

Eficacia de infiltración intratimpánica de N-acetilcisteína en ototoxicidad por cisplatino

Efficacy of intratympanic infiltration of N-acetyl cysteine in cisplatin ototoxicity

Goretti del Carmen Rosas-Gutiérrez^{1a}, Juan Pablo Fernández-Hernández^{2b}, Atzin Itai Olea-González^{3c}

Resumen

Introducción: actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico preventivo o terapéutico aprobado para tratar la ototoxicidad causada por el cisplatino. La N-acetilcisteína (NAC) es un antioxidante seguro y de bajo costo que ha sido estudiado como una alternativa otoprotectora.

Objetivo: describir la eficacia de la infiltración intratimpánica de la NAC como prevención y tratamiento de la ototoxicidad generada en pacientes tratados con cisplatino.

Material y métodos: ensayo clínico abierto, longitudinal, prospectivo, aleatorizado, en pacientes con cáncer tratados con cisplatino que cumplieron con los criterios de inclusión. De la muestra de 22 pacientes a 11 se les infiltró NAC intratimpánica y 11 se tomaron como grupo control. Se les realizó audiometría inicial y un mes después a la totalidad de los pacientes.

Resultados: se recabó una muestra de 22 pacientes con edad promedio de 53 (± 13). En nuestra muestra de 11 pacientes con infiltración en ambos oídos, un oído mostró mejoría; por otro lado, en el grupo control que no fue infiltrado 4 mostraron aumento en la hipoacusia y pasaron del nivel leve al moderado en los 4 casos, 2 en el oído izquierdo y 2 en el oído derecho (Rho de Spearman = 0.93, $p \leq 0.001$). El riesgo relativo fue de 1.22.

Conclusión: se puede observar una asociación de que la NAC intratimpánica pudiera llegar a ser una alternativa para la prevención y el tratamiento de la ototoxicidad inducida por cisplatino.

Abstract

Introduction: Currently there is no approved preventive or therapeutic pharmacological treatment to treat ototoxicity caused by cisplatin. N-acetyl cysteine (NAC) is a safe and inexpensive antioxidant that has been studied as an otoprotective alternative.

Objective: To describe the efficacy of intratympanic infiltration of NAC as prevention and treatment of ototoxicity induced in patients treated with cisplatin.

Material and methods: Open, longitudinal, prospective, randomized clinical trial in cancer patients treated with cisplatin who met the inclusion criteria. Out of the sample of 22 patients, 11 underwent intratympanic NAC infiltration and 11 were taken as a control group. It was performed an audiometry at the beginning and one month after on all patients.

Results: A sample of 22 patients with a mean age of 53 (± 13) was collected. In our sample of 11 patients with infiltration in both ears, 1 ear showed improvement; on the other hand, in the control group that was not infiltrated, 4 showed an increase in hearing loss from mild to moderate in all 4 cases, 2 in the left ear and 2 in the right ear (Spearman's Rho = 0.93, $p \leq 0.001$). Relative risk was of 1.22

Conclusions: An association can be observed that intratympanic NAC could become an alternative for the prevention and treatment of cisplatin-induced ototoxicity.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. León, Guanajuato, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Terapia Intensiva. León, Guanajuato, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Audiología y Otoneurología. León, Guanajuato, México

ORCID: [0000-0002-8408-7881^a](#), [0000-0002-6603-599X^b](#), [0000-0002-5423-3657^c](#)

Palabras clave
Ototoxicidad
Cisplatino
Acetilcisteína


Keywords
Ototoxicity
Cisplatin
Acetylcysteine


Fecha de recibido: 18/12/2022

Fecha de aceptado: 30/01/2023

Comunicación con:

Juan Pablo Fernández Hernández

 jp.fernandezhernandez@ugto.mx

 477 272 5453

Cómo citar este artículo: Rosas-Gutiérrez GC, Fernández-Hernández JP, Olea-González AI. Eficacia de infiltración intratimpánica de N-acetilcisteína en ototoxicidad por cisplatino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 2:S318-22.

