

Rol protector de N-acetilcisteína en la ototoxicidad inducida por cisplatino en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Ensayo clínico controlado aleatorizado

Protective role of N-acetylcysteine from cisplatin-induced ototoxicity in patients with head and neck cancer.

A randomized, placebo controlled clinical trial

Daniel Muñoz S.^{1,2}, Felipe Cardemil M.^{1,3}, Andrés Readi S.^{1,2}, José Miguel Contreras R.^{1,4}

Resumen

Introducción: La ototoxicidad por cisplatino es un evento muy frecuente y sus consecuencias producen mucho deterioro en los pacientes. El diagnóstico precoz es esencial, pues permitiría implementar apropiadamente estrategias para aminorar su efecto. Entre estas tenemos la N-acetilcisteína, un agente antioxidante que ha demostrado efecto otoprotector. **Objetivo:** Evaluar el rol otoprotector de N-acetilcisteína comparado con placebo, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con cisplatino. **Material y Método:** Ensayo clínico aleatorizado, paralelo y controlado con placebo. Se incluyen pacientes con cáncer de cabeza y cuello que requieren tratamiento con cisplatino, dos ramas: un grupo control que recibe placebo y otro que recibe el fármaco. Se realizan audiometrías de altas frecuencias (6-16 kHz) antes, durante y una vez finalizado el tratamiento. **Resultados:** Se aleatorizaron 45 pacientes, 23 al grupo intervencional y 22 al grupo control. Se encontró una incidencia general de la ototoxicidad del 73%, un empeoramiento en relación con tiempo de medición, una detención y estabilización del efecto ototóxico en el grupo que recibió N-acetilcisteína, todas estas diferencias fueron significativas. **Conclusión:** La N-acetilcisteína no previene la ototoxicidad inducida por cisplatino, pero modifica su curso de instalación y progresión. No se registraron efectos adversos al uso del fármaco. El monitoreo audiológico precoz es esencial para identificar la ototoxicidad y ejercer acciones para modificar su curso y mejorar la calidad de vida. **Palabras clave:** N-acetilcisteína, ototoxicidad, cisplatino, otoprotección, hipoacusia.

Abstract

Introduction: Cisplatin-induced ototoxicity is a very frequent event and its consequences can cause a lot of deterioration in patients. There are some strategies to reduce its effect, among these, N-acetylcysteine, an antioxidant agent, has shown otoprotective effect. **Aim:** To evaluate the effect of N-acetylcysteine on ototoxicity by chemotherapy-radiotherapy in patients with head and neck cancer, compared with placebo. **Material and Method:** Randomized, parallel design and placebo controlled clinical trial. Patients with head and neck cancer who require treatment with cisplatin were enrolled: a control group that receives a placebo and experimental group that receives the drug. High-frequency audiometries were performed before, during and after the treatment finalization. **Results:** Forty-five patients were randomized, 23 for the experimental group and 22 for control group. The investigators found an incidence of ototoxicity of 73%, a worsening in relation to the time of measurement and a stopping and stabilization of the ototoxic effect in the group that received N-acetylcysteine, all these differences were statistically significant. **Conclusion:** N-acetylcysteine does not prevent cisplatin-induced ototoxicity, but does modify its course of installation and progression. No adverse effects were registered in this trial. Early audiological monitoring is essential to identify ototoxicity and eventually modify its course and improve the quality of life. **Keywords:** N-acetylcysteine, ototoxicity, cisplatin, otoprotective drug, hearing loss.

¹Servicio de Otorrinolaringología, Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Dávila. Santiago, Chile.

³Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo inscrito en ClinicalTrials.gov Identifier NCT03400709.

Recibido el 10 de junio de 2020. Aceptado el 17 de abril de 2021.

Correspondencia:
Daniel Muñoz S.
Av. Recoleta 464, Recoleta
Santiago, Chile.
Email: daniel.uchile@gmail.com

Introducción

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello depende de diversos factores tales como tamaño, localización y diseminación¹. Además del tratamiento quirúrgico, la quimiorradioterapia cumple un rol fundamental, especialmente en estrategias terapéuticas de preservación de órganos, donde el tratamiento se realiza exclusivamente con quimio y radioterapia².

