

Gentamicina intratimpánica comparado con placebo para la enfermedad de Ménière

Fernanda de Amesti^{1,2}, Maria Jesus Santander^{2,3}, Matias Winter^{2,3*}

¹ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

² Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

³ Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

*Autor corresponsal mwinterd@gmail.com

Citación De Amesti F., Santander M., Winter M. Gentamicina intratimpánica comparado con placebo para la enfermedad de Ménière. *Medwave* 2022;22(2):e8695

Doi 10.5867/medwave.2022.22.8696

Fecha de envío 12/8/2019

Fecha de aceptación 22/01/2020

Fecha de publicación 22/03/2022

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave Ménière, Gentamicin, Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Introducción

La enfermedad de Ménière es una anomalía del oído interno de etiología multifactorial, caracterizada por episodios de vértigo espontáneo y recurrente, hipoacusia fluctuante y tinnitus. La terapia con gentamicina intratimpánica para la enfermedad de Ménière ha sido utilizada buscando reducir la intensidad y frecuencia de las crisis, pero se ha asociado a pérdida auditiva, por lo que existe controversia respecto a su eficacia y seguridad.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos 13 revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron 80 estudios primarios, de los cuales tres corresponden a ensayos aleatorizados. Concluimos que la gentamicina intratimpánica podría reducir el control del vértigo y resultar en poca o nula diferencia sobre el tinnitus, pero la certeza de evidencia es baja. Además, no es posible establecer con claridad si el uso de gentamicina intratimpánica disminuye

la audición o la frecuencia de los ataques de vértigo porque la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

Problema

La enfermedad de Ménière es una enfermedad crónica, incapacitante y progresiva, caracterizada por vértigo espontáneo episódico recurrente, pérdida de la audición, plenitud auricular y tinnitus. El tratamiento inicial consiste en hacer modificaciones al estilo de vida, incluyendo dieta hiposódica y medicamentos diuréticos y betahistina. No obstante, se estima que el 10% [1] de los pacientes es refractario al manejo inicial, es decir, siguen presentando al menos un ataque por mes junto con pérdida auditiva sensorial durante seis meses o más [2], por lo que se plantean otras alternativas de tratamiento, incluyendo intervenciones quirúrgicas de mayor costo y con mayores complicaciones asociadas.

Debido a que no existe un manejo estándar para la enfermedad de Ménière refractaria, múltiples alternativas han sido propuestas, entre ellas, el uso de aminoglucósidos intratimpánicos, específicamente gentamicina, considerada una terapia mínimamente invasiva. La gentamicina actúa a nivel del oído interno, produciendo la ablación parcial o total del órgano vestibular, principalmente en las células ciliadas vestibulares, resultando en control del vértigo con menor daño sobre la función coclear [1]. Sin embargo, no existe un consenso sobre el protocolo para la administración intratimpánica de gentamicina, ni claridad en torno a su efectividad y seguridad.

Mensajes clave

- El uso de gentamicina intratimpánica podría reducir la intensidad del vértigo (certeza de la evidencia baja).
- El uso de gentamicina intratimpánica podría resultar en poca o nula diferencia sobre el tinnitus (certeza de la evidencia baja).
- No es posible establecer con claridad si el uso de gentamicina intratimpánica disminuye la audición o la frecuencia de los ataques de vértigo porque la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- No se encontró evidencia evaluando efectos adversos y calidad de vida.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos 13 revisiones sistemáticas [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10],[11], [12], [13], [14], [15], que incluyeron 80 estudios primarios [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], de los cuales tres corresponden a ensayos aleatorizados [23], [73], [87].</p> <p>Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos, dado que los estudios observacionales no aumentaban la certeza de la evidencia existente, ni entregaban información adicional relevante.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos [23], [73], [87] incluyeron pacientes con enfermedad de Ménière, utilizando los criterios de la guía clínica de 1995 de la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) para diagnóstico de enfermedad de Ménière unilateral.</p> <p>Dos de los ensayos seleccionaron pacientes sin previa intervención quirúrgica [73], [87] y todos incluyeron pacientes refractarios al manejo conservador, definido como falla luego de seis meses [23], [87] o falla luego de tratamiento con betahistina [73].</p> <p>En uno de los ensayos [73] se incluyeron pacientes que presentaron respuesta calórica positiva medido por electronistagmografía.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Dos ensayos utilizaron gentamicina intratimpánica a 30 mg/ml con un protocolo de titulación semanal [73], [87]. Un ensayo utilizó una dosis de 0,4 ml [73] y el otro de cuatro ml [87]. Uno de ellos instaló un tubo de ventilación en la membrana</p>

