

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

GENTAMICINA INTRATIMPÁNICA PARA LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE: ANÁLISIS DE LA TÉCNICA

E. MARTÍN SANZ¹, N. PÉREZ FERNÁNDEZ²

¹SERVICIO OTORRINOLARINGOLOGÍA. HOSPITAL CASA DE SALUD. VALENCIA.

²SERVICIO OTORRINOLARINGOLOGÍA. CLÍNICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA. PAMPLONA.

RESUMEN

O *bjetivo:* Estudiar las características y los resultados de un protocolo de tratamiento con gentamicina intratimpánica para la Enfermedad de Ménière. *Material y métodos:* Se estudiaron 71 con enfermedad de Ménière unilateral seguidos por un período superior a 2 años después de finalizado el tratamiento. Se utilizaron los criterios de la AAO-HNS para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. La gentamicina se aplicó hasta la aparición de síntomas o signos de hipofunción vestibular unilateral. *Resul-*

tados: Se obtuvo un control del vértigo en el 83% de los enfermos si bien en un 24% fue necesario repetir el tratamiento por recurrencia de los síntomas. El 66% de los pacientes presentaron un cuadro clínico, vestibulo-espinal y oculomotor típico de la desaferentización periférica unilateral aguda. *Conclusiones:* El protocolo de tratamiento con gentamicina intratimpánica resulta eficaz en el control de los síntomas siendo comparable a otras series de tratamiento a dosis única o semanales también.

PALABRAS CLAVE: Vértigo. Tratamiento subablativo. Nistagmo espontáneo. Nistagmo de agitación cefálica. Maniobra óculo-cefálica.

ABSTRACT

INTRATYMPANIC GENTAMICIN IN PATIENTS WITH MÉNIÈRE'S DISEASE: ANALYSIS OF OUR PROTOCOL

O *bjective:* The aim of this paper is to analyze the peculiarities of a protocol for treatment with intratympanic gentamicin in patients with Ménière's disease. *Material and Methods:* 71 patients with unilateral disabling Ménière's disease were followed for a period longer than two years after concluding the treatment. AAO-HNS criteria for reporting treatment results was followed. Gentamicin was applied weekly until of symptoms or signs of vestibular hypofunc-

tion were noticed. Results: Control of vertigo was obtained in 83% of the patients while in 24% a second course was needed because of vertigo recurrence. 66% of the patients developed a typical syndrome of unilateral vestibular hypofunction in the ear treated. *Conclusions:* Ending weekly injections of gentamicin for the treatment of patients with Ménière's disease when signs of vestibular hypofunction appear warrants a control of vertigo similar to that obtained in other series.

KEY WORDS: Dizziness. Subablative treatment. Spontaneous nystagmus. Head-shaking nystagmus. Head-thrust sign.

Correspondencia: Eduardo Martín Sanz. Servicio Otorrinolaringología. Hospital Casa de Salud. Manuel Candela, 41. 46021 Valencia.
E-mail: emartin@clinicabarona.com

Fecha de recepción: 24-11-2003

Fecha de aceptación: 15-4-2004

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Ménière (EM) es una enfermedad de larga evolución, de naturaleza fluctuante, cuya propia historia natural lleva a la remisión o atenuación de los síntomas en muchos casos, y cuya etiología aún permanece desconocida. La mayoría de los pacientes mejoran en su sintomatología con un tratamiento médico, mientras que una minoría en torno a 3-5% presentan una EM incapacitante, refractaria a tratamiento médico¹.

La aplicación de gentamicina en forma intratimpánica es una modalidad de tratamiento aceptado y con resultados en el control del vértigo demostrados, para aquellos pacientes con ausencia de control con el tratamiento médico conservador.

Fowler² fue el primer autor en publicar los resultados del tratamiento con aminoglucósidos en la EM. En 1950, otros autores como Schuknecht³ y Hanson⁴, publicaron buenos resultados en cuanto al control del vértigo con la aplicación intramuscular de estreptomina, pero con una gran incidencia de cofosis.

No fue hasta 1957 cuando Schuknecht⁵ aplicó la estreptomina de forma intratimpánica con buenos resultados en el control del vértigo.