El cisplatino es un agente quimioterapéutico ampliamente usado en oncología. Su mecanismo de acción consiste en la formación de puentes cruzados entre e intra hebras de DNA, provocando finalmente la destrucción de la célula maligna, mediante un proceso de apoptosis³. Por otro lado, se ha demostrado que produce apoptosis en células no malignas, entre ellas las de la cóclea en zonas tales como células ciliadas en la espira basal del órgano de Corti, las células del ganglio espiral y los tejidos de la pared lateral (ligamento espiral y estría vascular)⁴.

La ototoxicidad producida por cisplatino se ha reportado en la literatura entre un 50% al 100% de los pacientes que reciben el fármaco^{5,6}. Dicha ototoxicidad se caracteriza clínicamente por ser una hipoacusia sensorineural bilateral, que afecta principalmente a las frecuencias más agudas, generalmente de forma severa a profunda e irreversible⁷. La *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA) preconiza el uso de audiometría de altas frecuencias, es decir, por sobre 9 kHz hasta 20 kHz, como el método más sensible para la detección precoz de la ototoxicidad⁸. Se ha demostrado (con audiometría de alta frecuencia) que con dosis de 150 a 220 mg/m² de cisplatino, casi la totalidad de los pacientes pueden presentar algún grado de deterioro auditivo⁹.

Se describen en la literatura diferentes estrategias de otoprotección, principalmente mediante agentes antioxidantes e inhibidores de la apoptosis, dado que uno de los factores más importantes en la ototoxicidad inducida por el cisplatino es la formación de radicales libres del oxígeno¹⁰. Estudios *in vitro* en células del órgano de Corti y del ganglio auditivo en ratas han demostrado que la N-acetilcisteína previene el daño y la pérdida de células ciliadas auditivas inducidas por cisplatino¹¹.

En humanos la evidencia existe, pero no

es abundante. En un estudio, N-acetilcisteína mostró eficacia en disminuir la ototoxicidad en pacientes con meduloblastoma, tratados con cisplatino, sin repercusión en el pronóstico oncológico a largo plazo¹². Se ha visto también, que este fármaco no bloquea ni interfiere en los efectos antitumorales de la quimioterapia¹³. Dentro de estudios de mejor metodología y nivel de evidencia mayor, se realizó un ensayo clínico aleatorizado usando ácido acetilsalicílico comparado con placebo y se concluyó que el ácido acetilsalicílico no protege ni aminora significativamente la aparición y magnitud de la hipoacusia sensorineural asociada al uso de cisplatino¹⁴. No existen a la fecha ensayos clínicos aleatorizados y controlados usando N-acetilcisteína sistémica para la prevención de la ototoxicidad por cisplatino.

Objetivo

El objetivo del presente estudio es evaluar si el uso de N-acetilcisteína disminuye o previene la ototoxicidad por quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, comparado con placebo.

Material y Método

Se diseñó un ensayo clínico controlado y aleatorizado, en un diseño paralelo de dos ramas: grupo control de pacientes que recibieron placebo y un grupo intervencional que recibieron N-acetilcisteína sistémica vía oral 1.200 mg en dos tomas diarias una semana previo al inicio de la quimiorradioterapia y luego 600 mg al día hasta finalizar el tratamiento oncológico. Esta corresponde a una adaptación de un protocolo usado en pacientes con retinoblastoma que recibieron quimioterapia con agentes platinados¹².

La aleatorización se realizó centralizada por *software* (Randomizer app para Mac OSX e iOS), con ocultamiento de la secuencia de asignación y mediante una selección por bloques. El estudio corresponde a un ensayo de ciego único, en este caso particular, los pacientes.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de cáncer escamoso de cabeza y cuello que requieran tratamiento con

quimiorradioterapia que incluye el cisplatino como agente quimioterápico, cualquier edad y género, sin antecedentes de uso de ototóxicos y sin evidencia de hipoacusia sensorineural o a lo más de grado leve.

