

Artículo original

Uso de agentes antioxidantes en la prevención de la hipoacusia inducida por cisplatino. Estudio en pacientes con carcinoma nasofaríngeo

F Javier García Callejo,* I Pla Gil,* C Bécares Martínez,* J Calvo Gómez,* María J Montoro Elena,* J Marco Algarra*

Resumen

OBJETIVO

Evaluar la eficacia de las terapias antioxidantes en la prevención de la hipoacusia neurosensorial inducida por cisplatino en pacientes oncológicos.

PACIENTES Y MÉTODO

Se hicieron estudios audiométricos seriados en pacientes diagnosticados con carcinoma nasofaríngeo que recibieron poliquimioterapia con cisplatino; estos estudios tuvieron lugar antes y después de la poliquimioterapia, tras finalizar la radioterapia y al año del inicio del ensayo. Se midieron el umbral medio aéreo para frecuencias de 250 a 8,000 Hz, el de 8,000 Hz aisladamente, y el porcentaje de hipoacusia. En 12 oídos se administró 1.5 cc de solución de N-acetil-cisteína intratimpánica a 200 mg/cc por semana, desde la semana -3 a la +6 de la quimioterapia. En 13 oídos se aplicó superóxido dismutasa a 8 mg/cc en las mismas condiciones y en otros 26 N-acetil-cisteína oral a dosis de 600 mg/día a lo largo de la quimioterapia. Hubo un grupo control de 47 oídos que no recibió terapia antioxidante.

RESULTADOS

Los pacientes de todos los grupos tenían hipoacusia neurosensorial al año de iniciado el estudio, pero los que recibieron N-acetil-cisteína y superóxido dismutasa intratimpánico mostraron menor grado de empeoramiento. Los oídos tratados con N-acetil-cisteína intratimpánica tuvieron umbrales más bajos en 8,000 Hz al año, pero el porcentaje de hipoacusia fue muy inferior en los oídos tratados con superóxido dismutasa intratimpánico, de forma estadísticamente significativa. La administración oral de N-acetil-cisteína no generó protección auditiva.

CONCLUSIONES

La administración intratimpánica de N-acetil-cisteína, y sobre todo de superóxido dismutasa antes y durante la quimioterapia, supone una herramienta terapéutica eficaz en la prevención de hipoacusia neurosensorial inducida por cisplatino.

Palabras clave:

cisplatino, hipoacusia neurosensorial, antioxidantes, N-acetylcysteine, superóxido dismutase.

Abstract

OBJECTIVE

To evaluate the usefulness of antioxidant therapies on prevention of cisplatin-induced sensorineural hearing loss (SHL) in oncologic patients.

PATIENTS AND METHOD

Repetitive pure tone audiometries were done in patients suffering nasopharyngeal carcinoma submitted to chemotherapy with cisplatin. The records were made before and after chemotherapy, after finishing radiotherapy and one year later. The mean air conduction threshold for tones between 250 and 8,000 Hz was measured, as well as the mean one just for 8,000 Hz and the deafness average. A N-acetylcysteine (NAC) solution of 200 mg/cc was administered via intratympanic (IT), 1.5 cc weekly, from week -3 to +6 of chemotherapy in 12 ears. A superoxide dismutase (SOD) solution of 8 mg/cc was injected in similar conditions in 13 ears. Other 26 ears were treated with oral NAC at 600 mg/day all over the chemotherapy period. There was a control group of 47 ears without antioxidant treatment.

RESULTS

One year after beginning chemotherapy, the four groups showed sensorineural hearing loss, but there was a lower impairment in those submitted to IT NAC and SOD. The thresholds at 8,000 Hz of ears treated with IT NAC were less altered than the rest in this year, but the deafness average was much lesser among ears with IT SOD, in a significative statistically way. Oral administration of NAC did not provoke hearing protection.

CONCLUSIONS

Intratympanic treatment with NAC and especially with SOD before and during chemotherapy offers a useful tool in prevention of cisplatin-induced sensorineural hearing loss.

Key words:

cisplatinum; sensorineural hearing loss, antioxidants, N-acetylcysteine, superoxide dismutase.

Introducción

El cisplatino es un quimioterápico alquilante habitualmente prescrito para tratar una amplia variedad de neoplasias. De estructura molecular diferente a las mostazas y nitrosureas es, como éstas, efectivo sólo si las células están en proliferación, independientemente del punto del ciclo celular, y muestra una relación exponencial dosis-respuesta.

Su prescripción está limitada por la toxicidad neurológica, renal y auditiva. Esta última afecta entre 50 y 100% de los pacientes,¹⁻⁴ y no supone daño vital, aunque sí irreversible.

La ototoxicidad vinculada con el cisplatino afecta a las células ciliadas externas, al órgano de Corti, la estría vascular y el ganglio espiral, sitios en donde se ha demostrado, en modelos animales, una intensa generación de especies reactivas de oxígeno y un agotamiento fulminante en los sistemas enzimáticos antioxidantes.^{5,6} Sus metabolitos activos se integrarían en el ADN del tejido coclear, alterando la síntesis proteica de agentes reductores como: catalasa, glutatión-peroxidasa, glutatión-reductasa y superóxido-dismutasa.⁷

Esta ausencia de ambiente antioxidant permite a los superóxidos generados en la cóclea su interacción con el óxido nítrico, conformando peroxinitritos inactivadores de proteínas y expresando citocinas inflamatorias tóxicas.⁸ Sincrónicamente, los radicales libres de tipo hidroxilo reaccionan con ácidos grasos poliinsaturados transmembranarios, produciendo aldehídos altamente apoptóticos sobre la celularidad vecina.⁹ Las mitocondrias de las células dañadas liberan citocromo C, activando deoxirribonucleasas caspasa-dependientes que desestructuran el ADN.¹⁰

