

# Artículo original

## Gentamicina intratimpánica en dosis bajas para el control del vértigo en enfermedad de Ménière resistente al tratamiento médico

Manuel Arturo Gallardo Flores,\* Percy Ruiz Gonzales,\* Carlos Vera Miaciro\*

### Resumen

#### OBJETIVOS

Determinar la eficacia de la gentamicina intratimpánica a dosis bajas (dosis total de 4-8 mg) en el control del vértigo debido a enfermedad de Ménière resistente al tratamiento médico y evaluar su efecto en la audición.

#### PACIENTES Y MÉTODOS

Es un estudio prospectivo longitudinal. Se incluyeron en el estudio 17 pacientes (11 mujeres y 6 varones) resistentes al tratamiento médico, a quienes se les infiltraron 4 a 8 mg de gentamicina (4 mg por dosis). Se evaluaron signos de desaferentación, como nistagmo espontáneo o inducido por agitación cefálica y control audiométrico de las frecuencias 0.5, 1, 2 y 3 kHz. Se hizo seguimiento hasta un año y medio. Se utilizaron los criterios establecidos por el Comité en Audición y Equilibrio de la AAO-HNS de 1995.

#### RESULTADOS

En 14 pacientes (82%) el control del vértigo fue total (clase A); en dos el control fue significativo (clase B) y en uno no se logró controlar las crisis de vértigo (clase C). La audición empeoró más de 10 dB en 12% y mejoró más de 10 dB en 12%, y no hubo cambio en 76%. El acúfeno disminuyó en intensidad y duración en 36%, y en el 64% restante no hubo cambio en sus características.

#### CONCLUSIONES

La gentamicina intratimpánica a dosis bajas constituye un método seguro, eficaz, de bajo costo, con bajo riesgo de hipoacusia y debería considerarse el tratamiento de elección para el control del vértigo en enfermedad de Ménière resistente al tratamiento médico.

### Abstract

#### OBJECTIVES

To establish the effectiveness of low-dose intratympanic gentamicin treatment (a total dose being 4-8 mg) for the control of vertigo caused by Meniere's disease resistant to medical treatment, as well as to determine the treatment's impact on hearing abilities.

#### PATIENTS AND METHODS

This is a longitudinal prospective study. Seventeen patients unresponsive to medical therapy (11 female and 6 male) were treated with 4-8 mg of gentamicin (4 mg per dose). Deafferentiation signs were checked including spontaneous and head-shaking nystagmus, and audiometric control of frequencies of 0.5, 1, 2 and 3 kHz. A follow-up lasting one and a half years was carried out. The criteria established by the 1995 AAO-HNS Committee of Hearing and Equilibrium were used.

#### RESULTS

Complete control of vertigo (AAO-HNS Class A) was obtained in 14 patients (82%), a significant control was achieved in 2 patients (AAO-HNS Class B), and vertigo was not controlled in just one (AAO-HNS Class C). Hearing loss worse than 10 dB occurred in 12%, and an improvement of more than 10 dB in 12%, whereas in 76% of the cases hearing remained unchanged. The intensity and duration of tinnitus decreased in 36% of the patients, whereas it remained the same in the remaining 64%.

#### CONCLUSIONS

The low-dose intratympanic gentamicin treatment is a safe, efficient, low-cost, low-risk method presenting a reduced risk of hypoacusis and thus it should be regarded as the primary treatment for vertigo control when caused by Meniere's disease resistant to medical treatment.

#### Palabras clave:

enfermedad de Ménière, gentamicina intratimpánica, vértigo.

#### Key words:

Meniere's disease, intratympanic gentamicin, vertigo.

