

Evaluación del uso de gentamicina intratimpánica en el tratamiento del vértigo, hipoacusia y acúfeno en pacientes con síndrome de Ménière

Evaluate the use of intratympanic gentamine for dizziness, hearing loss and tinnitus in patients with Ménière syndrome

Dra. María Soledad Juárez¹, Dra. Romina Weinschelbaum², Dr. Hernández Zanotti³, Prof. Dr. Vicente Diamante⁴

Background

Ménière syndrome characteristic triad is dizziness, hearing loss and tinnitus. For years one has tried to find a treatment capable of improving the symptoms without auditory significant loss.

Objective

Evaluate the efficacy of intratympanic gentamine in the treatment of dizziness and tinnitus in patients with Ménière syndrome.

Design

Retrospective study. Hearing was evaluated pre and post treatment, also the improvement in the

vestibular symptoms and the modifications of the tinnitus in all patients. Instituto Superior de Otorrinolaringología. Pasteur 740, Buenos Aires, Argentina. 2006.

Population

29 patients who presented Ménière's syndrome and treated with ITG. Only 25 patients were included in this study. From September, 1998 to June, 2006.

Results

Administered Doses: 1 dose of TIG to 16 patients (68%), 7 patients (28%) received 2 doses, 1 patient (4 %) received 3 doses and 1 patient received (4 %) 4 doses. Of the whole of 25 studied patients, 18 (72%) presented fluctuating tinnitus. After the administration of TIG, 8 patients (32%) presented a decrease in the intensity of the tinnitus, 6 patients (24%) did not present it any more and 4 (16%) continued with the same intensity. Of all the analyzed patients, 20 presented complete absence of the episodes of dizziness and 5 presented slight transitory instability. A significant decrease was not observed in the hearing (TA: loss of 0.8 db, LO: displacement of the curve to the right was observed in 1.21 db; the vestibular symptoms improved in 100% of the patients, and of these only 20% referred a slight transitory instability).

Conclusions

TIG's use is a sure and effective method to reduce the vestibular symptoms without affecting the auditory capacity of the patients.

Key words: Ménière Syndrome, Tinnitus, Gentamine.

¹ Dra. Juárez María Soledad: Residente de ORL del Instituto Superior de Otorrinolaringología. Integrante del servicio de Investigación del Centro de Implantes Cocleares Prof. Vicente Diamante

² Dra. Weinschelbaum Romina: Médica Otorrinolaringología Integrante del servicio de investigación del Centro de Implantes Cocleares Prof. Vicente Diamante. Integrante del Servicio de Otoneurología del Instituto Superior de Otorrinolaringología. Colaboradora docente de la Cátedra de Otorrinolaringología del la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador.

³ Dr. Hernández Zanotti Residente de ORL del Instituto de Otorrinolaringología

⁴ Prof. Dr. Vicente Diamante: Profesor titular de la Cátedra de Otorrinolaringología del la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador. Profesor titular de la Cátedra de Otorrinolaringología del la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Director del Centro de Implantes Cocleares Profesor Diamante. Miembro de la Sociedad Norteamericana de Otolología (EE.UU.)

Antecedentes

La triada de la enfermedad de Ménière se caracteriza por acúfeno, hipoacusia y vértigo. Durante años se ha intentado encontrar un tratamiento capaz de mejorar la sintomatología sin pérdida auditiva significativa.

Objetivo

Evaluar la eficacia del uso de gentamicina intratimpánica (GIT) en pacientes con síndrome de Ménière para el tratamiento del vértigo y el acúfeno.

Diseño

Estudio retrospectivo. Se evaluó la audición pre y post-tratamiento y la mejoría en los síntomas vestibulares y las modificaciones en el acúfeno en todos los pacientes. Institución Superior de Otorrinolaringología. Pasteur 740, Buenos Aires, Argentina. 2006.

Población

29 pacientes que presentaron un síndrome de Ménière y que fueron tratados con GIT. Se analizaron 25 pacientes por falta de datos. Desde septiembre de 1998 a junio de 2006.