La oxidación se desencadena en cascada^{6,9} y es potenciada por otros acontecimientos concomitantes que incluyen el incremento en la permeabilidad de canales de potasio en la estría vascular con reducción de su concentración endolinfática y de la presión osmótica intracelular, lo que provoca nueva activación de nucleasas proapoptóticas.¹¹ Se intensifica la transcripción del factor kappa-B nuclear en la estría vascular y el ligamento espiral, y de otros factores de transcripción en células ciliadas utriculares.¹² De ellas, las isoformas NOX de la NADPH-oxidasa promueven el acceso intracelular del cisplatino en presencia de calcio.¹³

Existe, pues, un microclima intracelular dependiente de la aparición de radicales libres —especialmente aniones superóxido e hidroxilo— ineficazmente retirados por un sistema antioxidant deprimido a expensas del fracaso en la generación de glutatión en el órgano de Corti cuando el quimioterápico accede a este territorio.

Resulta razonable verificar si los sustratos con efecto antioxidant son susceptibles de frenar o impedir la ototoxicidad del cisplatino, aceptando las premisas expuestas de una amplia agresión oxidativa local donde los radicales libres suponen el agente lesivo último en las células sensoriales del sistema auditivo.

Pacientes y método

Muestra

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal y prospectivo de pacientes diagnosticados y tratados por carcinoma indiferenciado de nasofaringe entre junio de 1998 y diciembre de 2010. El protocolo terapéutico del centro incluyó:

- Cisplatino, a 75 mg/m² de superficie el primer día de un ciclo por vía intravenosa, en tres ciclos distanciados 21 días entre sí, para a continuación valorar la respuesta al tratamiento y planear la radioterapia y quimioterapia, alcanzando una dosis acumulada de 450 mg/m² de superficie.
- 5-fluorouracilo, a 750 mg/m² de superficie/día en perfusión continua los primeros cinco días de cada ciclo, en los mismos tres ciclos, a través de Port-A-Cath.
- Docetaxel, a 75 mg/m² de superficie, el primer día de cada ciclo, los tres ciclos.
- G-CSF, a 150 µg/m² de superficie/día, por vía subcutánea a partir del día +7 al +13 del inicio del ciclo, como profilaxis de neutropenia.
- Ciprofloxacina, a 500 mg/12 horas por vía oral del día +7 al +15 del ciclo, para la descontaminación intestinal.

Se formaron cuatro grupos según el manejo de antioxidantes para prevenir la ototoxicidad inducida por cisplatino:

Pacientes tratados con N-acetil-cisteína a dosis de 1,200 mg/día por vía oral una semana antes de empezar la poliqui-

* Servicio de otorrinolaringología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, España.

Correspondencia: Dr. F Javier García Callejo. Servicio de ORL, Hospital Clínico Universitario de Valencia, 1^a Planta Pabellón Maternal. Av. Blasco Ibáñez 17, 46010, Valencia. Correo electrónico: jgarciacall@hotmail.com
Recibido: febrero, 2011. Aceptado: julio, 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Callejo FJ, Pla-Gil I, Bécares-Martínez C, Calvo-Gómez J y col. Uso de agentes antioxidantes en la prevención de la hipoacusia inducida por cisplatino. Estudio en pacientes con carcinoma nasofaringeo. An Orl Mex 2011;56(4):180-187.

mioterapia y 600 mg/día hasta finalizar los tres ciclos de la misma (13 sujetos, 26 oídos).

1. Pacientes a los que se les colocó drenaje transtimpánico por enfermedad adhesiva del oído u otitis serosa. Se administró N-acetil-cisteína en solución de suero fisiológico a 200 mg/cc, 1.5 cc por sesión semanal tres semanas antes de iniciar la quimioterapia, y otras seis durante los dos primeros ciclos de inducción con cisplatino (10 sujetos, 12 oídos). La administración se efectuó con una aguja retrobulbar de 23G, intentando dirigir su apertura a la ventana redonda. En ocho oídos de estos individuos no se efectuó drenaje, por lo que se incluyeron en el grupo control.
2. Pacientes a los que se les administró, a través del drenaje, solución de superóxido dismutasa a dosis de 8 mg/cc de idéntica forma en las pautas de administración que con N-acetil-cisteína (11 sujetos, 13 oídos). No hubo drenaje en nueve oídos, y se les incluyó en el grupo control.
3. Pacientes diagnosticados y tratados con cisplatino a los que no se les administraron antioxidantes y se consideraron grupo control (15 sujetos, 30 oídos).

Este grupo estaba formado por 47 oídos.

A todos los sujetos se les informó de su inclusión en grupos de estudio y de la administración de los agentes entre casos, para que dieran su consentimiento informado y firmado. El centro emitió su conformidad en relación con el desarrollo de la intervención y seguimiento de los pacientes atendidos mediante la aceptación firmada de su comité de ética.

Variables estudiadas

La valoración auditiva se hizo mediante audiometría tonal liminar en cuatro momentos del seguimiento de los pacientes: previo al tratamiento antioxidant, si lo hubo, o previo a la quimioterapia; al finalizar la misma; la semana posterior al término de la radioterapia y al año del tratamiento. Se comparó la función auditiva entre casos y controles, y su evolución en el tiempo para cada grupo. En los sujetos a los que se administró un agente intratimpánico sólo en un oído, se efectuó un estudio más específico entre el oído tratado y el no tratado.