La medición del resultado principal se realizó mediante audiometría de alta frecuencia (hasta 16 kHz) antes del inicio del tratamiento oncológico, a la mitad del tratamiento y entre los 3 a 6 meses, una vez finalizada la terapia. Se utilizó la clasificación ASHA para ototoxicidad (Tabla 1) ya que ésta incorpora el efecto de cambio dentro de la administración de cisplatino (antes-después del tratamiento) debido a que no todos los pacientes en los mismos niveles de umbrales auditivos basales.

Los resultados secundarios fueron las características clínico-demográficas de los pacientes: edad, sexo, diagnóstico, etapificación, esquema de tratamiento oncológico, dosis total de cisplatino, dosis total de radioterapia.

Análisis estadístico

Se determinó mediante un muestreo aleatorio simple, considerando una potencia estadística del 80%, un error tipo I del 5%, una prevalencia del 60% de ototoxicidad y una reducción esperada de al menos un 10%, el tamaño muestral requerido fue de 38 pacientes, con una razón experimental/control de 1:1.

En la estadística descriptiva las variables cuantitativas se expresan en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según distribución de probabilidad. Las variables categóricas se presentan en frecuencias y proporciones (porcentajes). En la estadística inferencial, el análisis univariado para las variables cuantitativas se realizó con test t de Student o prueba de Wilcoxon según corresponda, mientras que para las variables categóricas se utilizó test exacto de Fisher o prueba de chi-cuadrado y prueba de Cochran-Armitage para las ordinales.

En el análisis multivariado para comparar los umbrales auditivos tanto pre, mitad y final tratamiento oncológico se ajustó un modelo multivariado de medidas repetidas, que permita además incorporar al análisis factores de riesgo para ototoxicidad. Todo el análisis fue por intención de tratar, considerando la posibilidad de realizar análisis de subgrupo en la medida de lo posible. Se consideró como signi-

Tabla 1. Clasificación audiométrica de la ototoxicidad según la ASHA

Grado	Definición
A	≥ 20 dB en una frecuencia
B	≥ 10 dB en 2 frecuencia consecutivas
C	Pérdida de respuesta en 3 frecuencias consecutivas

ficativo un valor de $p < 0,05$ y todas las dójimas de hipótesis fueron de dos colas estadísticas. El análisis se realizó mediante el *software* Stata 16 (StataCorp. 2019. *Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LP) y R (R Core Team, 2013).

El presente estudio contó con la aprobación de la dirección del Hospital San Juan de Dios, la aprobación del Comité de Ética de Investigación de Seres Humanos del Servicio de Salud Metropolitano Occidente y se encuentra inscrito en *ClinicalTrials.gov Identifier* NCT03400709.

Resultados

Se evaluaron para selección un total de 48 pacientes con diagnóstico de cáncer escamoso de cabeza y cuello con indicación de tratamiento con quimiorradioterapia con cisplatino, ya sea como terapia exclusiva o coadyuvancia. De ellos, 3 fueron excluidos por distintos motivos, por lo que finalmente se enrolaron y aleatorizaron 45 sujetos, 22 en el grupo control que recibió tratamiento placebo y 23 en el grupo que recibió N-acetilcisteína. Hubo una pérdida de seguimiento por cada grupo, una por abandono del estudio (grupo intervencional) y otra por fallecimiento de causas médicas (grupo control). El detalle se presenta en el diagrama de flujo CONSORT de la Figura 1. Las características clínicas y demográficas estuvieron balanceadas entre ambos grupos de estudio, así como también los promedios tonales puros (PTP) estándar y de altas frecuencias (6-16 kHz), esquema terapéutico y dosis de quimiorradioterapia (Tabla 2).