Resultados

Dosis administradas: 1 dosis de GIT¹ a 16 pacientes (68%), 7 pacientes (28%) recibieron 2 dosis, 1 paciente (4%) recibió 3 dosis y 1 paciente recibió (4%) 4 dosis.

Del total de 25 pacientes estudiados, 18 (72%) presentaban acúfeno fluctuante. Luego de la administración de GIT, 8 pacientes (32%) presentaron una disminución en la intensidad del acúfeno, 6 pacientes (24%) no lo presentaron más y 4 (16%) continuaron con la misma intensidad de acúfeno.

De todos los pacientes analizados, 20 presentaron remisión completa de los episodios de vértigo y 5 presentaron leve inestabilidad transitoria.

No se observó una disminución significativa en la audición (AT: pérdida de 0.8 db, LA: se observó desplazamiento de la curva audiométrica a la derecha en 1.21 db; los síntomas vestibulares mejoraron en el 100% de los pacientes y de éstos sólo el 20% refirió una leve inestabilidad transitoria).

Conclusiones

El uso de GIT es un método seguro y efectivo para reducir los síntomas vestibulares sin afectar la capacidad auditiva de los pacientes.

Palabras clave: Síndrome de Ménière, Acúfeno, Gentamicina.

Introducción

Un siglo atrás Adam Politzer sugirió el uso de quinina intratimpánica como tratamiento para la enfermedad de Ménière por su toxicidad laberíntica. En los últimos 50 años se ha estudiado el potencial ototóxico de los aminoglucósidos para el tratamiento de esta enfermedad. Fowler (1948) fue el primero en identificar a la estreptomina y la gentamicina como vestibulotóxicos, al ser administrados en forma sistémica para el tratamiento de infecciones (13). En un primer momento se utilizó la gentamicina por vía sistémica para el tratamiento de la enfermedad de Ménière refractaria, pero generaba ototoxicidad vestibular bilateral, asociado a ataxia. Schuknecht (1956) desarrolló una técnica para aplicar GIT¹ en el oído afectado, y reportó 8 pacientes con control completo del vértigo, pero 5 de éstos manifestaron pérdida auditiva (45). Park y Cohen reportaron que la kanamicina y amikacina son principalmente tóxicos cocleares y la estreptomina y la gentamicina son predominantemente tóxicos para el sistema vestibular (35).

Lange describió el uso de GIT¹ para el tratamiento de la enfermedad de Ménière, utilizó gentamicina, teniendo en cuenta que las células sensoriales vestibulares y las células oscuras son más sensibles a esta droga que las células cocleares (23), así como también la superioridad de la técnica de inyección transtimpánica en relación a otros métodos (23); y recomienda un intervalo entre dosis de 7 días para evitar daño coclear.(23)

Gentamicina: 2 posibles mecanismos de acción

Hormona saccina originada en las células del saco endolinfático, la cual regula la función de la estría vascular. Altos niveles de esta hormona inhiben la función de la estría vascular, determinando un aumento en la concentración de sodio en la endolinfa – hydrops. La gentamicina inhibiría la síntesis de proteínas en el oído interno y por lo tanto los niveles de esta hormona.

Lesión de las células vestibulares oscuras con reducción directa en la producción de endolinfa.

El mecanismo exacto por el cual la gentamicina es vestibulotóxica es especulativa hasta el momento.

Se calcula que alrededor del 18% de la población padece algún tipo de acúfenos. Aproximadamente 40 millones de norteamericanos sufren de acúfenos y en un 20% de ellos el síntoma es tan importante como para alterar su vida social.

El paciente puede definir los acúfenos que sufre de diversas formas: silbido, zumbido, chirrido, etc.

En general suelen ser un signo que alerta al paciente, de forma que cuando varían la intensidad le advierten de la inminencia de una crisis.

La pérdida auditiva continúa siendo una preocupación importante como complicación de dicha terapia.

Este estudio tuvo como objetivo determinar si la administración de GIT¹ a dosis constante para mejorar el síndrome vertiginoso, produce modificaciones significativas en relación al acúfeno y la audición en los pacientes que la reciben.