La medida de la hipoacusia se realizó de acuerdo con tres variables cuantitativas:

- La pérdida auditiva específica de 8,000 Hz.
- La media de las frecuencias 250, 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000 y 8,000 Hz.
- El porcentaje, conforme a la legislación vigente.¹⁴

Criterios de no inclusión

Supusieron motivos de no inclusión o retirada del estudio:

1. Los estadios T4, dada la potencial afectación tumoral intracranal sobre la fosa infratemporal, los pares craneales (o ambos), incluida la vía auditiva.
2. La administración sistémica imprevista o elevada de agentes con efecto antioxidant (vitaminas, metionina, cisteína, carbocisteína o N-acetil-cisteína).
3. Más de dos episodios de otorrea purulenta o que se prolongaron durante más de 72 horas pese a tratamiento topical con antibióticos.
4. El tratamiento sistémico con antibióticos o corticosteroides administrado más de 10 días consecutivos.
5. La hiperuricemia, dado su carácter antioxidant.
6. La oxigenoterapia por padecimientos concomitantes.
7. El incumplimiento en las pautas de administración de los agentes antioxidantes prescritos.
8. La modificación en las pautas de cisplatino previamente establecidas.

No fue motivo de exclusión la extensión regional o a distancia de la neoplasia ni su modificación durante el estudio.

Estadística

El tratamiento estadístico de los datos obtenidos se fundamentó en la comparación de medias y desviaciones estándar mediante el cálculo de la prueba *t* de Student entre dos grupos, previa comprobación de la normalidad de su distribución y con compensación para sus grados de libertad cuando el volumen muestral estudiado fue inferior a 30, y por prueba de ANOVA para varias poblaciones. Las proporciones fueron tratadas por ϕ^2 . Se usó el paquete estadístico del programa SPSS y Excel de Microsoft Office. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas las menores de 0.05.

Resultados

Análisis longitudinal de datos

El ensayo duró un año para cada paciente, y se pudieron obtener las variables de los registros audiométricos efectuados. En el grupo control de 47 oídos se comprobó hipoacusia en 20 sujetos (42.5%). Para los 26 oídos tratados con N-acetil-cisteína oral, esta incidencia fue de 10 (38.4%), de 5 (41.6%) en los 12 oídos tratados con N-acetil-cisteína intratimpánica y de 3 (23%) en los 13 que recibieron superóxido dismutasa intratimpánica, diferencias que resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.05$ para un IC de 95%). Durante el seguimiento ocurrieron tres episodios de otorrea entre los controles (6.3%), dos en el grupo con N-acetil-cisteína sistémica (7.6%) y uno en los tratados con N-acetil-cisteína o superóxido dismutasa intratimpánica (8.3 y 7.6%, respectivamente); todos se aliviaron en 72 horas.

Tras corroborar que las audiometrías resultaron similares en su primera determinación, el hallazgo de un progresivo deterioro auditivo fue la norma al calcular la media de las

tres variables presentadas (Cuadro 1). Así, para el registro del umbral aéreo en 8,000 Hz, éste se elevó paulatinamente ($p < 0.001$ al año para oídos controles y tratados con N-acetil-cisteína oral y superóxido dismutasa intratimpánica y $p < 0.02$ para oídos tratados con N-acetil-cisteína intratimpánica).

Las medias obtenidas de la suma de las siete frecuencias estimadas en la audiometría tonal liminar también mostraron un progresivo ascenso en los cuatro grupos, que fue estadísticamente significativo desde la segunda determinación para los oídos control y para los tratados con N-acetil-cisteína oral. En los tratados con N-acetil-cisteína y superóxido dismutasa intratimpánica, sólo indicaron significado estadístico al finalizar la quimio y radioterapia. Al año, esta variable resultó significativamente incrementada en las cuatro poblaciones ($p < 0.001$ para oídos controles y tratados con N-acetil-cisteína oral y superóxido dismutasa intratimpánica, y $p < 0.02$ para oídos tratados con N-acetil-cisteína intratimpánica).

Se verificó pérdida auditiva en todos los grupos. Su porcentaje resultó estadísticamente significativo, con $p < 0.001$ al año del tratamiento en los oídos control o a los que se les dio N-acetil-cisteína oral o intratimpánica, y $p < 0.05$ en los oídos que recibieron superóxido dismutasa intratimpánica. En la cronobiología de la audición, la Figura 1 refleja los registros audiométricos medios de las vías aéreas para los cuatro grupos estudiados al principio del ensayo y al año.

Análisis transversal de datos

La Figura 2 representa la evolución de las medias observadas en la determinación del umbral por vía aérea en la frecuencia

de 8,000 Hz. Sólo pudieron comprobarse valores inferiores estadísticamente significativos en este umbral en el grupo de oídos tratados con N-acetil-cisteína intratimpánica tras la quimioterapia de inducción y al año.

La Figura 3 muestra la comparación de los valores medios obtenidos de la suma de las siete frecuencias medidas. Sólo se encontró una media inferior en este umbral con significado estadístico en el grupo tratado con superóxido dismutasa intratimpánica tras la quimioterapia de inducción y al finalizar la quimio y la radioterapia. Al año del tratamiento, los cuatro grupos mostraron medias auditivas que no resultaban estadísticamente significativas, aunque sí se podía apreciar que los umbrales medios en oídos con N-acetil-cisteína y superóxido dismutasa intratimpánica eran inferiores a los del grupo control y de los tratados con N-acetil-cisteína oral.