Introducción

El tratamiento con cisplatino es el estándar de oro y uno de los más efectivos para el tratamiento de varios tumores sólidos.¹ La prevalencia de ototoxicidad derivada de quimio-radioterapia basada en platinos se ha estimado en hasta 90%.² Estos agentes provocan disfunción en ADN, lo cual genera un arresto en el crecimiento celular y su consecuente apoptosis.³ Dado que hay un incremento en la supervivencia de los pacientes con cáncer debido al uso de estos agentes, se ha observado un mayor número de efectos adversos a largo plazo.¹

Se podría definir la *ototoxicidad medicamentosa* como la disfunción auditiva, temporal o permanente causada por un fármaco, la cual produce hipoacusia neurosensorial, acúfeno o desequilibrio.^{4,5} En la actualidad no existen guías estandarizadas aceptadas para la evaluación y estadificación de la ototoxicidad, por lo que la interpretación de los ensayos clínicos realizados puede llegar a ser difícil.⁶

Se ha investigado sobre la otoprotección contra el cisplatino en diversos estudios *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, pocos de estos estudios llegan a conclusiones favorables.⁷ Se han descrito algunos agentes otoprotectores, como el tiosulfato de sodio, la amifostina, la dexametasona y la flunarizina,⁸ esto mediante la inactivación de radicales libres, pero se cree que muchos pueden comprometer la eficacia del tratamiento anticancerígeno.^{9,10}

La N-acetilcisteína (NAC) se ha estudiado como un bioprotector contra el estrés oxidativo y la lesión isquémica.¹¹ Se cree que protege el oído interno contra los efectos del cisplatino al eliminar los radicales libres, además de inducir la producción de antioxidantes endógenos.¹²

Se ha demostrado que altos niveles sistémicos de NAC pueden reducir la eficacia antitumoral del cisplatino;¹³ sin embargo, algunos estudios refieren que la administración por vía intratimpánica no eleva los niveles sistémicos, lo cual permite adecuados niveles cocleares, por lo que se considera una vía segura para su aplicación.¹⁴ Hay evidencia que demuestra que la NAC puede ser utilizada como agente otoprotector no solo contra la ototoxicidad causada por el cisplatino, sino también en el daño producido por la gentamicina, la neomicina, la amikacina y el trauma acústico.¹⁵ Feghali *et al.* examinaron el efecto otoprotector de la NAC *in vitro* y demostraron un efecto protector dependiente de la dosis en neuronas auditivas y células ciliadas expuestas a niveles tóxicos de cisplatino. En algunos estudios las inyecciones de NAC 15 minutos previos a la exposición de cisplatino ayudaron a mantener una adecuada respuesta de tallo en las frecuencias de 4 a 20 kHz, con ototoxicidad significativa en el grupo control.¹⁶ Choe *et al.* hicieron un estu-

dio en cuyos en el que infiltraron NAC al 2%. Esta aplicación demostró una preservación significativa de las emisiones otacústicas posterior a la exposición de cisplatino, con lo que se obtuvo como resultado que la NAC intratimpánica¹⁷ pudiera llegar a ser un adecuado otoprotector, debido a las altas concentraciones cocleares y a la baja absorción a nivel sistémico.¹⁸ Riga *et al.* reportaron evidencia de otoprotección al infiltrar NAC intratimpánica de manera unilateral y realizar el control con el oído contralateral en pacientes tratados con cisplatino.⁸

El objetivo de este estudio fue describir la eficacia de la infiltración intratimpánica de la NAC como prevención y tratamiento de la ototoxicidad generada en pacientes tratados con cisplatino.