Materiales y método

Criterios de inclusión

Sólo se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome de Ménière o Dropp attacks que cumplieran con los criterios de la AAO-HNS (Academia Norteamericana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello) (10), que no respondieron al tratamiento médico tradicional (el cual incluía diuréticos, dieta hiposódica, betahistina y benzodiazepinas), y que fueron tratados con GIT¹.

Se revisaron las fichas de consultorio de los pacientes atendidos en el Instituto Superior de Otorrinolaringología desde septiembre de 1998 a junio de 2006. Se seleccionaron 31 pacientes de un total de 41 que cumplieran con los criterios de inclusión, 10 pacientes no fueron incluidos por falta de datos. De los pacientes seleccionados, 29 fueron diagnosticados con síndrome de Ménière y 2 con Dropp attack. Se les administró GIT¹: 19 pacientes (61,29%) recibieron 1 dosis, 10 (32,25%) recibieron 2 dosis, 1 (3,25%) recibió 3 dosis y 1 (3,25%) recibió 4 dosis.

Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados con EM, todos presentaron vértigo, pérdida auditiva documentada en por lo menos una ocasión, asociada o no a sensación de oído pleno o acúfenos. A cada paciente se le realizó audiometría tonal, logaudiometría, Echo-g⁴, RMN y videonistagmografía, BERA⁵ (PATC).⁶

Se consideraron significativos los cambios mayores o iguales a 10 db en la audiometría tonal o una modificación del 15% en la logaudiometría(10).

Controles: se realizaron audiometrías tonales, teniendo en cuenta para nuestro trabajo las frecuencias de 250, 500, 1.000 y 2.000 Hz; y la logaudiometría previa al tratamiento y posterior a cada aplicación (mínimo de 1 mes), utilizándose para el análisis de datos, los resultados previos al tratamiento y el último control realizado.

Se calculó el número de dosis administradas, las variaciones: en la AT (en las frecuencias de 250, 500, 1.000, 2.000 Hz), en el umbral de discriminación en la logaudiometría, las modificaciones de síntomas vertiginosos y el promedio de edad.

Técnica de inyección

Se colocó al paciente en posición supina, con cabeza rotada a 45° hacia el lado sano, bajo visión otomicroscópica se realizó toilette del CAE y control del estado de membrana timpánica.

Se colocó esponja de algodón sobre la membrana timpánica en cuadrantes anterosuperior y posterosuperior, embebidos en fenol como anestésico tópico.

Se efectuaron 2 miringotomías en cuadrantes anterosuperior y posterosuperior con láser de CO₂ de 0,8 mm cada una.

Se instilaron 0,4 ml (16 mg) de gentamicina 40 mg/ml + 0,1 ml de buffer. La dosis de gentamicina se redujo a 0,3 ml (12 mg) en casos de oído único o pacientes añosos.

Luego de la colocación de gentamicina se esperó 30 minutos en esa posición sin realizar maniobras de deglución.

Se realizaron controles mediante lentes de Frenzel para determinar la presencia de irritación laberíntica (nistagmus).

Durante cada tratamiento se aplicó un máximo de tres inyecciones intratimpánicas (una aplicación semanal), tratando de realizar una dosis única (single shoot).

Se suspendió el tratamiento con la aparición de evidencia de acción de la gentamicina: nistagmus

⁴ Echo-g: Electrocoqueleografía.

⁵BERA: Brainstem Evoked Response Audiometry.

⁶ PEATC: Potencial evocado auditivo de tronco cerebral.

hacia el lado sano, inestabilidad, hipoacusia o «vértigo curativo» (23).

Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 52,90 (rango: entre 28 y 74 años), de los cuales 15 fueron mujeres y 10 fueron varones. El oído afectado fue reportado en todos los casos: 16 presentaban afectación de oído derecho y 9 del izquierdo.