A pesar del poco interés que esta técnica tuvo en EEUU, en Europa autores como Lange⁶, Beck⁷ o Laitakari⁸ publicaron varias series de pacientes tratados con gentamicina intratimpánica; el control del vértigo se consigue aproximadamente en un 90%, pero con un detrimento de la función auditiva en el 24% según Lange⁶ y 48% según Beck⁷. A partir de la serie publicada por Nedzelski⁹, se produjo un resurgimiento de la técnica, y desde entonces se han desarrollado numerosos protocolos que se pueden clasificar de acuerdo a varios criterios: duración del tratamiento, dosis empleada, protocolos fijos y protocolos a demanda¹⁰.

Se denomina protocolo fijo al que utiliza una dosis fija en un tiempo determinado previamente, independiente de la aparición de efectos adversos, con la pretensión de lograr un efecto ablativo. Un claro ejemplo es el protocolo de Nedzelsky⁹ que administra 12 dosis (0,65 ml) de gentamicina (26,7 mg/ml) en cuatro días. Refiere un control del vértigo del 83% y una incidencia de hipoacusia neurosensorial del 13%. Beck y Smith⁷ publicaron los resultados de un protocolo de administración de 30 mg de gentamicina diarios durante 6 días, obteniendo un control del vértigo del 92,5% con una incidencia de hipoacusia neurosensorial del 15%.

Se denomina protocolo a demanda a aquel que utiliza una dosis fija del fármaco hasta la aparición de efectos adversos, con el fin de lograr un efecto

sub-ablativo. Existen numerosas publicaciones de protocolos variables o a demanda (Toth y Parnes¹¹, Driscoll¹², Hirsh y Kameron¹³, Minor¹⁴), con resultados de control del vértigo óptimos que oscilan entre un 84-92%, y una incidencia de hipoacusia neurosensorial que abarca desde un 0% hasta un 40%, según la dosis de gentamicina empleada.

En los últimos años, los protocolos creados están aumentando el intervalo de tiempo entre cada dosis, con el objeto de minimizar el efecto cocleotóxico de la gentamicina. No obstante, aún están por determinar, los signos fisiológicos que especifiquen el fin de tratamiento con gentamicina. Minor, ha sido el único autor hasta la fecha, que con una intención subablativa, finaliza el tratamiento ante la aparición de signos definitivos de hipofunción vestibular.

El objetivo de presente estudio es analizar los resultados a 2 años en nuestra serie de pacientes tratados con gentamicina intratimpánica. Además se estudiarán aspectos de la técnica de tratamiento, el efecto ototóxico terapéutico inicial y los signos que definen el fin de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo entre los años 1996 y 2001. El grupo de sujetos estudiados, corresponde a los pacientes incluidos en el protocolo de gentamicina intratimpánica para el tratamiento de la EM, que se basa en el desarrollado por el Dr. Lloyd B. Minor en el Hospital Universitario Johns Hopkins¹⁴.

En el período de tiempo del estudio, acudieron a consulta un total de 574 pacientes con el diagnóstico de EM. A 151 pacientes se les propuso el tratamiento de su vértigo incapacitante con gentamicina intratimpánica, de los cuales a 110 pacientes se les incluyó en nuestro protocolo. De los 110 pacientes, se seleccionaron para el estudio a 71 pacientes, pues cumplían los criterios de EM unilateral según la Academia Americana de Otorrinolaringología y Patología Cervico-Facial, publicados en 1995¹⁵, sin repuesta terapéutica en más de un año, con función auditiva y vestibular correcta en el oído contralateral y un tiempo de seguimiento mínimo de dos años tras el tratamiento con gentamicina.

Protocolo de tratamiento

El protocolo, descrito con anterioridad^{16,17}, consiste en la administración semanal de una inyección de gentamicina intratimpánica (27 mg/ml) has-

ta que se halla en la exploración física efectuada a la semana de la última dosificación, un signo que define el fin de tratamiento. Estos se definen a continuación:

1) Una crisis de vértigo intensa de más de un día de duración con un proceso evolutivo totalmente diferente de las crisis típicas de la EM y que recuerda más bien a la clínica de la neuritis vestibular.