Material y métodos

Se hizo un ensayo clínico abierto, longitudinal, prospectivo, en pacientes con cáncer tratados con cisplatino de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades No. 1, los cuales fueron seleccionados por conveniencia de casos consecutivos y que cumplieron con los criterios de inclusión, que fueron los siguientes: pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con tratamiento inicial de quimioterapia basado en cisplatino (en cualquier momento del tratamiento), con función de oído medio bilateral normal comprobada mediante otoscopia y timpanometría, que recibieran radioterapia adyuvante y que firmaran hoja de autorización, del 1 de enero al 30 de agosto de 2022. Se obtuvo una muestra total de 22 pacientes. Se les explicaron las ventajas, desventajas, la técnica y el seguimiento, y previa firma de consentimiento informado se decidió de manera aleatorizada mediante sobres cerrados la infiltración intratimpánica en el cuadrante anteroinferior de la membrana timpánica, previa colocación de tetracaína tópica, con infiltración bilateral de 0.5 mL de NAC al 10%, diluida con solución salina al 0.9%, de manera ambulatoria en un consultorio de Otorrinolaringología. El resto de los pacientes se tomaron como grupo control. En todos los pacientes se realizó audiometría convencional (200 Hz-8000 kHz) inicial y un mes después se analizaron las audiometrías para evaluar si la infiltración intratimpánica tenía relación directa con la disminución de la ototoxicidad generada por el cisplatino. El análisis estadístico de los datos se hizo con el programa de IBM SPSS Statistics. De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, esta investigación se determinó sin riesgo debido a que no se hizo ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, el cual fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud, con el número de registro institucional R-2021-1001-120.

Resultados

Se recabó una muestra de 22 pacientes, de los cuales se distribuyeron 11 para el grupo placebo y 11 para el grupo del tratamiento, por lo que se estudiaron 44 oídos en total.

La media (\pm desviación estándar) de la edad fue de 53 (± 13). Se llevó a cabo una prueba estadística p para comparar las medias de edad en los grupos de tratamiento y placebo y no se encontraron diferencias significativas ($t(20) = 0.38$, $p = 0.71$). El grupo de tratamiento fue un grupo de mayor edad con edad promedio de 54 y el grupo de placebo con una media de 52.

Los dos grupos fueron equilibrados en cuanto a sexo, pues ambos contenían 9 mujeres y 2 hombres.

En el tiempo inicial el promedio de los pacientes (22) fue de 4 sesiones (± 4) y después de transcurrir un mes el promedio aumentó a casi 8 (± 3). Se hizo una comparación del número de ciclos promedio entre el grupo tratamiento y placebo sin encontrar diferencias significativas en cuanto al número de ciclos en tiempo inicial y después de un mes, como se muestra en el cuadro I.

El cáncer con mayor incidencia en los pacientes de ambos grupos fue el cáncer de mama, seguido por el cáncer cervicouterino, el de ovario y el de pulmón (cuadro II).

En nuestra muestra de 11 pacientes con infiltración en ambos oídos (22 oídos), un oído mostró mejoría; por otro lado, en el grupo control que no fue infiltrado, 4 mostraron aumento en la hipoacusia, pues pasaron del nivel leve al moderado en los 4 casos: 2 en el oído izquierdo y 2 en el oído derecho, sin tratarse del mismo paciente (Rho de Spearman = 0.93, $p \leq 0.001$). Esto se muestra en el cuadro III.

El riesgo relativo fue de 1.22 (con un intervalo de confianza de 95% [IC 95%] de 1.004 a 1.488).