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

	<p>timpánica cuatro semanas previo al inicio del tratamiento por donde se inyectaba la gentamicina [73], a diferencia del segundo ensayo que usó punción timpánica [87]. El ensayo restante [23], utilizó gentamicina a 40 mg/ml semanal sin definir el volumen. El número de inyecciones difirió entre uno [87] a cuatro [23], [73].</p> <p>Todos los ensayos compararon contra placebo. Uno de los ensayos inyectó cuatro ml de una solución amortiguadora [87], otro ensayo utilizó 0,4 ml semanal por cuatro semanas [73]. El ensayo restante utilizó NaCl al 0,9% sin especificar dosis [23].</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:</p> <p>Control del vértigo: se midió según el número de ataques por año y mediante la intensidad del vértigo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pérdida o mejora de la audición ● Severidad del tinnitus ● Percepción de plenitud aural ● Complicaciones y efectos adversos ● Calidad de vida ● Escala de funcionalidad <p>El seguimiento promedio de los ensayos fue de 17,7 meses con un rango entre seis y 28 meses [23], [73], [87].</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de la gentamicina intratimpánica sobre la enfermedad de Ménière refractaria está basada en tres ensayos aleatorizados que incluyeron 60 pacientes [23], [73], [87].

Un ensayo midió la reducción de la intensidad del vértigo (28 pacientes) [73] y tres ensayos reportaron pérdida de la audición (60 pacientes) [24], [73], [87]. Ninguna revisión permitió la extracción de datos de la frecuencia de los ataques de vértigo por año y del tinnitus de manera que pudieran ser incorporados a un metanálisis, por lo tanto la información de dicho desenlace se presenta como síntesis narrativa. Ninguno de los ensayos reportó la calidad de vida y efectos adversos.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de gentamicina intratimpánica podría reducir la intensidad del vértigo (certeza de la evidencia baja).
- No es posible establecer con claridad si la gentamicina intratimpánica aumenta la pérdida auditiva, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- No es posible establecer con claridad si la gentamicina intratimpánica disminuye la frecuencia de ataques de vértigo por año, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- El uso de gentamicina intratimpánica podría resultar en poca o nula diferencia en el tinnitus (certeza de la evidencia baja).
- No se encontraron estudios que evaluaran el desenlace calidad de vida.
- No se encontraron estudios que evaluaran el desenlace efectos adversos.

Gentamicina intratimpánica para la enfermedad de Ménière			
Pacientes	Enfermedad de <i>Ménière</i>		
Intervención	Gentamicina intratimpánica		
Comparación	Placebo		
Desenlaces	Efecto absoluto*		Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN gentamicina intratimpánica	CON gentamicina intratimpánica	
Intensidad del vértigo**	1,8 puntos	0,5 puntos	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	DM: 1,3 puntos menos (Margen de error: 0,66 a 1,94 menos)		
Pérdida auditiva*** (dB)	0 decibeles	3,70 decibeles	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
	DM: 3,7 decibeles más (Margen de error: 8,29 menos a 15,69 más)		
Frecuencia de ataques de vértigo por año	Una revisión [4] que se basó en un ensayo (22 pacientes) [87] reportó una recuperación completa en ataques de vértigo al año en el grupo que recibió gentamicina (0 ataques).		⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
Tinnitus	Una revisión [4] que se basó en un ensayo (28 pacientes) [73] reportó que la terapia con gentamicina no produjo cambios en tinnitus.		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
Calidad de vida	Dos revisiones [4], [12] reportaron que ninguno de los ensayos evaluó calidad de vida.		--
Efectos adversos	Una revisión [4] reportó que ninguno de los ensayos incluidos evaluaron otros efectos adversos.		--

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
DM: Diferencia de medias.
GRADE: Grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

*El promedio **SIN Gentamicina intratimpánica** está basado en el promedio del estudio de mayor peso del grupo control de los estudios. El promedio **CON Gentamicina intratimpánica** (y su margen de error) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su margen de error).
** La intensidad del vértigo fue evaluado con una escala no especificada que va de cero a tres puntos que se interpreta como: severo (tres puntos), moderada (dos puntos), leve (un punto) y ninguno (cero puntos) [73].
*** Medido en decibeles (dB), donde se considera que a mayor decibeles mayor pérdida auditiva.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, debido a que el ensayo [73] no entregaba información sobre la generación de la secuencia de aleatorización y el seguimiento fue inferior a 2 años. En el caso del desenlace "Frecuencia de ataques de vértigo por año" se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que el ensayo [73] presentó limitaciones asociadas a la generación de secuencia de aleatorización, desgaste (no se entregaba información clara sobre las pérdida de pacientes en el grupo placebo) y reporte selectivo.
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza se tomarían decisiones diferentes. En el caso de los desenlaces ataques de vértigo y tinnitus se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por este motivo, debido al tamaño muestral reducido del ensayo y lo infrecuente del evento.
³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que cada ensayo llegó a conclusiones diferentes.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad de Ménière refractaria progresiva, resistente a tratamiento o a pacientes con audición muy deteriorada.