## Introducción

La enfermedad de Ménière es una enfermedad crónica de origen idiopático, se caracteriza por crisis de vértigo, hipoacusia y acúfeno. El tratamiento es fundamentalmente médico a base de sedantes vestibulares, vasodilatadores, diuréticos, dieta baja en sal, etc. La mayoría responde al tratamiento médico; sólo en 3 a 5% es incapacitante y resistente a éste.<sup>1</sup>

Cuando falla el tratamiento médico, se puede realizar descompresión del saco endolinfático o infiltrar gentamicina en el oído medio. Para muchos, ésta es el tratamiento de elección.<sup>2,3</sup> Schuknecht fue el primero en describir las inyecciones intratimpánicas de aminoglucósidos, con las que consiguió excelente control del vértigo, pero a costa de hipoacusia neurosensorial profunda.<sup>4</sup> Con la finalidad de controlar la frecuencia y severidad de las crisis de vértigo, con el menor daño auditivo posible, se han probado muchos esquemas de tratamiento, con diversas formas de administración y diferentes concentraciones. El riesgo de hipoacusia aumenta cuando se incrementa la concentración de gentamicina o cuando la administración de ésta es muy frecuente.<sup>5</sup> Con la medicación semanal a dosis bajas hasta conseguir signos de desafferentación, como vértigo, inestabilidad o nistagmo espontáneo o disminución de la audición mayor a 10 dB, se logra un control significativo del vértigo con una baja incidencia de hipoacusia.<sup>6,7</sup>

El objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia de la administración de gentamicina intratimpánica con dosis muy bajas, así como determinar el deterioro auditivo posterior a este esquema de tratamiento.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron en el estudio 17 pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Ménière unilateral, en quienes el tratamiento médico administrado no fue eficaz en el control del vértigo; éstos no debieron haber recibido ningún otro tratamiento previo contra enfermedad de Ménière, como cirugía de saco endolinfático e infiltración intratimpánica, ya sea de aminoglucósidos o corticoides. Tampoco debieron haber recibido aminoglucósidos como parte del tratamiento contra alguna infección.

A todos los pacientes se les realizó una audiometría tonal y videonistagmografía previos a la infiltración intratimpánica.

El procedimiento se realizó en un consultorio. Primero se colocó con aerosol anestesia tópica con lidocaína a 10% en el oído a infiltrar. Bajo microscopio quirúrgico, se realizó la primera infiltración de 0.1 mL de gentamicina a 40 mg/mL (4 mg) a través del cuadrante posteroinferior de la membrana timpánica, y luego el paciente permanecía durante 40 min en posición supina con la cabeza girada 45° en sentido contrario al oído infiltrado. Después de este procedimiento el paciente podía retornar a sus actividades cotidianas. Una semana después se realizaba el primer control, en el cual se evaluaba el nistagmo espontáneo, nistagmo inducido por agitación cefálica y audiometría tonal. Si no había signos de desafferentación (nistagmo espontáneo en dirección contraria al oído infiltrado o nistagmo por agitación cefálica) o disminución en el promedio auditivo de las frecuencias de 0.5, 1, 2 y 3 kHz mayor a 10 dB, se realizaba una segunda infiltración de 4 mg de gentamicina. En los pacientes en quienes hubo inestabilidad posterior a la infiltración se dio terapia de rehabilitación vestibular.

Los siguientes controles se realizaban cada mes o dos meses, según la evolución de cada paciente. Si las crisis de vértigo continuaban con la misma frecuencia al pretratamiento, se realizaba una tercera infiltración.

El seguimiento fue de un año a un año y medio. Para el estadio y la evaluación del control del vértigo se utilizaron los criterios establecidos por el Comité en Audición y Equilibrio de la AAO-HNS de 1995<sup>8</sup> (Cuadros 1 y 2).

## Resultados

Se realizó infiltración intratimpánica de gentamicina a 17 pacientes (11 mujeres y 6 varones) con enfermedad de Ménière unilateral resistente al tratamiento médico. La edad promedio fue de 50 años ( $\pm 14.7$ ).

En 15 pacientes (88%) la enfermedad de Ménière estuvo en estadios 3 y 4 (Cuadro 3).

Se consiguió control importante del vértigo en casi todos los pacientes (Cuadro 4). En 14 (82%) el control fue total (A); esto es, no tuvieron más episodios de vértigo; en dos

\* Clínica Anglo Americana, Lima, Perú.