En la Figura 4 se expresa el porcentaje de hipoacusia. Puede observarse que el grupo de oídos tratados con superóxido dismutasa intratimpánica sufrió menor pérdida auditiva que el resto al finalizar la quimioterapia de inducción y tras la quimio y la radioterapia. Esta diferencia en la pérdida auditiva fue aun mayor al año.

Comparación intraindividual

A ocho pacientes se les adaptó un drenaje transtimpánico en un solo oído por el cual se les aplicó N-acetil-cisteína intratimpánica. Estos oídos mostraron umbrales por vía aérea en 8,000 Hz inferiores a los no tratados (38.1 ± 14.1 vs 56.8 ± 12.2 dB HL; $p < 0.02$ con grados de libertad 14). Además, la media del umbral aéreo para las siete frecuencias (26.1

Cuadro 1. Valores de las medias y desviaciones estándar de las tres variables estudiadas –umbral aéreo en 8,000 Hz, valor medio de las siete frecuencias y porcentaje de pérdida auditiva– para el grupo de pacientes controles y tratados con NAC por VO, por vía IT o SOD por vía IT

	Media del umbral en 8,000 Hz (dB HL)				Media de la suma de siete frecuencias (dB HL)				Media de hipoacusia (%)			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Controles (n=47)	33.4±14.4 ***	41.8±16.9 ****	45.3±17.8 ****	55±19.6 ***	22.8±8.4 **	27.3±9.5 **	29.3±10.5 ***	33.7±11.8 ***	2.6±6.2	5.7±9.2	8.2±10.4 ***	12.3±13.5 ****
NAC VO (n=26)	30±11.2 ***	43.6±19.4 ****	50.2±20.6 ****	59.6±18.4 ***	20.9±6.3	28.6±11.3 ***	31.6±11.5 ***	35.8±11.1 ***	0.7±1.5	8.4±10.2	10.3±11.8 ****	13.6±13.6 ****
NAC IT (n=12)	26.2±12.1	30.8±10.8	38.7±19.3	42.1±20.1 **	19.7±6.7	22.6±6.9	27.6±11.3 *	28.9±11.8 **	1.1±2.6	2.6±5.1	7.1±11.6	8.6±11.9 ****
SOD IT (n=13)	27.7±11.3	32.7±14.8	36.5±13.7	46.9±15.9 ****	19.4±5.1	22.1±7.6	23.5±7.1	28.9±7.8 ***	0.2±0.5	1.7±5.2	1.7±5.2	4.7±7.7 *

Los cálculos se midieron el día previo al tratamiento antioxidante si lo hubo o previo al inicio de la poliquimioterapia (A), al finalizar la misma (B), al finalizar quimio y radioterapia (C) y al año del tratamiento (D). Los tratamientos con NAC y SOD IT consiguieron reducir significativamente el valor medio de pérdida auditiva para las siete frecuencias estudiadas. En porcentaje de hipoacusia, la administración de SOD IT fue más eficaz que la de NAC IT, y ésta más que la de NAC VO, que no mostró diferencias con el grupo control (* $p < 0.05$; ** $p < 0.02$; *** $p < 0.01$; **** $p < 0.001$).

NAC: N-acetil-cisteína; SOD: superóxido dismutasa; VO: vía oral; IT: intratimpánica.

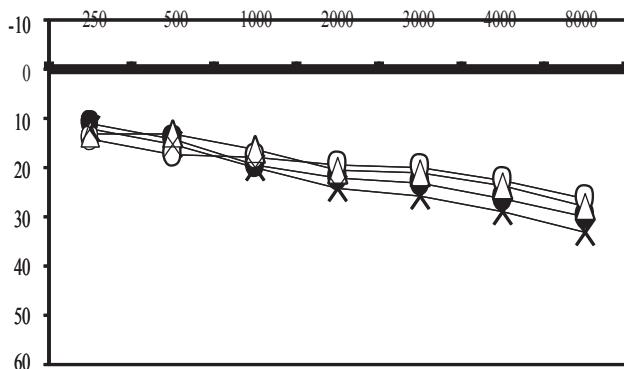


Figura 1. Medias de los registros audiométricos obtenidos al inicio del ensayo previo a cualquier tratamiento (izquierda) y al año del mismo (derecha). Aunque en los cuatro grupos de oídos tratados con cisplatino se detecta elevación en los umbrales por vía aérea para todas las frecuencias, éste es más limitado para los grupos que fueron tratados con N-acetil-cisteína intratimpánica (○) y superóxido dismutasa intratimpánica (Δ). De ellos, el grupo con superóxido dismutasa expresó un ligero incremento del umbral en 8,000 Hz. Apenas existieron diferencias entre el grupo control (x) y el tratado con N-acetil-cisteína por vía oral (●), incluso parece apreciarse un empeoramiento auditivo no significativo con este último.