Con respecto a las modificaciones auditivas, sólo se evaluaron 22 pacientes de un total de 25, pues 3 de éstos presentaban coforesis previa a la instilación de gentamicina. Los controles auditivos posteriores al tratamiento se realizaron con un promedio de 1,5 meses posteriores a la aplicación, y el seguimiento a largo plazo se realizó en promedio durante 19,5 meses.

El umbral de audición pretratamiento para los pacientes con audición funcional fue de 51,3 db y postratamiento 52,2 db.

El rango auditivo previo al uso de GIT fue de 5 a 78,8 db en promedio y posterior fue de 8,75 db a 86,3 db en promedio. En relación a la logaudiometría, pre GIT, 26,6 db a 78,3 y post GIT de 21,66 a 91,6 db, máxima discriminación de 30 a 100% y post GIT de 25 a 100%.

Se administró 1 dosis de GIT¹ a 16 pacientes (65,38%), 7 pacientes (26,92%) recibieron 2 dosis, 1 paciente (3,84%) recibió 3 dosis y 1 paciente recibió (3,84%) 4 dosis.

No se observó una disminución de la audición posterior al tratamiento (AT²: pérdida de 0,8 db, LA³: desplazamiento de la curva logaudiométrica a la derecha 1,21 db, con un descenso del umbral de discriminación de 1,57 db en promedio).

En relación a los síntomas vertiginosos, los 25 pacientes (100%) refirieron una mejoría; de éstos, 5 pacientes (20%) manifestaron una leve inestabilidad residual transitoria.

El 76% (19 pacientes) de los pacientes refirió ausencia de vértigo con un máximo de 2 dosis.

Del total de 25 pacientes estudiados, 18 (72%) presentaban acúfeno fluctuante. Luego de la administración de GIT, 8 pacientes (32%) presentaron una disminución en la intensidad del acúfeno, 6 pacientes (24%) no lo presentaron más y 4 (16%) continuaron con la misma intensidad de acúfeno.

Paciente	Edad	Sexo	OA	N° D
1	29	F	I	1
2	74	F	I	1
3	58	F	I	1
4	58	F	D	1
5	41	M	D	1
6	54	F	D	1
7	63	M	D	2
8	63	F	I	2
9	28	F	D	1
10	68	F	D	1
11	44	M	I	3
12	42	M	D	1
13	46	F	D	2
14	41	M	I	2
15	51	M	D	1
16	49	F	I	1
17	67	F	D	1
18	63	F	D	4
19	56	F	D	1
20	57	M	D	2
21	53	F	I	1
22	60	M	I	2
23	43	F	D	1
24	73	M	D	1
25	49	M	D	2

Tabla 1: Datos de los pacientes seleccionados: OA: oído afectado, N° D: número de dosis.

De todos los pacientes analizados 20 presentaron remisión completa de los episodios de vértigo y 5 (20%) presentaron leve inestabilidad transitoria.

Discusión

El uso de GIT¹ es una técnica simple, accesible, segura, con mínima morbilidad asegurando óptima y efectiva aplicación de la dosis tratamiento.

Las concentraciones de gentamicina en solución usada para la administración intratimpánica varía de 10 mg/ml (49) a 80 mg/ml (36). Aún no se ha podido determinar la concentración que maximiza la seguridad y la eficacia del uso de gentamicina. La mayoría de los autores utilizan empíricamente como solución buffer el bicarbonato de sodio para realizar la dilución de gentamicina 40 mg/ml, cuyo efecto en la difusión de gentamicina a través de la membrana redonda es hasta el momento desconocida (6). Muchos autores determinaron que un intervalo de 1 semana entre cada dosis es seguro y eficaz. (2, 31, 49, 52). Youssef y Poe (50) demostraron una reducción en la efectividad de la gentamicina luego de la tercera aplicación y un mayor número de aplicaciones se asocia a un mayor riesgo de toxicidad coclear (12).