**Correspondencia:** Dr. Manuel A Gallardo F. Clínica Anglo Americana. Alfredo Salazar 350, San Isidro, Lima 27, Perú. Correo electrónico: mgallardoflores@yahoo.es

Recibido: octubre, 2011. Aceptado: diciembre, 2011.

Este artículo debe citarse como: Gallardo-Flores MA, Ruiz-Gonzales P, Vera-Miaciro C. Gentamicina intratimpánica en dosis bajas para el control del vértigo en enfermedad de Ménière resistente al tratamiento médico. An Orl Mex 2012;57(2):90-94.

**Cuadro 1.** Estadio de la enfermedad de Ménière

Estadio*	Promedio de tonos puros
1	< 25 dB
2	26-40 dB
3	41-70 dB
4	> 70 dB

\* Promedio del umbral auditivo de cuatro frecuencias: 0.5, 1, 2 y 3 kHz.

**Cuadro 2.** Reporte del resultado del tratamiento

Valor numérico*	Clase
0	A
1-40	B
41-80	C
81-120	D
> 120	E
Tratamiento secundario	F

\* Valor numérico = X/Y × 100, donde X es el número de episodios de vértigo 12 a 18 meses después del tratamiento y Y es el número de episodios de vértigo seis meses antes del tratamiento.

**Cuadro 3.** Estadio de la enfermedad de Ménière

Estadio	Número (%)
1 (< 25 dB)	1 (6)
2 (26-40 dB)	1 (6)
3 (40-70 dB)	9 (53)
4 ( $\geq$ 71)	6 (35)

**Cuadro 4.** Control de vértigo

Clase	Número (%)
A	14 (82)
B	2 (12)
C	1 (6)
D	0
E	0
F	0

el resultado fue significativo (B) y en uno no se consiguió controlar las crisis de vértigo (C).

La audición bajó más de 10 dB en 12% de los pacientes tratados. En ellos la pérdida auditiva fue de 11 y 26 dB. La audición mejoró en más de 10 dB en dos pacientes (12%), mientras que en el 76% restante no hubo cambio auditivo (Cuadro 5).

En cuanto al acúfeno, éste disminuyó en intensidad y duración en 36%, sin llegar a desaparecer en ninguno de ellos y en el 64% restante no hubo cambio en sus características (Cuadro 6).

En nueve pacientes se necesitó de una sola infiltración para conseguir signos de desaferentación.

**Cuadro 5.** Resultado auditivo posterior al tratamiento

Audición	Número (%)
Empeoró > 10 dB	2 (12)
Mejoró > 10 dB	2 (12)
Sin cambio	13 (76)

**Cuadro 6.** Control del acúfeno

Acúfeno	Número (%)	%
Igual	11 (64)	64
Empeoró	0	0
Disminuyó	6 (36)	36

## Discusión

La finalidad del tratamiento con gentamicina intratimpánica es disminuir la frecuencia y severidad de los ataques de vértigo en enfermedad de Ménière resistente al tratamiento médico, pero en vista del carácter ototóxico del aminoglucósido la hipoacusia neurosensorial es un efecto indeseable que debemos tener en cuenta.

Existen dos formas de actuar, que dependen de la dosis de gentamicina intratimpánica: conseguir ablación química a través de inyecciones múltiples, con mayor riesgo de hipoacusia, o conseguir alteración química con dosis mínimas y menor riesgo de hipoacusia.<sup>6,9</sup>

Schuknecht fue el primero en administrar aminoglucósidos intratimpánicos (estreptomicina). En ocho pacientes aplicó de 8 a 24 dosis a una concentración de 12.5 a 50 mg/dosis. En cinco consiguió controlar el vértigo, pero a costa de hipoacusia profunda.<sup>4</sup> Toth y col.<sup>10</sup> compararon dos protocolos, de administración diaria y de medicación semanal. Ellos encontraron igual tasa de control del vértigo, pero en la administración diaria hubo mayor pérdida auditiva. Hirsh y col.<sup>11</sup> administraron gentamicina dos veces a la semana y encontraron la misma tasa de control del vértigo e hipoacusia que con la administración diaria.