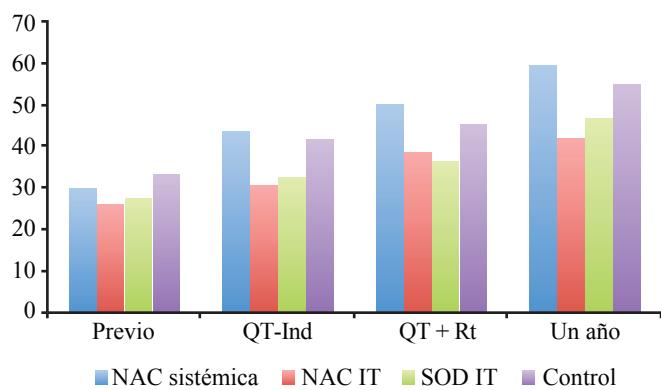


Figura 2. Medias obtenidas de los umbrales por vía aérea en 8,000 Hz para los cuatro grupos de oídos estudiados. El grupo tratado con N-acetil-cisteína sistémica fue el que mayor pérdida auditiva mostró tras el inicio del tratamiento, incluso más que el grupo control. Sólo los oídos tratados con N-acetil-cisteína intratimpánica revelaron un leve deterioro estadísticamente significativo tras la quimioterapia y al año del tratamiento. Los oídos tratados con superóxido dismutasa intratimpánica también demostraron menor deterioro, pero sin significado estadístico (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$). NAC: N-acetil-cisteína; SOD: superóxido dismutasa; VO: vía oral; IT: intratimpánica.

± 11.6 vs 34.4 ± 8.1 dB HL) y el porcentaje de hipoacusia (9.1 ± 13.5 vs $11.2 \pm 9.4\%$) fueron inferiores en los oídos tratados con N-acetil-cisteína intratimpánica, con diferencias estadísticamente no significativas.

Entre los nueve casos en los que pudo compararse la administración de superóxido dismutasa intratimpánica en un oído a través de un drenaje, con el oído control, se apreció que el antioxidante generó una media menor del umbral auditivo (27.9 ± 8.1 vs 42.9 ± 16.1 dB HL; $p < 0.05$ con grados de libertad 16) y de pérdida de audición (4.5 ± 7.6 vs 26.4 ± 18.3 ; $p < 0.01$ con grados de libertad 16) que en oídos sin superóxido dismutasa.

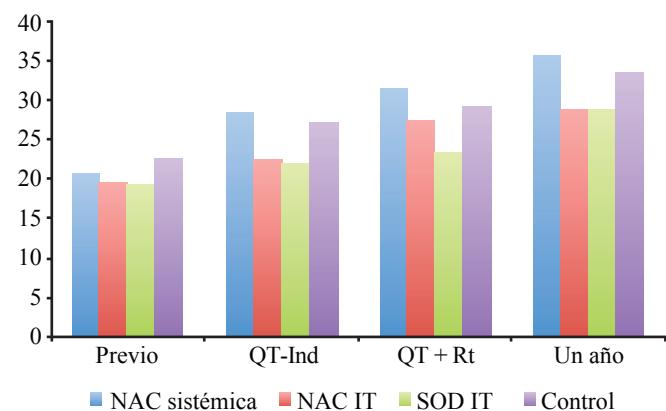
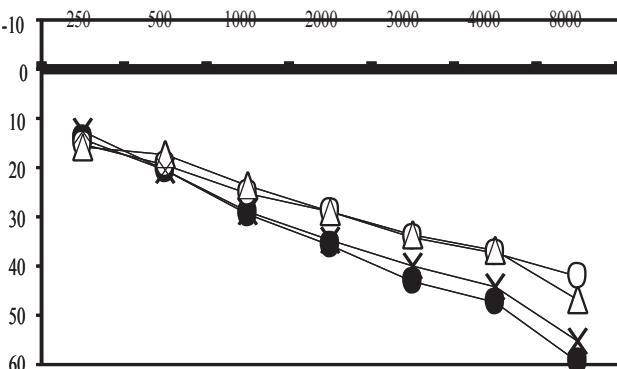


Figura 3. Medias obtenidas de la suma de las siete frecuencias registradas en la audiometría tonal líminal para los cuatro grupos estudiados. Aunque en controles y en oídos tratados con N-acetil-cisteína sistémica, N-acetil-cisteína intratimpánica y superóxido dismutasa intratimpánica esta media fue incrementándose, sólo resultó estadísticamente significativa en el último grupo tras el tratamiento con quimioterapia y al finalizar la radioterapia (* $p < 0.05$; ** $p < 0.02$).

NAC: N-acetil-cisteína; SOD: superóxido dismutasa; VO: vía oral; IT: intratimpánica.

Discusión

Quizás el cisplatino sea el agente más utilizado en poliquimioterapias contra el cáncer. Es especialmente efectivo en neoplasias de cabeza y cuello, y muestra una acción citorreductora en procedimientos quirúrgicos y radioterapia; sin embargo, genera característicamente hipoacusia perceptiva por destrucción de las células ciliadas externas, con progresión del daño desde la espira basal al ápex y extensión a las células ciliadas internas, audiométricamente representada con un deterioro inicial en las frecuencias agudas.^{8,15} Esta observación histopatológica y funcional resultó semejante a la publicada por Dehne en 2000, quien aplicó peróxido

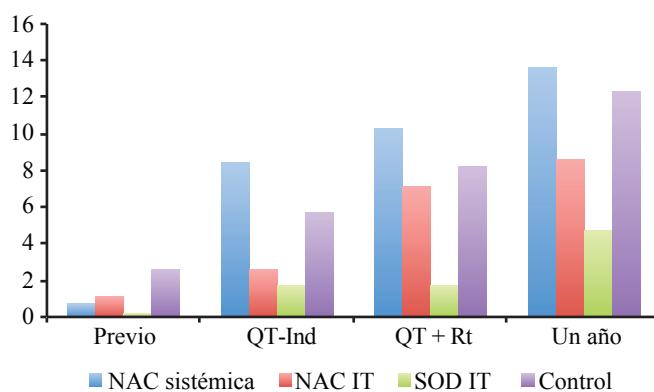


Figura 4. Porcentajes de hipoacusia para cada grupo. Los oídos tratados con N-acetil-cisteína sistémica sufrieron hipoacusia al año, de manera similar a los controles. El deterioro auditivo es menor entre oídos tratados con N-acetil-cisteína intratimpánica, y significativamente mucho menor en oídos tratados con superóxido dismutasa intratimpánica (* $p < 0.05$; *** $p < 0.01$). NAC: N-acetil-cisteína; SOD: superóxido dismutasa; VO: vía oral; IT: intratimpánica.

