

Efecto otoprotector de N acetilcisteína en pacientes sometidos a quimioterapia con cisplatino. Revisión de la literatura

Fabián Rubio M., Mariela Torrente A.

Servicio de Otorrinolaringología, HCUCH.

SUMMARY

The aim of this publication is to update information regarding auditory damage caused by cisplatin and its possible prevention with N acetylcysteine (NAC). Cisplatin is a drug used in the treatment of various cancers. It has various adverse effects including ototoxicity . Ototoxicity manifests as sensorineural high tone hearing loss variable intensities, usually bilateral, irreversible, and occurs primarily owing to the formation of oxygen derived free radicals that trigger apoptosis. High frequency audiometry and distortion-product otoacoustic emissions are the most sensitive tests for the detection of cisplatin ototoxicity and they are comparable. NAC is a thiol compound used as a mucolytic that can prevent ototoxicity by several mechanisms . In vitro, it has been shown to decrease the damage of inner ear hair cells and auditory neurons . In humans, oral and intratympanic NAC has been tested concomitant to cisplatin chemotherapy with variable results, tending to show less hearing damage produced by cisplatin.

Fecha recepción: enero 2014 | Fecha aceptación: agosto 2015

INTRODUCCIÓN

El cisplatino es un agente quimioterapéutico utilizado en el tratamiento de diversos cánceres: ovárico, testicular, cuello uterino, pulmonar, cabeza y cuello y vejiga. Como efectos adversos se han descrito ototoxicidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad. Mientras que la nefrotoxicidad puede en cierta medida ser revertida con hidratación y diuresis con manitol, no hay curas o tratamientos preventivos disponibles para la ototoxicidad y la neurotoxicidad⁽¹⁾. La ototoxicidad se manifiesta

como una hipoacusia sensorineural que puede ser severa a profunda después de la quimioterapia con cisplatino a altas dosis⁽²⁾. Una elevación en el umbral auditivo puede ocurrir entre un 75 y un 100% de los pacientes⁽³⁾. La pérdida auditiva inducida por el cisplatino usualmente es bilateral e irreversible, particularmente en la población pediátrica⁽⁴⁾. Éstos pueden ver afectada su calidad de vida al agregarse una hipoacusia a su estado general ya deteriorado por el cáncer.

Se ha demostrado que el cisplatino afecta en 3 áreas de la cóclea: las 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)⁽²⁾. Se ha visto que las células ciliadas externas, células de la estría vascular y el ligamento espiral sufren apoptosis y se ha localizado ADN platinado por inmunoreactividad en el núcleo de las células ciliadas externas, las células de la estría vascular y el ligamento espiral⁽²⁾. El cisplatino aumenta la producción de radicales libres de oxígeno (ROS) al regular positivamente una isoforma de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa, NOX 3⁽²⁾. Estos radicales libres superan los mecanismos antioxidantes de la cóclea, lo que activa la vía apoptótica dependiente de caspasas, causando la muerte de las células ciliadas externas⁽²⁾.

El mecanismo de defensa antioxidante de la cóclea se compone de moléculas pequeñas que incluyen: vitamina E, betacarotenos, ácido ascórbico y glutatión⁽⁵⁾.

PREVENCIÓN DE LA OTOTOXICIDAD INDUCIDA POR CISPLATINO

Uno de los factores más importantes en la ototoxicidad inducida por el cisplatino es la formación de radicales libres del oxígeno, debido a esto se postulan estrategias de prevención basadas en la administración de antioxidantes, tales como la amifostina, acetilcisteína, salicilatos y vitamina E. Estos agentes previenen las reacciones de los ROS con las proteínas celulares, lípidos y el DNA⁽⁶⁾.

La N acetilcisteína (NAC) es un compuesto tiol que puede actuar de varias formas para proteger contra la hipoacusia y el daño neuronal producidos por el cisplatino. La NAC por sí misma atrapa radicales libres. Como es una cisteína también actúa aumentando los niveles intracelulares de glutatión, que reduce secundariamente los radicales libres⁽⁷⁻⁹⁾.

Se ha observado que se puede obtener una qui-

mioprotección del compuesto tiol sin bloquear los efectos antitumorales de la quimioterapia^(10,11).