No se aplica a pacientes con enfermedad de Ménière que hayan recibido tratamiento quirúrgico previo o con buena respuesta a la terapia inicial

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces presentados en la tabla de resumen de resultados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen y en general coinciden con los desenlaces seleccionados por las principales revisiones sistemáticas identificadas.

Si bien los desenlaces efectos adversos y calidad de vida fueron evaluados por las revisiones sistemáticas, ninguno de los ensayos identificados reportó información.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

La evidencia actual sugiere que la gentamicina intratimpánica podría reducir la sintomatología asociada a la enfermedad de Ménière, reflejado en el intensidad del vértigo, y que además no presentaría diferencias en el manejo de tinnitus, pero la certeza de la evidencia es baja.

Por otro lado, su efecto sobre la frecuencia de los ataques de vértigo y pérdida de audición es incierto, debido a que la certeza de la evidencia fue evaluada como muy baja.

Dado lo anterior y la falta de evidencia relacionada a calidad de vida u otros efectos adversos asociados a la terapia que pudieran agregar información relevante, es que se vuelve necesario contar con una estimación del efecto adecuada para realizar un correcto análisis entre riesgos y beneficios.

Consideraciones de recursos

La gentamicina intratimpánica es una intervención de bajo costo comparada con otros tratamientos alternativos más agresivos como la laberintectomía o neurectomía

vestibular, que consideraría costos adicionales asociados al procedimiento quirúrgico.

No obstante, no es posible realizar un adecuado balance entre beneficios y costos, debido a que existe incertidumbre sobre el efecto de la gentamicina en el control de la enfermedad de Ménière.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

En base a la evidencia entregada en este resumen la mayoría de los pacientes y tratantes no debería inclinarse a favor de su utilización, ya que no se puede aseverar si existe un beneficio en el control del vértigo, manejo del tinnitus, calidad de vida o cuáles son los potenciales riesgos secundarios al tratamiento.

Sin embargo, ante la falta de mejores alternativas terapéuticas en el manejo de la enfermedad de Ménière refractaria, es esperable que existan clínicos o pacientes que opten igualmente por una alternativa cuyo beneficio no esté probado.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este resumen coinciden con las alcanzadas en cinco revisiones sistemáticas, ya que identifican una limitación e incertidumbre importante de la evidencia existente.

Por otra parte, 12 de las 13 revisiones sistemáticas identificadas [3], [4], [5], [6], [7], [8], [10], [11], [12], [13], [14], [15] concluyen que la gentamicina intratimpánica sería un tratamiento efectivo para el manejo del vértigo, especialmente utilizando el protocolo de titulación semanal [15] y que frente a regímenes largos, bajas dosis serían más seguras [7].

Tanto la guía de práctica clínica francesa “*Guidelines of the French Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Society*” (SFORL) sobre la enfermedad de Ménière [97], como la guía europea “*European Academy of Otolology and Neurotology Vertigo Guidelines Study Group*” [98] confirman la eficacia de la gentamicina intratimpánica para el control de vértigo, reportando bajo riesgo de deterioro auditivo cuando se utilizan pequeñas dosis.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

La probabilidad de que futuros estudios cambien las conclusiones de este resumen es alta, debido a la incertidumbre existente, en especial en lo que respecta a la pérdida auditiva y frecuencia de los ataques de vértigo, ya que la certeza de la evidencia es muy baja.

Una búsqueda en la base de datos PROSPERO y en la plataforma de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud, identificó que existen tres revisiones sistemáticas en curso [99], [100], [101] y ningún ensayo asociado a la pregunta de interés.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

	Postem a RJ 2008	Stokroos R 2004	Hamer SG 2001	Quaranta A 2001	Atlas JT 1999	Minor LB 1999
Zhang Y 2019	×	×	×	×	×	×
Diamond C 2003	×	×	×	×	×	×
Chia SH 2004	×	×	×	×	×	×
Huon LK 2012	×	×	×	×	×	×

Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones. El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva: [Gentamicina intratimpánica comparado con placebo o no tratamiento para enfermedad de Meniere](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

www.epistemonikos.org

Referencias

1. Moskowitz, H. and Dinces, E. (2019). Meniere disease. [online] Uptodate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/meniere-disease?search=intractable%20meniere%20definition&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 [Accessed 6 May 2019].
2. Ren H, Yin T, Lu Y, Kong W, Ren J. Intratympanic dexamethasone injections for refractory Meniere's disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Apr 15;8(4):6016-23. eCollection 2015. PubMed PMID: 26131198; PubMed Central PMCID: PMC4483845.
3. Ballard DP, Sukato DC, Timashpolsky A, Babu SC, Rosenfeld RM, Hanson M. Quality-of-Life Outcomes following Surgical Treatment of Ménière's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Feb;160(2):232-238. doi: 10.1177/0194599818803612. Epub 2018 Oct 9. PubMed PMID: 30300093.
4. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD008234. doi: 10.1002/14651858.CD008234.pub2. Review. PubMed PMID: 21412917.
5. Cao Z, Yue F, Huang W, Rajenderkumar D, Zhao F. Different medications for the treatment of Ménière's disease by intratympanic injection: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2019 Apr 26. doi: 10.1111/coa.13350. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31025490.

6. Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: a meta-analysis. *Otol Neurotol.* 2004 Jul;25(4):544-52. PubMed PMID: 15241234.
7. Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, Kozler E, Koren G, Rutka JA. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2004 Dec;114(12):2085-91. Review. PubMed PMID: 15564826.
8. Diamond C, O'Connell DA, Hornig JD, Liu R. Systematic review of intratympanic gentamicin in Meniere's disease. *J Otolaryngol.* 2003 Dec;32(6):351-61. Review. PubMed PMID: 14967079.
9. Hao, Weiming and Yu, Huiqian and Li, Huawei, Effects of Intratympanic Gentamicin and Intratympanic Glucocorticoids in Ménière's Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials (April 12, 2019). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3371077>
10. Huon LK, Fang TY, Wang PC. Outcomes of intratympanic gentamicin injection to treat Ménière's disease. *Otol Neurotol.* 2012 Jul;33(5):706-14. doi: 10.1097/MAO.0b013e318259b3b1. Review. PubMed PMID: 22699980.
11. Marques PS, Dias CC, Perez-Fernandez N, Spratley J. Instrumental head impulse test changes after intratympanic gentamicin for unilateral definite Ménière's disease: A systematic review and meta-analysis. *Auris Nasus Larynx.* 2018 Oct;45(5):943-951. doi: 10.1016/j.anl.2018.01.001. Epub 2018 May 7. Review. PubMed PMID: 29402608.
12. Syed MI, Ilan O, Nassar J, Rutka JA. Intratympanic therapy in Meniere's syndrome or disease: up to date evidence for clinical practice. *Clin Otolaryngol.* 2015 Dec;40(6):682-90. doi: 10.1111/coa.12449. Review. PubMed PMID: 25916787.
13. Tuvang, E. (2016). Syed, M., Ilan, O., Nassar, J. and Rutka, J. (2015). Intratympanic therapy in Meniere's syndrome or disease: up to date evidence for clinical practice. *Clinical Otolaryngology*, 40(6), pp.682-690. Umeå University, Sweden. [online] Available at: <http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:923242/FULLTEXT01.pdf> [Accessed 2 May 2019].
14. Vlastarakos PV, Iacovou E, Nikolopoulos TP. Is gentamycin delivery via sustained-release vehicles a safe and effective treatment for refractory Meniere's disease? A critical analysis of published interventional studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Mar;274(3):1309-1315. doi: 10.1007/s00405-016-4294-9. Epub 2016 Sep 13. Review. PubMed PMID: 27623821.
15. Zhang Y, Fu J, Lin H, Shen C, Wang X, Wu J. The Clinical Outcomes After Intratympanic Gentamicin Injection to Treat Ménière's Disease: A Meta-analysis. *Otol Neurotol.* 2019 Apr;40(4):419-429. doi: 10.1097/MAO.0000000000002159. PubMed PMID: 30870347.
16. Atlas JT, Parnes LS. Intratympanic gentamicin titration therapy for intractable Meniere's disease. *Am J Otol.* 1999 May;20(3):357-63. PubMed PMID:10337978.
17. Beck C. Intratympanic application of gentamicin for treatment of Ménière's disease. *Keio J Med.* 1986 Mar;35(1):36-41. PubMed PMID: 3747323.
18. Beck C, Schmidt CL. 10 years of experience with intratympanally applied streptomycin (gentamycin) in the therapy of Morbus Ménière. *Arch Otorhinolaryngol.* 1978 Sep 28;221(2):149-52. PubMed PMID: 751619.
19. Bertino G, Durso D, Manfrin M, Casati L, Mira E. Intratympanic gentamicin in monolateral Meniere's disease: our experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006 Mar;263(3):271-5. Epub 2005 Jul 15. PubMed PMID: 16021460.
20. 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 Dec;28(8):1140-4. PubMed PMID: 18084826.
21. Boleas-Aguirre MS, Sánchez-Ferrandiz N, Guillén-Grima F, Perez N. Long-term disability of class A patients with Ménière's disease after treatment with intratympanic gentamicin. *Laryngoscope.* 2007 Aug;117(8):1474-81. PubMed PMID: 17607149.
22. Bottrill I, Wills AD, Mitchell AL. Intratympanic gentamicin for unilateral Meniere's disease: results of therapy. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003 Apr;28(2):133-41. PubMed PMID: 12680832.
23. Bremer HG, van Rooy I, Pullens B, Colijn C, Stegeman I, van der Zaag-Loonen HJ, van Benthem PP, Klis SF, Grolman W, Bruintjes TD. Intratympanic gentamicin treatment for Ménière's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial on dose efficacy - results of a prematurely ended study. *Trials.* 2014 Aug 18;15:328. doi: 10.1186/1745-6215-15-328. PubMed PMID: 25135244; PubMed Central PMCID: PMC4141100.
24. Carey JP, Minor LB, Peng GC, Della Santina CC, Cremer PD, Haslwanter T. Changes in the three-dimensional angular vestibulo-ocular reflex following intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2002 Dec;3(4):430-43. Epub 2002 Mar 26. PubMed PMID: 12486598; PubMed Central PMCID: PMC3202443.
25. Casani A, Nuti D, Franceschini SS, Gaudini E, Dallan I. Transtympanic gentamicin and fibrin tissue adhesive for treatment of unilateral Ménière's disease: effects on vestibular function. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Dec;133(6):929-35. PubMed PMID: 16360516.
26. Corsten, M., Marsan, J., Schramm, D. and Robichaud, J. (1997). Treatment of intractable Ménière's disease with intratympanic gentamicin: review of the University of Ottawa experience. *J Otolaryngol.*, [online] 26(6), pp.361-4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9438932> [Accessed 2 May 2019].
27. Crane BT, Minor LB, Della Santina CC, Carey JP. Middle ear exploration in patients with Ménière's disease who have failed outpatient intratympanic gentamicin therapy. *Otol Neurotol.* 2009 Aug;30(5):619-24. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181a66d2b. PubMed PMID: 19503016.
28. 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.* 2014;13(1):33-9. PubMed PMID: 24800045; PubMed Central PMCID: PMC3968355.
29. De Beer L, Stokroos R, Kingma H. Intratympanic gentamicin therapy for intractable Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 2007 Jun;127(6):605-12. PubMed PMID: 17503229.
30. De Valck CF, Van Rompaey V, Wuyts EL, Van de Heyning PH. Tenotomy of the tensor tympani and stapedius tendons in Ménière's disease. *B-ENT.* 2009;5(1):1-6. PubMed PMID: 19455992.
31. DeCicco, M., Hoffer, M. and RD, K. (1998). Round-window microcatheter administered microdose gentamicin: results from treatment of tinnitus associated with Ménière's disease. *Int Tin- nitus J.* [online] Available at: <https://www.epistemonikos.org/es/documents/5b262d51938b7380a0b1d4656e9105c9843f9a69> [Accessed 6 May 2019].
32. Delgado LP, Rodrigo JF, Peña PA. Intratympanic gentamicin in Ménière's disease: our experience. *J Laryngol Otol.* 2011 Apr;125(4):363-9. doi: 10.1017/S0022215111000053. Epub 2011 Feb 15. PubMed PMID: 21320380.
33. 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 Jan;107(1):83-9. PubMed PMID: 9001270.
34. Eklund S, Pyykkö I, Aalto H, Ishizaki H, Vasama JP. Effect of intratympanic gentamicin on hearing and tinnitus in Meniere's disease. *Am J Otol.* 1999 May;20(3):350-6. PubMed PMID: 10337977.
35. Gabra N, Saliba I. The effect of intratympanic methylprednisolone and gentamicin injection on Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Apr;148(4):642-7. doi: 10.1177/0194599812472882. Epub 2013 Jan 11. PubMed PMID: 23314159.