de hidrógeno, un potente generador de radicales libres, en cócleas de hámsters.¹⁶

El tratamiento antioxidante con N-acetil-cisteína se ha orientado a la prevención de hipoacusia inducida por ruido en modelos animales¹⁷⁻²⁰ y recientemente en humanos²¹ al comprobar que el estrés oxidativo generado agota la cóclea de glutatión y de las enzimas encargadas de su regeneración y de la eliminación de especies reactivas de oxígeno.

Al existir similitud en los hallazgos histopatológicos en la cóclea ocasionados por ototoxicidad medicamentosa, infecciones, presbiacusia²²⁻²⁵ y contaminación acústica, resulta razonable pensar que los agentes usados en la citoprotección como eliminadores de radicales libres en la exposición a ruido sean igualmente eficaces en la iatrogenia medicamentosa.

La elección de tioles —moléculas con enlaces disulfuro— como quimioprotección frente al cisplatino ha sido frecuente en los últimos años. El tiosulfato sódico se une covalentemente al antineoplásico para inactivar su electrofilia por las células ciliadas²⁶ en una reacción irreversible que produce Pt(S₂O₃)₄.

El retraso de cuatro e incluso ocho horas para administrar el tiosulfato después de los compuestos de platino en neoplasias de pulmón o cerebro no modifica su capacidad protectora.²⁷ Los metabolitos oncológicamente activos del cisplatino muestran una vida media de 120 minutos, con lo que el radio molar de eficacia antioxidante del tiol alcanza su nivel óptimo en 400:1 y se consiguen dosis relativamente masivas para el platino remanente.^{26,28}

La separación de las vías de administración de cisplatino y tiol resulta idónea. El estudio de Kumar, de 2001, de 70 pacientes con cáncer de cabeza y cuello mostró la aparición

de hipoacusia neurosensorial dosis-dependiente con cisplatino aplicado de forma intratumoral mediante cateterismo. En él se pudo comprobar, además, su limitación a descensos moderados en umbrales de 2,000 Hz con la aplicación sincrónica intravenosa de tiosulfato.²⁹ Otros autores comunican eficacia antioxidante cuando se aplica quimioterapia y tiol en tumores cerebrales, pulmonares o de cabeza y cuello con modelos bicamerales.^{7,9,30} Esto permitiría modificar las dosis del antioxidante sulfurado en función de un final control audiológico de la ototoxicidad después de la administración del compuesto de platino.

Se ha comprobado que la aplicación directa de D-metionina sobre la ventana redonda anula el edema que éste genera en la estría vascular, el agotamiento de orgánulos intracelulares en células ciliadas y la compresión sobre células marginales en modelos animales. De manera adicional, interviene en el efecto alquilante del antineoplásico.^{31,32}

En concordancia con la mayoría de los autores, en este estudio se comprobó que la aplicación de N-acetil-cisteína intratimpánica genera menor pérdida auditiva. Sólo las observaciones de Nader, en 2010, lo contradicen,³³ le adjudica la predisposición a padecer otitis externas o medias,³⁴ sin embargo, la administración de N-acetil-cisteína oral en las dosis adoptadas en este estudio no implicó beneficio alguno. La posología aceptada en intoxicaciones hepáticas agudas alcanza entre 5 y 10 g de N-acetil-cisteína, y este protocolo propone pautas del agente especialmente reducidas ante un estrés oxidativo agudo y relativamente fulminante. El estudio de Yildirim de 2010 sobre 18 pacientes tratados con cisplatino y N-acetil-cisteína oral a dosis de 600 mg diarios sí reveló reducción del deterioro auditivo en las frecuencias de 10,000 y 12,000 Hz.³⁵

La eficacia de la antioxidación no se ha comprobado únicamente con tioles. Nader refiere que limita el deterioro en los potenciales evocados e, histopatológicamente, en los esterocilios del órgano de Corti de hámsters tratados con volúmenes variables de ácido láctico intratimpánico.³³ Esto condicionaría una acumulación mitocondrial de nicotinamida adenina dinucleótido, antioxidante endógeno generado por la transformación del ácido láctico a pirúvico por mediación de la LDH.²⁰ Los corticoesteroides, la vitamina E y los agonistas de la adenosina también se han considerado agentes reductores de aplicación intratimpánica.^{7,36,37}

La administración sustitutiva de enzimas antioxidantes parece, pues, razonable. Ying detectó, en 2009, que la expresión de superóxido dismutasa 2 (con manganeso como coenzima) en cócleas humanas es alta en todo el ganglio espiral, en especial en el ápex, en una correlación de mayor sobreexpresión de la enzima cuanto mayor es el peso del modelo experimental.³⁸ No se han encontrado estudios en

humanos con los cuales comparar estos resultados sobre la respuesta citoprotectora a la ototoxicidad por cisplatino con superóxido dismutasa intratimpánica.

