

Otología y Neurología

# Resultados del tratamiento intratimpánico en enfermedad de Ménière refractaria

*Results of intratympanic treatment in refractory Ménière disease*

*Resultados do tratamento intratimpânico na doença Ménière refratária*

Dra. Verónica Gatica <sup>(1)</sup>, Dr. Ricardo Marengo <sup>(2)</sup>, Dra. Mariana Juchli <sup>(3)</sup>

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Ménière suele tratarse con medicación vía oral y medidas higiénico-dietéticas, pero cuando las crisis son de mayor intensidad y frecuencia, es insuficiente. Para la enfermedad de Ménière refractaria existen cirugías y aplicaciones intratimpánicas. Con el fin de evitar someter al paciente a los riesgos que implican las cirugías neurotológicas, se busca determinar en este trabajo cuál de los tratamientos intratimpánicos es el que tiene mayor tasa de éxito en el control de los síntomas vestibulares.

**Objetivo:** Evaluar la respuesta al tratamiento intratimpánico en enfermedad de Ménière refractaria, en relación con la medicación seleccionada, ciclos y número de aplicaciones requeridas para el control de los síntomas vestibulares. Analizar las características demográficas de la población y evaluar el tiempo de la evolución de la enfermedad al estadio de refractariedad.

**Material y método:** Revisión de historias clínicas, seleccionando 21 pacientes con enfermedad de Ménière refractaria que requirieron tratamiento intratimpánico durante el período enero 2010 - septiembre 2018. Se evaluó el número de aplicaciones necesarias de cada medicación utilizada para el control de síntomas vestibulares.

**Resultados:** El tratamiento intratimpánico en la enfermedad de Ménière refractaria que requirió menos aplicaciones para el control de síntomas vestibulares fue con dexametasona/gentamicina.

**Conclusiones:** La enfermedad de Ménière refractaria presentó igual incidencia en ambos sexos. El

tiempo de evolución promedio al estadio refractario fue de 7 años. La medicación que con menos aplicaciones obtuvo buenos resultados fue dexametasona/gentamicina.

**Palabras clave:** Enfermedad de Ménière refractaria – gentamicina – dexametasona – intratimpánico.

## Abstract

**Introduction:** Ménière's disease is usually treated with oral medication and hygienic-dietary measures, but when the crises are of greater intensity and frequency it is insufficient. For the Ménière refractory disease, there are surgeries and intratympanic applications. In order to avoid subjecting the patient to the risks involved in neurological surgeries, it is sought to determine in this work which of the intratympanic treatments has the highest success rate in the control of vestibular symptoms.

**Objective:** To evaluate the response to intratympanic treatment in Ménière refractory disease, in relation to the selected medication, cycles and number of applications required for the control of vestibular symptoms. Analyze the demographic characteristics of the population and evaluate the time of evolution of the disease to the refractoriness stage.

**Material and method:** Review of medical records, selecting 21 patients with refractory Ménière's disease who required intratympanic treatment during the period January 2010 - September 2018. The number of applications needed for each medication used for the control of vestibular symptoms was evaluated.

**Results:** The intratympanic treatment in Ménière refractory disease that required less applications for

<sup>(1,2,3)</sup> Médicos Orl. CIAC – Centro Interdisciplinario de Alta Complejidad- C.A.B.A., Argentina.

Mail de contacto: veronicagatica1@hotmail.com

Fecha de envío: 20 de noviembre de 2018 - Fecha de aceptación: 8 de marzo de 2019.

the control of vestibular symptoms was with dexamethasone / gentamicin.

**Conclusions:** Ménière refractory disease presented the same incidence in both genders. The average evolution time to the refractory stage was 7 years. The medication with the least applications and successful results was dexamethasone / gentamicin.

**Key words:** Ménière refractory disease - gentamicin - dexamethasone – intratympanic.

## Resumo

**Introdução:** A doença de Ménière geralmente é tratada com medicação oral e medidas higiênico-dietéticas, mas quando as crises são de maior intensidade e frequência, são insuficientes. Para a doença refratária de Ménière, existem cirurgias e aplicações intratimpânicas. A fim de evitar submeter o paciente aos riscos envolvidos nas cirurgias neurológicas, busca-se determinar neste trabalho qual dos tratamentos intratimpânicos tem maior índice de sucesso no controle dos sintomas vestibulares.

