



**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
FACULDADE DE MEDICINA E ODONTOLOGIA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**O tratamento intratímpanico da doença de Ménière. Revisão bibliográfica sistemática de mecanismos de ação, resultados, novidades e linhas de investigação.**

AUTORA: Reis e Vilaça da Silva, Soraia Mercedes

TUTORA: Santos Pérez, Sofía

CO-TUTOR 1: Cajade Frías, Juan Manuel

CO-TUTOR 2: Soto Varela, Andrés

DEPARTAMENTO: Departamento De Cirurgia e Especialidades Médico-cirúrgicas

CURSO ACADÉMICO: 2017/2018

CONVOCATÓRIA: Junho 2018



**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXIA**

**TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA**

**El tratamento intratimpánico en la enfermedad de Ménière. Revisión bibliográfica sistemática de mecanismos de acción, resultados, novedades y líneas de investigación.**

AUTOR: Reis e Vilaça da Silva, Soraia Mercedes

TITORA: Santos Pérez, Sofía

COTITOR 1: Cajade Frías, Juan Manuel

COTITOR 2: Soto Varela, Andrés

DEPARTAMENTO: Departamento De Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas

CURSO ACADEMICO: 2017/2018

CONVOCATORIA: Junio 2018

## **AGRADECIMENTOS**

Un especial agradecimiento a mi cotutor, el Doctor Juan Cajade, a mi tutora, la Doctora Sofía Santos, y a la Doctora Melanie Ferro, que me dieron la oportunidad de realizar este trabajo y por todo el apoyo, paciencia, ayuda incesante y disposición en la transmisión de sus conocimientos.

A mis amigos, compañeros y familia que me han ayudado y apoyado a lo largo de todo el trabajo.

La realización de este trabajo no sería posible sin la colaboración y confianza de todos.

*“Honeste vivere, alterum non laedere, suum cuique tribuere”*

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
RESUMO .....	2
ABSTRACT .....	3
<b>1. Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1. DEFINICIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2. DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3. TRATAMIENTO .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3.1. Tratamiento médico .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3.2. Tratamiento intratimpánico .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3.2.1. Ventajas del tratamiento intratimpánico .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.2.2. Perfil farmacocinético y farmacodinámico .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.2.3. Tipos de protocolos.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3.2.4. Evaluación de los síntomas de la enfermedad después del tratamiento .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Material y métodos.....</b>	<b>10</b>
<b>3. Resultados .....</b>	<b>11</b>
<b>3.1. INYECCIÓN INTRATIMPÁNICA DE CORTICOIDES.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1.1. Estudios seleccionados.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1.2. Metodología de aplicación de corticoides y características de los estudios ..</b>	<b>12</b>
<b>3.1.3. Control del vértigo.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1.4. Hipoacusia .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1.5. Tinnitus.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.6. Plenitud auditiva.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.7. Efectos secundarios del tratamiento .....</b>	<b>18</b>
<b>3.2. INYECCIÓN INTRATIMPÁNICA DE GENTAMICINA .....</b>	<b>19</b>
<b>3.2.1. Estudios seleccionados.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2.2. Metodología de aplicación de gentamicina y características de los estudios.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2.3. Control del vértigo.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2.4. Hipoacusia .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2.5. Tinnitus.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.6. Plenitud auditiva.....</b>	<b>26</b>

3.2.7.	Efectos secundarios del tratamiento .....	26
3.3.	INYECCIÓN INTRATIMPÁNICA DE CORTICOIDES VERSUS GENTAMICINA.....	27
3.3.1.	Estudios seleccionados.....	27
3.3.2.	Metodología de aplicación y características de los estudios .....	27
3.3.3.	Control de vértigo.....	28
3.3.4.	Hipoacusia.....	29
3.3.5.	Tinnitus.....	29
3.3.6.	Plenitud auditiva.....	30
3.3.7.	Efectos secundarios del tratamiento .....	30
4.	Discusión .....	31
5.	Conclusión.....	33
6.	Bibliografía .....	34

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Diagnóstico de la enfermedad de Ménière según AAO-HNS (1995) .....	4
Tabla 2:	Clasificación de la AAO 1995.....	8
Tabla 3:	Escala funcional de vértigo.....	8
Tabla 4:	Estadio de la enfermedad según la pérdida de audición .....	9
Tabla 5:	Metodología de aplicación de corticoides. Estudios Retrospectivos.....	12
Tabla 6:	Metodología de aplicación de corticoides. Estudios Prospectivos .....	12
Tabla 7:	Representación del vértigo a lo largo del periodo de seguimiento.....	14
Tabla 8:	Representación del vértigo a lo largo del periodo de seguimiento.....	15
Tabla 9:	Representación del vértigo en los dos grupos en estudio.....	15
Tabla 10:	Efectos adversos reportados con el tratamiento.....	18
Tabla 11:	Metodología de aplicación de gentamicina. Estudios Restrospectivos.....	19
Tabla 12:	Metodología de aplicación de gentamicina. Estudios Prospectivos .....	20
Tabla 13:	Control del vértigo en el periodo de seguimiento .....	21
Tabla 14:	Representación del vértigo en los dos grupos en estudio.....	22
Tabla 15:	Control del vértigo a lo largo del tiempo .....	23

<b>Tabla 16: Representación de los cambios del estadio de la enfermedad a lo largo del tiempo .....</b>	<b>24</b>
<b>Tabla 17: Representación de los valores medios del PTP y del DV durante el seguimiento.....</b>	<b>25</b>
<b>Tabla 18: Metodología de aplicación de corticoides y gentamicina. Estudios Retrospectivos .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabla 19: Metodología de aplicación de corticoides y gentamicina. Estudios Prospectivos.....</b>	<b>27</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**ADG:** Altas dosis de gentamicina  
**ATL:** Audiometría tonal liminar  
**AV:** Audiometría verbal  
**BDG:** Bajas dosis de gentamicina  
**DV:** Discriminación verbal  
**EFV:** Escala funcional de vértigo  
**EM:** Enfermedad de Ménière  
**ITC:** Inyección intratimpánica de corticoides  
**ITD:** Inyección intratimpánica de dexametasona  
**ITG:** Inyección intratimpánica de gentamicina  
**ITMP:** inyección intratimpánica de metilprednisolona  
**PTP:** Promedio de tonos puros  
**TIT:** Test de incapacidad de tinnitus





## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad de Ménière (EM) es una enfermedad crónica, de larga evolución y de etiología desconocida caracterizada por vértigo, hipoacusia y tinnitus. La mayoría de los pacientes mejora su sintomatología con el tratamiento médico. En casos refractarios está indicado el tratamiento invasivo, como inyecciones intratimpánicas de corticoides o gentamicina.

**OBJETIVOS:** El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica académica y sistematizada sobre el tratamiento intratimpánico de la enfermedad de Ménière, incluyendo las diferentes sustancias utilizadas, sus resultados, efectos adversos y secundarios, así como las líneas de investigación en marcha.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se ha realizado una búsqueda en el Registro “Cochrane”, “Medline”, “Pubmed”, “Science Direct”, “Scielo”, “B-On”, “LILACS”.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN:** Tanto la gentamicina como la dexametasona consiguen un buen control de las crisis vertiginosas, siendo este control mayor con gentamicina, logrando un control de vértigo en 80% o más de los pacientes después del tratamiento. Mientras que con dexametasona este control se logra en una media de 50% de los pacientes. A lo largo del tiempo este control de vértigo disminuye, tanto con gentamicina como con dexametasona, precisando la repetición de las infiltraciones. Además de que la gentamicina logra un mejor control del vértigo, también tiene un mayor riesgo de hipoacusia, por eso es preferible un protocolo a demanda, a bajas dosis para minimizar los efectos secundarios del tratamiento.

**CONCLUSIONES:** No existe un tratamiento único para la EM, pero si una gran cantidad de tratamientos que pueden reducir la gravedad y la frecuencia de los episodios de vértigo. El tratamiento intratimpánico constituye un método seguro, y debería considerarse el tratamiento de elección para el control del vértigo. En los últimos años no se han puesto en marcha nuevas líneas de investigación.

Palabras clave: Ménière disease, intratympanic, corticoids, dexamethasone, gentamicin, complications.

## RESUMO

**INTRODUCCIÓN:** A enfermidade de Ménière (EM) é unha enfermidade crónica, de longa evolución, de etiología descoñecida caracterizada por vértigo, hipoacusia e tinnitus. A maioría dos pacientes mellora o seu sintomatología co tratamento médico. En casos refractarios está indicado o tratamento invasivo, como inyecciones intratimpánicas de corticoides ou gentamicina.

**OBXECTIVOS:** O obxectivo deste traballo é realizar unha revisión bibliográfica académica e sistematizada sobre o tratamento intratimpánico da EM, incluíndo as diferentes sustancias utilizadas, os seus resultados, efectos adversos e secundarios, así como as liñas de investigación en marcha.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Realizouse unha procura no Rexistro “Cochrane”, “Medline”, “Pubmed”, “Science Direct”, “Scielo”, “B-On”, “LILACS”.

**RESULTADOS E DISCUSIÓN:** Tanto a gentamicina como a dexametasona conseguen un bo control das crises vertiginosas, sendo este control maior con gentamicina, logrando un control de vértigo en 80% ou máis dos pacientes despois do tratamento. Mentres que con dexametasona este control lógrase nunha media de 50% dos pacientes. Ao longo do tempo este control de vértigo diminúe, tanto con gentamicina como con dexametasona, precisando a repetición das inyecciones. Ademais de que a gentamicina logra un mellor control do vértigo, tamén ten un maior risco de hipoacusia, por iso é preferible un protocolo a demanda, a baixas doses para minimizar os efectos secundarios do tratamento.

**CONCLUSIÓN:** Non existe un tratamento único para a EM, pero si unha gran cantidade de tratamentos que poden reducir a gravidade e a frecuencia dos episodios de vértigo. O tratamento intratimpánico constitúe un método seguro, e debería considerarse o tratamento de elección para o control do vértigo. Nos últimos anos non se puxeron en marcha novas liñas de investigación.

Palabras clave: Ménière disease, intratympanic, corticoids, dexamethasone, gentamicin, complications.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Ménière's disease (MD) is a chronic disease of long evolution, of unknown etiology characterized by vertigo, hearing loss and tinnitus. The majority of patients improve their symptoms with medical treatment. In refractory cases, invasive treatment is indicated, including intratympanic injections of corticosteroids or gentamicin.

**OBJECTIVES:** The objective of this work is to carry out an academic and systematized bibliographic review on the intratympanic treatment of Ménière's disease, including the different substances used, their results, adverse and secondary effects, as well as the research lines underway.

**MATERIAL AND METHODS:** A search was made in the "Cochrane", "Medline", "Pubmed", "Science Direct", "SciELO", "B-On", "LILACS".

**RESULTS AND DISCUSSION:** Both gentamicin and dexamethasone achieve good control of vertiginous crises, this control being greater with gentamicin, achieving a control of vertigo in 80% or more of the patients after treatment. While with dexamethasone this control is achieved in an average of 50% of patients. Over time this control of vertigo decreases, both with gentamicin and dexamethasone, requiring the repetition of infiltrations. In addition to the fact that gentamicin achieves better control of vertigo, it also has a greater risk of hearing loss, that is why a protocol on demand is preferable, at low doses to minimize the side effects of the treatment.

**CONCLUSIONS:** There is no single treatment for MD, but a large number of treatments that can reduce the severity and frequency of episodes of vertigo. Intratympanic treatment is a safe method, and should be considered the treatment of choice for the control of vertigo. In recent years new research lines have not been launched.