Cuadro I Ciclos de cisplatino recibidos

		Total (n = 22)	Media (\pm DE)	p^*
Ciclos cisplatino inicial	NAC	11	3.00 (± 3.66)	0.24
	Placebo	11	5.27 (± 5.14)	
Ciclos cisplatino 1 mes	NAC	11	7.00 (± 2.14)	0.30
	Placebo	11	8.27 (± 3.52)	
Dif Ciclos	NAC	11	4.00 (± 3.60)	0.49
	Placebo	11	3.00 (± 3.06)	

*Se empleó chi de Pearson

NAC: N-acetilcisteína; DE: desviación estándar

Cuadro II Frecuencia de tipo de cáncer

	n (%)
Cáncer cervicouterino	4 (18.2)
Cáncer de colon	1 (4.5)
Cáncer de endometrio	2 (9.1)
Cáncer de mama	6 (27.3)
Cáncer de ovario	3 (13.6)
Cáncer de pulmón	3 (13.6)
Cáncer de testículo	1 (4.5)
Cáncer laríngeo	1 (4.5)
Cáncer de orofaringe	1 (4.5)
Total	22 (100)

Los efectos adversos solo se vieron inmediatamente después de la infiltración y al mes ninguno presentó efecto adverso.

Únicamente 2 pacientes (9.09%) presentaron mareo de manera inicial, sin presentar molestias un mes después del tratamiento intratimpánico.

Discusión

En este estudio se observó que en el grupo del tratamiento los 11 pacientes mantuvieron el mismo nivel de audición en el oído derecho; en el mismo oído, pero del grupo placebo 2, pacientes presentaron aumento en la hipoacusia y pasaron de hipoacusia leve a moderada. En el grupo de tratamiento, en el oído izquierdo un paciente que presentaba hipoacusia leve inicial pasó a audición normal después de la infiltración; los otros pacientes mantuvieron el mismo nivel de audición, 4 con audición normal, 4 con hipoacusia leve y 2 con hipoacusia moderada; en el mismo oído, pero del grupo placebo, 2 pacientes empeoraron en cuanto al grado de hipoacusia, dado que pasó de leve a moderada; los otros 9 pacientes mantuvieron el mismo nivel de audición inicial: 5 con audición normal, 3 con hipoacusia leve, uno con hipoacusia moderada. Se esperaba que en el grupo de tratamiento con infiltración intratimpánica no se presentara una disminución en la audición y al momento de

Cuadro III Prueba de independencia en el tratamiento contra placebo

	Sin cambio en la audición (n)	Disminución de la audición (n)	p
NAC (n = 11)	22	0	< 0.001
Placebo (n = 11)	18	4	

NAC: N Acetilcisteína

compararlos con el placebo, pudimos observar el beneficio de no presentar una disminución en la audición. Con los resultados reportados, en este estudio no se logró un nivel significativo para la prueba unilateral (0.054); sin embargo, son resultados muy tendenciosos, dado que muestran que en el grupo placebo hay una afección en el 18% y un beneficio en el grupo tratamiento en un 4.5%, lo que sugiere que si 100 pacientes fuesen tratados con la infiltración en 18 no disminuiría el nivel de audición y tendríamos un beneficio de 4 pacientes que mejorarían su audición.

El tratamiento con cisplatino es el estándar de oro y uno de los más efectivos para tratar varios tumores sólidos.¹⁹ Se ha documentado de manera extensa la toxicidad de este quimioterapéutico, sobre todo su nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad;^{20,21} sin embargo, esto generalmente es inevitable debido al beneficio que este tratamiento brinda. Se ha estimado que la prevalencia de ototoxicidad derivada de quimio-radioterapia (QRT) basada en platinos es hasta de un 90%;¹ sin embargo, en este estudio se reportó una incidencia mucho menor, aunque estos datos no son confiables, ya que se requiere de un seguimiento a largo plazo de los pacientes, pues no es posible saber si en años posteriores presentarán una mayor ototoxicidad.

