de 2014;29(2):2635.
12. Olsen JH, Tangerud K, Wermuth L, Frederiksen K, Friis S. Treatment with levodopa and risk for malignant melanoma. *Movement Disorders*. 15 de julio de 2007;22(9):1252-7.
13. Mancini M, Rocchi L, Horak FB, Chiari L. Effects of Parkinson's disease and levodopa on functional limits of stability. *Clinical Biomechanics*. mayo de 2008;23(4):450-8.
14. Zanetti R, Loria D, Rosso S. Melanoma, Parkinson's disease and levodopa: causal or spurious link? A review of the literature. *Melanoma Research*. junio de 2006;16(3):201-6.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.