Encontramos una incidencia de hipoacusia por ototoxicidad de grado variable en el 73,68% de la muestra; 85% grupo placebo controlado y 50% grupo que recibió N-acetil-

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

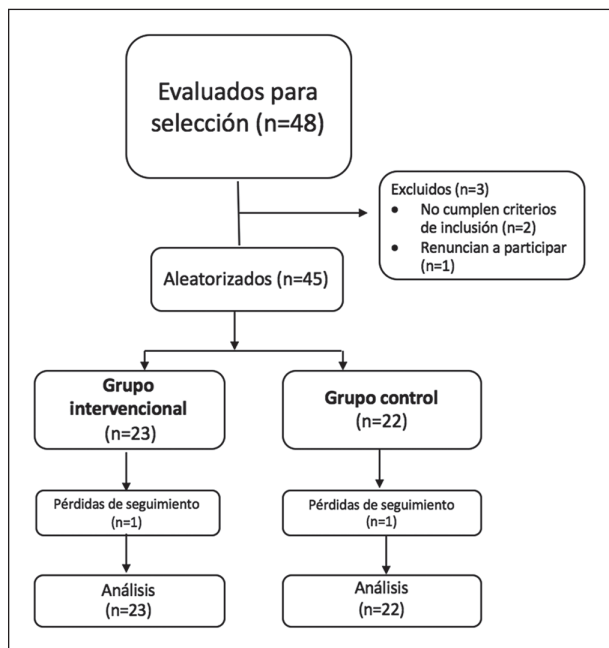


Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT de pacientes incluidos en el presente ensayo clínico.

cisteína, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), lo que se ilustra en la Figura 2.

Con respecto al resultado principal de este estudio, pudimos ver que el perfil audiométrico de deterioro tonal afecta siempre los tonos más agudos y esto va progresando en la medida que avanza el tratamiento con cisplatino. En el grupo control vimos un claro deterioro del PTP de altas frecuencias desde la medición basal hacia la última medición. En la primera 35,6 dB, en la segunda 45 dB y, finalmente, 58,3 dB (Figura 3). Estos cambios en el tiempo resultaron estadísticamente significativos ($p = 0,003$). En el grupo intervencional vimos un claro deterioro del PTP de altas frecuencias desde la medición basal hacia la segunda medición, sin embargo, este deterioro se detiene y se mantiene en la misma cuantía hacia la última medición. En la primera 34,7 dB, en la segunda 44,5 dB y, finalmente, 45,3 dB (Figura 3). Este cambio de tendencia resultó no significativo en relación con las mediciones segunda y tercera ($p = 0,389$).

Al analizar la pérdida auditiva desde el PTP basal, observamos nuevamente un deterioro en la medida que avanza el tratamiento, con una estabilización hacia la tercera medición en el grupo que recibió N-acetilcisteína. Al comparar entre grupos, esta diferencia de umbrales de alta frecuencia es estadísticamente significativa ($p = 0,001$), lo que se ilustra en la Figura 5. En este estudio no hubo evidencia de reacciones adversas ni toxicidad al uso de N-acetilcisteína en ninguno de los pacientes analizados.

Discusión

La N-acetilcisteína es una droga tradicionalmente utilizada como mucolítico, generalmente bien tolerada y de bajo costo. Sus efectos antioxidantes han guiado las investigaciones hacia probar su eficacia en distintas patologías, entre ellas la ototoxicidad por agentes platinados.

Desde los estudios de laboratorio y en modelos animales de Fegalli y cols.¹⁵ y Thomas y cols.¹⁶, se ha visto que N-acetilcisteína disminuye la ototoxicidad inducida por cisplatino, ya que protege la destrucción de neuronas auditivas y células ciliadas del oído. En 2010,