36. Gayathri, H. and Rao, S. (2010). Low dose intratympanic gentamicin for control of intractable vertigo. *Indian J Otol.* [online] Available at: <https://www.epistemonikos.org/es/documents/64c4806384d719d50767b00f6174046b73bc3bb1> [Accessed 6 May 2019].
37. Harner SG, Driscoll CL, Facer GW, Beatty CW, McDonald TJ. Long-term follow-up of transtympanic gentamicin for Ménière's syndrome. *Otol Neurotol.* 2001 Mar;22(2):210-4. PubMed PMID: 11300271.
38. Helling K, Schönfeld U, Clarke AH. Treatment of Ménière's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application: effect on otolith function. *Laryngoscope.* 2007 Dec;117(12):2244-50. PubMed PMID: 17909448.
39. Hill SL 3rd, Digges EN, Silverstein H. Long-term follow-up after gentamicin application via the Silverstein MicroWick in the treatment of Ménière's disease. *Ear Nose Throat J.* 2006 Aug;85(8):494, 496, 498. PubMed PMID: 16999055.
40. Hirsch BE, Kamerer DB. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease. *Am J Otol.* 1997 Jan;18(1):44-51. PubMed PMID: 8989951.
41. Hoffer ME, Kopke RD, Weisskopf P, Gottshall K, Allen K, Wester D. Microdose gentamicin administration via the round window microcatheter: results in patients with Meniere's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Oct;942:46-51. PubMed PMID: 11710484.
42. Horii A, Saika T, Uno A, Nishiike S, Mitani K, Nishimura M, Kitahara T, Fukushima M, Nakagawa A, Masumura C, Sasaki T, Kizawa K, Kubo T. Factors relating to the vertigo control and hearing changes following intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease. *Otol Neurotol.* 2006 Sep;27(6):896-900. PubMed PMID: 16788414.
43. 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 Dec;129(12):1420-4. doi: 10.3109/00016480902856612. PubMed PMID: 19922092.
44. Inoue H, Uchi Y, Nogami K, Uemura T. Low-dose intratympanic gentamicin treatment of Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1994;251 Suppl 1:S12-4. PubMed PMID: 11894767.
45. Junet P, Karkas A, Dumas G, Quesada JL, Schmerber S. Vestibular results after intratympanic gentamicin therapy in disabling Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Oct;273(10):3011-8. doi: 10.1007/s00405-015-3889-x. Epub 2016 Jan 16. PubMed PMID: 26780342.
46. Jung J, Chun J, Kim N, Kim Y, Lee WS. Evaluation of quality of life after intratympanic streptomycin injection in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol.* 2008 Sep;29(6):816-23. doi: 10.1097/MAO.0b013e31817ef4e3. PubMed PMID: 18617871.
47. Kaasinen S, Pyykkö I, Ishizaki H, Aalto H. Intratympanic gentamicin in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 1998 Jun;118(3):294-8. PubMed PMID: 9655201
48. Kaplan DM, Nedzelski JM, Chen JM, Shipp DB. Intratympanic gentamicin for the treatment of unilateral Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2000 Aug;110(8):1298-305. PubMed PMID: 10942130
49. Kaplan DM, Nedzelski JM, Al-Abidi A, Chen JM, Shipp DB. Hearing loss following intratympanic instillation of gentamicin for the treatment of unilateral Meniere's disease. *J Otolaryngol.* 2002 Apr;31(2):106-11. PubMed PMID: 12019738.
50. Katzenell U, Gordon M, Page M. Intratympanic gentamicin injections for the treatment of Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Nov;143(5 Suppl 3):S24-9. doi: 10.1016/j.otohns.2010.05.028. PubMed PMID: 20970688.
51. Kyrodimos E, Aidonis I, Sismanis A. Hearing results following intratympanic gentamicin perfusion for Ménière's disease. *J Laryngol Otol.* 2009 Apr;123(4):379-82. doi: 10.1017/S0022215108003150. Epub 2008 Oct 28. PubMed PMID: 18954493.