2) Ataxia vestibular.

3) Uno o más de los signos clínicos del examen otoneurológico (nistagmo espontáneo, nistagmo de agitación cefálica y maniobra oculocefálica), ausentes antes del inicio del tratamiento.

4) Deterioro auditivo >10 dBHL HL en dos frecuencias consecutivas o >15% en el porcentaje de discriminación, cuando el paciente considera que ya es una situación limitante en su capacidad de comprensión o no quiere correr el riesgo de un mayor deterioro.

Una vez finalizado el tratamiento el paciente es sujeto a un régimen de revisiones programadas a los tres meses inicialmente, y una vez al año posteriormente. En caso de existir una recurrencia de la sintomatología vertiginosa después de la tanda de inyecciones inicial, el paciente es incluido en otra tanda de inyecciones semanales, la cual finaliza, del mismo modo que en la primera tanda, con un signo que define el fin de tratamiento. De este modo se definieron dos grupos de pacientes, según el número de tandas recibidas, grupo I y II, con una y dos tandas de tratamiento respectivamente.

Evaluación y seguimiento

A todos los pacientes se les realizó una exploración completa del reflejo vestíbulo-oculomotor y del sistema vestibuloespinal, antes de iniciar el tratamiento, durante cada una de las evaluaciones semanales mientras que duraba el mismo, y en cada una de las revisiones efectuadas posteriormente (a los tres meses y anuales). La exploración consistía en el análisis detallado del nistagmo espontáneo, nistagmo de agitación cefálica y maniobra oculocefálica, signos definitorios de hipofunción vestibular unilateral, utilizando en todos los casos gafas de Frenzel o de videonistagmoscopia.

Se realizó un estudio completo de la función auditiva consistente en audiometría tonal liminar y verbal, en condiciones basales, a la semana de cada dosificación de gentamicina y en las revisiones efectuadas. Del mismo modo se realizó una evaluación de la función vestibular mediante la es-

timulación calórica y rotatoria con determinaciones realizadas en condiciones basales, y en las revisiones efectuadas a los tres meses y anuales. Los detalles completos tanto del protocolo como de la evaluación y seguimiento de los pacientes están descritos por los autores en publicaciones previas.

RESULTADOS

Resultados globales

Las características de la población del estudio, así como el número de inyecciones según tandas están detalladas en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Para la definición del control del vértigo se siguieron las recomendaciones de estadificación y seguimiento de la EM, propuestas por la AAO-HNS¹⁵. En la tabla 3 se muestran los resultados de control del vértigo a los dos años de finalizar el tratamiento en la población global y en los grupos I y II.

Efecto ototóxico terapéutico

Estos efectos característicamente aparecieron a los 4-5 días después de la última instilación de gentamicina. El cuadro clínico preciso al finalizar el tratamiento se describe a continuación:

– En 19 pacientes, a los 3-4 días de la última dosis se produjo un cuadro intenso de vértigo con sensación de giro de objetos, náuseas y vómitos así como intensa inestabilidad.

– En 28 pacientes la respuesta al tratamiento se caracterizó por la aparición de inestabilidad de

Tabla 1: Características generales de la población del estudio, previo al inicio del tratamiento

Sexo	Hombres	36 pacientes
	Mujeres	35 pacientes
Oído	Derecho	38 pacientes
	Izquierdo	33 pacientes
Seguimiento medio	34,45 meses	
Edad	53,6 años	
Evolución previa	6,9 años	
Cirugía previa	2 drenajes saco	
	3 pacientes	
	1 neurectomía	
Crisis en los últimos seis meses	16,8 crisis	

Tabla 2: Número de inyecciones de gentamicina intratimpánica recibidas por los pacientes según el número de tandas recibidas