Estudios *in vitro* en células del órgano de Corti y del ganglio auditivo de ratas han demostrado que la NAC es un agente efectivo en la prevención del daño y la pérdida de células ciliadas auditivas inducidas por el cisplatino, por los mecanismos anteriormente expuestos⁽¹²⁾. Más aún, la NAC también es altamente efectiva en la prevención del daño celular y la muerte de las neuronas auditivas inducidas por el cisplatino⁽¹²⁾. Dicha protección es dosis dependiente. *In vitro* se demostró en cultivos celulares de neuronas ganglionares, que bajo la exposición a una concentración constante de cisplatino de 6 µg/ml, los recuentos celulares por concentraciones de NAC de 0,1; 0,5; 1,0; 5,0 y 10 mmol/L fueron de 57 + 3,6; 120 + 17,6; 230 + 32,7; 215 + 24,7 y 290 + 39,7 respectivamente. Este efecto neuroprotector es independiente del efecto otoprotector en las células ciliadas de la cóclea⁽¹²⁾.

EVALUACIÓN DE LA OTOTOXICIDAD

Algunos estudios han mostrado que en la ototoxicidad inducida por cisplatino, la audición se afecta inicialmente en las frecuencias altas (8 a 20 kHz), mientras que las frecuencias del habla se comprometen en forma tardía o no lo hacen^(13,14). Esto se ilustra en la Figura 1. De estudios histopatológicos en huesos temporales de animales y de humanos se ha observado que la ototoxicidad por cisplatino involucra las células ciliadas externas en forma progresiva desde la base de la cóclea (frecuencias altas) en dirección hacia el ápex (frecuencias bajas)⁽¹⁵⁾.

Para evaluar la ototoxicidad por cisplatino se han utilizado la audiometría convencional, la audiometría de alta frecuencia y las emisiones otoacústicas. La audiometría convencional es la menos sensible para detectar ototoxicidad. Las emisiones otoacústicas producto de distorsión (DPOAE) y la audiometría de alta frecuencia tienen una alta sensibili-

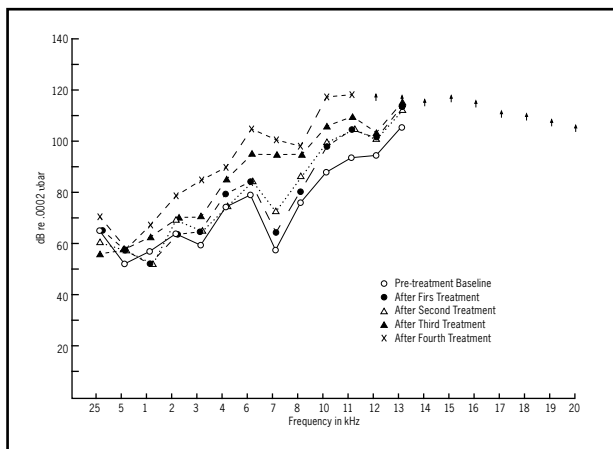


Figura 1: Audiometría del oído derecho de un paciente de 49 años tratado por carcinoma escamoso con metástasis a linfonodos cervicales y vértebras (extraído de Fausti et al: Early detection of cisplatin ototoxicity: selected case reports)⁽¹⁴⁾.

dad, similar entre ellas⁽¹⁶⁾. Se ha demostrado con audiometría de alta frecuencia que con una dosis de 150 a 220 mg/m², el 100% de los pacientes presenta algún grado de deterioro auditivo⁽¹⁸⁾.

Una de las ventajas más importantes de las DPOAE es que no requiere de la participación activa del paciente, quien habitualmente se encuentra debilitado por el cáncer y con pérdida de la motivación. Las DPOAE son un estudio no invasivo y pueden obtenerse fácilmente al lado de la cama del paciente con un equipo portátil⁽¹⁶⁾.

USO DE N-ACETILCISTEÍNA

Esta droga se comercializa en nuestro país para uso como mucolítico. El rango terapéutico es muy amplio, pero a pesar de esto se han descrito com-

plicaciones secundarias al uso en altas dosis. En estudios en animales se reportaron efectos adversos (náuseas, vómitos, *rash*) en dosis sobre 250 mg/kg y efectos teratogénicos sobre 2000 mg/kg⁽¹⁷⁾. Su tolerancia en buena lo que la hace un candidato adecuado a su uso como coadyuvante en pacientes oncológicos. El costo también es bajo, lo cual es importante en el contexto de limitar el impacto económico del tratamiento.