El efecto ototóxico de la gentamicina está más relacionado con la dosis total que con el pico por dosis, y también con la frecuencia de la administración.<sup>12</sup>

Con la finalidad de controlar los episodios de vértigo, con el menor daño auditivo posible, se han probado muchos esque-

mas, en los cuales se han disminuido la frecuencia y la dosis de la administración. El método conocido como *titration* (ajuste de la dosis) consiste en administraciones semanales hasta conseguir indicios de desaferentación (nistagmo espontáneo o provocado por agitación cefálica) o disminución auditiva promedio mayor de 10 dB en las frecuencias de 0.5, 1, 2 y 3 kHz.

Bakley,<sup>2</sup> en una revisión de 11 publicaciones sobre gentamicina intratimpánica, encontró que hubo control del vértigo en 90% y pérdida auditiva en 30% de los pacientes. Atlas<sup>7</sup> y Minor<sup>13</sup> reportaron el mismo porcentaje en control del vértigo pero con deterioro auditivo en 17 y 24%, respectivamente.

Nosotros decidimos bajar la dosis de gentamicina y administrar 4 mg por vez hasta en dos ocasiones (dosis total de 4 a 8 mg), con el objetivo de conseguir alteración química sin esperar necesariamente la aparición de signos de desaferentación. Obtuvimos un control total del vértigo en 82% y significativo en 12%, similar a lo reportado con el método *titration*.<sup>14-16</sup> Harner y col.<sup>9</sup> administraron 20 a 30 mg de gentamicina como dosis inicial, y de acuerdo con la necesidad, al mes administraban una segunda dosis. En 33 de 56 pacientes realizaron una sola infiltración. A los dos años de seguimiento el control total del vértigo fue de 74%, y fue significativo en 11%, y a los cuatro años de evaluación fue de 52 y 24%, respectivamente.

En 11 de nuestros pacientes (65%) hubo signos de desaferentación, de los cuales en nueve ésta se consiguió después de la primera administración. Minor<sup>13</sup> administró en total 22.4 a 44.8 mg de gentamicina en promedio a 34 pacientes, 89% de los cuales tuvieron signos de desaferentación. Esto muestra que no es necesario conseguir la ablación total de la función vestibular para controlar el vértigo.

En dos de los 17 pacientes (12%) la audición empeoró más de 10 dB. En ninguno hubo pérdida total de ésta. Harner y col.<sup>8</sup> reportaron que en 14% hubo pérdida auditiva mayor a 10 dB y en 11% ésta mejoró más de 10 dB. Abou-Halawa y col.,<sup>17</sup> al comparar el resultado del tratamiento con gentamicina a dos concentraciones, de 30 y 40 mg/mL, encontraron que la audición disminuyó en 32 y 19%, respectivamente; no encontraron relación entre la dosis de administración y el riesgo de hipoacusia. Sin embargo, cuando el objetivo del tratamiento es la ablación de la función vestibular, se puede producir hipoacusia profunda en más de 50% de los pacientes, tal como lo reportó Beck.<sup>18</sup> En dos de nuestros pacientes (12%) la audición mejoró más de 10 dB.

La gentamicina actúa sobre las células ciliadas, las tipo I son más sensibles que las tipo II.<sup>19</sup> Además, ejerce su acción sobre las células oscuras y la estría vascular independiente de cualquier cambio sobre la función vestibular.<sup>20</sup> Dosis subablativas de gentamicina afectan selectivamente el funcionamiento de las células oscuras, las cuales son más vulnerables

que las células ciliadas,<sup>18,21</sup> además de la toxicidad directa sobre las células ciliadas vestibulares,<sup>9</sup> de tal forma que si aplicamos dosis bajas de gentamicina espaciadas en un largo periodo existen altas posibilidades de controlar el vértigo con mínimo riesgo de hipoacusia, tal como lo manifestó Pyyko.<sup>6</sup>