La vía de administración para este estudio se eligió aprovechando la realización de drenajes transtimpánicos para acceder fácilmente al oído medio, y se intentó dirigir en lo posible el catéter hacia la ventana redonda. Salt describió que esta vía permite elegir entre administraciones repetitivas —incluso hasta tres veces al día— en situaciones en las que se pretende conseguir la distribución homogénea intracoclear del agente. Se reservarían las inyecciones únicas, más eficaces en circunstancias de anulación del sistema del equilibrio, con intención de preservar la audición.³⁹ Este sistema parece resultar igual de eficaz que la aplicación de la sustancia mediante el Microwick de Silverstein o hidrogeles biodegradables, biopolímeros o nanopartículas en su acceso a la perilinfa, sin riesgo de incrementar la hipoacusia.⁴⁰

Existen limitaciones a considerar en estos estudios referentes al agente utilizado, su dosificación y el sujeto en estudio. Los antioxidantes tópicos son poco accesibles para el clínico, excepto la N-acetil-cisteína. La superóxido dismutasa no se comercializa en México desde 2005 por secundarismos asociados con su aplicación parenteral. En cualquier caso, los protocolos de administración resultan empíricos y los modelos animales sobre los que se actúa varían entre autores. Algunos sugieren evitar el uso de ratones por su elevada capacidad inmunorreactiva a los tóxicos sistémicos, y recomiendan utilizar hámsters, cuya cóclea parece comportarse de forma similar a la humana frente a agresiones químicas.⁴¹ La concentración de antioxidante que accede a la cóclea por vía intratimpánica resulta poco estandarizable y reproducible incluso entre modelos animales. Finalmente, parece existir una probable predisposición a la respuesta citoprotectora con superóxido dismutasa similar a la comunicada por Lin ante la contaminación acústica,²¹ mediada por polimorfismos en la expresión del gen de la enzima.

Este ensayo es un primer acercamiento a la administración de agentes antioxidantes en humanos para prevenir la ototoxicidad por quimioterapia. El volumen poblacional atendido es bajo, lo que debe implicar un reto mayor en posteriores investigaciones respecto a incrementar el número de pacientes atendidos y a optimizar el estado antioxidante de molécula, dosis y vía de administración. No se han observado reacciones adversas y no parece justificable el retraso en afrontar una nueva indicación de la terapia intratimpánica.

Conclusiones

La ototoxicidad supone un efecto secundario común del cisplatino. Esto parece relacionarse estrechamente con la agresión oxidativa generada en la cóclea.

Los sustratos antioxidantes son una alternativa eficaz en la prevención de este daño por oxidación tisular, e inducen un menor deterioro auditivo.

La administración oral de N-acetil-cisteína —una molécula con enlaces disulfuro de reconocido efecto antioxidante— a pacientes tratados con cisplatino no produce buenos resultados. Su aplicación intratimpánica, sin embargo, sí previene la elevación de los umbrales registrados en la audiometría tonal liminar, particularmente en frecuencias agudas.

La superóxido dismutasa, enzima de localización citosólica y efecto aclarador de especies reactivas del oxígeno, parece más potente en aplicación intratimpánica que la N-acetil-cisteína en la prevención de la hipoacusia inducida por cisplatino.

Referencias

- Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:779-788.
- Arora R, Thakur JS, Azad RK, Mohindroo NK, et al. Cisplatin-based chemotherapy: Add high-frequency audiometry in the regimen. *Indian J Cancer* 2009;46:311-317.
- Zuur CL, Simis YJ, Lansdaal PE, Rasch CR, et al. Audiometric patterns in ototoxicity of intra-arterial cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer. *Audiol Neuro Otol* 2006;11:318-330.
- Zuur CL, Simis YJ, Lansdaal PE, Hart AA, et al. Risk factors of ototoxicity after cisplatin-based chemotherapy irradiation in patients with locally advanced head-and-neck cancer: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1320-1325.
- Marco-Algarra J, Basterra J, Marco J. Cis-diaminedichloroplatinum ototoxicity. An experimental study. *Acta Otolaryngol* 1985;99:343-347.
- Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tokohu J Exp Med* 2009;219:177-186.
- Dinh CT, van de Water TR. Blocking pro-cell-death signal pathways to conserve hearing. *Audiol Neurotol* 2009; 14: 383-92.
- Abi-Hachem RN, Zine A, Van de Water TR. The injured cochlea as a target for inflammatory processes, initiation of cell death pathways and application of related otoprotectives strategies. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2010;5:147-163.
- Rybak LP. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15: 364-369.
- Watamabe K, Inai S, Jinnouchi K, Baba S, Yagi T. Expression of caspase-activated deoxyribonuclease (CAD) and caspase 3 (CPP32) in the cochlea of cisplatin (CDDP)-treated guinea pigs. *Auris Nasus Larynx* 2003;30:219-225.