La ototoxicidad generada por el cisplatino se presenta típicamente como hipoacusia neurosensorial bilateral con afectación inicial en las frecuencias altas y medias, y puede llegar a ser profunda.²² En algunos estudios se considera que afecta más a los hombres que a las mujeres y tiene una mayor repercusión en la edad infantil por el impacto que supone en el desarrollo.²³ Casi el 70% de los pacientes presentan hipoacusia simétrica con pérdida auditiva de al menos 15 dB, sobre todo en las frecuencias 4000-8000 kHz, que suele ser permanente.²⁴ Además, los pacientes pueden desarrollar tinitus y vestibulopatía bilateral.²⁵ Con este estudio se observó que la gran mayoría de los pacientes presentaban hipoacusia leve con escasos pacientes con hipoacusia severa.

Se ha estudiado la NAC como un bioprotector contra el estrés oxidativo y la lesión isquémica. Se cree que protege el oído interno contra los efectos del cisplatino, ya que elimina los radicales libres, además de que induce la producción de antioxidantes endógenos.²⁶ La infiltración intratimpánica de la NAC al 20% produce dolor e inflamación severa en el oído medio, por lo que se prefiere la dilución al 10%.²⁷ En este estudio se observó que 7 de los 11 pacientes infiltrados presentaron dolor y ardor inmediatamente después de la infiltración intratimpánica. Ese dolor remitió minutos después de la infiltración, sin requerir algún manejo y sin complicaciones posteriores. Ningún paciente de este estudio presentó alteraciones en la membrana timpánica.

Uno de los obstáculos que tuvimos durante el estudio fue el número reducido de pacientes, por lo que da pauta para establecer una línea de investigación a partir de la cual se invitará a realizar un estudio multicéntrico que pueda mejorar el número de tamaño de muestra y así ver el verdadero impacto que pudiera tener.

Sería deseable continuar con el reclutamiento y seguimiento de pacientes a largo plazo, así como valorar e incrementar el número de infiltraciones, ya que debido al tamaño de la muestra no se pueden concluir resultados favorables en todos los casos.

Conclusión

Se puede observar que la NAC intratimpánica pudiera llegar a ser una alternativa segura, de bajo costo y accesible para la prevención y el tratamiento de la ototoxicidad inducida por cisplatino.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Sarafraz Z. Transtympanic Injections of N-acetylcysteine and Dexamethasone for Prevention of Cisplatin-Induced Ototoxicity: Double Blind Randomized Clinical Trial. *International Tinnitus Journal*. 2018;22:40-5. doi: 10.5935/0946-5448.20180007
2. Cortes I, Casanova M. Ototoxicidad inducida por quimio-radioterapia basada en platinos: Una revisión. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2019;79:229-39. doi: 10.4067/s0718-48162019000200229
3. Benito-Orejas JI, Sánchez-Martínez A, Tavárez-Rodríguez JJ et al. Incidencia y factores de riesgo en la ototoxicidad por cisplatino. *Rev ORL*. 2021;13(3):217-30. doi: 10.14201/orl.24411
4. Musazzi UM, Franzé S, Cilurzo F. Innovative pharmaceutical approaches for the management of inner ear disorders. *Drug Deliv Transl Res*. 2018;8(2):436-49. doi: 10.1007/s13346-017-0384-5
5. Mukherjea D, Dhukhwa A, Sapra A, et al. Strategies to reduce the risk of platinum containing antineoplastic drug-induced ototoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(10):965-82. doi: 10.1080/17425255.2020.1806235
6. Sánchez-Canteli M, Núñez-Batalla F, Martínez-González P et al. Ototoxicidad en pacientes oncológicos: experiencia y propuesta de un protocolo de vigilancia. *An Pediatr (Barc)*. 2021;95(5):290-7.
7. Ferreira Penêda J, Barros Lima N, Ribeiro L, et al. Cochleotoxicity monitoring protocol. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2018;69(2):105-9. doi: 10.1016/j.otorri.2017.03.005.