Mediante la técnica de titulación, Atlas demostró una mejoría en los síntomas vestibulares en un 84%,

	N°	AT:				LA:					N°	AT:				LA:			
		250	500	1000	2000	UDS	UDP	UMD	%MD			250	500	1000	2000	UDS	UDP	UMD	%MD
PreGIT	1	45	40	40	35	40	50	60	100	PreGIT	14	60	60	60	65	55	75	85	100
PostGIT		55	55	55	60	65	75	75	85	PostGIT		50	50	55	50	65	75	90	100
PreGIT	2	40	50	70	70	50	65	70	40	PreGIT	15	40	45	40	55	65	75	85	100
PostGIT		45	55	70	70	65	75	75	60	PostGIT		40	40	35	60	70	75	85	100
PreGIT	3	70	70	60	50	65	75	90	55	PreGIT	16	45	45	45	55	50	65	75	60
PostGIT		75	70	65	65	75	85	100	25	PostGIT		50	50	55	60	40	60	70	60
PreGIT	4	65	65	65	65	65	75	85	75	PreGIT	17	50	60	65	70	65	70	70	30
PostGIT		55	55	65	60	65	80	100	65	PostGIT		60	65	70	85	60	65	80	30
PreGIT	5	65	65	65	65	65	75	90	70	PreGIT	18	50	50	30	50	40	50	70	100
PostGIT		55	60	65	60	60	70	90	75	PostGIT		60	40	55	55	55	70	85	100
PreGIT	6	70	70	60	50	65	75	90	65	PreGIT	19	5	5	5	5	10	15	55	30
PostGIT		70	65	30	40	50	60	90	100	PostGIT		10	5	5	15	5	15	45	40
PreGIT	7	70	65	55	55	60	70	90	75	PreGIT	20	60	60	60	40	55	65	80	100
PostGIT		65	70	60	60	65	75	85	70	PostGIT		50	55	35	35	45	65	75	90
PreGIT	8	50	60	55	55	35	65	85	85	PreGIT	21	70	80	75	90	65	75	95	100
PostGIT		65	65	55	55	30	35	50	70	PostGIT		85	85	85	90	85	90	100	100
PreGIT	9	20	30	40	55	30	40	55	100	PreGIT	22	40	25	30	50	35	45	75	80
PostGIT		10	15	35	45	15	25	50	100	PostGIT		40	40	40	50	45	60	80	85
PreGIT	10	40	45	50	60	40	55	65	80	PreGIT	23			sin	discr				
PostGIT		20	40	55	60	30	45	75	80	PostGIT				sin	discr				
PreGIT	11	60	65	65	70	65	75	85	80	PreGIT	24			sin	discr				
PostGIT		60	65	65	65	55	60	95	85	PostGIT				sin	discr				
PreGIT	12	50	45	30	40	45	50	75	100	PreGIT	25			sin	discr				
PostGIT		50	40	15	30	30	40	65	100	PostGIT				sin	discr				
PreGIT	13	35	30	35	35	30	40	65	100										
PostGIT		50	55	45	45	45	55	80	100										

Tabla 2: N°: número de paciente; AT : 250, 500, 1.000, 2.000; PreGIT: valores audiométricos previos a la aplicación de gentamicina intratimpánica; PostGIT: valores audiométricos posteriores a la aplicación de gentamicina intratimpánica; LA: logaudiometría, UDS: umbral de detección del sonido, UDP: umbral de detección de la palabra, UMD, umbral de máxima discriminación, %MD: porcentaje de máxima discriminación.

con una pérdida auditiva del 8%. Nedzelski (32) utilizó la técnica de Shotgun (administración diaria de GIT¹) y reportó una mejoría en los síntomas vestibulares con una pérdida auditiva en el 27% de los casos. En más de 30 estudios sobre GIT¹ refieren haber logrado un control del vértigo de aproximadamente un 65% (40) con una pérdida auditiva que varía del 0 al 38%.

Atlas y col. (2) estudiaron a 68 pacientes en relación al acúfeno, de los cuales 38 (53%) presentaron mejoría, 26 (38%) no presentaron modificaciones y 4 (6%) refirieron empeoramiento. En nuestros pacientes no hemos observado exacerbación del acúfeno.