Tabla 2. Características basales de los pacientes en estudio

Variable	N-acetilcisteína (n = 23)	Placebo (n = 22)
Edad, años	62,15 (12,5)	60,05 (7,28)
Género		
Masculino	100% (23)	90,9% (20)
Femenino	---	9,1% (2)
Localización del primario		
Orofaringe	52,17% (12)	50,00% (11)
Hipofaringe	13,94% (3)	18,18% (4)
Laringe	34,78% (8)	31,81% (7)
Estadio NJCC		
III	69,56% (16)	72,72% (16)
IV	30,43% (7)	27,27% (6)
PTP estándar (dB)	24,3 (17,2)	25,2 (16,9)
PTP alta frecuencia (dB)	34,7 (8,8)	35,6 (11,5)
Esquema propuesto		
Semanal	100% (n=23)	100% (n=22)
Trisemanal	---	---
Dosis planeada cisplatino		
240 mg/m ²	100% (n=23)	100% (n=22)
300 mg/m ²	---	---
Dosis radioterapia		
70 gy	100% (23)	100% (22)

Nader y cols.¹⁷ utilizaron N-acetilcisteína transtimpánica en un modelo animal que determinó que esta entregaba una protección parcial a la ototoxicidad, principalmente en frecuencias medias, sin influencia del aumento de concentración en dicha protección. No fue sino hasta 2013, en que Riga y cols.¹⁸, aplicaron N-acetilcisteína transtimpánica en humanos que recibieron tratamiento oncológico con cisplatino, evidenciando una detención en la ototoxicidad principalmente en la frecuencia de 8 kHz, evaluado con audiometría convencional. Por otro lado, en 2014 Yoo y cols.¹⁹, no encontraron diferencias significativas en la aplicación transtimpánica de N-acetilcisteína al 2% al aleatorizar los oídos de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, al comparar con su oído contralateral.

Más recientemente, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, se estudió la efectividad de inyecciones transtimpánicas de N-acetilcisteína sola, comparado con N-acetilcisteína con dexametasona, encontrando en este último grupo una mejoría en los umbrales auditivos estadísticamente significativa en la frecuencia de 8 kHz²⁰.

El presente estudio es el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo sobre el efecto otoprotector de N-acetilcisteína oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben cisplatino como agente quimioterapéutico, lo que entrega un nivel de evidencia de tipo I, con las consiguientes aplicaciones que de ella derivan. La incidencia de ototoxicidad aparecida en este estudio (73,68%) es comparable a lo reportado en la literatura, así como también el patrón temporal y audiométrico de aparición, es decir, afectación temprana de las frecuencias agudas, que pueden progresar hacia las frecuencias del habla^{4,7}.

Si bien es cierto, la N-acetilcisteína no previene la aparición de ototoxicidad por cisplatino, hemos visto que es capaz de detener su progresión y cambiar su curso de progresión. Para determinar más fehacientemente este hecho, es necesario contar con un seguimiento aún mayor al de este estudio. En este trabajo, no fue posible analizar subgrupos de pacientes, ya que no tuvimos distintos esquemas terapéuticos, así como también no se incluyeron pacientes que solo reciban radioterapia ya sea como tratamiento único o coadyuvancia. En

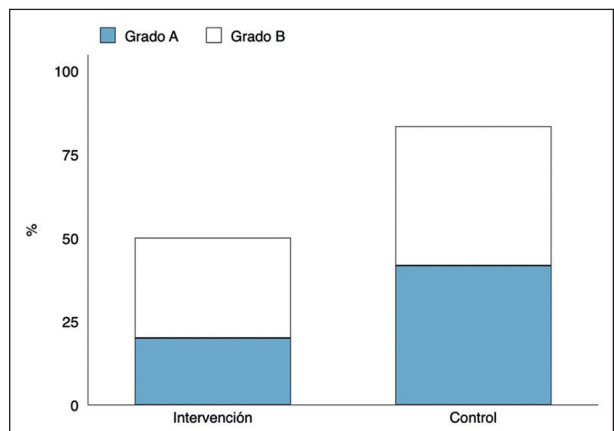


Figura 2. Distribución de la ototoxicidad según la clasificación ASHA en ambos grupos en estudio.