8. 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. doi: 10.1097/COC.0b013e31822e006d
9. Waissbluth S. Clinical trials evaluating transtympanic otoprotectants for cisplatin-induced ototoxicity: what do we know so far? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(9):2413-22. doi: 10.1007/s00405-020-06003-w
10. Marshak T, Steiner M, Kaminer M, et al. Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss by Intratympanic Dexamethasone: A Randomized Controlled Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(6):983-90. doi: 10.1177/0194599814524894
11. Yoo J, Hamilton SJ, Angel D, et al. Cisplatin otoprotection using transtympanic L-N-acetylcysteine: a pilot randomized study in head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2014;124(3):E87-94. doi: 10.1002/lary.24360
12. Somdaş MA, Güntürk İ, Balcıoğlu E, et al. Protective effect of N-acetylcysteine against cisplatin ototoxicity in rats: a study with hearing tests and scanning electron microscopy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(1):30-37. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.08.002
13. Muldoon LL, Wu YJ, Pagel MA, et al. N-acetylcysteine chemoprotection without decreased cisplatin antitumor efficacy in pediatric tumor models. *J Neurooncol*. 2015;121(3):433-40. doi: 10.1007/s11060-014-1657-1
14. Rybak LP, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Prevention. *Semin Hear*. 2019;40(2):197-204. doi: 10.1055/s-0039-1684048
15. Ciftci Z, Deniz M, Yilmaz I, et al. In vitro analysis of a novel controlled release system designed for intratympanic administration of N-acetylcysteine: a preliminary report. *Am J Otolaryngol*. 2015;36(6):786-93. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.08.004
16. Feghali JG, Liu W, Van De Water TR. L-n-acetyl-cysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope*. 2001;111(7):1147-55. doi: 10.1097/00005537-200107000-00005
17. Choe WT, Chinosornvatana N, Chang KW. Prevention of cisplatin ototoxicity using transtympanic N-acetylcysteine and lactate. *Otol Neurotol*. 2004;25(6):910-5. doi: 10.1097/00129492-200411000-00009
18. Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. The chemoprotective agent N-acetylcysteine blocks cisplatin-induced apoptosis through caspase signaling pathway. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312(2):424-31. doi: 10.1124/jpet.104.075119
19. Özel HE, Özdoğan F, Gürgeç SG, et al. Comparison of the protective effects of intratympanic dexamethasone and methylprednisolone against cisplatin-induced ototoxicity. *J Laryngol Otol*. 2016;130(3):225-34. doi: 10.1017/S0022215115003473
20. Santos NAGD, Ferreira RS, Santos ACD. Overview of cisplatin-induced neurotoxicity and ototoxicity, and the protective agents. *Food Chem Toxicol*. 2020;136:111079. doi: 10.1016/j.fct.2019.111079
21. Sheth S, Mukherjea D, Rybak LP, et al. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Otoprotection. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:338. doi: 10.3389/fncel.2017.00338
22. Quintero Noa J, Hernández Cordero MC, de León Ojeda NE et al. Ototoxicidad y factores predisponentes. *Revista Cubana Pediatr*. 2018;90(1):111-31.
23. Callejo A, Sedó-Cabezón L, Juan ID, et al. Cisplatin-Induced Ototoxicity: Effects, Mechanisms and Protection Strategies. *Toxics*. 2015;3(3):268-93. doi: 10.3390/toxics3030268
24. Yu D, Gu J, Chen Y, et al. Current Strategies to Combat Cisplatin-Induced Ototoxicity. *Front Pharmacol*. 2020;11:999. doi: 10.3389/fphar.2020.00999
25. Dickey DT, Wu YJ, Muldoon LL, et al. Protection against cisplatin-induced toxicities by N-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular, and in vivo levels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314(3):1052-8. doi: 10.1124/jpet.105.087601
26. 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.
27. Viglietta V, Shi F, Hu QY, et al. Phase 1 study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel intra-tympanic administered thiosulfate to prevent cisplatin-induced hearing loss in cancer patients. *Invest New Drugs*. 2020;38(5):1463-1471. doi: 10.1007/s10637-020-00918-1