En nuestra experiencia utilizamos vía transtimpánica para la administración de gentamicina, pues ha demostrado tener el menor riesgo de pérdida auditiva (31). La dosis de GIT¹ utilizada fue de 40 mg/ml y al igual que otros autores, se lo administró asociado a bicarbonato de sodio como buffer, con un intervalo interdosis de 1 semana. Obtuvimos resultados similares con respecto a los síntomas vestibulares, pero no se asociaron a una pérdida auditiva significativa.

La gentamicina pasa del OM al oído interno a través de la membrana redonda y el ligamento estapediovestibular (33). A pesar de que se han identificado diferentes targets para la gentamicina (sitios de acción), por ejemplo: ornitina descarboxilasa, fosfoinositoides y los receptores de N-metil aspartato en el oído medio; el mecanismo exacto por el cual la gentamicina es vestibulotóxica es especulativa hasta el momento (42). Beck y Schmidt reportaron que la gentamicina afecta selectivamente las células oscuras, las cuales se encuentran en la periferia de la cresta, la cruz común y la estría vascular, y regulan la composición iónica del líquido edolinfático. Se podría decir que la actividad de dichas células podría ser reducida mediante el uso de gentamicina, produciendo una disminución en la hidropesía endolinfática, mejorando así los síntomas (5).

Hemos encontrados muy buenos resultados con la administración de GIT¹ para el tratamiento del síndrome vertiginoso intratable. Se observó una mejoría significativa en la sintomatología de todos nuestros pacientes, tanto en relación al vértigo como el acúfeno, y unos pocos refirieron una leve inestabilidad transitoria, sin pérdida auditiva significativa.

Nuestro estudio posee ciertas limitaciones frecuentemente asociadas con los estudios retrospectivos: teniendo en cuenta que sólo se analizaron 29 pacientes y que el tiempo de seguimiento de cada paciente fue variable.

Varios factores podrían ser responsables de la incapacidad de definir una relación dosis respuesta:

a) El tiempo de exposición, b) la concentración de gentamicina, c) las diferencias anatómicas en la ventana redonda y c) la sensibilidad individual a los aminoglucósidos (51). Por lo tanto consideramos que en un futuro será necesario realizar evaluaciones más detalladas, incluyendo un estudio prospectivo de los pacientes que reciben GIT.

Conclusiones

El uso de GIT¹ en el tratamiento del síndrome vertiginoso discapacitante redujo eficazmente los síntomas vestibulares y el acúfeno, sin deteriorar la audición de los pacientes tratados. Hasta el momento es la técnica de elección para el tratamiento de pacientes refractarios al tratamiento médico tradicional.