**Objetivo:** Avaliar a resposta ao tratamento intratimpânico na doença refratária de Ménière, em relação à medicação selecionada, ciclos e número de aplicações necessárias para o controle dos sintomas vestibulares. Analisar as características demográficas da população e avaliar o tempo de evolução da doença até a fase de refratariedade.

**Material e método:** Revisão dos prontuários, selecionando 21 pacientes com doença de Ménière refratária que necessitaram de tratamento intratimpânico no período de janeiro de 2010 a setembro de 2018. Avaliou-se o número de aplicações necessárias para cada medicamento utilizado para o controle dos sintomas vestibulares.

**Resultados:** O tratamento intratimpânico na doença refratária de Ménière que exigiu menos aplicações para o controle dos sintomas vestibulares foi com a dexametasona/gentamicina.

**Conclusões:** Ménière refractory disease apresentou a mesma incidência em ambos os sexos. O tempo médio de evolução para o estágio refratário foi de 7 anos. A medicação com as aplicações menos bem sucedidas foi dexametasona / gentamicina.

**Palavras-chave:** Doença refratária Ménière - gentamicina - dexametasona – intratimpânica.

## Introducción

La enfermedad de Ménière fue descrita por primera vez por Prosper Ménière en 1861, y hasta el momento no se conoce su etiología. Se ha propuesto alguna relación con autoinmunidad o alergia. Es

una enfermedad que compromete el oído interno, y se cree que se debe al desequilibrio en la relación producción/ reabsorción del líquido endolaberíntico, lo que produce un hidrops laberíntico.

En 2015 la Bárány Society, la Japan Society for Equilibrium Research, la European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO), la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) y la Korean Balance Society establecieron un consenso para establecer los criterios diagnósticos de la enfermedad de Ménière, y los mismos implican: 1) dos o más episodios de vértigo espontáneo con una duración entre 20 minutos y 12 horas; 2) hipoacusia neurosensorial de frecuencias bajas y medias documentada con audiometría en un oído, definiendo el oído afectado en al menos una ocasión antes, durante o después de uno de los episodios de vértigo; 3) síntomas auditivos fluctuantes (hipoacusia, acúfenos o plenitud) en el oído afectado, y 4) no existe otro diagnóstico vestibular que explique mejor los síntomas. <sup>(1)</sup> Se sabe que a medida que progresa la enfermedad las funciones del oído interno (audición y equilibrio) pueden verse afectadas en forma definitiva. <sup>(1)</sup>

Acorde al estadio de la enfermedad existen varias opciones de tratamiento, desde medidas higiénico-dietéticas, tratamiento oral con diuréticos y/o betahistina, psicoterapia en los estadios iniciales, hasta procedimientos invasivos como aplicaciones intratimpânicas de medicación y/o cirugías como laberintectomía o neurectomía vestibular. <sup>(2)</sup>

La Enfermedad de Ménière Refractaria (EMR) es aquella que genera gran alteración de la calidad de vida del paciente, ya sea por crisis vertiginosas intensas, drop attacks, como por la disminución del período intercrisis que experimentan estos pacientes y que los mismos no han podido ser resueltos con los tratamientos no invasivos.

Previamente a optar por un procedimiento quirúrgico ablativo, como una neurectomía o laberintectomía, se puede proceder a realizar aplicaciones intratimpânicas de medicación con actividad vestibulotóxica. La disponibilidad de esta medicación actualmente está en presentaciones de uso intravenoso; poder alcanzar una dosis efectiva a nivel endolinfático implica la utilización de grandes volúmenes, exponiendo al paciente a efectos adversos indeseados. Por cuanto la administración de drogas en forma intratimpânica sería la vía más adecuada y correcta, dado que pueden difundir pasivamente a través de la ventana redonda, el ligamento anular y los vasos del promontorio y de esta forma alcanzar una concentración óptima en el laberinto. <sup>(3)</sup> La

administración intratimpánica de dexametasona permite que esta alcance concentraciones 200 veces mayores en perilinfa a la comparación con la administración sistémica. <sup>(4)</sup>