**Keywords:** Ménière disease, intratympanic, corticoids, dexamethasone, gentamicin, complications.

## 1. Introducción

### 1.1. DEFINICIÓN

La enfermedad de Ménière (EM) fue la primera enfermedad en ser diagnosticada como consecuencia de una lesión en el oído interno. Fue descrita en el año 1861 por el médico francés Prosper Ménière. (1) Se caracteriza por crisis de vértigo espontáneo, sensación de plenitud auditiva, tinnitus o acúfenos, e hipoacusia neurosensorial progresiva del lado afectado. (2) Todavía hoy en día, se desconoce con exactitud la etiología de la enfermedad. (1) Se ha propuesto una gran variedad de procedimientos, tanto médicos como quirúrgicos, aportando cada uno diferentes resultados con respecto a la remisión de los síntomas y a los efectos secundarios. (2)

El curso clínico de la EM puede variar sustancialmente en cada paciente. Las crisis pueden sucederse separadas de largos períodos de remisión, en los cuales pueden encontrarse asintomáticos, o bien experimentar desequilibrio y mareos. (2)

### 1.2. DIAGNÓSTICO

La EM constituye, sin duda, una patología habitual en la clínica diaria y sobre el que siguen publicándose gran número de trabajos científicos, a pesar de lo cual se siguen desconociendo sus mecanismos patogénicos e incluso carecemos de criterios diagnósticos y terapéuticos realmente precisos. Por este motivo, con el fin de conseguir una mejor uniformidad en los múltiples estudios que se realizan al respecto, habitualmente se siguen las recomendaciones diagnósticas del Committee on Hearing and Equilibrium of de American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS), publicadas en 1995, resumida en la tabla 1. (1)

EM segura:	- EM definitiva, confirmada histológicamente
EM definitiva:	- $\geq 2$ episodios de vértigo de al menos 20 minutos de duración - Hipoacusia comprobada audiométricamente al menos en una ocasión - Acúfenos o sensación de plenitud; - Otras causas excluidas
EM probable:	- Un episodio de vértigo - Hipoacusia comprobada audiométricamente al menos en una ocasión - Acúfenos o sensación de plenitud - Otras causas excluidas
EM posible:	- Episodio cierto de vértigo sin hipoacusia - Hipoacusia fluctuante o fija, con desequilibrio pero sin episodios característicos de vértigo - Otras causas excluidas

Tabla 1: Diagnóstico de la enfermedad de Ménière según AAO-HNS (1995).

Puede considerarse un episodio característico de vértigo en la EM, cuando se trate de un vértigo espontáneo, rotatorio, con una duración superior a 20 minutos, que obliga al paciente a cesar toda actividad, y que continuará con astenia y sensación de desequilibrio durante unos

días. Durante la crisis siempre aparece un nistagmo horizonte-rotatorio. (1)

La hipoacusia de la EM es típicamente fluctuante y progresiva. Se afectan comúnmente las bajas frecuencias de manera más severa que las altas frecuencias. Sin embargo, a mayor tiempo de evolución, la hipoacusia se hace menos fluctuante. (2) Aunque es frecuente una pérdida de audición, esta característica no siempre está presente, por lo que no es esencial para el diagnóstico. (1)

También son necesarios para completar el diagnóstico la presencia de tinnitus, sensación de plenitud en el oído, algiacusia (intolerancia a los ruidos fuertes) alteración en la discriminación verbal y distorsión sonora o diploacusia; síntomas todos ellos característicos de un daño coclear. (1)

### **1.3. TRATAMIENTO**

#### **1.3.1. Tratamiento médico**

No existe un tratamiento definitivo para la EM, y la terapia actual está dirigida a la disminución de la sintomatología asociada. Un tratamiento óptimo debe detener el vértigo, abolir el tinnitus y revertir la hipoacusia. La alteración auditiva de larga evolución no parece ser susceptible a tratamientos médicos específicos. Sin embargo, la mayoría de estudios están orientados al tratamiento del aspecto más preocupante de la enfermedad de Ménière: el vértigo. (2)

Los objetivos terapéuticos para prevenir el vértigo, están dirigidos a disminuir la producción y la acumulación de endolinfa. El tratamiento es fundamentalmente a base de sedantes vestibulares, vasodilatadores, diuréticos, dieta hiposódica, etc. Obteniéndose respuesta en la mayoría de los casos (95-98%). (3) Se cree que la restricción de sal y diuréticos son la mejor alternativa. (2) Cuando falla el tratamiento médico, se puede realizar descompresión del saco endolinfático o hacer infiltraciones intratimpánicas. (3)

#### **1.3.2. Tratamiento intratimpánico**

Nos centraremos un poco más en este aspecto del tratamiento, al ser el objetivo de nuestro trabajo.

El tratamiento intratimpánico consiste en introducir una sustancia, corticoides o aminoglucósidos, en el oído medio para llegar al oído interno. Esto ocurre a través de tres vías, siendo la principal, la membrana de la ventana redonda. La permeabilidad de esta membrana depende: del tiempo de contacto de la sustancia con la membrana (siendo este un factor muy importante porque determina directamente la concentración en la perilinfa); de la estructura de la membrana (pues en ausencia de su capa externa disminuye el paso de sustancia); de la edad del enfermo; de la ventilación de la membrana; y además de factores propios de la sustancia, como la carga y el tamaño. Existen también, agentes facilitadores del paso como la histamina, endotoxinas, prostaglandinas, leucotrienos y el ácido etacrínico. (1)

Este tratamiento es una alternativa interesante en aquellos pacientes que no responden a la terapia oral inicial. Se pueden administrar corticoides, como la dexametasona o aminoglucósidos, inicialmente se usó la estreptomina, pero en la actualidad se emplea la

gentamicina.

### 1.3.2.1. Ventajas del tratamiento intratimpánico

Las principales ventajas del tratamiento intratimpánico son la posibilidad de tratar únicamente el oído enfermo, la obtención de una alta concentración del fármaco, la prevención de los efectos secundarios sistémicos y, el hecho de ser una técnica mínimamente invasiva y bien tolerada. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la gentamicina tiene una naturaleza ototóxica, por lo que puede desencadenar una toxicidad coclear o vestibular no deseada, en contraposición, los corticoides presentan un escaso número de reacciones adversas. (1)

### 1.3.2.2. Perfil farmacocinético y farmacodinámico

Es necesario conocer el perfil farmacocinético de las sustancias para entender después los distintos resultados de los estudios.

- En los **corticoides**, en general, el pico de concentración en perilinfa se logra a la hora de su instilación en oído medio. La concentración endolinfática supera la de perilinfa, lo que implica un transporte activo.

Los corticoides interactúan con un receptor intracelular específico de manera directa, produciendo su efecto antiinflamatorio y metabólico. Estos receptores no se distribuyen homogéneamente en el oído interno, presentando mayor concentración en la cóclea, y menor en el vestíbulo.

La aplicación continua de corticoides logra una concentración máxima mayor que la aplicación única, pero pasadas unas horas la concentración y el gradiente intracoclear se igualan. (1)

- El tratamiento con **aminoglucósidos**, concretamente con gentamicina, se basa en su carácter ototóxico, lo que provoca una destrucción celular en el oído interno.

La gentamicina actúa en las células ciliadas, oscuras y en la estría vascular. Esta última es independiente de la función vestibular. Las células oscuras son más vulnerables al tratamiento subablato que las ciliadas. Además, la toxicidad directa sobre las células ciliadas, es de tal forma que si aplicamos dosis bajas espaciadas en un largo periodo de tiempo, existen altas probabilidades de controlar el vértigo con mínimo riesgo de hipoacusia. (3)

El fármaco tiene dos formas de entrar dentro de las células, por intercambio (60%), y por un mecanismo activo (40%). Por intercambio, su entrada depende de la activación de canales potasio calciodependientes y de la liberación de neurotransmisores, lo que se relaciona con una toxicidad aguda. Mientras que, en el mecanismo activo, el fármaco compite por el mecanismo de transporte de las poliaminas o puede entrar por pinocitosis, provocando una alteración en la integridad de la membrana plasmática, e impide la formación del segundo neurotransmisor. Posiblemente éste es el mecanismo de entrada en la toxicidad crónica, que depende además de la propia acción de la gentamicina intracelular donde forma un complejo de hierro capaz de generar radicales libres, haciendo que la célula deje de ejercer sus funciones propias. Así, la acción destructiva de los aminoglucósidos aumenta con la exposición a más dosis o mayor concentración, pero también se ha detectado que se produce una regeneración

celular, y que incluso puede ser de células ciliadas a partir de células de soporte. (1)

### 1.3.2.3. Tipos de protocolos

Existen diversos protocolos de tratamiento con diferentes resultados. Tenemos instilación a la demanda, método de titulación y la instilación fija.

En la **instilación a la demanda** sólo se repiten las inyecciones si las crisis no remiten o bien, si recurren después de un tiempo de control clínico. En el primer caso, es importante dar un tiempo prudencial antes de una nueva instilación (al menos un mes), para que no se confunda un posible efecto ototóxico terapéutico con una nueva crisis. En el caso de los corticoides, se obtiene un control en el 90% con un promedio de 3 inyecciones. Con la gentamicina, en el 50% de los pacientes hay que volver a instilar en un espacio de tiempo no superior a un año y medio por recurrencia del vértigo. Los beneficios de periodos tan largos entre instilaciones de gentamicina se observan fundamentalmente en la estabilidad. Existen numerosas publicaciones de protocolos a demanda con resultados de control de vértigo que oscilan entre 84 y 92%, y una incidencia de hipoacusia neurosensorial que abarca desde un 0 al 40%, según la dosis de gentamicina empleada. (4)

En el **método de titulación** se decide un objetivo, y las instilaciones se hacen con una periodicidad deseada hasta conseguirlo. Con la gentamicina, lo más habitual son inyecciones semanales hasta obtener una hipofunción vestibular valorable, que se explora por medios clínicos. En concreto, si hay un cambio en la exploración vestibular en la maniobra óculo-cefálica, nistagmo espontáneo o nistagmo de agitación cefálica se considera finalizado el tratamiento. Este procedimiento tiene la ventaja de poder determinar el final del tratamiento y permitir un seguimiento de manera temporalmente protocolizada. Se ha demostrado que mejora la calidad de vida con un grado de complicaciones muy bajo. (1)

En tercer y último lugar, se denomina un **protocolo fijo** al que se utiliza una dosis fija en un tiempo determinado previamente, independiente de la aparición de efectos adversos, con la pretensión de lograr un efecto ablativo. (4) En general resulta más adecuado crear un protocolo de este tipo para la instilación de los corticoides que para la gentamicina. (1)

Últimamente, los protocolos creados están aumentando los intervalos de tiempo entre cada dosis para minimizar el efecto otóxico. No obstante, aún están por determinar, los signos fisiológicos que especifiquen el fin del tratamiento. (4)

### 1.3.2.4. Evaluación de los síntomas de la enfermedad después del tratamiento

#### Evaluación del Vértigo

Para evaluar la eficacia de un tratamiento, la AAO-HNS de 1995 propone comparar la frecuencia de vértigos y la afectación funcional del paciente en los seis meses antes del tratamiento, con los seis meses del intervalo entre el 12 y 18 meses postratamiento. De este modo, se definen seis categorías (A-F) en el control de vértigo, como se puede observar en la tabla 2. Se suele utilizar también la escala funcional de vértigo (EFV), para evaluar los efectos de vértigo en las actividades diarias, clasificada en seis niveles (Tabla 3). (5)

Clase del vértigo	Valor numérico
A (control total)	0
B (control significativo)	1-40
C (control limitado)	41- 80
D (control insignificante)	81- 120
E	>120
F (fallo)	Se inicia otro tratamiento

**Tabla 2: Clasificación de la AAO 1995: Valoración del control de las crisis de vértigo al efectuar un tratamiento.** Valor numérico =  $(X/Y) \times 100$ . X es el promedio de crisis por mes en los seis meses entre el 12 y 18 después de instaurar el tratamiento. Y es el promedio de crisis por mes en los seis meses antes de instaurar el tratamiento.