Primer tanda (71 pacientes)	Segunda tanda (17 pacientes)
1 inyección: 9 pacientes	1 inyección: 1 paciente
2 inyecciones: 23 pacientes	2 inyecciones: 11 pacientes
3 inyecciones: 11 pacientes	3 inyecciones: 2 pacientes
4 inyecciones: 13 pacientes	4 inyecciones: 1 paciente
5 inyecciones: 10 pacientes	5 inyecciones: 1 paciente
6 inyecciones: 5 pacientes	6 inyecciones: 1 paciente
Media de inyecciones: 3,1 (IC: 2,8-3,6)	Media de inyecciones: 2,5 (IC: 1,9-3,1)

muy variada intensidad. En 13 de ellos, en el momento de la exploración se apreció un nistagmus espontáneo vestibular periférico típico, parético, agravado por la agitación cefálica y cambios de posición. También se produjo un agravamiento del déficit explorado con la maniobra oculocefálica. A estos signos se añadió lateropulsión en el Romberg y prueba de Fukuda patológica.

Por tanto, en un 66% de los pacientes tratados apareció un cuadro vestibulo-espinal y oculomotor típico de la desaferentización periférica unilateral aguda.

– En 10 casos a la inestabilidad se añadió un nistagmus espontáneo vestibular periférico parético de primer grado. Fue evidente la alteración en la maniobra óculo-cefálica y la aparición del nistagmus de agitación cefálica.

– En 6 pacientes no hubo nistagmus espontáneo ni cambios en la exploración dinámica oculomotora. Fue apreciable una intensa lateropulsión en la prueba de Romberg y desviación ipsilateral en la de Fukuda, así como cambios congruentes en la marcha tandem y de Babinski-Weil.

– De los 8 pacientes restantes, 3 son de especial interés en tanto que la respuesta fue tan leve que pasó desapercibida durante el tratamiento. Estos coinciden en una enfermedad muy evolucionada con crisis frecuentes pero breves. En estos pacientes, ya al inicio la maniobra óculo-cefálica era intensamente patológica hacia el lado de la enfermedad y además presentaban una hipoacusia profunda no fluctuante y una arreflexia calórica.

Por tanto, en todos los pacientes hubo un signo o síntoma que definió el fin de tratamiento con la gentamicina intratimpánica. En la figura 1, se muestra la distribución de los pacientes de toda la población del estudio, según el signo de fin de tratamiento.

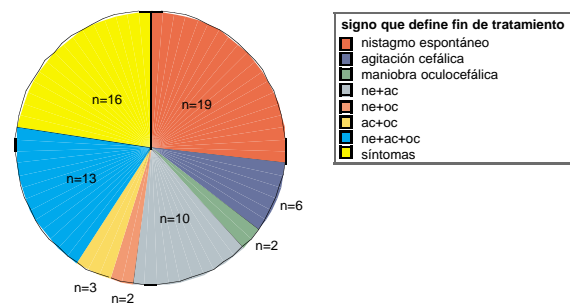
Tabla 3: Frecuencia y porcentaje de cada uno de los grupos de control de vértigo de la muestra global de pacientes. Las categorías se determinan en función de la fórmula vestibular propuesta por la AAO-HNS

Grupos	Frecuencia	Porcentaje
A	49	69,0
B	10	14,1
C	1	1,4
D	1	1,4
E	1	1,4
F	9	12,7
Total	71	100,0

Se analizó la distribución de estos signos según el número de tandas recibidas (grupos "1T" y "2T"). En la figura 2 se representa la distribución de los signos que definieron el fin de tratamiento en la primera tanda de ambos grupos.

DISCUSIÓN

La EM es una enfermedad de larga evolución, de naturaleza fluctuante, cuya propia historia natural lleva a la remisión o atenuación de los síntomas en muchos casos, y cuya etiología aún permanece desconocida. La mayoría de los pacientes mejoran en su sintomatología con un tratamiento médico, mientras que una minoría en torno a 3-5% presentan una EM incapacitante, refractaria a tratamiento médico.



ne: nistagmo espontáneo; ac: agitación cefálica; oc: oculocefálica.

Figura 1. Diagrama de sectores que muestra la distribución de pacientes según el signo o síntoma que definió el fin de tratamiento.