Los aminoglucósidos, la estreptomina y la gentamicina, tienen propiedades vestibulo y cocleotóxicas y es por esto que se aplica intratimpánicamente en la EMR. Estos producen daño de las células oscuras afectando la secreción de endolinfa. <sup>(5)</sup> El daño de las células ciliadas por los aminoglucósidos es concentración-dependiente, por lo que la aplicación a dosis bajas permite un buen control de síntomas vestibulares sin comprometer severamente la audición. En relación con los glucocorticoides, la metilprednisolona y la dexametasona, estos se unen a receptores intracelulares que predominan en la región coclear (espira de Corti y estría vascular) y en menor medida en el vestíbulo, traducándose en un aumento de la producción de acuaporina 1; la misma interviene en el transporte de agua y regularía el hidrops. <sup>(6,7)</sup>

El método de aplicación es variable en distintos centros, desde el número de aplicaciones, la frecuencia y la dosis aplicada. Las aplicaciones pueden ser en la forma titration (varias aplicaciones secuenciadas y acorde a las necesidades de cada paciente) o fijas.

La finalidad de este trabajo retrospectivo es evaluar la respuesta al tratamiento intratimpánico en EMR, en relación con la medicación seleccionada (gentamicina- dexametasona- dexametasona/ gentamicina), los ciclos y el número de aplicaciones requeridas para el control de los síntomas vestibulares, evaluar en nuestra población el tiempo promedio de progresión de la enfermedad y características demográficas (edad, sexo).

## Material y método

Es un estudio descriptivo retrospectivo, cuya población está determinada por pacientes con diagnóstico de EMR asistidos en el CIAC -Centro Interdisciplinario de Alta Complejidad- durante el período de enero 2010 a septiembre 2018, y a los que se les indicó tratamiento intratimpánico. Representaron un total de 23 individuos. Se establecieron como criterios de inclusión: EMR unilateral, compromiso severo del sistema vestibular periférico por EMR exclusivamente, drop attacks y evaluación audio-vestibular previa. Se excluyeron los pacientes que presentaban patología otológica concomitante en oído con EMR, compromiso vestibular central asociado o periférico no por EMR y el antecedente de cirugía otológica en oído con EMR. De este grupo

de 23 pacientes, dos optaron por no recibir tratamiento invasivo.

Entre los 21 pacientes que recibieron finalmente el tratamiento intratimpánico, el promedio de edad fue de 56 años (rango 20-77 años). Once de ellos eran del sexo masculino. Se constató que la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 50 años (rango 20-70 años) y el tiempo de evolución de la enfermedad al estadio refractario desde su manifestación inicial fue en un promedio de 7 años (rango 1-22 años) con una media de 2 años.

A todos los pacientes seleccionados se les efectuó el sistema de dosis titration (dosis escalonadas y acorde a las necesidades de cada paciente). Se plantearon ciclos de una aplicación semanal, por un período de tres semanas. La evaluación para continuar con las dosis se basó en estudios audiológicos semanales y las referencias de los pacientes en relación con la mejoría o no de los síntomas vestibulares.

Con el fin de resolver los síntomas vestibulares y no agravar la hipoacusia, se agruparon los pacientes de forma tal que a aquellos que presentaban hipoacusia irreversible severa a profunda se les aplicó gentamicina; los que conservaban una audición que permitía un manejo social acorde recibieron dexametasona, y aquellos donde la audición estaba moderadamente afectada y predominaban los síntomas vestibulares se les aplicó una combinación de dexametasona y gentamicina. Las concentraciones utilizadas fueron: gentamicina 40 mg/1 ml o dexametasona fosfato 20 mg/1 ml o 0,7 ml de gentamicina a 40 mg/ml con 0,3 ml de dexametasona fosfato de 20 mg/ml.

Las aplicaciones fueron realizadas por un único profesional utilizando la misma técnica. Bajo visión microscópica con antisepsia y topicación con fenol, paciente en posición de Trendelenburg y cabeza rotada hacia el lado contrario al oído enfermo, se aplicó con aguja de abbocath 25G la medicación hasta ocupar la cavidad del oído medio, aproximadamente 0,4- 0,6 ml; el paciente permanecía en esa posición durante 20 minutos tras la aplicación. Se citaba a control semanal con estudio audiológico actualizado y se evaluaba el requerimiento de la siguiente aplicación.