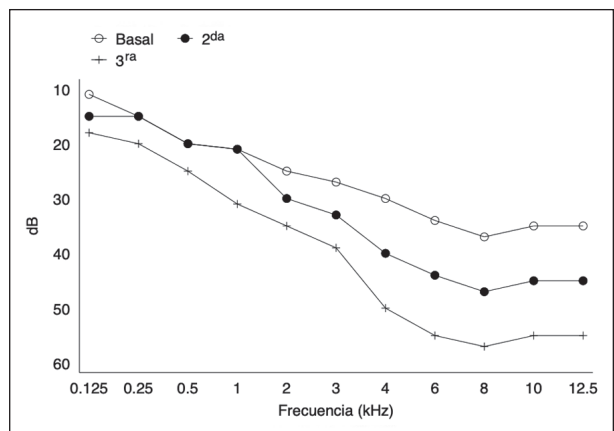


Figura 3. Umbrales auditivos por frecuencia en grupo control, en mediciones basal, durante y después del tratamiento oncológico.

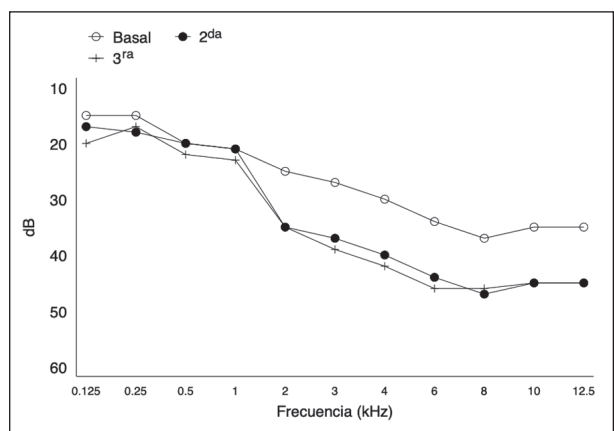


Figura 4. Umbrales auditivos por frecuencia en grupo experimental, en mediciones basal, durante y después del tratamiento oncológico.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

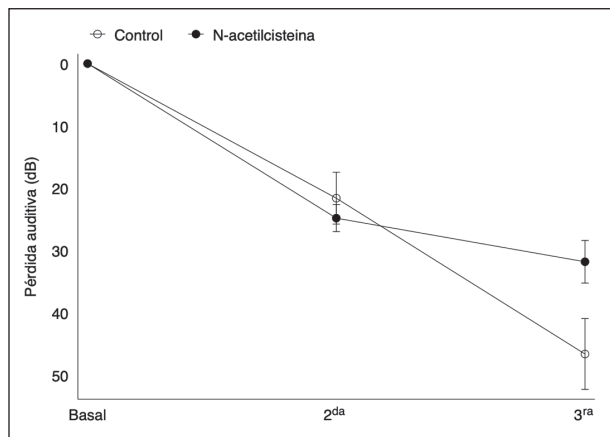


Figura 5. Evolución de la pérdida auditiva por grupo de estudio, en las mediciones basal, durante y después del tratamiento oncológico.

este sentido, se ha visto que existe toda una línea investigativa sobre los efectos de la radioterapia en la audición y sus potenciales agentes otoprotectores¹⁹.

No se han visto eventos de toxicidad al fármaco en este estudio y, aunque no forma parte de los objetivos, podemos señalar que a corto plazo no hay evidencia de cambio en los resultados oncológicos (sobrevida, recidivas) en este grupo de pacientes.

Los autores creemos que se ha demostrado la utilidad de N-acetilcisteína en modificar el curso de la ototoxicidad por cisplatino y esto, a su vez, abre nuevas áreas de investigación y aplicación, especialmente en pacientes oncológicos pediátricos, para generar intervenciones tempranas (implementación auditiva) en pacientes ya deteriorados por su patología de base. En relación con esto último, se recalca en la literatura la necesidad de una medición audiológica basal y recientemente se publicó el trabajo de Caballero y cols.²¹, que muestra que al detectar la aparición precoz de ototoxicidad es posible cambiar esquemas de tratamiento menos tóxicos sin alterar el resultado oncológico de los pacientes (esquemas iniciales que consideraban 100 mg/m² de cisplatino a dosis menores).