52. Laitakari K. Intratympanic gentamycin in severe Ménière's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1990 Dec;15(6):545-8. PubMed PMID: 2073763.
53. Lange G, Maurer J, Mann W. Long-term results after interval therapy with intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2004 Jan;114(1):102-5. PubMed PMID: 14710003.
54. Lange G. Transtympanic gentamicin in the treatment of Ménière's disease. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 1995;116(2):151-2. PubMed PMID: 7569379.
55. Leone CA, Mosca F, Mincione A. [Ablation therapy with gentamicin in the treatment of Meniere's disease]. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2000 Oct;20(5):322-9. Italian. PubMed PMID: 11284259.
56. Lin FR, Migliaccio AA, Haslwanter T, Minor LB, Carey JP. Angular vestibulo-ocular reflex gains correlate with vertigo control after intratympanic gentamicin treatment for Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005 Oct;114(10):777-85. PubMed PMID: 16285268; PubMed Central PMCID: PMC4477784.
57. Liu H, Zhang T, Wu Q, Zhang Y, Dai C. End-point indicators of low-dose intra-tympanic gentamicin in management of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 2017 Feb;137(2):136-143. doi: 10.1080/00016489.2016.1224921. Epub 2016 Sep 9. PubMed PMID: 27608722.
58. Longridge NS, Mallinson AI. Low-dose intratympanic gentamicin treatment for dizziness in Ménière's disease. *J Otolaryngol.* 2000 Feb;29(1):35-9. PubMed PMID: 10709170.
59. MacKeith SA, Whiteside OJ, Mawby T, Bottrill ID. Middle ear gentamicin-soaked pledgets in the treatment of Ménière's disease. *Otol Neurotol.* 2014 Feb;35(2):305-9. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182a5d304. PubMed PMID: 24448291.
60. Magnusson M, Padoan S. Delayed onset of ototoxic effects of gentamicin in treatment of Ménière's disease. Rationale for extremely low dose therapy. *Acta Otolaryngol.* 1991;111(4):671-6. PubMed PMID: 1950529.
61. Marques P, Manrique-Huarte R, Perez-Fernandez N. Single intratympanic gentamicin injection in Ménière's disease: VOR change and prognostic usefulness. *Laryngoscope.* 2015 Aug;125(8):1915-20. doi: 10.1002/lary.25156. Epub 2015 Jan 30. PubMed PMID: 25641686.
62. Martin E, Perez N. Hearing loss after intratympanic gentamicin therapy for unilateral Ménière's Disease. *Otol Neurotol.* 2003 Sep;24(5):800-6. PubMed PMID: 14501459.
63. Marzo SJ, Leonetti JP. Intratympanic gentamicin therapy for persistent vertigo after endolymphatic sac surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jan;126(1):31-3. PubMed PMID: 11821762.
64. McFeely WJ, Singleton GT, Rodriguez FJ, Antonelli PJ. Intratympanic gentamicin treatment for Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 May;118(5):589-96. PubMed PMID: 9591855.
65. Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Meniere's disease: vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol.* 1999 Mar;20(2):209-19. PubMed PMID: 10100525.
66. Murofushi T, Halmagyi GM, Yavor RA. Intratympanic gentamicin in Ménière's disease: results of therapy. *Am J Otol.* 1997 Jan;18(1):52-7. PubMed PMID: 8989952.
67. Nedzelski JM, Chiong CM, Fradet G, Schessel DA, Bryce GE, Pfeleiderer AG. Intratympanic gentamicin instillation as treatment of unilateral Ménière's disease: update of an ongoing study. *Am J Otol.* 1993 May;14(3):278-82. Review. PubMed PMID: 8372926.
68. Odkvist, L. (1988). Middle ear ototoxic treatment for inner ear disease. *Acta Otolaryngol.* [online] Available at: <https://www.epistemonikos.org/es/documents/bf95dcdcf70a8c981b12c9d9bd892a5820955040c> [Accessed 6 May 2019].