## Resultados

La variable dependiente seleccionada fue la resolución de los síntomas vestibulares y/o drop attacks. Se agruparon según el grado de hipoacusia y esto determinó la medicación seleccionada a aplicar intratimpánicamente. Por cuanto 5 recibieron

gentamicina, 10 recibieron dexametasona y 6 recibieron gentamicina/dexametasona (Figuras 1 y 2).

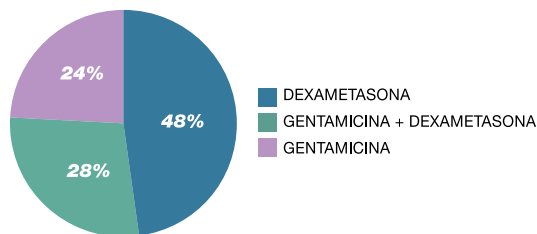


Figura 1: Proporción de pacientes acorde a la medicación aplicada intratimpánicamente.

Gentamicina n=5, dexametasona n=10, gentamicina/dexametasona n=6.

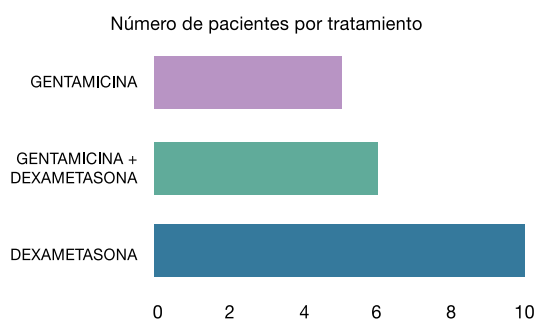


Figura 2: Número de pacientes distribuidos según el tipo de tratamiento aplicado.

Con 1 ciclo (una aplicación semanal, por un período de tres semanas) el 83% (n=5) de los pacientes que recibieron gentamicina/dexametasona tuvieron control de los síntomas vestibulares, el 70% (n=7) con dexametasona y el 60% (n=3) con gentamicina.

De los 5 pacientes que controlaron síntomas con 1 ciclo de gentamicina, lo hicieron con 3 aplicaciones el 67% (n=2), con 2 aplicaciones el 33% (n=1) y ninguno alcanzó un control de síntomas con una sola aplicación (Figura 3).

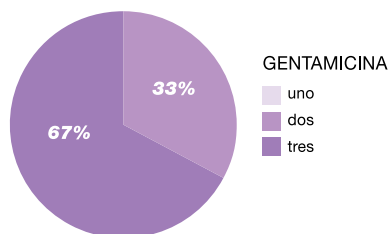


Figura 3: Proporción de pacientes del grupo que recibió gentamicina intratimpánicamente, distribuidos acorde al número de aplicaciones necesarias para control de síntomas vestibulares.

Aquellos que resolvieron síntomas invalidantes durante el primer ciclo de dexametasona lo hicieron con una aplicación el 43% (n=3), con dos aplicaciones ninguno y el 57% (n=4) con tres aplicaciones (Figura 4).

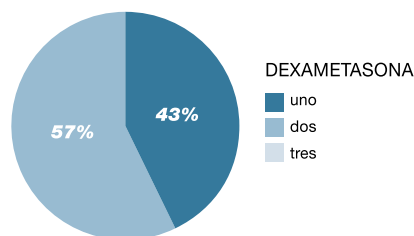


Figura 4: Proporción de pacientes del grupo que recibió dexametasona intratimpánicamente, distribuidos acorde al número de aplicaciones necesarias para control de síntomas vestibulares.

Del grupo con dexametasona/gentamicina, con una aplicación resolvió el 40% (n=2), 40% (n=2) con dos aplicaciones y con tres aplicaciones el 20% (n=1) (Figura 5).