Conclusión

La N-acetilcisteína es un medicamento de bajo costo, relativamente inocuo y capaz de

cambiar el curso de la ototoxicidad inducida por cisplatino. Por otro lado, es esencial instaurar monitoreo audiológico precoz, para implementar intervenciones apropiadas para mejorar la calidad de vida de pacientes oncológicos.

Bibliografía

1. McMullen CP, Smith RV. Treatment/Comparative therapeutics: cancer of the larynx and hypopharynx. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):521-545.
2. Belcher R, Hayes K, Fedewa S, Chen AY. Current treatment of head and neck squamous cell cancer. *J Surg Oncol.* 2014;110(5):551-574.
3. Rybak LP. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;15(5):364-369.
4. Waissbluth S, Daniel SJ. Cisplatin-induced ototoxicity: transporters playing a role in cisplatin toxicity. *Hear Res.* 2013;299:37-45.
5. Theunissen EA, Bosma SC, Zuur CL, et al. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: a systematic review of the literature. *Head Neck.* 2015;37(2):281-292.
6. 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(3):779-788.
7. Espenel S, García MA, Guy JB, et al. Ototoxicity in head and neck cancers after radiotherapy and chemoradiotherapy: From primary prevention to tertiary prevention. *Cancer Radiother.* 2017;21(1):77-83.
8. American Speech-Language-Hearing Association. Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA.* 1994;36:S12:11-19.
9. Kopelman J, Budnick AS, Sessions RB, Kramer MB, Wong GY. Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancer and normal hearing. *Laryngoscope.* 1988; 98:858-864.
10. Rubio F, Torrente M. Efecto otoprotector de N-acetilcisteína en pacientes sometidos a quimioterapia con cisplatino. Revisión de la literatura. *Rev Hosp Clín Univ Chile.* 2015; 26:19-23.
11. Gabaizadeh R, Staecker H, Liu W, et al. Protection of both auditory hair cells and auditory neurons from cisplatin induced damage. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(2):232-238.
12. Van As JW, Van den Berg H, Van Dalen EC. Medical

- interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD009219.
13. Sheth S, Mukherjea D, Rybak LP, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Otoprotection. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:338.
 14. Crabb SJ, Martin K, Abab J, et al. COAST (Cisplatin ototoxicity attenuated by aspirin trial): A phase II double-blind, randomised controlled trial to establish if aspirin reduces cisplatin induced hearing-loss. *Eur J Cancer.* 2017;87:75-83.
 15. Feghali JG, Liu W, Van De Water TR. L-n-acetylcysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope.* 2001;111(7):1147-1155.
 16. Thomas Dickey D, Muldoon LL, Kraemer DF, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by N-acetylcysteine in a rat model. *Hear Res.* 2004;193(1-2):25-30.
 17. Nader ME, Théorêt Y, Saliba I. The role of intratympanic lactate injection in the prevention of cisplatin-induced ototoxicity. *Laryngoscope.* 2010;120(6):1208-1213.
 18. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, et al. Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: a feasible method with promising efficacy. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(1):1-6.
 19. Mujica-Mota M, Waissbluth S, Daniel SJ. Characteristics of radiation-induced sensorineural hearing loss in head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck.* 2013;35(11):1662-1668.
 20. Sarafraz Z, Ahmadi A, Daneshi A. Transtympanic Injections of N-acetylcysteine and Dexamethasone for Prevention of Cisplatin-Induced Ototoxicity: Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int Tinnitus J.* 2018;22:40-45.
 21. Caballero M, Mackers P, Reig O, et al. The Role of Audiometry prior to High-Dose Cisplatin in Patients with Head and Neck Cancer. *Oncology.* 2017;93(2):75-82.