69. Paradis J, Hu A, Parnes LS. Endolymphatic sac surgery versus intratympanic gentamicin for the treatment of intractable Ménière's disease: a retrospective review with survey. *Otol Neurotol.* 2013 Oct;34(8):1434-7. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182908b28. PubMed PMID: 23846192.
70. Perez N, Martín E, García-Tapia R. Intratympanic gentamicin for intractable Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2003 Mar;113(3):456-64. PubMed PMID: 12616197.
71. Perez N, Martín E, Zubieta JL, Romero MD, Garcia-Tapia R. Benign paroxysmal positional vertigo in patients with Ménière's disease treated with intratympanic gentamycin. *Laryngoscope.* 2002 Jun;112(6):1104-9. PubMed PMID: 12160282.
72. Pfeleiderer AG. The current role of local intratympanic gentamicin therapy in the management of unilateral Ménière's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998 Feb;23(1):34-41. PubMed PMID: 9563663.
73. Postema RJ, Kingma CM, Wit HP, Albers FW, Van Der Laan BF. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol.* 2008 Aug;128(8):876-80. doi: 10.1080/00016480701762458. PubMed PMID: 18607963.
74. Quagliari S, Gatti O, Rebecchi E, Manfrin M, Tinelli C, Mira E, Benazzo M. Intratympanic gentamicin treatment 'as needed' for Meniere's disease. Long-term analysis using the Kaplan-Meier method. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Jun;271(6):1443-9. doi: 10.1007/s00405-013-2597-7. Epub 2013 Jun 19. PubMed PMID: 23778723.
75. Quaranta A, Aloisi A, De Benedittis G, Scaringi A. Intratympanic therapy for Ménière's disease. High-concentration gentamicin with round-window protection. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Nov 28;884:410-24. PubMed PMID: 10842610.
76. Quaranta A, Scaringi A, Aloidi A, Quaranta N, Salonna I. Intratympanic therapy for Ménière's disease: effect of administration of low concentration of gentamicin. *Acta Otolaryngol.* 2001 Apr;121(3):387-92. PubMed PMID: 11425206.
77. Quaranta, A., Aloisi, A., De Benedittis, D. and Scaringi, A. (1999). Intratympanic therapy for Meniere's disease. *Ann N Y Acad Sci.* [online] Available at: <https://www.epistemonikos.org/es/documents/972e5fb4e07181ccc14fa6e9a21a4d57723c0149> [Accessed 6 May 2019].
78. Rah YC, Han JJ, Park J, Choi BY, Koo JW. Management of intractable Ménière's disease after intratympanic injection of gentamicin. *Laryngoscope.* 2015 Apr;125(4):972-8. doi: 10.1002/lary.25009. Epub 2014 Nov 1. PubMed PMID: 25363447.
79. Rauch SD, Oas JG. Intratympanic gentamicin for treatment of intractable Meniere's disease: a preliminary report. *Laryngoscope.* 1997 Jan;107(1):49-55. PubMed PMID: 9001265.
80. Sala T. Transtympanic administration of aminoglycosides in patients with Meniere's disease. *Arch Otorhinolaryngol.* 1988;245(5):293-6. PubMed PMID: 3245801.
81. Sala T. Transtympanic gentamicin in the treatment of Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx.* 1997 Jul;24(3):239-46. PubMed PMID: 9251852.
82. Schoendorf J, Neugebauer P, Michel O. Continuous intratympanic infusion of gentamicin via a microcatheter in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Feb;124(2):203-7. PubMed PMID: 11226958.
83. Seidman M. Continuous gentamicin therapy using an IntraEAR microcatheter for Meniere's disease: a retrospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Mar;126(3):244-56. PubMed PMID: 11956532.
84. Shamas IU. Short Term Results of Intra Tympanic Gentamicin and Dexamethasone on Hearing and Tinnitus in Meniere's disease: A Case Control Study. *Int Tinnitus J.* 2017 Jun 1;21(1):21-23. doi: 10.5935/0946-5448.20170005. PubMed PMID: 28723597.
85. Shea PF, Richey PA, Wan JY, Stevens SR. Hearing results and quality of life after streptomycin/dexamethasone perfusion for Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2012 Jan;122(1):204-11. doi: 10.1002/lary.22362. PubMed PMID: 22183636.