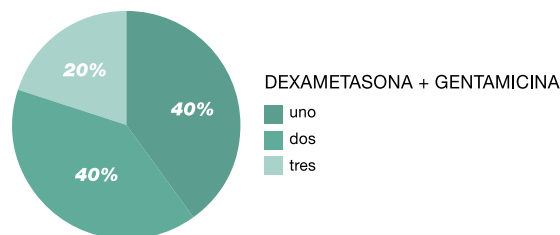


Figura 5: Proporción de pacientes del grupo que recibió dexametasona/gentamicina intratimpánicamente, distribuidos acorde al número de aplicaciones necesarias para control de síntomas vestibulares.

## Discusión

La EMR es una enfermedad que altera severamente la calidad de vida del paciente; requiere tratamientos más enérgicos que la enfermedad de Ménière clásica. Pese a la severidad del cuadro se debe recordar que el 60% de los casos de EMR se autolimita a los 2 años<sup>(8,9)</sup>, y esto debe ser considerado al momento de definir cuál sería la medicación más adecuada a aplicar basándose en la efectividad en el control del síntoma únicamente (dexametasona) y/o curativa/ ablativa (gentamicina) intentando obtener el mayor beneficio con el menor riesgo de daño secundario.

## Modo de aplicación

El modo de aplicación en el caso de la dexametasona varía desde una sesión única, aplicaciones diarias fijas o aplicaciones semanales a demanda de persistir los síntomas vestibulares.

En el trabajo de Beyea y colaboradores<sup>(9)</sup> donde se compararon ambos modos de aplicación, sesión única con dos aplicaciones de dexametasona 10 mg/ml o una aplicación semanal de dexametasona misma concentración, se obtuvo un mejor control de

síntomas con aplicaciones semanales, aunque dicho valor sea poco significativo, 5%.

La gentamicina, por ser una medicación ablativa, se recomienda en casos de gran deterioro auditivo y función vestibular contralateral conservada, ya que el 8% al 37% puede presentar deterioro de la audición tras la aplicación.<sup>(10)</sup> El uso semanal a demanda de gentamicina 40 mg/ml<sup>(11)</sup> busca conservar la audición remanente y el manejo de síntomas vestibulares en forma gradual a fin de no generar una asimetría vestibular importante y/o abrupta, si bien existe desequilibrio o síndrome de desaferentación tras la administración de gentamicina a dosis baja, esta es transitoria y resuelve a los 3 ó 7 días<sup>(12)</sup> y no suele ser de la magnitud de las crisis de EMR.

Dado que hay trabajos que demuestran que el efecto ototóxico de la gentamicina intratimpánica puede tardar en evidenciarse entre 2-3 días, es conveniente la aplicación a modo titration a la de días continuos, a fin de poder evaluar el nivel de audición residual antes de proseguir con el tratamiento, siendo esto más probable en el caso de haber optado por el tratamiento de días continuos.<sup>(4,13)</sup>

Por lo expuesto anteriormente es que el modo de aplicación utilizada en este trabajo se basó en aplicaciones semanales y acorde a la evolución de los síntomas del paciente.

### Medicación utilizada

Las drogas que actualmente se están utilizando intratimpánicamente para control de síntomas en EMR pueden ser ablativas, como gentamicina, o no ablativas, como dexametasona y metilprednisona.<sup>(14)</sup>

Las drogas ablativas tienen gran potencial vestibulotóxico y riesgo de deterioro auditivo, guardando estrecha relación con la dosis utilizada. En el caso de la gentamicina se requieren dosis altas para generar vestibulotoxicidad.

Las medicaciones no ablativas tienen poca acción en ambas áreas y corto período de control de síntomas. Existen trabajos que demuestran un descenso de los valores del hidrops por electrocoleograma realizado al mes de la administración de dexametasona intratimpánica<sup>(4,13,15)</sup> pero dichos valores no se conservan más allá del año.

La dexametasona permite un control de los síntomas vestibulares, hasta alcanzar la autolimitación natural de la enfermedad, al no ser ablativa la función vestibular es conservada<sup>(16)</sup> y se minimiza el riesgo de daño auditivo. La finalidad de esta medicación es solo el control de síntomas y no curativa,

dato importante al considerar que algunos pacientes pueden desarrollar hidrops contralateral en la evolución de la enfermedad, y de haber optado por aplicar medicación vestibulotóxica, el desarrollo de este expondría al paciente en una situación de gran compromiso vestibular periférico definitivo.