Tabla 4: Frecuencia y porcentaje de cada uno de los grupos de control de vértigo según el número de tandas de inyección de gentamicina recibidas

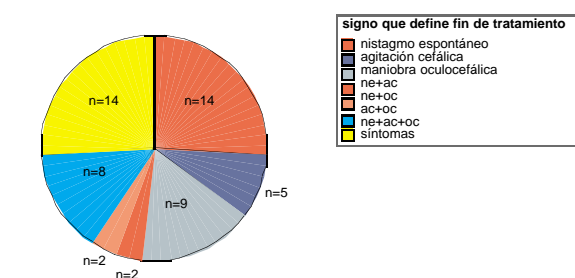
Grupos	Grupo I		Grupo II	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
A	39	72,2	10	58,8
B	7	13,0	3	17,6
C	0	0	1	5,9
D	1	1,9	0	0
E	1	1,9	0	0
F	6	11,1	3	17,6
Total	54	100	17	100

Al referirnos a las diversas series de enfermos que se pueden consultar en la bibliografía observamos una gran disparidad en aspectos tan relevante a la enfermedad como son el número de crisis por mes, la discapacidad resultante de la deficiencia vestibular y la audición entre otras.

La evaluación de los resultados de cualquier alternativa terapéutica de la EM, ya sea un tratamiento médico o quirúrgico, no consiste exclusivamente en la mera descripción de las variables estudiadas como el control del vértigo o la audición. Un aspecto fundamental para la correcta valoración de las distintas series publicadas, es la descripción de modo preciso de la técnica del tratamiento. Las distintas técnicas quirúrgicas de neurectomía vestibular y laberintectomía transmastoides están descritas hace ya tiempo, sin que existan grandes diferencias en la forma de la realización entre los distintos autores. Pero no es ese el caso de los diversos protocolos de gentamicina intratimpánica existentes en la actualidad. Éstos varían en el número y la concentración del antibió-

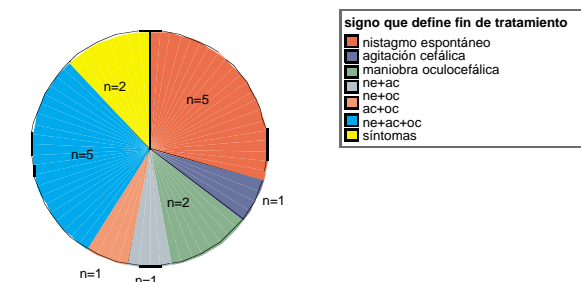
tico de cada inyección, la periodicidad de las mismas y el modo de administración de la gentamicina. La gran diversidad de protocolos existentes nos lleva al desconocimiento relativo de cuestiones como la relación dosis-efecto, la existencia o no del efecto retardado de la gentamicina intratimpánica, descrito por otros autores o la relación de la hipoacusia neurosensorial con la dosis acumulada o el tipo de protocolo empleado. Todo esto dificulta sobremanera la comparación de resultados publicados.

A lo largo de los últimos años la cuestión principal en torno a la utilización de la gentamicina intratimpánica radicaba en la intención ablativa o subablativa del tratamiento sobre la función vestibular. Para un óptimo control del vértigo, Beck⁷, concluyó que no era necesario la ablación completa de la función vestibular. En su serie de pacientes a los que se les trató con intención ablativa, generaron una hipoacusia neurosensorial en el 58%, lo cual les reafirma en la premisa antes expuesta.



ne: nistagmo espontáneo; ac: agitación cefálica; oc: oculocefálica.

Figura 2A. Diagrama de sectores que muestra la distribución de pacientes del grupo I, según el signo que definió el fin de tratamiento.



ne: nistagmo espontáneo; ac: agitación cefálica; oc: oculocefálica.

Figura 2B. Diagrama de sectores que muestra la distribución de pacientes en la primera tanda de grupo II, según el signo o síntoma que definió el fin de tratamiento.