Escala Funcional de Vértigo (AAO-HNS 1995)	
Nivel 1	El vértigo no afecta mis actividades.
Nivel 2	En las crisis tengo que parar lo que estoy haciendo, pero pasan rápido y continúo la actividad. Continúo trabajando y conduciendo. No cambio mis planos ni actividades por el vértigo.
Nivel 3	En las crisis tengo que parar lo que estoy haciendo, pero pasan y continúo la actividad. Continúo trabajando y conduciendo. Hago casi todas las actividades, pero por veces, tengo que cambiar mis planos con las crisis.
Nivel 4	Puedo trabajar, conducir y hacer parte de mis actividades, pero tengo que hacer un gran esfuerzo para hacerlas. Tengo que hacer cambios constantes en mis actividades.
Nivel 5	No trabajo, no conduzco ni hago las actividades a que estaba acostumbrado. Soy invalido/ incapaz.
Nivel 6	Estoy incapacitado hace un año o más y recibo un subsidio debidos a las crisis de vértigo.

**Tabla 3: Escala funcional de vértigo.**

### Control de la audición

Para la valoración de la audición, en la práctica clínica y en los siguientes estudios seleccionados, se utilizan la audiometría tonal liminar (ATL) y la audiometría verbal (AV).

La **audiometría tonal liminar** es la principal prueba en otorrinolaringología para valorar la audición de un paciente. Su objetivo es obtener los **umbrales auditivos** o niveles mínimos de intensidad a los que la persona explorada es capaz de percibir los estímulos acústicos que se le presentan a través de un auricular, en forma de tonos puros en distintas frecuencias. (6) Los tonos producidos van desde valores bajos o tonos graves (250Hz, 500 Hz) a tonos más altos o agudos (4000Hz, 6000Hz, 8000 Hz), incluyendo valores intermedios, de gran importancia para la comprensión de las conversaciones como son 1000Hz y 2000Hz. (7) A través de los promedios de los tonos puros (PTP) podemos estadificar la hipoacusia en la EM, como demuestra la tabla 4. (4)



Cuando una persona es hipoacúsica necesita una mayor intensidad de sonido que una persona de audición normal para poder percibir el tono de prueba. El umbral auditivo de los hipoacúsicos tiene valores de intensidad más altos, lo que se expresa como peores que el de una persona de audición normal. (8)

Los resultados obtenidos se trasladan a una gráfica (*audiograma*) en la que están representada las curvas auditivas, en función del umbral auditivo medido para cada frecuencia. El eje de las ordenadas está dividido en decibelios (de 10 en 10), intensidad, indicando la pérdida de audición, empezando por el 0 y terminando en el 110. En el eje de las abscisas se encuentran las frecuencias que percibe el oído humano desde 125 hasta 8000 Hz habitualmente. (8)

Estadio de la enfermedad	PTP
1	≤25 dB
2	24-40 dB
3	41-70 dB
4	>70 dB

Tabla 4: Estadio de la enfermedad según la pérdida de audición.

La **audiometría verbal**<sup>1</sup> es complementaria a la audiometría tonal. Determina tres parámetros: la comprensión del lenguaje (inteligibilidad), la repetición exacta de los elementos oídos, llamada discriminación verbal (DV) y la capacidad de distinguir los fonemas. (9) Cada palabra equivale a un 4% por lo que cada palabra errada se descuenta proporcionalmente al 100% para obtener el porcentaje de discriminación según las palabras erradas. (10)

### **Valoración del tinnitus**

Para la valoración del tinnitus utilizamos el test de incapacidad de tinnitus (TIT). Es un cuestionario de 25 ítems diseñado para evaluar el grado de discapacidad provocado por el tinnitus, donde cada respuesta “*SI*” suma 4 puntos; cada respuesta “*A VECES*” suma 2 puntos y cada respuesta “*NO*” suma 0 puntos. El grado de incapacidad del tinnitus viene determinado por la suma total de todas las respuestas y equivale a un valor comprendido entre 0 (no incapacidad) hasta 100 (incapacidad total). Con estos valores se llega al grado de discapacidad, que se ha clasificado en cinco niveles:

**GRADO 1:** (0-16) MUY LEVE: Solo percibido en ambiente silencioso y fácilmente enmascarable, casi nunca perturba al paciente.

**GRADO 2:** (18-36) LEVE: Enmascarable por el ruido ambiente, y olvidado por la actividad diaria.

**GRADO 3:** (38-56) MODERADO: Percibido a pesar del ruido ambiente, si bien no dificulta las actividades diarias, molesta en reposo, y a veces dificulta la conciliación del sueño.

**GRADO 4:** (58-76) SEVERO: Siempre percibido, interfiere con las actividades diarias, dificultando siempre el reposo y el sueño.

**GRADO 5:** (78-100) CATASTRÓFICO: Todos los síntomas peor que el grado 4, especialmente el insomnio, posible patología psiquiátrica asociada. (11)

<sup>1</sup> O vocal.

## 2. Material y métodos

La metodología empleada para la realización de este estudio se ha basado en la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos “Medline”, “Pubmed”, “Science Direct”, “Scielo”, “B-On”, “LILACS” en lenguaje española e inglesa entre enero de 2004 y 2018.

Se empezó la búsqueda en el 2004 debido a que la Ponencia Oficial de LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial de 2009 (1), hace referencia a dos metaanálisis, una de Chia et al. (2004) y otra de Cohen-Kerem et al. (2004), los cuales datan sus pesquisas entre 1978 y 2002 y entre 1985 y 2003, respectivamente. Fue por este motivo que empezamos la búsqueda a partir del 2004, con el fin de analizar lo que se ha estudiado e investigado en relación a este tratamiento.

Las palabras clave empleadas fueron: Ménière disease, intratympanic, corticoids, dexamethasone, gentamicin, complications.

### **Procedimiento de selección de estudios:**

En la búsqueda electrónica se encontraron 282 artículos en total. Sobre los corticoides se localizaron 52 artículos, para la gentamicina 219 y un total de 18 artículos sobre estudios que comparan las dos sustancias, corticoides versus gentamicina.

Motivos de exclusión para ser incluidos en este estudio fueron:

- Artículos repetidos;
- Artículos en otro idioma;
- Estudios no concluidos, modelos animales o grupos de estudio con menos de 10 personas;
- Artículos que no hablen del tratamiento en la EM o que la comparen con enfermedades distintas;
- Artículos que no hacen referencia a la terapéutica intratimpánica, o la comparen con técnicas quirúrgicas;
- Revisiones bibliográficas publicadas después de 2004, pero que su periodo de estudio fue antes de 2004;
- Artículos que estudian/comparan diferentes pruebas (histología, TAC) para evaluar la respuesta al tratamiento;
- Estudios no concluidos.

Finalmente, cumplieron estos requisitos 32 artículos en el total, 12 sobre corticoides, 16 de gentamicina y 4 de corticoides versus gentamicina.

### 3. Resultados

#### 3.1. INYECCIÓN INTRATIMPÁNICA DE CORTICOIDES

##### 3.1.1. Estudios seleccionados

Fueron seleccionados 12 estudios, 7 retrospectivos y otros 5 prospectivos. Entre estos últimos, tres de ellos son doble ciego.

Todos los estudios incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad de Ménière con fracaso del tratamiento médico. El criterio de diagnóstico utilizado, en todos ellos, fue de la Academia Americana de Otorrinolaringología, Cabeza y Cuello Cirugía (AAO-HNS) de 1995 para diagnóstico de enfermedad de Ménière definitiva<sup>2</sup>, mientras que en el estudio de Paragache et al. (2005)(12), el criterio de diagnóstico utilizado fue the 1985 Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines.

Tres estudios compararon la administración de dexametasona con inyección intratimpánica de placebo(13)(14)(15), uno con tratamiento médico (12)<sup>3</sup> y uno con betahistamina (16).

---

<sup>2</sup> Dos o más episodios espontáneos de vértigo, con una duración entre 20 minutos y 12 horas; Hipoacusia documentada audiométricamente antes, durante o después de los episodios de vértigo; Tinnitus o plenitud auditiva en el oído afecto; no responder al diagnóstico de otro trastorno vestibular.

<sup>3</sup> Comprende una dieta restringida en sal y cafeína, nicotina y restricciones de alcohol, cinarizina 25 mg oral para episodios agudos, y betahistina 16 mg oral como terapia de mantenimiento.

### 3.1.2. Metodología de aplicación de corticoides y características de los estudios

Los estudios, que incluimos en este apartado, están divididos entre retrospectivo y prospectivos. Están representados en las tablas 5 y 6, respectivamente.

Artículo	Nº de pacientes	Protocolo	Administración	Seguimiento (meses)
Riveiros M. et al. (2005)(17)	34	0,3ml ITD 4 mg	3 iny sem. hasta resultados o hasta máx. de 9 iny.	24
Hongmiao Ren et al. (2015)(18)	43	1ml ITD 5 mg/ml	Única dosis	18
Martin Sanz E et al. (2013)(19)	59	23: ITD 4 mg/ml 36: ITD 4 mg/ml	1 iny. al día durante 3 días 1 iny. sem. durante 3 semanas	24
Boleas et al. (2008)(20)	129	ITD 12 mg/ml	A demanda	24
Barrs et al. (2004)(21)	34	ITD 10 mg/ml	Fijo, 2 días consecutivos y luego sem. durante 3 semanas (5 iny./mes)	24
McRackan et al. (2014)(22)	159	ITD 24 mg/ml	A demanda	≥ 12
Kyrodimos et al. (2011)(23)	30	ITD 24 mg/ml	A demanda	[12-48]

Notas:

Nº- número; ITD- inyección intratimpánica de Dexametasona; iny.- inyección; sem.- semanales.

Tabla 5: Metodología de aplicación de corticoides. Estudios Retrospectivos.

Artículo	Nº de pacientes	Protocolo	Administración	Seguimiento (meses)
Lambert PR et al. (2012)(13)*	44	14 - placebo 14 - OTO 3 mg 16 - OTO 16 mg	Única dosis	3
Garduño et al. (2005)(14)*	22	11 - Placebo 11 - ITD 4 mg/ml	Fijo, Diariamente / 5 días	24
Atrache et al. (2016)(15)	48	24 - Control 24 - ITD 16 mg/ml	Fijo, semanalmente / 3 semanas	24
Paragache et al. (2005)(12)	40	20 - tto médico 20 - ITD 0,2 mg/ml	Autoinflación durante 3 meses	6
Albu S. et al. (2015)(16)*	66	33 - Betahistina altas dosis (144mg) 33 - ITD 4 mg/ml	Fijo, 3 iny. (1 cada 3 días)	12

Nota:

Nº- Numero; tto- tratamiento; ITD- inyección intratimpánica de Dexametasona; ITG- inyección intratimpánica de Gentamicina; OTO- suspensión de dexametasona que contiene un polímero de glicol, poloxámero 407; iny.- inyección. \* Doble ciego.

Tabla 6: Metodología de aplicación de corticoides. Estudios Prospectivos.

### 3.1.3. Control del vértigo

En este apartado, el control de vértigo fue evaluado con la escala funcional de vértigo (EFV) y su clasificación por clases, calculado de acuerdo con las directrices AAO-HNS de 1995 (clase A-F)<sup>4</sup>.