Bibliografía

- 1- Ashraf Saad Abou-Halawa and Dennis S. Poe. Efficacy of Increased Gentamicin Concentration for Intratympanic Injection Therapy in Ménière's Disease. *Otology and Neurology* 2002;23:494-503.
- 2- Atlas JT, Parnes LS. Intratympanic gentamicin titration therapy for intractable Ménière's disease. *Am J Otol* 1999;20:357-63.
- 3- Atlas J, Parnes LS. Intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease: 5-year follow-up. *J Otolaryngol.* Oct 2003;32(5):288-93.
- 4- Bauer PW, MacDonald CB, Cox LC. Intratympanic gentamicin therapy for vertigo in nonserviceable ears. *Am J Otolaryngol.* Mar-Abr 2001;22(2):111-5.
- 5- Beck C, Schmidt CL. 10 years of experience with intratympanally applied streptomycin (gentamycin) in the therapy of Morbus Ménière. *Arch Otorhinolaryngol* 1978;221:149-52.
- 6- Blakley BW. Update on intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope* 2000;110:236-40.
- 7- Botrill I, Wills AD, Mitchell AL. Intratympanic gentamicin for unilateral Ménière's disease: results of therapy. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences.* Apr 2003;28(2):133-141.
- 8- Carey J. Intratympanic gentamicin for the treatment of Ménière's disease and other forms of peripheral vertigo. *Otolaryngol Clin North Am.* Oct 2004; 37(5):1075-90.
- 9- Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, Kozar E, Koren G, Rutka JA. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease: a meta-analysis. *Laryngoscope.* Dec 2004;114(12):2085-91.
- 10- (22)-Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. Adopted by the Board of Directors of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, March 12, 1994.
- 11- Diamond C, O'Connell DA, Hornig JD, Liu R. Systematic review of intratympanic gentamicin in Ménière's disease. *J Otolaryngol.* Dec 2003;32(6):351-61.
- 12- Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Bu X, et al. Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* 1993;14:399-403.
- 13- Flanagan S, Mukherjee P, Tonkin J. Outcomes in the use of intra-tympanic gentamicin in the treatment of Ménière's disease. *J Laryngol Otol.* Feb 2006;120(2):98-102.
- 14- Fowler EP. Streptomycin treatment of vertigo. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1948;52:239-301.
- 15- Harner SG, Driscoll CL, Facer GW, Beatty CW, McDonald TJ. Long-term follow-up of transtympanic gentamicin for Ménière's syndrome. *Otol Neurotol.* Mar 2001;22(2):210-4.
- 16- Hoffer M E, Allen K, Kopke R D, Weisskopf P, Gottshall K, Wester D. Transtympanic Versus Sustained-Release Administration of Gentamicin: Kinetics, Morphology, and Function. *The American Laryngological, Rhinological & Otolological Society, Inc.* Ago 2001; 111(8):1343-1357
- 17- Hoffer ME, Kopke RD, Weisskopf P, Gottshall K, Allen K, Wester D. Microdose gentamicin administration via the round window microcatheter: results in patients with Ménière's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;942:46-51.
- 18- Hoffmann K, Silverstein H. Inner ear perfusion: indications and applications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* Oct 2003;11(5):334-9.
- 19- Jackson LE, Silverstein H. Chemical perfusion of the inner ear. *Otolaryngol Clin North Am.* Jun 2002;35(3):639-53.
- 20- Joshua P I, Herbert S, Lance E J Respuesta vestibular y pérdida auditiva con perfusión de gentamicina. *Otology & Neurotology.* Jul 2003; 24(2):294-298.
- 21- Kaplan D, Nedzelski J, Al-Abidi A, Chen J, Shipp D. Hearing loss following intratympanic instillation of gentamicin for the treatment of unilateral Ménière's disease. *J Otolaryngol.* Apr 2002;31(2):106-11.
- 22- Kentala E, Havia M, Pyykko I Short-lasting drop attacks in Ménière's disease. *Otolaryngology-Head and neck surgery.* May 2001;124(5):526-530.
- 23- Lange G, Maurer Jan. Resultados a largo plazo luego de terapia intermitente con gentamicina intratimpanica en la enfermedad de Ménière.. *Laryngoscope Ene* 2004;114(1),102-105.