En 1995 Toth¹¹, comparó los resultados de audición y control del vértigo en dos grupos de pacientes tratados con distintos protocolos de gentamicina intratimpánica. Uno, con varias dosis diarias de gentamicina durante cuatro días, y otro con una dosis semanal durante cuatro semanas. Ambos grupos obtuvieron un control de vértigo próximo al 80%, pero en el grupo de las dosis diarias de gentamicina se obtuvo un 57% de hipoacusia neurosensorial, mientras que en el otro grupo fue de un 19%. La mayor incidencia de coqueotoxicidad en el primer grupo pudo haber sido causada por el lento aclaramiento de la mayor dosis de gentamicina en compartimientos subcelulares en el primer grupo. En contraposición Hirsch, siguiendo un protocolo de gentamicina de dosificación semanal obtuvieron cifras de hipoacusia similares a las obtenidas en aquellos protocolos con dosis diarias. Cuando se compara nuestros resultados con los obtenidos en otros protocolos de gentamicina intratimpánica, se evidencia que el resultado obtenido no sólo es comparable con aquellos protocolos similares de aplicación semanal, sino que es equiparable también con aquellos protocolos de aplicación diaria. El porcentaje de control de vértigo referido por las distintas series, oscila entre un 81% y un 95%, sin que existan una relación directa entre la tasa de control de vértigo y el tipo de protocolo establecido, número de inyecciones o concentración de la gentamicina administrada, al igual que en nuestra serie. Creemos que esto tiene que ver con un mínimo de acción destructiva en el laberinto, necesario para lograr un control de la enfermedad por desinervación.

La mayoría de los autores actualmente realizan protocolos de tratamiento con un mayor intervalo de tiempo entre cada dosis, que los utilizados previamente a la experiencia de Toth¹¹. No obstante los signos fisiológicos que especifiquen el efecto deseado sobre la función vestibular están aún por determinar.

Hirsch utilizó un protocolo de inyecciones semanales o bisemanales hasta la desaparición de las crisis de vértigo o aparición de hipoacusia. Atlas realizó una dosificación semanal hasta la cuarta semana o hasta la aparición de signos clínicos o audiológicos. Youseff administró 2 dosis en una semana, y repiten el proceso si las crisis no cesan pasadas cuatro semanas de seguimiento clínico. Por último Minor, desarrolló un protocolo de gentamicina intratimpánica semanal hasta la aparición de signo o signos clínicos que defina el fin de tratamiento o un detrimento de la función auditiva.

Resulta llamativo que ni la cantidad ni la concentración de gentamicina sean importantes para el resultado, ya que casi todos los autores publican un excelente control del vértigo¹⁸. La dosis, que es la cantidad total en miligramos administrada al oído medio, abarca en las distintas publicaciones de 10 a más de 700 mg, y el número de inyecciones administrada varía de 1 a 12.

Existe cierta homogeneidad en cuanto al volumen de gentamicina inyectada. La mayoría de los autores inyectan aproximadamente 1 ml dentro del oído medio, ya que es ese el volumen permitido por las condiciones anatómicas. La mayoría de los autores utilizan en la actualidad gentamicina tamponada hasta lograr una concentración de 25 a 30 mg/ml¹⁸.

Si nos ceñimos a un análisis de aquellos protocolos que inyectan gentamicina con una periodicidad semanal, el número de dosis de gentamicina media hasta lograr un control del vértigo oscila entre 2,8 inyecciones en la serie de Minor, 3,5 en el estudio de Youssef y Poe, 3,6 inyecciones en la serie de Atlas y Parnes y 3,4 en el protocolo de Hirsch y Kamerer, todos comparables a la media de 3,15 inyecciones en la primera tanda obtenida en nuestra serie de pacientes.

Es interesante recalcar que la posibilidad de retratamiento con gentamicina intratimpánica en aquellos pacientes que han sufrido recurrencias de las crisis de vértigo no está contemplada en la guía de la AAO-HNS. Esto es especialmente importante si atendemos a que están descritas recurrencias de un 47,3% en la serie de Kaasinen, 21% en la serie de Minor, 18,9% en la de Kaplan y un 30% de Rauch, que son similares a nuestro 23,6% de recidiva. Todos los autores coinciden en que las recurrencias aparecen con más frecuencia en los primeros 12 ó 13 meses tras el primer tratamiento con gentamicina, pero ninguno estudia con detalle las características de la segunda tanda de inyecciones en este grupo de pacientes, que nosotros analizaremos más adelante.