Analizando individualmente cada estudio **retrospectivo**, obtenemos que:

- En el estudio de Riveiros M. et al. (2005), un 79,4% de los pacientes presentó una disminución de los vértigos tras el tratamiento, con un 55,9% de control total ( $p=0,021$ ). Los restantes no notaron cambio y ninguno empeoró.
- En el estudio de Hongmiao Ren et al. (2015), se logró un control completo de vértigo en 48,8% de los pacientes y un control significativo en 20,9%. Pero, otros 20,9% no tuvieron respuesta.
- En el estudio Martin Sanz E et al. (2013), en el protocolo diario se obtuvo control completo del vértigo de 46% de los pacientes y un control significativo de 18,2%. Debido a la falta de control de vértigo, el 36,6% de los pacientes recibieron un segundo curso de ITD y 4,5% cambió para inyección intratimpánica de gentamicina (ITG) (fracaso). Los episodios de vértigo recurrieron en un tiempo medio de 10,6 meses después. En el protocolo semanal, el control completo del vértigo se logró en el 44,1% de los pacientes, mientras que el control significativo fue del 14,7%. Debido a la falta de control de vértigo, el 43,75% recibió otro curso de ITD y 5,8% cambió para ITG (fracaso). Los episodios de vértigo, recurrieron en un tiempo medio de 9,9 meses después del tratamiento.
- En el estudio Boleas et al. (2008), se logró un control efectivo total del vértigo en 91% de los pacientes después del tratamiento. El control del vértigo requirió solo de una inyección de dexametasona en el 37% de los pacientes, 2 inyecciones en el 20%, 3 inyecciones en el 14% y 4 inyecciones en el 8%. En el 21% se necesitaron más de 4 inyecciones. Los datos de seguimiento a los 2 años estuvieron disponibles para 96 sujetos. Un 91% de ellos, tenía control efectivo de vértigo, de los cuales un 70% no requirió más inyecciones y un 26% continuó recibiendo ITD. Este tratamiento fracasó en el 3% de los pacientes.
- En el estudio Barrs et al. (2004), se logró un control completo del vértigo en el 24% de los pacientes durante el periodo de seguimiento.
- En el estudio de McRackan et al. (2014), se logró un control efectivo total de vértigo en 81,1% de los pacientes. En los restantes no se obtuvo cambio. La mayoría de pacientes (54,3%), tuvo control con 3 o menos inyecciones de ITD. El estudio indica que hay un 20% de mayor probabilidad del control de los síntomas con cada inyección realizada.
- En el estudio de Kyrodimos E. et al. (2011), a corto plazo (12 meses), se logró un control efectivo total de vértigo en 86,6% de los pacientes. Mientras que a largo plazo (48 meses), el control efectivo de vértigo fue de 40%. Hubo una necesidad de tratamiento adicional en

---

<sup>4</sup> Clase A: control completo; clase B: control significativo; clase F: fallo del tratamiento.

30% de los pacientes<sup>5</sup>.

Analizando individualmente cada estudio **prospectivo** obtenemos que:

- En el estudio Lambert PR et al. (2012), se logró un control efectivo total del vértigo en un 42% del grupo placebo, en un 56% de los pacientes tratados con 3 mg de OTO-104 y en un 73% de los que fueron tratados con 12 mg de OTO-104.
- En el Garduño et al. (2005), los resultados del vértigo están evaluados según sus clases, la Escala Funcional de Vértigo (EFV) y la mejoría subjetiva del vértigo.

I. La siguiente tabla, representa el control del vértigo calculado de acuerdo con las directrices AAO-HNS de 1995. Se ha verificado una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ( $p < 0,001$ ).

Grupo	Clase A	Clase B	Clase C	Clase F
ITD (n=11)	9 (82%)	2 (18%)	–	–
Control (n=11)	4 (36,4%)	0	2 (18,1%)	5 (45,5%) <sup>6</sup>

**Tabla 7: Representación del vértigo a lo largo del periodo de seguimiento.**

- II. Se logró un nivel 1 en la EFV en 90% en el grupo con ITG frente a 42% en el placebo ( $p < 0,001$ ).
- III. La mejoría subjetiva del vértigo nos aporta que en el grupo con ITD, un 63% de los pacientes lograron una mejoría de un 100% y un 27% una mejoría del 90%. En el grupo de control un 57% logró una mejoría del 100%. Mientras que un 43% obtuvo un 0% de mejoría. En el grupo ITD la media de mejoría del vértigo fue de 90% frente a 57% en el grupo control ( $p < 0,001$ ).
- Atrache et al. (2016), observaron que en los primeros 6 meses después del tratamiento un 70,8% de los pacientes con ITD tuvieron una disminución efectiva del vértigo. 5 pacientes no lograron obtener respuesta con ITD frente a 2 pacientes del grupo de control (fracasos). La media de episodios de vértigo, en este periodo, en el grupo con ITD fue de 0,5 mientras que el grupo control fue de 9,5 episodios ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, esta diferencia no se ha observado en los últimos 6 meses de seguimiento.

<sup>5</sup> Descompresión del saco endolinfático; ITG o neurectomía.

<sup>6</sup> Cuatro de ellos no finalizaron el periodo de seguimiento por recurrencia de vértigo. Han cambiado de tratamiento como ITG, nefrectomía o descompresión del saco endolinfático.

- En el estudio Paragache et al. (2005), se obtuvieron resultados curiosos, en los pacientes tratados con ITD, un control efectivo total del vértigo en un 85% de los pacientes y en 10% un control limitado. Fracasando en un 5% de los pacientes. En el grupo de control, el control del vértigo se logró en un 80% de los pacientes, y 20% logró un control limitado, no se verificó fracaso en ninguno de ellos. Durante los 6 meses de seguimiento el control de vértigo fue disminuyendo en los dos grupos como podemos verificar en la siguiente tabla.

Grupos	1° mes (%)	3° mes (%)	6° mes (%)
ITD	17 (85%)	12 (80%)	9 (45%)
Controles	16(80%)	11(55%)	8(40%)

Tabla 8: Representación del vértigo a lo largo del periodo de seguimiento.

- En el estudio Albu S. et al. (2015), los resultados del vértigo están evaluados según sus clases y la Escala Funcional de Vértigo (EFV).
  - I. La siguiente tabla representa el control de vértigo calculado de acuerdo con las directrices AAO-HNS de 1995. No se ha verificado una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (no especificaron).

Grupo	Clase A	Clase B	Clase C y D	Clase E
ITD	14 (46,6%)	7 (20%)	8(26,67%)	1(3,34%)
Betahistina	12 (41%)	5(17%)	10(34,48%)	2(6,9%)

Tabla 9: Representación del vértigo en los dos grupos en estudio.

- II. La EFV, demostró que durante el periodo de seguimiento, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas.

### 3.1.4. Hipoacusia

La evaluación de la audición ha sido basada en la audiometría tonal liminar (ATL)<sup>7</sup> y en la audiometría verbal (AV), según la Academia Americana de Otorrinolaringología, Cabeza y Cuello Cirugía en 1995 , un cambio de 10 dB o más en la PTP<sup>8</sup> o un cambio del 15% en DV<sup>9</sup> se consideraron clínicamente significativos.

Analizando individualmente cada estudio **retrospectivo**, obtenemos que:

- En el estudio de Riveiros M. et al. (2005), hubo un deterioro de la audición en relación al uso de ITD en un 5,8% de los pacientes, los restantes no tuvieron cambio alguno (p=0,221). Un 50% de los pacientes refirió una respuesta favorable al tratamiento.

<sup>7</sup> Generador de sonidos puros (tonos), para las frecuencias comprendidas entre 125 y 8000 Hz.

<sup>8</sup> Promedio de tonos puros.

<sup>9</sup> Discriminación verbal.

- En el estudio de Hongmiao Ren et al. (2015), de los 43 pacientes del estudio, no hubo ninguno caso con aumento de la hipoacusia.
- En el estudio de Kyrodimos E. et al. (2011), a corto plazo, el PTP empeoró en 13,3% frente a 23,3% a largo plazo. Pero, a través de la audiometría verbal (AV) se verificó que a corto y a largo plazo, la DV empeoró en 13,3% de los pacientes.

Analizando individualmente cada estudio **prospectivo** obtenemos que:

- En el Garduño et al. (2005), los resultados de la hipoacusia se evaluaron con Audiometría Tonal Liminar (ATL), Audiometría Verbal (AV) y mejoría subjetiva.
  - I. ATL: se verificó un empeoramiento significativo en 9% de los pacientes en los dos grupos. Además, en el grupo tratado con ITD hubo una mejoría en 9% de los pacientes.
  - II. AV: hubo una disminución significativa en la discriminación verbal (DV) en un 9% frente a un 36,4%, en el grupo tratado con ITD y el control, respectivamente. Mientras que se verificó un aumento significativo en la DV (mejoría) en el 18,2% frente a un 9% en el grupo tratado con ITD y el control, respectivamente.
  - III. Mejoría subjetiva de la pérdida de audición: se obtuvo una mejoría media en el grupo tratado con ITD de 35% frente a un 10% en el grupo control.
- En el estudio Atrache et al. (2016), no fueron encontrados cambios significativos en el audiograma ( $p>0,05$ ).
- En el estudio Martin Sanz E. et al. (2013), se verificó que el PTP antes del tratamiento para pacientes con protocolo diario fue de 47,25 dB y 42,13 dB para el protocolo semanal. Mientras que en la última medición, el PTP fue 49,8 dB en el grupo con protocolo diario y 44,2 dB en el grupo de protocolo semanal ( $p<0,05$ ).
- En el estudio Paragache et al. (2005), la mayoría de los pacientes, en ambos grupos, obtuvieron una audición inalterada. En el grupo con ITD, un 15% obtuvo mejoría frente a un 10% del grupo con tratamiento médico. En el grupo con ITD, se observó un empeoramiento de la audición en un 10% de los pacientes.
- En el estudio de Albu et al. (2015), en general, después de la terapia no hubo variaciones estadísticamente significativas dentro y entre los dos grupos. Hubo una mejoría en la audición del 12% de los pacientes tratados con ITD frente a un 6% tratado con betahistina. No se observaron cambios en el 42,4% de los pacientes tratados con ITD frente al 48,5% de los pacientes tratados con betahistina.
- En el estudio Barrs et al. (2004), solo un paciente obtuvo una pérdida significativa de la audición.



### 3.1.5. Tinnitus

Hay estudios que para la valoración del tinnitus utilizaron el Test de Incapacidad de Tinnitus (TIT) (14)(16) para cada paciente. TIT es un cuestionario de 24 ítems diseñado para evaluar el grado de discapacidad provocado por el tinnitus<sup>10</sup>. Este último, viene determinado por la suma total de todas las respuestas, y equivale a un valor comprendido entre 0 (no incapacidad) hasta 100 (incapacidad total). Con estos valores llegamos al grado de discapacidad<sup>11</sup>.

Analizando individualmente cada estudio **retrospectivo**, obtenemos que:

- En el estudio de Riveiros M. et al. (2005), hubo un solo paciente que presentó aumento del tinnitus con el ITD, mientras que el 50% de los pacientes refirieron no advertir cambio alguno. Los restantes 47,1% tuvieron una respuesta favorable e relación al tinnitus ( $p=0,056$ ).
- En el estudio de Hongmiao Ren et al. (2015), después del tratamiento el síntoma desapareció en 11,63% de los pacientes. Disminuyó en 48,8% y empeoró en 16,3% de los pacientes. Los restantes no sufrieron cambios.

Analizando individualmente cada estudio **prospectivo** obtenemos que:

- Garduño et al. (2005), en el TIT se verificó que 72% de los pacientes con ITD y 85% del control lograron un grado 1 de discapacidad. No se observaron cambios en 4 pacientes del grupo ITD.
- En el estudio Atrache et al. (2016), se ha verificado una mejoría a lo largo del período de seguimiento ( $p=0,021$ ).
- En el estudio Paragache et al. (2005), hubo una mejoría del tinnitus en un 70% de los pacientes tratados con ITD, entre ellos un 10% logró una mejoría total. Mientras que en el grupo control hubo una mejoría del tinnitus en un 65%, de los cuales un 15% logró una mejoría total.
- En el estudio de Albu et al. (2015), hubo una reducción de las molestias por tinnitus evaluada al final del seguimiento en ambos grupos de tratamiento. La diferencia entre los dos grupos no fue significativa (no especificaron).

### 3.1.6. Plenitud auditiva

Este apartado solo fue valorado por dos estudios, uno retrospectivo y uno prospectivo.

- En el estudio de Hongmiao Ren et al. (2015), 24 pacientes se quejaron de plenitud auditiva antes del tratamiento, los restantes nunca la habían sufrido. Después del tratamiento, hubo una disminución en todos los casos, llegando a una mejoría total de este síntoma en 16,7% de los pacientes.

<sup>10</sup> Cada respuesta "SI" suma 4 puntos; cada respuesta "A VECES" suma 2 puntos y cada respuesta "NO" suma 0 puntos.