Al instilar dosis muy bajas de gentamicina (4 a 8 mg) pretendemos controlar el vértigo y causar el menor daño auditivo posible. Al afectar fundamentalmente el funcionamiento de las células oscuras disminuimos la producción de endolinfa, y de esta manera aliviamos el efecto hidrópico. Esto, en parte, podría explicar por qué en algunos pacientes la audición mejora. Al comparar nuestros resultados con los de Harner y col., quienes administraron 20 a 30 mg de gentamicina, el porcentaje de control del vértigo y de deterioro auditivo fue el mismo que el nuestro, lo que nos indica que sin importar cuán baja sea la dosis de gentamicina instilada siempre existirá el riesgo de hipoacusia, que definitivamente será menor con dosis bajas.

En conclusión, podemos decir que la gentamicina intratimpánica a dosis bajas constituye un método seguro, eficaz, de bajo costo y con bajo riesgo de hipoacusia y debe considerarse el tratamiento de elección en el manejo de enfermedad de Ménière resistente al tratamiento médico.

## Referencias

- Pappas DG. Vestibular nerve section: long-term follow-up. Laryngoscope 1997;107:3-9.
- Blakley BW. Clinical forum: a review of intratympanic therapy. Am J Otol 1997;18:520-526.
- Barnerjee AS, Johnson IJ. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease: effect on quality of life as assessed by Glasgow benefit inventory. J Laryngol Otol 2006;120(10):827-831.
- Schuknecht HF. Ablation therapy in the management of Meniere's disease. Acta Otolaryngol (Stockh) 1957;132:3-42.
- Martin E, Perez N. Hearing loss after intratympanic gentamicin therapy for unilateral Meniere's disease. Otol Neurotol 2003;24:800-806.
- Pyyko I, Ishizaki H, Kaasines S. Intratympanic gentamicin in bilateral Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 1994;110:162-167.
- Atlas JT, Parnes LS. Intratympanic gentamicin for intractable Meniere's disease. Am J Otol 1999;20:357-363.
- Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113:181-185.
- Harner SG, Driscoll CLW, Facer GW, Beatty CW, McDonald TJ. Long-term follow up of transtympanic gentamicin for Meniere's syndrome. Otol Neurotol 2001;22:210-214.

10. Toth AA, Parnes LS. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease: preliminary comparison of two regimens. *J Otolaryngol* 1995;24:340-344.
11. Hirsch BE, Kameser DB. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease. *Am J Otol* 1997;18:44-53.
12. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB. A suggested approach to once-daily aminoglycosid dosing. *Br J Clin Pharm* 1995;39:605-609.
13. Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Meniere's disease: vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol* 1999;20:209-219.
14. Martín Sanz E, Pérez Fernández N. Gentamicina intratimpánica para la enfermedad de Ménière: análisis de la técnica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004;55:270-276.
15. Wu IC, Minor LB. Long-term hearing outcome in patients receiving intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 2003; 113(5):815-820.
16. Hillman TA, Chen DA, Arriaga MA. Vestibular nerve section versus intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 2004;114(2):216-222.
17. Abou-Halawa AS, Poe DS. Efficacy of increased gentamicin concentration for intratympanic injection therapy in Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2002;23:494-503.
18. Beck C, Schmidt CL. 10 years of experience with intratympanically applied streptomycin (gentamicin) in therapy of morbies Meniere's. *Arch Otorhinolaryngol* 1978;221:149-152.
19. Johnson LG, Hawkins JE, Kingsley TC, Black FO, Matz GJ. Amynoglycoside-induced cochlear pathology in man. *Acta Otolaryngol* 1981;383:3-19.
20. Pender D. Gentamicin tympanoclysis: effects on the vestibular secretory cells. *Am J Otolaryngol* 1982;6:358-367.
21. Harner SG, Kasperbauer J, Facer G, Beatly C. Trans-tympanic gentamicin for Meniere's syndrome. *Laryngoscope* 1998;108(10):1446-1449.