- 24- Light J, Silverstein H. Transtympanic perfusion: indications and limitations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* Oct 2004;12(5):378-83.
- 25- Light J, Silverstein H, Jackson LE. Gentamicin perfusion vestibular response and hearing loss. *Otol Neurotol.* Mar 2003;24(2):294-8.
- 26- Lin F, Migliaccio A, Haslwanter T, Minor L, Carey J. Angular vestibulo-ocular reflex gains correlate with vertigo control after intratympanic gentamicin treatment for Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* Oct 2005;114(10):777-85.
- 27- Longridge N, Mallinson A, Denton A. Visual vestibular mismatch in patients treated with intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *J Otolaryngol.* Feb 2002;31(1):5-8.
- 28- Longridge N, Mallinson A. Low-dose intratympanic gentamicin treatment for dizziness in Ménière's disease. *J Otolaryngol.* Feb 2000;29(1):35-9.
- 29- Marin G C, Fraile R J, Naya G M J, Samperiz LC, Hernández ME, Ortiz G A. Intra-tympanic gentamicin in the treatment of Ménière's disease: preliminary results. *Acta Otorrinolaringol Esp.* May 2002;53(5):326-32.
- 30- Martin E, Pérez N. Hearing Loss after Intratympanic Gentamicin Therapy for Unilateral Ménière's Disease. *Otology & Neurology, Inc.* Sep 2003;24(5): 800-806.
- 31- Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Ménière's disease: vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol* 1999;20:209-19.
- 32- Nedzelski JM, Chiog CM. Intratympanic getamicin instillation as treatment of unilateral Ménière's disease: update of an ongoing study. *Am journal Otology* 1993;14:278-282.
- 33- Odkvist LM, Bergenius J, Moller C. When and how to use gentamicin in the treatment of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;526:54-7.
- 34- Okuda T, Sugahara K, Shimogori H, Yamashita H. Inner Ear Changes With Intracochlear Gentamicin Administration in Guinea Pigs. *The American Laryngological, Rhinological & Otological Society, Inc.* Abr 2004 ;114(4): 694-697.
- 35- Park JC, Cohen GM. Vestibular ototoxicity in the chick: effects of streptomycin on equilibrium and on ampulla dark cells. *Am J Otolaryngol* 1982;3:117-127.
- 36- Quaranta A, Aloisi A, De Benedittis G, et al. Intratympanic therapy for Ménière's disease: High-concentration gentamicin with roundwindow protection. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:410-24
- 37- Pender D. Gentamicin Tympanoclysis: Effects on the Labyrinthine Sensory Cells. *The American Laryngological, Rhinological & Otological Society, Inc.* Feb 2003; 113(2): 343-348.
- 38- Pérez N, Martin E. Results of Vestibular Autorotation Testing at the End of Intratympanic Gentamicin Treatment for Ménière's Disease. *Acta Oto-Laryngologica.* 2003;123(4):506-514.
- 39- Pérez N, Martin E, García-Tapia R. Intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease. *Laryngoscope.* Mar 2003;113(3):456-64.
- 40- Rauch SD, Oas JG. Intratympanic gentamicin for treatment of intractable Ménière's disease: A preliminary report. *Laryngoscope* 1997;107:49-55.
- 41- Sala T. Ménière's disease and gentamicin: preliminary results using the minimum effective dose and integrated therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* Apr 2003;23(2):78-87.
- 42- Schacht J. Biochemistry and pharmacology of aminoglycosideinduced hearing loss. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1999;49:251-6.
- 43- Schwaber M. Transtympanic gentamicin perfusion for the treatment of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* Apr 2002;35(2):287-95.
- 44- Sheppard W, Hayes H , Pack A, Yamamoto S, Slepecky N. Direct round winow application of gentamicin with varying delivery vehicles: A comparison of ototoxicity. *Otolaryngology-Head and neck surgery, Dic* 2004;131(6):890-896.
- 45- Singleton E, Schuknecht HF. Streptomycin sulfate in the management of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1968;1:531-537.
- 46- Stanley H, Gamst A, Anderson JP, Harrys J. Intratympanic gentamicin Therapy for Ménière's Disease; A meta-analysis otology and neurotology 2004;25:544-552.
- 47- Suryanarayanan R, Cook J. Long-term results of gentamicin inner ear perfusion in Ménière's disease. *J Laryngol Otol.* Jul 2004;118(7):489-95.
- 48- Toth AA, Parnes LS. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: Preliminary comparison of two regimens. *J Otolaryngol* 1995;24:340-4.
- 49- Yamazaki T, Hayashi M, Hayashi N, et al. Intratympanic gentamycin therapy for Ménière's disease placed by tubal catheter with systemic isosorbide. *Arch Otorhinolaryngol* 1988;245:170-4.
- 50- Youssef TF, Poe DS. Intratympanic gentamicin injection for the treatment of Ménière's disease. *Am J Otol* 1998;19:435-42.
- 51- Walsted A. Unpredictable hearing loss after intratympanic gentamicin treatment of vertigo: a new theory. *Acta Otolaryngol* 2001; 121:42-4.
- 52- Watanabe S, Kato I, Takahashi K, et al. Indications and results of gentamycin injection into the middle ear of patients with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995; 519:282-5.
- 53- Wu IC, Minor LB. Long-term hearing outcome in patients receiving intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope.* May 2003;113(5):815-20.