<sup>11</sup> Clasificada en 5 grados: grado 1, muy leve (THI 0-16); grado 2, leve (THI 18-36); grado 3, moderado (THI 38-56); grado 4, grave (THI 58-76); y grado 5, catastrófico (THI 78-100).

- En el estudio Paragache et al. (2005), de los pacientes tratados con ITD, 80% mostraron una mejoría en la plenitud auditiva, siendo completa en 15% de los pacientes. En el grupo control, un 25% mostraron un alivio completo y un 55% alguna mejoría.

### 3.1.7. Efectos secundarios del tratamiento

Este apartado fue valorado por los siguientes estudios.

Analizando individualmente cada estudio **retrospectivo**, obtenemos que:

- En el estudio Barrs et al. (2004), se han observado dos perforaciones timpánicas persistentes, una mastoiditis aguda, donde se observó la mucosa inflamada y edematosa, y una otitis con otorrea.
- En el estudio de McRackan et al. (2014), solo 1 paciente (0,15%) desarrolló una perforación de la membrana timpánica.

Analizando individualmente cada estudio **prospectivo**, obtenemos que:

- En el estudio Atrache et al. (2016), no fueron encontrados efectos secundarios al tratamiento con ITD.
- En el estudio de Albu et al. (2015), las altas dosis de betahistina, no causaron efectos secundarios significativos. Se observaron perforaciones timpánicas que cesaron todas espontáneamente, plenitud estomacal, diarrea, náuseas, dolor de cabeza y síntomas vegetativos leves. Sin embargo, estos efectos secundarios no causaron interrupción de la terapia.
- Según el estudio Lambert PR et al. (2012), la mayoría de los pacientes tuvo 1 o más eventos adversos relacionados con el tratamiento. Los más observados fueron la perforación timpánica y dolor de oído transitorio. Además, también se observaron los efectos adversos presentes en la tabla 10.

	OTO-104, n (%)		
	3mg (n=14)	12mg (n=16)	placebo (n=14)
Pacientes con serios efectos adversos	0	0	0
Pacientes con efectos adversos	9 (64,3%)	12 (75%)	8 (57,1%)
Dolor de oído transitoria	2 (14,3%)	1 (6,3%)	0
Perforación timpánica	2 (14,3%)	6 (37,5%)	0
Sinusitis	0	2 (12,5%)	0
Migraña	2 (14,3%)	0	0
Colesteatoma	0	1 (6,3%)	0
Vértigo transitorio	0	1 (6,3%)	0
Otorrea	1 (7%)	0	1 (7%)

Tabla 10: Efectos adversos reportados con el tratamiento.

### 3.2. INYECCIÓN INTRATIMPÁNICA DE GENTAMICINA

#### 3.2.1. Estudios seleccionados

Fueron seleccionados 16 estudios, 10 retrospectivos y otros 6 prospectivos. Todos ellos utilizaron como aminoglucósido la gentamicina. El estudio de Casani et al. (2014) (24) fue el único que comparó la administración de gentamicina a altas y bajas dosis. Los restantes estudios cambiaron la forma de administración.

Todos los estudios incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad de Ménière con fracaso del tratamiento médico. El criterio de diagnóstico utilizado, en todos ellos, fue de la Academia Americana de Otorrinolaringología, Cabeza y Cuello Cirugía (AAO-HNS) de 1995 para diagnóstico de enfermedad de Ménière definitiva.

#### 3.2.2. Metodología de aplicación de gentamicina y características de los estudios

Los estudios, que incluimos en este apartado, están divididos entre retrospectivo y prospectivos. Están representados en las tablas 11 y 12, respectivamente.

Artículo	Nº de pacientes	Protocolo	Administración	Seguimiento (años)	
Beer L. et al. (2007)(25)	57	4 ml ITG 30 mg/ml	A demanda (1-10 iny)	6 meses	
Bodmer et al. (2007)(26)	132	0,6 ml ITG 27,7 mg/ml	A demanda	2	
Chung WH et al. (2007) (27)	30	10: ITGM ITG 40 mg/ml	A demanda	2	
		20: ITGU ITG 40 mg/ml	Única dosis		
Quagliari et al. (2013)(28)	174	1ml ITG 26,7 mg	A demanda	7	
San G. et al. (2016)(29)	10	ITG 30 mg/ml	A demanda	2	
Watson GJ et al. (2015)(30)	35	0,5ml ITG 40 mg/ml	A demanda	[5-54] meses	
Katzenell et al. (2010)(31)	19	1,5ml ITG 60 mg (tamponada)	A demanda	10	
Li-Chun Hsieh et al. (2009)(32)	14	ITG 27 mg/ml	Fijo, 3x al día durante 4 días	2	
				≈10	
Wasson J. et al. (2012)(33)	16	ITG 40 mg/ml	Fijo, 3x al día durante 4 días	≥15	
Casani et al. (2014)(24)	77	35: 2ml ADG 40 mg/ml	Fijo, 2x al día cada 3 días	2	7 ADG
		42: BDG tamponada	A demanda	2	9 BDG

Notas:

Nº- número; ITG- inyección intratimpánica de Gentamicina; ITGM: múltiples inyecciones intratimpánicas de Gentamicina; ITGU: inyección intratimpánica única de Gentamicina; ADG: Altas dosis de Gentamicina; BDG: Bajas dosis de Gentamicina. Iny- inyecciones.

Tabla 11: Metodología de aplicación de gentamicina. Estudios Restrospectivos.

Artículo	Nº de pacientes	Protocolo	Administración	Seguimiento (meses)
Bertino G. et al (2006)(34)	71	1ml ITG 26,6 mg/ml	A demanda	[3-48]
Pullens et al. (2011)(35)	Stokroos (2004)	11: ITG 30 mg/ml 11: Placebo	A demanda <sup>12</sup>	[6-28]
	Postema (2008)	16: 0,4 ml ITG 30 mg/ml 16: placebo	Fijo, sem. durante 4 semanas	12
Ahmed Daneshi et al. (2014)(36)	30	0,5ml ITG 40 mg/ml	Única dosis	[1-9] <sup>13</sup>
Gallardo Flores et al. (2012)(37)	17	0,1ml ITG 40 mg/ml	A demanda	18
Peréz Delgado el al. (2011)(38)	71	ITG 26,7 mg/ml	A demanda	≈3,5 años
Liu B. et al. (2015)(39)	10	ITG 20 mg/ml	A demanda	≥ 24

Notas:

Nº- número; ITG- inyección intratimpánica de Gentamicina; sem.- semanales.

Tabla 12: Metodología de aplicación de gentamicina. Estudios Prospectivos.

### 3.2.3. Control del vértigo

En este apartado, el control de vértigo fue evaluado con la escala funcional de vértigo (EFV) y su clasificación por clases, calculado de acuerdo con las directrices AAO-HNS de 1995 (clase A-F)<sup>14</sup>.

Analizando individualmente cada estudio **retrospectivo** obtenemos que:

- En el estudio de Quagliari et al. (2013), para lograr el mismo control de vértigo, se obtuvo con una única inyección en el 40,2% de los pacientes y 43,7% con inyecciones repetidas (entre 2 y 9 inyecciones). Un 3,5% de los pacientes no respondieron al tratamiento, a los que se realizó neurectomía vestibular. Un subgrupo de 22 pacientes (12,6%), informaron de una recurrencia tardía de episodios de vértigo. Se trataron con éxito con un nuevo ciclo de ITG.

<sup>12</sup> A demanda o hasta un total de 12 inyecciones o 360 mg de ITG. Los participantes no recibieron la misma cantidad de gentamicina/placebo. El periodo de seguimiento también ha sido distinto.

<sup>13</sup> De los 30 pacientes, solo 24 llegaron al final del período de seguimiento (no hace referencia a lo que ocurrió).

<sup>14</sup> Clase A: control completo; clase B: control sustancial; clase F: fallo del tratamiento.

- En el estudio de Bodmer et al. (2007), solo se ha estudiado el control de vértigo en 63 pacientes de los 132. Se obtuvo un control de vértigo efectivo total en 70% de los pacientes y un fallo del tratamiento en 8%.
- En el estudio de Sam G. et al. (2016), la cantidad media de episodios por mes disminuyó en un 93,2% después de la primera administración ( $p=0,005$ ). Un 30% de los pacientes no obtuvieron una disminución significativa en el número de episodios de vértigo, a los que se administró una segunda dosis de gentamicina.
- En el estudio de Beer L. et al. (2007), después del periodo de seguimiento, se logró un control completo y significativo en 61,4% y 19,4% de los pacientes, respectivamente.
- En el estudio de Chung WH et al. (2007), se logró el mismo control efectivo total de vértigo en los dos grupos (90%). Pero el control total ha sido mayor con dosis múltiples, 80% frente a 65% con dosis única. El estado funcional también ha mejorado en ambos grupos.
- En el estudio de Watson GJ et al. (2015), se logró un control efectivo total en 85,7% de los pacientes. En los restantes el control fue limitado.
- Katzenell et al (2010), logró un control efectivo total en 94,6% de los pacientes. Siendo 57,8% un control completo y 36,8% un control significativo. Solo 5,3% tenía control limitado.
- El control de vértigo del estudio de Li-Chun Hsieh et al (2009), se observa en la tabla 13.

Control de vértigo	2 años (%)	Largo plazo (%)
Clase A	9 (64,3%)	8 (57,1%)
Clase B	4 (28,6%)	4 (28,6%)
Clase F	1 (7,1%)	2 (14,6%)

Tabla 13: Control del vértigo en el periodo de seguimiento.

El nivel funcional de los pacientes antes de ITG era variable entre el nivel 2 y 5, ninguno de ellos eran asintomáticos (nivel 1) o totalmente incapacitados (nivel 6). En la evaluación realizada tras 2 años y a largo plazo, mostraron que la gran mayoría eran asintomático.

- Wasson J. et al (2012), analizaron 12 años después, a las mismas personas incluidas en el estudio de Pfleiderer y compararon los resultados. En los resultados obtenidos por Pfleiderer en 1998, 2 años después del tratamiento, se logró un control completo del vértigo en un 87 % de los pacientes, y en un 12% un control significativo<sup>15</sup>. Wasson J

<sup>15</sup> 11 pacientes requirieron solo un curso de tratamiento para lograr el control, 4 requirieron dos cursos de tratamiento y un paciente necesitó de 3 cursos de tratamiento.

et al. (2012), en 2010 verificó que 9 de los 16 pacientes estaban completamente libres de los ataques de vértigo<sup>16</sup>.

- Los resultados del control de vértigo del Augusto P. Casani et al. (2014) a los 2 años de seguimiento se demuestran en la tabla 14.

	Clases de vértigo (%)		EFV (%)	
	A	B	1	2
ADG	80	14	54	19
BDG	71	19	74	31

Notas:

ADG: altas dosis de gentamicina; BDG: bajas dosis de gentamicina.

Tabla 14: Representación del vértigo en los dos grupos en estudio.

El seguimiento a largo plazo mostró un control efectivo total del vértigo, con una sola ronda de tratamiento, en el 71,4% de los pacientes tratados con ADG y en el 55% de los tratados con BDG. Con rondas repetidas, se logró un mayor control efectivo del vértigo, lográndose un 88,5% con ADG y un 97,7% con BDG.

Analizando individualmente cada estudio **prospectivo** obtenemos que:

- En el estudio de Bertino G. et al (2006), todos los pacientes experimentaron un buen control de vértigo. Se logró un control completo de vértigo en un 65% de los pacientes y un control significativo en un 35% de los pacientes.
- La Revisión bibliográfica de Pullens et al. (2011), nos dice que:
  - En Stokroos (2004), en el grupo ITG el número de episodios vertiginosos por año disminuyó de 74 a 0 ( $p=0,002$ ). Mientras que en el grupo de placebo, hubo una reducción de episodios de vértigo de 25 a 11 ( $p=0,028$ ). En el grupo ITG, un 4,5% de los pacientes seguían con episodios de vértigo (fallo del tratamiento).
  - En Postema (2008), en el grupo ITG hubo una reducción de la puntuación de vértigo de 2,1 a 0,5. En el grupo de placebo no se verificaron cambios. Aunque no hayan realizado estudio estadístico de los resultados, el número de episodios de vértigo, después de 1 año de tratamiento, fue significativamente menor en el grupo de ITG tras compararlo con el grupo placebo.
- En el estudio de Ahmed Daneshi et al. (2014), se logró en un 93% de los pacientes un control efectivo total del vértigo en la primera semana después de la ITG. En el seguimiento tardío (9 meses), 58,3% lograron un control completo y un 37,5% un control significativo. Los restantes un control limitado.