ESTUDIOS EN HUMANOS

En 2010 un grupo utilizó NAC en dosis de 600 mg al día vía oral y se observó una reducción significativa de daño en los 10.000 y 12.000 Hz, evaluado con audiometría de alta frecuencia y potenciales evocados de tronco⁽¹⁹⁾. La inyección transtimpánica unilateral de NAC al 10% mostró significativamente menos deterioro del umbral auditivo en los 8000 Hz comparado al no uso de NAC concomitante al cisplatino, evaluado con audiometría convencional⁽²⁰⁾, pero al utilizar NAC intratimpánica al 2% no se evidenció mejoría significativa⁽²¹⁾.

CONCLUSIÓN

La NAC es un compuesto de bajo costo que a dosis habituales no presenta efectos adversos y tiene como efecto beneficioso la prevención de ototoxicidad producida por el cisplatino. Se requieren más estudios con diferentes dosis y vías de administración para poder recomendar un esquema adecuado para la prevención de la ototoxicidad.

REFERENCIAS

1. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin Ototoxicity and Protection: Clinical and Experimental Studies. *Tohoku J Exp Med* 2009;219:177-86.
2. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney International* 2007;72:931-5.
3. McKeage, MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf* 1995;13:228-44.
4. Chen WC, Jackson A, Budnick AS, Pfister DG, Kraus DH, Hunt MA *et al.* Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2006;106:820-9.
5. Freeman BA, Capo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412-26.
6. Tabuchi K, Nishimura B, Nakamagoe M, Hayashi K, Nakayama M, Hara A. Ototoxicity: mechanisms of cochlear impairment and its prevention. *Current Medicinal Chemistry* 2011;18:4866-71.
7. Cotgreave I, Moldeus P, Schuppe I. The metabolism of N-acetyl-cysteine by human endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 1991;42:13-4.
8. Peterson TC, Brown IR. Cysteamine in combination with N-acetyl-cysteine prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;70:20-8.
9. Holdiness M. Clinical pharmacokinetics of N-acetyl-cysteine. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:123-34.
10. Muldoon LL, Pagel MA, Kroll RA, Brummett RE, Doolittle ND, Zuhowski EG *et al.* Delayed administration of sodium thiosulfate in animal models reduces platinum ototoxicity without reduction of antitumor activity. *Clin Cancer Res* 2000;6:309-15.
11. Neuwelt EA, Pagel MA, Kraemer DF, Peterson DR, Muldoon LL. Bone marrow chemoprotection without compromise of chemotherapy efficacy in a rat brain tumor model. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;309:594-9.
12. Feghali J, Liu W, Van De Water T. L-N-Acetyl-Cysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope* 2001;111:1147-55.
13. Van Der Hulst RJAM, Dreschler W, Urbanus NAM. High-frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97:133-7.
14. Fausti SA, Schechter MA, Rappaport BZ, Frey RH, Mass RE. Early detection of cisplatin ototoxicity: selected case reports. *Cancer* 1984;53:224-31.
15. Komune S, Asakima S, Snow JB. Pathophysiology of the ototoxicity of cis-diamine-dichloroplatinum. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89:275-82.
16. Ress BD, Sridhar KS, Balkany TJ, Waxman GM, Stagner BB, Lonsbury-Martin BL. Effects of cis-platinum chemotherapy on otoacoustic emissions: the development of an objective screening protocol. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:693-701.
17. Kelly G.S. Clinical Applications of N-acetyl-cysteine. *Alt Med Rev* 1998;3:114-27.
18. 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;98:858-64.

19. Yıldırım M, Inançlı HM, Samancı B, Oktay MF, Enöz M, Topçu I. Preventing cisplatin induced ototoxicity by N-acetylcysteine and salicylate. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2010;20:173-83.
20. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, Papadopoulos S, Stathakidou S, Chamalidou E *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;36:1-6.
21. Yoo J, Hamilton SJ, Angel D, Fung K, Franklin J, Parnes *et al.* Cisplatin otoprotection using transtympanic L-N-acetylcysteine: A pilot randomized study in head and neck cancer patients. *The Laryngoscope* 2013 ;124:E87-94.

CORRESPONDENCIA

Dr. Fabián Rubio Marín
Servicio Otorrinolaringología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Teléfono: 2978 8153
E-mail: fa_rubio@med.uchile.cl