86. Silverstein H, Wazen J, Van Ess MJ, Daugherty J, Alameda YA. Intratympanic gentamicin treatment of patients with Ménière's disease with normal hearing. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Apr;142(4):570-5. doi: 10.1016/j.otohns.2009.12.009. PubMed PMID: 20304280.
87. Stokroos R, Kingma H. Selective vestibular ablation by intratympanic gentamicin in patients with unilateral active Ménière's disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Acta Otolaryngol.* 2004 Mar;124(2):172-5. PubMed PMID: 15072419.
88. Suryanarayanan R, Cook JA. Long-term results of gentamicin inner ear perfusion in Ménière's disease. *J Laryngol Otol.* 2004 Jul;118(7):489-95. PubMed PMID: 15318953.
89. Suryanarayanan R, Srinivasan VR, O'Sullivan G. Transtympanic gentamicin treatment using Silverstein MicroWick in Ménière's disease patients: long term outcome. *J Laryngol Otol.* 2009 Jan;123(1):45-9. doi: 10.1017/S0022215108002776. Epub 2008 Jun 4. PubMed PMID: 18533050.
90. Thomsen J, Charabi S, Tos M. Preliminary results of a new delivery system for gentamicin to the inner ear in patients with Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(7):362-5. PubMed PMID: 11052245.
91. Watanabe S, Kato I, Takahashi K, Yoshino K, Takeyama I. Indications and results of gentamycin injection into the middle ear of patients with meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995;519:282-5. PubMed PMID: 7610887.
92. Wu IC, Minor LB. Long-term hearing outcome in patients receiving intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope.* 2003 May;113(5):815-20. PubMed PMID: 12792316.
93. Yamazaki T, Hayashi M, Komatsuzaki A. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease placed by a tubal catheter with systematic isosorbide. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1991;481:613-6. PubMed PMID: 1927484.
94. Yetiser S, Kertmen M. Intratympanic gentamicin in Meniere's disease: the impact on tinnitus. *Int J Audiol.* 2002 Sep;41(6):363-70. PubMed PMID: 12353609.
95. Youssef TF, Poe DS. Intratympanic gentamicin injection for the treatment of Meniere's disease. *Am J Otol.* 1998 Jul;19(4):435-42. PubMed PMID: 9661751.
96. Marín Garrido C, Fraile Rodrigo J, Naya Gálvez MJ, Samperiz LC, Hernández Montero E, Ortiz García A. [Intra-tympanic gentamicin in the treatment of Ménière's disease: preliminary results]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002 May;53(5):326-32. Spanish. PubMed PMID: 12185867.
97. Nevoux J, Franco-Vidal V, Bouccara D, Parietti-Winkler C, Uziel A, Chays A, Dubernard X, Couloigner V, Darrouzet V, Mom T; Groupe de Travail de la SFORL. 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 Jan 3. pii: S1879-7296(16)30222-8.
98. Magnan, J., Özgirgin, O., Tralbalzini, F., Lacour, M., Lopez, A., Magnusson, M., Alpin, E., Philippe, J., Nuti, D. and Mandala, M. (2018). European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease*. *J Int Adv Otol,* [online] 14(2), pp.317-321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354459/> [Accessed 6 May 2019].
99. Weiming Hao, Huiqian Yu, Huawei Li. The effects of intratympanic therapy of Ménière's disease: a network meta-analysis. *PROSPERO* 2018 CRD42018114389 Available from:

http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018114389

100. Louise Devantier, Jesper Hvas Schmidt, Frank Liviu-Adelin Guldred, Dan Dupont Hougaard, Bjarki Djurhuus, Mina Nicole Händel, Henriette Callesen. A systematic review and meta-analysis of treatment of patients with Menieres disease with gentamicin. PROSPERO 2018 CRD42018110119 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018110119

101. Kinga Harmat, Adrienne Németh. Efficacy and safety of intratympanic steroid and gentamicin treatment of Ménière's disease: a meta-analysis. PROSPERO 2018 CRD42018095413 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018095413

Correspondencia a

Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.