<sup>16</sup> Los restantes pacientes: 2 fallecieron, 1 fue excluido por desarrollar la enfermedad contra-lateral y 4 no se han conseguido contactar.

- En el estudio de Gallardo Flores et al. (2011), se logró un control completo de vértigo en 82% y un control significativo en un 12%. En los restantes el control fue limitado. Se necesitó de una sola infiltración en el 53% de los pacientes.
  - En el estudio de Pérez Delgado et al. (2011), los resultados del vértigo están evaluados según sus clases, la Escala Funcional de Vértigo (EFV) y la media de los episodios de vértigo. Se necesitó de una sola infiltración en el 53,5% de los pacientes.
- I. En la siguiente tabla, se representa el control del vértigo a los 6 y 24 meses de seguimiento.

Clase del vértigo	Tiempo de seguimiento	
	6 meses (n=71)	24 meses (n=47)
Clase A	65,6%	68,1%
Clase B	18,77%	19,13%

Tabla 15: Control del vértigo a lo largo del tiempo.

- II. La EFV demostró que antes del tratamiento todos los pacientes estaban en los niveles 4, 5 y 6, (97,1% estaban en el nivel 4/5). Después del tratamiento, 46,47% estaban en el nivel 1 y 23,9% en nivel 2, mientras que solo 21,1% estaban en niveles 4, 5 y 6 (p=0,000).
- III. El número medio de episodios de vértigo antes del tratamiento fue muy variable, 8,8 episodios/mes, mientras que después del tratamiento, la media fue de 1,41 episodios/mes (p=0,002).
- En el estudio de Liu B. et al. (2015), se logró un control completo de vértigo en el 50% de los pacientes, y un control significativo en el 40%. Los niveles de la EFV se redujeron significativamente después del tratamiento (p<0,01), una vez que antes del tratamiento la mayoría de los pacientes estaban en los niveles 4, 5 y 6 y después del tratamiento estaban en el nivel 1, 2 y 3.

### 3.2.4. Hipoacusia

La evaluación de la audición se ha basado en la audiometría tonal liminar (ATL)<sup>17</sup> y en la audiometría verbal (AV), según la Academia Americana de Otorrinolaringología, Cabeza y Cuello Cirugía en 1995. Un cambio de 10 dB o más en la PTP<sup>18</sup> o un cambio del 15% en DV<sup>19</sup> se consideraron clínicamente significativos.

Analizando individualmente cada estudio **retrospectivo** obtenemos que:

<sup>17</sup> Generador de sonidos puros (tonos), para las frecuencias comprendidas entre 125 y 8000 Hz.

<sup>18</sup> Promedio de tonos puros

<sup>19</sup> Discriminación vocal

- En el estudio de Beer L. et al. (2007), hubo un empeoramiento significativo de la audición en el 15,8% de los pacientes, y un empeoramiento en la DV en el 31% de los pacientes.
- En el estudio de Bodmer et al. (2007), hubo un empeoramiento en el 25% de los pacientes, y una mejoría en el 3%. El 72% restante no sufrieron cambios.
- En el estudio de Chung WH et al. (2007), hubo una pérdida de audición significativa en el grupo de inyección múltiple en el 71% de los pacientes, frente a 5% con inyección única.
- Un análisis del estudio de Sam G. et al. (2016), demuestra a través de la ATL un aumento en la pérdida auditiva durante el seguimiento, principalmente en el rango de baja frecuencia ( $p=0,027$ ). En la Puntuación de DV, se observó un empeoramiento con un cambio clínicamente significativo en el 50% de los pacientes.
- En el estudio de Watson GJ et al. (2015), la audición se mantuvo en un 87,5% de los pacientes ( $p=0,744$ ).
- En el estudio de Katzenell et al. (2010), se verificó que un 58% de los pacientes no habían sufrido cambios en su audición pero, un 26% empeoraron. Sin embargo, el análisis estadístico no fue estadísticamente significativo.
- Los resultados del estudio de Li-Chun Hsieh et al. (2009) se expresan en la tabla 16.

Estadio de la Enfermedad	Pre-tratamiento	2 años	Largo plazo
1	2	0	0
2	3	4	1
3	4	2	5
4	5	7	7
PTP	56	67	73

( $p= 0,11$ )

( $p= 0,03$ )

Tabla 16: Representación de los cambios del estadio de la enfermedad a lo largo del tiempo.

- En los resultados obtenidos en 1998 por Pflleiderer, 2 años después del tratamiento, hubo solo un paciente de los 16, con pérdida auditiva profunda en el oído tratado. En 2010, Wasson J. et al. (2012), verificó que todos los pacientes continuaron sufriendo pérdida de audición a lo que se ajustaron sin problemas. Sin embargo, ningún paciente desarrolló síntomas en el oído contralateral.
- Augusto P. Casani et al. (2014), a los 2 años hubo un deterioro de la audición de un 37% y de un 12% en el grupo ADG y BDG, respectivamente ( $p<0,001$ ).

Analizando individualmente cada estudio **prospectivo** obtenemos que:

- En el estudio de Bertino G. et al (2006), se verificó una disminución de la audición en el 27% de los pacientes y una mejoría en el 7%. Los restantes no sufrieron cambios.



- La Revisión bibliográfica de Pullens et al. (2011), nos dice que:
  - En Stokroos (2004) no hubo cambios significativos en la audición en el grupo de ITG antes y después del tratamiento ( $p=0,17$ ), ni en el grupo placebo ( $p=0,24$ ).
  - En Postema (2008) en el grupo de ITG, un paciente tuvo una pérdida de audición de 60 dB, 2 pacientes de 20 dB y un paciente de 30 dB. Sin embargo, otro paciente experimentó una mejoría en la audición de 20 dB. Aumentos de esta magnitud no ocurrieron en el grupo placebo.
- En el estudio de Ahmed Daneshi et al. (2014), se observó que el PTP disminuyó después del tratamiento ( $p<0,05$ ). Mientras que los cambios en la DV no fueron estadísticamente significativos. En la tabla 17 están representados los valores medios del PTP y del DV.

	Antes del tratamiento	1° seguimiento	2° Seguimiento
PTP	46,33	41,25	39,79
DV	87,11	84,16	86,48

Tabla 17: Representación de los valores medios del PTP y del DV durante el seguimiento.

- En el estudio de Gallardo Flores et al. (2011), hubo una reducción significativa en 12% de los pacientes tratados. En el mismo porcentaje del 12% mejoró, y en los restantes no hubo cambios auditivos.
- En el estudio de Pérez Delgado et al. (2011), un 18,3% de los pacientes sufrieron una pérdida auditiva, un 15,49% una mejoría significativa y un 66,19% no mostraron cambio. El PTP no mostró diferencias significativas antes y después del tratamiento.
- En el estudio de Liu B. et al. (2015), hubo una mejoría en la audición en el 20% de los pacientes, pero el 20% también, sufrieron un empeoramiento. Los restantes no sufrieron cambios.

### 3.2.5. Tinnitus

Este apartado fue valorado por los siguientes estudios.

Analizando individualmente cada estudio **retrospectivo** obtenemos que:

- En el estudio de Sam G et al. (2016), antes del tratamiento 8 pacientes tenían tinnitus. Pero, después del tratamiento, no se ha verificado ningún caso de tinnitus en el periodo de seguimiento.

- En el estudio de Katzenell et al (2010), un 52% de los pacientes informaron una reducción del tinnitus después del tratamiento, un 26% no tuvieron ningún cambio, mientras que un 10% empeoró. Los restantes nunca habían tenido tinnitus.

Analizando individualmente cada estudio **prospectivo** obtenemos que:

- La Revisión bibliográfica de Pullens et al. (2011), nos dice que:
  - Postema (2008) no demostró cambios significativos.
- En el estudio de Ahmed Daneshi et al. (2014), no fueron observados cambios significativos para el tinnitus.
- En el estudio de Gallardo Flores et al. (2011), el tinnitus disminuyó su intensidad y duración en un 36%, sin llegar a desaparecer en ninguno de ellos y en el 64% restante no cambiaron sus características.

### 3.2.6. Plenitud auditiva

Este apartado solo fue valorado por dos estudios prospectivos.

- La Revisión bibliográfica de Pullens et al. (2011) nos dice que:
  - En Postema (2008), la plenitud auditiva percibida disminuyó de forma estadísticamente significativa en el grupo de ITG, respecto al grupo placebo.
- En el estudio de Ahmed Daneshi et al. (2014), no fueron observados cambios significativos.

### 3.2.7. Efectos secundarios del tratamiento

Este apartado fue valorado por los siguientes estudios.

Analizando individualmente cada estudio **retrospectivo** obtenemos que:

- En el estudio de Quagliari et al. (2014), no se ha observado ningún caso significativo de toxicidad coclear o vestibular. Solamente un desequilibrio o mareo moderado en un 25% de los pacientes, y que además, mejoraron con un ciclo de rehabilitación vestibular.
- En el estudio de Sam G et al. (2016), no se encontraron efectos negativos adicionales del tratamiento.
- Augusto P. Casani et al. (2014), del grupo tratado con ADG, 63% de los pacientes tuvieron desequilibrio postratamiento frente al 24,4% en el grupo con BDG ( $p < 0,001$ ).

Analizando individualmente cada estudio **prospectivo** obtenemos que:

- En el estudio de Pérez Delgado et al. (2011), las complicaciones observadas del tratamiento fueron: 3 casos de anacusia, 4 perforaciones timpánicas, 3 parálisis faciales del nervio temporal, tres otitis y una crisis intensa de vértigo.

### 3.3. INYECCIÓN INTRATIMPÁNICA DE CORTICOIDES VERSUS GENTAMICINA

#### 3.3.1. Estudios seleccionados

Para este apartado fueron seleccionados, de acuerdo con nuestros criterios de selección, 4 estudios, 2 retrospectivos y otros 2 prospectivos, uno de ellos de doble ciego.

Todos los estudios incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad de Ménière con fracaso del tratamiento médico. El criterio de diagnóstico utilizado, en todos ellos, fue de la Academia Americana de Otorrinolaringología, Cabeza y Cuello Cirugía (AAO-HNS) de 1995 para diagnóstico de enfermedad de Ménière definitiva.<sup>20</sup>

#### 3.3.2. Metodología de aplicación y características de los estudios

Los estudios, que incluimos en este apartado, están divididos entre retrospectivo y prospectivos. Están representados en las tablas 18 y 19, respectivamente.

Artículo	Nº de pacientes	Protocolo	Administración	Seguimiento (meses)
Gabra et al. (2013)(40)	89	47: 26,7 mg/ml ITG 42: 62,5 mg/ml ITMP	Fijo, semanalmente durante 3 semanas	12
Ardıç FN et al. (2017)(41)	25	15: 1 ml ITG 30,7 mg/ml 10: Método de ventana selectivo <sup>21</sup>	Fijo, semanalmente durante 3 semanas Única dosis	3

Nota:

Nº- número; iny- inyección; ITG- inyección intratimpánica de Gentamicina; ITMP- inyección intratimpánica de metilprednisolona.

Tabla 18: Metodología de aplicación de corticoides y gentamicina. Estudios Retrospectivos.