11. Liang F, Schulte BA, Qu C, Hu W, Shen Z. Inhibition of the calcium- and voltage-dependent big conductance potassium channel ameliorates cisplatin-induced apoptosis in spiral ligament fibrocytes of the cochlea. *Neuroscience* 2005;135:263-271.
12. Chung WH, Boo SH, Chung MK, Lee HS, et al. Proapoptotic effects of NF-κB on cisplatin-induced cell death in auditory cell line. *Acta Otolaryngol* 2008;128:1063-1070.
13. Kim HJ, Lee JH, Kim SJ, Oh GS, et al. Roles of NADPH oxidases in cisplatin-induced reactive oxygen species generation and ototoxicity. *J Neurosci* 2010;30:3933-3946.
14. Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre del Procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de minusvalía (BOE de 26 de enero y 13 de marzo de 2000), Anexo 1A, Capítulo 13.
15. Husain K, Scott RB, Whitworth C, Soman SM, Rybak LP. Dose response of carboplatin-induced hearing loss in rats: antioxidant defense system. *Hear Res* 2001;151:71-78.
16. Dehne N, Lautermann J, ten Cate WJ, Rauen U, de Groot H. *In vitro* effects of hydrogen peroxide on the cochlear neurosensory epithelium of the guinea pig. *Hear Res* 2000;143:162-170.
17. Kopke R, Bielefeld E, Liu J, Zheng J, et al. Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants. *Acta Otolaryngol* 2005;125:235-243.
18. Lorito G, Giordano P, Petrucelli J, Martini A, Hatzopoulos S. Different strategies in treating noise induced hearing loss with N-acetylcysteine. *Med Sci Monit* 2008;14:159-164.
19. Samson J, Wiktorzak-Smagur A, Politanski P, Rajkowska E, et al. Noise-induced time-dependent changes in oxidative stress in the mouse cochlea and attenuation by D-methionine. *Neuroscience* 2008;152:146-150.
20. Choe WT, Chinosornvatana N, Chang KW. Prevention of cisplatin ototoxicity using transtympanic N-acetylcysteine and lactate. *Otol Neurotol* 2004;25:910-915.
21. Lin CY, Wu JL, Shih TS, Tsai PJ, et al. N-acetylcysteine against noise-induced temporary threshold shift in male workers. *Hear Res* 2010;269:42-47.
22. Takumida M, Popa R, Anniko M. Free radicals in the guinea pig inner ear following gentamicin exposure. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1999;61:63-70.
23. Jiang H, Talaska AE, Schacht J, Sha SH. Oxidative imbalance in the aging inner ear. *Neurobiol Aging* 2007;28:1605-1612.
24. García Callejo FJ, Estors Ferrero J, Morant Ventura A, Segarra Cortés P, Velert Vila MM. Lipoperoxidación en otorreas del oído medio como marcador de infección. Aplicación clínica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;51:478-481.
25. Klein M, Koedel U, Pfister HW, Kastenbauer S. Menigitis-associated hearing loss: protection by adjunctive antioxidant therapy. *Ann Neurol* 2003;54:451-458.
26. Elferink F, van der Wijgh WJ, Klein I, Pinedo HM. Interaction of cisplatin and carboplatin with sodium thiosulfate: reaction rates and protein binding. *Clin Chem* 1986;32:641-645.
27. Blakley BW, Cohen JI, Doolittle ND, Muldoon LL, et al. Strategies for prevention of toxicity caused by platinum-based chemotherapy: review and summary of the Annual Meeting of the Blood-Brain Barrier Disruption Program, Gleneden Beach, Oregon, March 10, 2001. *Laryngoscope* 2002;112:1997-2001.
28. Dedon PC, Borch RF. Characterization of the reactions of platinum antitumor agents with biologic and nonbiologic sulfur-containing nucleophiles. *Biochem Pharmacol* 1987;36:1955-1964.
29. Kumar P, Robbins KT. Treatment of advanced head and neck cancer with intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy: the "RADPLAT" protocol. *Curr Oncol Rep* 2001;3:59-65.
30. Rybak LP, Whitworth C, Soman SM. Application of antioxidants and other agents to prevent cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope* 1999;109:1740-1744.
31. Campbell KC, Meech RP, Rybak LP, Hughes LF. D-Methionine protects against cisplatin damage to the stria vascularis. *Hear Res* 1999;138:13-28.
32. Lockwood DS, Ding DL, Wang J, Salvi RJ. D-Methionine attenuates inner hair cell loss in carboplatin-treated chinchillas. *Audiol Neuro Otol* 2000;5:263-266.
33. Nader ME, Théoret Y, Saliba I. The role of intratympanic lactate injection in the prevention of cisplatin-induced ototoxicity. *Laryngoscope* 2010;120:1208-1213.
34. Saliba I, El Fata F, Ouelette V, Robitaille Y. Are intratympanic injections of N-acetylcysteine and methylprednisolone protective against Cisplatin-induced ototoxicity? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39:236-243.
35. Yildirim M, Imancli HM, Samancı B, Oktay MF, et al. Preventing cisplatin induced ototoxicity by N-acetylcysteine and salicylate. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2010;20:173-183.
36. Hill GW, Morest DK, Parham K. Cisplatin-induced ototoxicity: effect of intratympanic desamethasone injections. *Otol Neurotol* 2008;29:1005-1111.
37. Whitworth CA, Ramkumar V, Jones B, Tsukasaki N, Rybak LP. Protection against cisplatin ototoxicity by adenosine agonists. *Biochem Pharmacol* 2004;67:1801-1807.
38. Ying YL, Balaban CD. Regional distribution of manganese superoxide dismutase 2 (Mn SOD2) expression in rodent and primate spiral ganglion cells. *Hear Res* 2009;253:116-124.
39. Salt AN, Plontke SK. Principles of local drug delivery to the inner ear. *Audiol Neuro Otol* 2009;14:350-360.
40. Bowe SN, Jacob A. Round window perfusion dynamics: implications for intracochlear therapy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18:377-385.
41. Poirrier AL, van den Ackerveken P, Kim TS, Vanderbosch R, et al. Ototoxic drugs: difference in sensitivity between mice and guinea pigs. *Toxicol Lett* 2010;193:41-49.