La efectividad no permanente de la dexametasona implica que algunos pacientes requieran sucesivas aplicaciones de presentar nuevamente crisis vertiginosas refractarias.<sup>(17)</sup> McRackan y colaboradores describen que el 54,3% de los pacientes requirieron 3 aplicaciones de dexametasona para control de síntomas vestibulares y 24,5% una aplicación, pero por otro lado uno de los pacientes requirió un total de 10 aplicaciones.<sup>(18)</sup>

Leng y colaboradores<sup>(10)</sup> encontraron que el 58,8% de los pacientes mejoraron completamente los vértigos y mareos con una aplicación de dexametasona, el 23,5% lo hizo parcialmente y el 11,8% tuvo respuesta limitada, como así también se destaca que a los 6 meses tres pacientes requirieron nuevas aplicaciones. Respecto a la audición el 32% la mejoró, el 56% no sufrió variación y el 12% empeoró.

Casani et al. compararon en un trabajo el control de síntomas vestibulares en pacientes con EMR unilateral que recibieron tratamiento intratimpánico: aquellos a los que se les aplicó dexametasona tuvieron una resolución en 61% de los casos y del grupo con gentamicina la respuesta fue efectiva en el 93,5%.<sup>(19)</sup>

El uso simultáneo de aminoglucósidos con corticoides está descrito en el trabajo de Shea y colaboradores<sup>(12)</sup>, donde efectuaron aplicaciones de estreptomina a 10 mg/ml con dexametasona 24 mg/ml intratimpánicamente y dexametasona 16 mg intravenosa, por tres días continuos, donde el 17,9% presentó peor audición posterior al tratamiento, y mejoría de los síntomas vestibulares el 88%. Ardiç et al. también optaron por la aplicación simultánea de dexametasona y gentamicina, mediante colocación de gel foam embebido en las ventanas de oído interno, y compararon esto con un grupo que recibió gentamicina intratimpánico, constatando menor compromiso auditivo en el primer grupo.<sup>(5)</sup>

En el estudio realizado por nuestro grupo de trabajo la medicación seleccionada para el tratamiento se determinó basándonos en la audición remanente de cada paciente principalmente, cuyo objetivo fue no deteriorarla, y es así que se optó por gentamicina en el grupo con hipoacusia severa a profunda; los que conservaban una audición que permitía un manejo social acorde recibieron dexametasona y a

aquellos donde la audición estaba moderadamente afectada y predominaban los síntomas vestibulares se les aplicó una combinación de dexametasona y gentamicina.

## Conclusiones

La prevalencia de la población estudiada con EMR en relación con el sexo, es semejante a la de otros autores, predominando en el sexo masculino.<sup>(16)</sup>

En las historias clínicas revisadas, se constató que los tres grupos (gentamicina - dexametasona - gentamicina/dexametasona) no volvieron a presentar drop attacks y resolvieron las crisis de vértigo, lo que tiene correspondencia con la bibliografía consultada. Respecto al número de aplicaciones intratimpánicas necesarias para controlar los síntomas vestibulares con cada una de las medicaciones, no pudo ser comparado con las publicaciones evaluadas ya que no hay trabajos similares.

Utilizando el sistema de dosis titration se pudo evidenciar que aquellos pacientes que requirieron menos aplicaciones para controlar los síntomas fueron los del grupo con gentamicina/ dexametasona, donde el 40% resolvió con solo una aplicación. Este último dato no puede ser evaluado con otros informes, ya que este tipo de combinación sin otro tratamiento asociado no ha sido considerado en la bibliografía hallada.