Artículo	Nº de pacientes	Protocolo	Administración	Seguimiento (meses)
Patel M. et al. (2016)(42) *	60	30 pac: ITMP 62 mg/ml 30 pac: ITG 40 mg/ml	Fijo, 2 iny. (1 cada 2 semanas)	24
Casani et al. (2012)(43)	60	32 pac: ITG 40 mg/ml 28 pac: ITD 4 mg/ml	Fijo, 3 iny. (1 cada 3 días)	24

Nota:

Nº- número; iny- inyección; ITMP- inyección intratimpánica de Metilprednisolona; ITD- inyección intratimpánica de Dexametasona; ITG- inyección intratimpánica de Gentamicina. \* Doble ciego

Tabla 19: Metodología de aplicación de corticoides y gentamicina. Estudios Prospectivos.

<sup>20</sup> Dos o más episodios espontáneos de vértigo, con una duración entre 20 minutos y 12 horas; Hipoacusia documentada audiométricamente antes, durante o después de los episodios de vértigo; Tinnitus o plenitud auditiva en el oído afecto; no responder al diagnóstico de otro trastorno vestibular.

<sup>21</sup> Método de ventana selectivo: administración de dexametasona en la ventana redonda y de gentamicina a 4mg/ml, en la ventana oval.

### 3.3.3. Control de vértigo

En este apartado, el control de vértigo fue evaluado con la escala funcional de vértigo (EFV) y su clasificación por clases, calculado de acuerdo con las directrices AAO-HNS de 1995 (clase A-F)<sup>22</sup>.

Analizando individualmente cada estudio **retrospectivo**, obtenemos que:

- En el estudio Gabra et al. (2013), en los primeros 6 meses de seguimiento después del tratamiento, el grupo con ITG logró un control del vértigo completo en el 78,6% de los pacientes frente al 41,5% del grupo con ITMP ( $p=0,001$ ). En los últimos 6 meses de seguimiento, el control completo del vértigo fue de 82,9% en el grupo con ITG y de 48,1% con ITMP ( $p=0,004$ ).
- En el estudio de Ardıç FN et al. (2017), los episodios de vértigo recurrieron en 13% con ITG frente a 20% con tratamiento selectivo ( $p>0,05$ ).

Analizando individualmente cada estudio **prospectivo** obtenemos que:

- En el estudio Casani et al. (2012), al final del periodo de seguimiento, el grupo con ITG logró un control completo del vértigo en el 81,3% y un control significativo en el 12,5% de los pacientes. Tan solo un paciente obtuvo un control limitado sobre el tratamiento y otro no logró respuesta alguna. En el grupo con ITD, un 42,9% de los pacientes obtuvieron un control completo de vértigo y un 17,9% un control significativo. Mientras que, un 32,2% de los pacientes lograron un control limitado y un 7% no obtuvieron respuesta (fracaso).<sup>23</sup> Tras un año de seguimiento, un 40,6% de los pacientes tratados con ITG mostraron una mejoría al nivel 1 en EFV; el mismo nivel se obtuvo en un 39,3% de los pacientes tratados con DTI ( $p>0,05$ ). Pasados los 2 años de seguimiento, se verificó en el grupo con ITG, un 71% de pacientes logró el nivel 1 y un 25,8% pacientes alcanzó el nivel 2, mientras que un 46,1% y un 19,2% de pacientes tratados con ITD alcanzaron el nivel 1 y el nivel 2, respectivamente ( $p<0,05$ ).
- En el estudio de Patel M. et al (2016), comparando los resultados en los últimos 6 meses del seguimiento con los 6 meses previos al tratamiento, se obtuvo un control efectivo total de vértigo en 67% de los pacientes con ITMP frente a 63% en el grupo con ITG ( $p=0,79$ ). El número medio de episodios de vértigo ha reducido a lo largo del periodo de seguimiento en 91% en el grupo de ITMP y 90% en el grupo de ITG ( $p<0,0001$ ).

---

<sup>22</sup> Clase A: control completo; clase B: control sustancial; clase F: fallo del tratamiento.

<sup>23</sup> Se programaron para el tratamiento con gentamicina.

### 3.3.4. Hipoacusia

La evaluación de la audición ha sido basada en la audiometría tonal liminar (ATL)<sup>24</sup> y en la audiometría verbal (AV), según la Academia Americana de Otorrinolaringología, Cabeza y Cuello Cirugía en 1995, un cambio de 10 dB o más en el PTP o un cambio del 15% en la DV se consideraron clínicamente significativos.

Analizando individualmente cada estudio **retrospectivo**, obtenemos que:

- En el estudio Gabra et al. (2013), antes del tratamiento, los resultados audiométricos expresan un PTP de 59,276 dB y 41,89 dB para los grupos ITG e ITMP, respectivamente ( $p \leq 0,001$ ). Mientras que después del periodo de seguimiento, el PTP fue de 52,636 dB y 49,51 dB para los grupos ITG y ITMP, respectivamente ( $p = 0,668$ ). La diferencia estadísticamente significativa en PTA, entre los 2 grupos antes del tratamiento, ya no estaba presente después de 12 meses de seguimiento.
- En el estudio de Ardiç FN et al. (2017), se ha verificado una pérdida en la audición para los tonos de alta frecuencia en 40% con ITG frente a 20% con tratamiento selectivo ( $p > 0,05$ ). Para los tonos de bajas frecuencias, se logró una disminución en la audición en 26,67% con ITG, mientras que en el grupo con tratamiento selectivo no se ha verificado cambios ( $p > 0,05$ ).

Analizando individualmente cada estudio **prospectivo** obtenemos que:

- Casani et al. (2012) presentan que en el grupo tratado con ITG un 87% de los pacientes no sufrieron cambios, y un 12,5% empeoró. Mientras que en el grupo tratado con ITD, un 46,42% de los pacientes no presentaron cambios, un 36% empeoró, y un 10,71% logró una mejoría.
- En el estudio de Patel M. et al (2016), apareció una pérdida auditiva sustancial en el 30% en el grupo con ITG, frente al 17% en el grupo con ITMP después de la primera inyección ( $p = 0,22$ ). Al final del periodo de seguimiento a los 2 años, los niveles de audición mejoraron en 4% con ITG, frente a 12% con ITMP ( $p = 0,07$ ). En la DV hubo una mejoría en 26,6% con ITMP frente a 10% con ITG, pero se ha verificado un empeoramiento en 10% con ITMP frente a 30% con ITG ( $p = 0,039$ ).

### 3.3.5. Tinnitus

Para este apartado, de los estudios seleccionados sólo el Gabra et al. (2013) ha evaluado este síntoma. Obteniendo que todos los pacientes presentaban tinnitus antes del tratamiento. En los primeros 6 meses de seguimiento, este síntoma permanecía en un 30,2% y un 78%, en los pacientes tratados con ITG e ITMP respectivamente ( $p \leq 0,001$ ). Mientras que en el periodo comprendido entre los 6 hasta los 12 meses de seguimiento, se observó en un 33% del grupo de ITG y en un 68% en el grupo ITMP ( $p = 0,002$ ).

---

<sup>24</sup> Generador de sonidos puros (tonos), para las frecuencias comprendidas entre 125 y 8000 Hz.

### **3.3.6. Plenitud auditiva**

Para este apartado, de los estudios seleccionados sólo el de Gabra et al. (2013) ha evaluado este síntoma. Obteniendo que en el grupo ITG, el 93,6% de los pacientes tenían plenitud auditiva antes del tratamiento y 16,3% lo mantuvieron después. En el grupo ITPM, el 95,2% tenía plenitud auditiva antes del tratamiento y el 65% después ( $p \leq 0,001$ ).

### **3.3.7. Efectos secundarios del tratamiento**

Para este apartado solo el estudio de Patel M. et al (2016), ha verificado o especificado efectos adversos al tratamiento. No se han verificado efectos secundarios graves inesperados. El efecto secundario más común fue la infección leve del oído, experimentada por tres pacientes: uno con ITG y dos con ITMP. Se han observado también, vértigos y vómitos graves 3-7 días después de la inyección en el 27% con ITG, frente al 3% con ITMP ( $p=0,01$ ).

## 4. Discusión

En el tratamiento de este tipo de pacientes hay una dificultad añadida a su sintomatología, porque la mayoría de ellos ya han sido tratados previamente sin éxito alguno, por lo que es difícil crear un grupo de pacientes control con tratamiento placebo. De todos los artículos expuestos, solos cinco compararon las administraciones intratimpánicas con un grupo control. El resto de los autores enfocaron el estudio con una comparación de las distintas variables antes y después del tratamiento, siguiendo los criterios propuestos por la AAO-HNS. Esto, unido a la variabilidad de protocolos de administración, diferencias en las dosis, evolución natural de la enfermedad, el efecto de la dieta, los criterios de selección, el tiempo de seguimiento del tratamiento y, en general, las características diferenciadoras de los distintos grupos, dificultan extraer conclusiones acerca del nivel de evidencia del tratamiento para la EM.

En general, los estudios concluyeron que había un beneficio del tratamiento con ITC o ITG. La mayoría de los estudios analizados son retrospectivos. La terapia con ITD logra un control menos robusto de los síntomas a largo plazo, pero el riesgo de ototoxicidad es más limitado relativamente con ITG. Se puede esperar, que con un único tratamiento solo 24% de los pacientes logra un control de vértigo a largo plazo con ITD. La betahistina demostró lograr efectos similares a la dexametasona, pero tarda más tiempo en surtir efecto. El uso de ITG demuestra tasas más altas de control de vértigo en comparación con la dexametasona o metilprednisolona, aunque no hay muchos estudios aleatorizados que comparen estos tratamientos. Siendo uno de ellos, el estudio de [Casani et al. \(2012\)](#), que logró tasas de control de vértigo significativamente más altas en el grupo con ITG en comparación con ITD (93,8% frente a 60,7%). De acuerdo con este autor, [Gabra et al. \(2013\)](#), concluye que el tratamiento con ITG es más beneficioso que inyecciones de ITMP. [Augusto P. Casani et al. \(2014\)](#), de acuerdo con la metaanálisis de [Chia SH et al. \(2004\)](#) y de [Cohen-Kerem et al. \(2004\)](#) (1), demuestra que se consigue un mejor control del vértigo con múltiples dosis bajas de gentamicina. Logrando un control de vértigo total en un 71% de los pacientes donde la mayoría logra el nivel 1 en la EFV. Una novedad es el protocolo realizado por [Ardıç et al. \(2017\)](#), que comparó el ITG con el método de ventana selectiva. Este consiste en administrar dexametasona en la ventana redonda y gentamicina en la ventana oval, logrando un mayor control de vértigo con menor pérdida de audición. A menudo se plantea el riesgo de pérdida auditiva neurosensorial como la razón para realizar inyecciones de ITD sobre ITG. [Augusto P. Casani et al. \(2014\)](#), a los 2 años de seguimiento, obtuvo pérdidas significativas en la audición, siendo estas mayores a altas dosis de gentamicina. Pero [Li-Chun Hsieh et al. \(2009\)](#) demuestra, que solo se logra una pérdida significativa en la audición a largo plazo, además, [Watson GJ et al. \(2015\)](#), obtuvo que 87,5% no sufrieron cambios en su audición.

Para comparar diferentes tipos de tratamientos, las variaciones en la PTP pueden no representar los cambios experimentados por los pacientes, pudiendo haber una “minimización” de los grandes cambios entre aquellos con poco o ningún cambio. Existe la posibilidad de pérdida auditiva significativa con ITG y los pacientes deben ser aconsejados a respecto a este riesgo. Por esto, ha habido una tendencia hacia el uso de estrategias de dosis más bajas de gentamicina en los últimos años. A pesar de que dosis más bajas pueden requerir inyecciones

repetidas para obtener control de vértigo, estas han demostrado tener impacto relativamente limitado en la audición.

En lo que se refiere al tinnitus, verificamos que los estudios aislados de gentamicina y corticoides son concordantes y se verifica una disminución en todos ellos, siendo esta disminución mayor con la gentamicina. No podemos, sin embargo, desvalorizar este síntoma ya que se produjo un agravamiento en el 10% y el 16,3% en los estudios de Katzenell et al. (2010) y Hongmiao Ren et al. (2015), respectivamente.