En cuanto al análisis de los signos que definieron el fin del tratamiento, existen diferencias con respecto al estudio de Minor. En nuestra serie existe un mayor porcentaje de pacientes con un nistagmo espontáneo aislado como signo que definió el fin de tratamiento, 26% frente a un 6% en la serie de Minor. Por el contrario en nuestro estudio existe una menor incidencia de la aparición de la maniobra oculocefálica patológica como signo aislado o combinado con otros, que en la serie de Minor. El resto de las agrupaciones de signos tienen una incidencia similar a la de nuestra serie. Estas

diferencias son explicables por la posible diferencia en los signos exploratorios hallados en los pacientes en condiciones previas al tratamiento, ya que en nuestro estudio, sólo se valoraba la presencia o ausencia de los signos mencionados, no su intensidad. De este modo, aquellos pacientes que presentaban una maniobra oculocefálica patológica en condiciones previas al tratamiento, ya no podían presentar este signo aislado como causa del final del tratamiento.

CONCLUSIONES

La aplicación de gentamicina intratimpánica de acuerdo al protocolo semanal, es un método de fácil aplicación, que resulta eficaz en el control de los síntomas siendo comparable a otros protocolos de tratamiento con gentamicina.

La exploración clínica de signos definitorios de hipofunción vestibular es útil para definir el final del tratamiento con gentamicina intratimpánica.

REFERENCIAS

- 1.- Pappas DG, Pappas DG. Vestibular nerve section: long-term follow-up. *Laryngoscope* 1997;107:3-9.
- 2.- Fowler EP. Streptomycin treatment of vertigo. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1948; 52:239-301
- 3.- Schuknecht HF. Ablation therapy in the management of Meniere's disease. *Laryngoscope* 1956;66:859-870.
- 4.- Hanson HV. The treatment of endolymphatic hidrops (Meniere's disease) with streptomycin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1951;60:675-692.
- 5.- Schuknecht HF. Ablation therapy in the management of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1957;132:3-42
- 6.- Lange G. [The intratympanic treatment of Meniere's disease with ototoxic antibiotics. A follow-up study of 55 cases (author's transl)] *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1977; 56:409-14.
- 7.- Beck C, Schmidt CL. 10 years of experience with intratympanically applied streptomycin (gentamycin) in the therapy of Morbus Meniere. *Arch Otorhinolaryngol*. 1978; 28;221:149-52.
- 8.- Laitakari K. Intratympanic gentamycin in severe Meniere's disease. *Clin Otolaryngol* 1990;15:545-8.
- 9.- Nedzelski JM, Schessel DA, Bryce GE, Pfeleiderer AG. Chemical labyrinthectomy: local application of gentamicin for the treatment of unilateral Meniere's disease. *Am J Otol*. 1992;13:18-22.
- 10.- Hone SW, Nedzelsky JM. Selective chemical ablation as treatment for Meniere's disease. En: Harris JP, eds. *Meniere's Disease*. Kugler Publications;1999. 381-89.
- 11.- Toth AA, Parnes LS. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease: preliminary comparison of two regimens. *J Otolaryngol* 1995;24:340-4.
- 12.- Driscoll CL, Kasperbauer JL, Facer GW, Harner SG, Beatty CW. Low-dose intratympanic gentamicin and the treatment of Meniere's disease: preliminary results. *Laryngoscope*. 1997;107:83-9.
- 13.- Hirsch BE, Kamerer DBHL. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease. *Am J Otol* 1997;18:44-51.
- 14.- Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Meniere's disease: vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol* 1999;20:209-19.
- 15.- Committee on Hearing and Equilibrium: Guidelines for diagnosing the evaluation of therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(3):181-185.
- 16.- Perez N, Martín E, García-Tapia R. Intratympanic Gentamicin for Intractable Meniere's Disease. *Laryngoscope* 2003;113:456-464
- 17.- Pérez N, Martín E, Zubieta JL, Romero MD, García-Tapia R. Benign Paroxysmal Positional Vertigo in Patients With Meniere's Disease Treated with Intratympanic Gentamicin. *Laryngoscope* 2002;112:1104-1109.
- 18.- Blakley BW. Update on Intratympanic Gentamicin for Meniere's Disease. *Laryngoscope* 2000;110:236-240.