**Los autores no manifiestan conflictos de interés.**

## Bibliografía

- López-Escamez, José Antonio, John Carey, Won-Ho Chung, Joel A. Goebel, Måns Magnusson, Marco Mandalà, David E Newman-Toker, Michael Strupp, Mamoru Suzuki, Franco Trabalzini and Alexandre R Bisdorff. *Diagnostic criteria for Ménière's disease. Journal of vestibular research: equilibrium & orientation.* 2015; 25(1): 1-7.
- Nevoux J, Franco-Vidal V, Bouccara D, Parietti-Winkler C, Uziel A, Chays A, Dubernard X, Couloigner V, Darroutzet V, Mom T. *Diagnostic and therapeutic strategy in Ménière's disease. Guidelines of the French Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Society (SFORL).* *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017 Dec;134(6):441-444.
- Salt AN, Plontke SK. *Pharmacokinetic principles in the inner ear: Influence of drug properties on intratympanic applications.* *Hear Res.* 2018; Mar 11.
- Schoo DP, Tan GX, Ehrenburg MR, Pross SE, Ward BK, Carey JP. *Intratympanic (IT) Therapies for Ménière's Disease: Some Consensus Among the Confusion.* *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2017 Jun; 5(2):132-141.
- Ardıç Fazıl, Tunkaya Funda, Aykal Kamil, Cabuk Burcin. *Selective Window Application of Gentamicin + Dexamethasone in Meniere's Disease. The Journal of International Advanced Otolaryngology.* 2017. 10.5152/iao.2017.3483.
- Pérez Fernández N, García Purriño F. *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica. Parte IV. Tratamiento Intratimpánico. Ponencia Oficial del LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial.* 2009.
- Plontke S.K. *Intratympanale Glukokortikoidtherapie bei Morbus Ménière- Vertigo- Kontroverses und Bewährtes. Hennig-Symposium.* 2011;175 -181.
- Weckel A, Marx M, Esteve-Fraysse MJ. *Control of vertigo in Ménière's disease by intratympanic dexamethasone.* *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018 Feb;135(1):7-10.
- Beyea JA, Instrum RS, Agrawal SK, Parnes LS. *Intratympanic Dexamethasone in the Treatment of Ménière's Disease: A Comparison of Two Techniques.* *Otol Neurotol.* 2017 Jul;38(6): e173-e178.
- Leng Y, Liu B, Zhou R, Liu J, Liu D, Zhang SL, Kong WJ. *Repeated courses of intratympanic dexamethasone injection are effective for intractable Ménière's disease.* *Acta Otolaryngol.* 2017 Feb;137(2):154-160.
- Borkholder DA. *State-of-the-art mechanisms of intracochlear drug delivery.* *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Oct;16(5):472-7.
- Shea P, Richey P, Wan J, Stevens S. *Hearing results and quality of life after streptomycin/dexamethasone perfusion for Ménière's disease.* *The Laryngoscope.* 2012; 122: 204-211.
- Casani AP, Piaggi P, Cerchiai N, Seccia V, Franceschini SS, Dallan I. *Intratympanic treatment of intractable unilateral Meniere disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial.* *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Mar;146(3):430-7.
- Salt AN, Plontke SK. *Principles of local drug delivery to the inner ear.* *Audiol Neurootol.* 2009;14(6):350-60.
- Lavigne P, Lavigne F, Saliba I. *Intratympanic corticosteroids injections: a systematic review of literatura.* *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Sep; 273(9):2271-8.
- Sanz M. E, Esteban-Sánchez J, Rodríguez-Riesco L, Sanz-Fernández R. *Transitory effect on endolymphatic hydrops of the intratympanic steroids for Ménière's disease.* *Laryngoscope.* 2015 May;125(5):1183-8.
- Dabiri Satri S, Gharibi R, Nejadian F, Yazdani N, Hoseinabadi R, Rezazadeh N, Firoozifar MR, Babaei S. *Intratympanic Injection of Dexamethasone and Electrocochleographic Data in Cases of Definite One Sided Refractory Meniere's Disease.* *Iran J Otorhinolaryngol.* 2017 May;29(92):121-125.
- Ren H, Yin T, Lu Y, Kong W, Ren J. *Intratympanic dexamethasone injections for refractory Ménière's disease.* *Int J Clin Exp Med.* 2015 Apr 15;8(4):6016-23.
- Mc Rackan T, Best J, Pearce E, Bennett M, Dietrich M, Wanna G, Haynes D, Labadie R. *Intratympanic dexamethasone as a symptomatic treatment for Ménière's disease.* *Otol. Neurotol.* 2014;35 (9):1638-1640.