Los efectos secundarios más frecuentes de las inyecciones intratimpánicas fueron dolor pos-inyección, perforaciones timpánicas y otitis. Cabe destacar que, se observaron más efectos secundarios con ITC que con ITG, lo que va de acuerdo con la Ponencia Oficial de LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial de 2009 (1), que indica que los efectos tóxicos de la gentamicina sólo inciden en la audición. Desconocemos, si esto se debe a la sustancia en sí o si los estudios de gentamicina no han explorado en profundidad este aspecto. De esta forma, deberían realizarse más estudios en este campo para analizar si la gentamicina es un método terapéutico más seguro que los corticoides a respecto de los efectos secundarios.

En lo que se refiere a las nuevas líneas de investigación, el método de la ventana selectiva fue un método muy prometedor, pero desgraciadamente poco estudiado. En este momento, se está desarrollando la prórroga del estudio de Lambert PR et al. (2012) -OTO-104- en fase 3 cuyos resultados aún no han sido publicados.

No nos podemos olvidar, debido a la naturaleza de los estudios, la presencia de sesgos por pérdida de sujetos en el período de seguimiento.



## 5. Conclusión

No existe un tratamiento único para la enfermedad de Ménière, pero si una gran variedad de tratamientos que pueden reducir la gravedad y la frecuencia de los episodios de vértigo. El tratamiento intratimpánico constituye un método seguro, eficaz, de bajo costo, con bajo riesgo de hipoacusia y debería considerarse el tratamiento de elección para el control del vértigo en enfermedad de Ménière resistente al tratamiento médico.

Tanto para los aminoglucósidos como para los corticoides, existen una gran cantidad de protocolos de administración que dificultan la comparación de resultados entre los distintos autores. La gentamicina, es el aminoglucósido utilizado actualmente con más garantías, mientras que entre los corticoides, se emplea por norma la dexametasona. Ambos consiguen un buen control de las crisis vertiginosas, siendo este control mayor con gentamicina con un riesgo mayor de hipoacusia. Este riesgo se minimiza en los protocolos a demanda.

Aunque la gran variabilidad de los datos, según los distintos protocolos, impide concluir de modo efectivo cuál supone un mejor control del vértigo, con menores tasas de hipoacusia debida a tratamiento, la revisión de todos los artículos expuestos, marca una tendencia a favor de los protocolos a demanda de gentamicina, porque suponen menores dosis acumulativas intratimpánica, mejor control significativo del vértigo y menor grado de hipoacusia debida al tratamiento.

En conclusión, no podemos olvidar que cada paciente responde de manera diferente a cada tratamiento realizado, y por lo tanto, la decisión terapéutica tendrá que considerarse de forma individual, según los síntomas y las particularidades de cada uno.

## 6. Bibliografía

1. Oficial P, Nacional LXC, Espa S. Enfermedad de Ménière : desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica Enfermedad de Ménière : desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica. 2009;
2. Pereira N, Espinoza C, Concha R, Walker K. Enfermedad de Ménière: caso clínico y revisión de la literatura. Rev Hosp Clín Univ Chile [Internet]. 2008;19(1):166–75. Available from: [https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/enfermedad\\_meniére.pdf](https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/enfermedad_meniére.pdf)
3. Arturo M, Flores G, Gonzales PR, Miaciro CV. Artículo original Gentamicina intratimpánica en dosis bajas para el control del vértigo en enfermedad de Ménière resistente al tratamiento médico. :90–4.
4. Sanz E, Fernández N. Gentamicina intratimpánica para la enfermedad de ménière: análisis de la técnica. 2004;270–6.
5. Pérez Fernández N, Pérez Garrigues H, Antolí Candela F, García Ibáñez E. To Evaluate Treatments . Bibliographic Revision and Updates. 2002;621–6.
6. Cortés Aguilera AJ, Enciso Higuera J, Reyes González CM. La audiometría de tonos puros por conducción aérea en la consulta de enfermería del trabajo. Med Segur Trab (Madr) [Internet]. 2012;58(227):136–47. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0465-546X2012000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2012000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
7. Estudio de Audición: audiometrías, Impedanciometría y PEA. Diagnóstico. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. [cited 2018 May 14]. Available from: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebas-diagnosticas/estudio-audicion>
8. 06.2<sup>a</sup>.04 AUDIOMETRIA TONAL LIMINAL. [Internet]. [cited 2018 May 14]. Available from: <https://www.otorrinoweb.com/3189.html>
9. Audiometría vocal | Cochlea [Internet]. [cited 2018 May 14]. Available from: <http://www.cochlea.eu/es/exploracion-funcional/metodos-subjetivos/audiometria-vocal>
10. Audiometría Verbal: Discriminación de la Palabra ~ Audiología didáctica para estudiantes [Internet]. [cited 2018 May 14]. Available from: <http://audiologiaacademica.blogspot.pt/2014/11/logoaudiometria-discriminacion-dela.html>
11. Test científico para la evaluación de acúfenos: Tinnitus Handicap Inventory (THI) - Rehabilitación Premium Madrid [Internet]. [cited 2018 May 14]. Available from: <https://rehabilitacionpremiummadrid.com/blog/diego-minambres/test-cientifico-para-la-evaluacion-de-acufenos-tinnitus-handicap-inventory-thi/>

12. Paragache G, Panda NK, Rangunathan M, Sridhara. Intratympanic dexamethasone application in Meniere's disease-Is it superior to conventional therapy? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2005;57(1):21–3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3451534&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Lambert PR, Nguyen S, Maxwell KS, Tucci DL, Lustig LR, Fletcher M, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study to Assess Safety and Clinical Activity of OTO-104 Given as a Single Intratympanic Injection in Patients With Unilateral Ménière's Disease. *Otol Neurotol* [Internet]. 2012;33(7):1257–65. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00129492-201209000-00025>
14. Garduño-Anaya MA, De Toledo HC, Hinojosa-González R, Pane-Pianese C, Ríos-Castañeda LC. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Ménière's disease: A two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2005;133(2):285–94.
15. Attrache NA Al, Krstulovic C, Guillen VP, Pérez CM, Garrigues HP. Response over time of vertigo spells to intratympanic dexamethasone treatment in meniere's disease patients. *J Int Adv Otol*. 2016;12(1):92–7.
16. Albu S, Chirtes F, Trombitas V, Nagy A, Marceanu L, Babighian G, et al. Intratympanic dexamethasone versus high dosage of betahistine in the treatment of intractable unilateral Meniere disease. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* [Internet]. 2015;36(2):205–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2014.10.032>
17. M HR, C CC, L FF, V MC. Experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Ménière with trans-tympanic therapy. *Medicina (B Aires)*. 2005;187–92.
18. Ren H, Yin T, Lu Y, Kong W, Ren J. Intratympanic dexamethasone injections for refractory Meniere's disease. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015 [cited 2018 May 15];8(4):6016–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26131198>
19. Sanz EM, Christiane ZL, Manuel GJ, Teresa MP, Laura RR, De Guzmán RB, et al. Control of vertigo after intratympanic corticoid therapy for unilateral Ménière's disease: A comparison of weekly versus daily fixed protocols. *Otol Neurotol*. 2013;34(8):1429–33.
20. Boleas-Aguirre MS, Lin FR, Della Santina CC, Minor LB, Carey JP. Longitudinal results with intratympanic dexamethasone in the treatment of Meniere's disease. *Otol Neurotol*. 2008;29(1):33–8.
21. Barrs DM. Intratympanic injections of dexamethasone for long-term control of vertigo. *Laryngoscope*. 2004;114(11):1910–4.
22. Mcrackan TR, Best J, Pearce EC, Bennett ML, Dietrich M, Wanna GB, et al. Intratympanic Dexamethasone as a Symptomatic `re`'s Disease Treatment for Me. 2014;(5):1638–40.
23. Kyrodimos E, Aidonis I, Skalimis A, Sismanis A. Use of Glasgow Benefit Inventory (GBI) in Meniere's disease managed with intratympanic dexamethasone perfusion: Quality of life assessment. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2011;38(2):172–7. Available

- from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2010.07.009>
24. Casani AP, Cerchiai N, Navari E, Dallan I, Piaggi P, Sellari-Franceschini S. Intratympanic Gentamicin for Ménière's Disease. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2014;150(5):847–52. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599813520398>
  25. De Beer L, Stokroos R, Kingma H. Intratympanic gentamicin therapy for intractable Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*. 2007;127(6):605–12.
  26. Bodmer D, Morong S, Stewart C, Alexander A, Chen JM, Nedzelski JM. Long-term vertigo control in patients after intratympanic gentamicin instillation for Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2007;28(8):1140–4.
  27. Chung WH, Chung KW, Kim JH, Cho YS, Hong SH. Effects of a single intratympanic gentamicin injection on Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2007;127(SUPPL. 558):61–6.
  28. Quagliari S, Gatti O, Rebecchi E, Manfrin M, Tinelli C, Mira E, et al. Intratympanic gentamicin treatment “as needed” for Meniere's disease. Long-term analysis using the Kaplan-Meier method. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(6):1443–9.
  29. Sam G, Chung DW, van der Hoeven R, Verweij S, Becker M. The effect of intratympanic gentamicin for treatment of Ménière's disease on lower frequency hearing. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(4):780–3.
  30. Watson GJ, Nelson C, Irving RM. Is low-dose intratympanic gentamicin an effective treatment for Ménière's disease: The Birmingham experience. *J Laryngol Otol*. 2015;129(10):970–3.
  31. Katzenell U, Gordon M, Page M. Intratympanic gentamicin injections for the treatment of Ménière's disease. *Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2010;143(5 SUPPL. 3):S24–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2010.05.028>
  32. Hsieh LC, Lin HC, Tsai HT, Ko YC, Shu MT, Lin LH. High-dose intratympanic gentamicin instillations for treatment of Meniere's disease: Long-term results. *Acta Otolaryngol*. 2009;129(12):1420–4.
  33. Wasson J, Upile N, Pfleiderer A. Intratympanic gentamicin treatment for unilateral Ménière's disease: Long-term follow up of a proven regime. *J Laryngol Otol*. 2013;127(1):20–4.
  34. Bertino G, Durso D, Manfrin M, Casati L, Mira E. Intratympanic gentamicin in monolateral Meniere's disease: Our experience. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2006;263(3):271–5.
  35. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011;(3):CD008234. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412917>
  36. Daneshi A, Jahandideh H, Pousti SB, Mohammadi S. One-shot, low-dosage intratympanic gentamicin for Ménière's disease: Clinical, posturographic and vestibular test findings. *Iran J Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2018 May 15];13(1):33–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24800045>
  37. Arturo M, Flores G, Gonzales PR, Miaciro CV. Gentamicina intratimpánica en dosis

- bajas para el control del vértigo en enfermedad de Ménière resistente al tratamiento médico. 2012 [cited 2018 May 15]; Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2012/aom122f.pdf>
38. Delgado LP, Rodrigo JF, Peña PA. Intratympanic gentamicin in Ménière's disease: our experience. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2011;125(04):363–9. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0022215111000053](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0022215111000053)
  39. Liu B, Leng Y ming, Shi H, Zhou R hong, Liu J jing, Zhang W juan, et al. Modified titration intratympanic gentamicin injection for unilateral intractable Ménière's disease. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci*. 2015;35(5):747–51.
  40. Gabra N, Saliba I. The effect of intratympanic methylprednisolone and gentamicin injection on ménière's disease. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2013;148(4):642–7.
  41. Ardic FN, Tumkaya F, Aykal K, Cabuk B. Selective Window Application of Gentamicin Dexamethasone in Meniere's Disease. *J Int Adv Otol* [Internet]. 2017;13(2):243–6. Available from: <http://www.advancedotology.org/eng/makale/1075/95/Full-Text>
  42. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, Hariri M, Rea P, Seemungal BM, et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10061):2753–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31461-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31461-1)
  43. Casani A Pietro, Piaggi P, Cerchiali N, Seccia V, Franceschini SS, Dallan I. Intratympanic treatment of intractable unilateral ménière disease: Gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2012;146(3):430–7.