



<https://doi.org/10.24245/aorl.v68i1.8004>

## Efecto de los bifosfonatos en el tratamiento de pacientes con otoesclerosis temprana

### Effect of bisphosphonates in the treatment of patients with early otosclerosis.

Ivette Carol Rodríguez-Revilla,<sup>1</sup> Gonzalo Corvera-Behar,<sup>2</sup> Cecilia Belén Espinosa-Arce,<sup>1</sup> Miguel Alfredo García-De la Cruz<sup>1</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia de los bifosfonatos en el alivio o detención progresiva de la otoesclerosis temprana.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, realizado en el Instituto Mexicano de Otolología y Neurotología. Se incluyeron pacientes con otoesclerosis temprana, hipoacusia superficial en tonos graves, en tratamiento con 35 mg de risedronato una vez por semana durante seis meses y audiometría al terminar el tratamiento. Para el análisis estadístico se calculó la prueba t de Student pareada.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 20 pacientes: 12 mujeres y 8 hombres. La edad promedio fue de 44 años. En total se estudiaron 29 oídos: 16 derechos y 13 izquierdos. Vía aérea: promedio en tonos graves pretratamiento de 31.1 dB y postratamiento 24.1 dB ( $p < 0.05$ ). Vía ósea: promedio en tonos graves 12.5 dB pretratamiento y 9.1 dB postratamiento ( $p = ns$ ). Sin cambios significativos en promedios de frecuencias totales y en promedio de tonos puros en vía aérea y ósea debido a que los pacientes seleccionados en etapa temprana no tenían afectación en tonos medios y agudos.

**CONCLUSIONES:** Los bifosfonatos de tercera generación contribuyen a reducir la hipoacusia en fases tempranas de la otoesclerosis. Es necesario realizar estudios a largo plazo con controles periódicos para corroborar la mejoría o estabilización auditiva y estandarizar el tiempo óptimo de tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Otoesclerosis; bifosfonatos; risedronato; hipoacusia.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To assess the efficacy of third-generation bisphosphonates in relieving or stopping the progression of superficial hearing loss of otosclerosis in early stage.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, descriptive study conducted at the Mexican Institute of Otolology and Neurotology including patients with diagnosis of early otosclerosis and hearing loss in low tones who started treatment with risedronate 35 mg once a week for 6 months and audiometry at the end of treatment. Statistical analysis: paired Student t test.

**RESULTS:** There were included 20 patients: 12 women and 8 men. Average age was of 44 years; 29 ears were evaluated: 16 right side and 13 left side. Air conduction: low tones average pretreatment was 31.1 dB and post-treatment 24.1 dB ( $p < 0.05$ ). Bone conduction: low tones average was 12.5 dB pretreatment and 9.1 dB post-treatment ( $p = ns$ ). No significant changes were found in the average of all frequencies or in the pure tone average in air or bone conduction because our patients, being selected at the early stage of the disease, had no hearing compromise in medium and high tones.

<sup>1</sup> Médico otorrinolaringólogo.

<sup>2</sup> Neurotología y Cirugía de Base de Cráneo. Director. Instituto Mexicano de Otolología y Neurotología SC, Ciudad de México.

**Recibido:** 25 de julio 2022

**Aceptado:** 10 de octubre 2022

#### Correspondencia

Gonzalo Corvera Behar  
gcb@imon.com.mx

#### Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-Revilla IC, Corvera-Behar G, Espinosa-Arce CB, García-De la Cruz MA. Efecto de bifosfonatos en el tratamiento de pacientes con otoesclerosis temprana. An Orl Mex 2023; 68 (1): 7-13.

**CONCLUSIONS:** Third-generation bisphosphonates contribute to reduce hearing loss in early stages of otosclerosis. Further long-term studies with periodic monitoring are needed to corroborate improvement or stabilization of hearing and standardize the optimal treatment time.

**KEYWORDS:** Otosclerosis; Bisphosphonates; Risedronate; Hearing loss.

## ANTECEDENTES

La otoesclerosis es una enfermedad del metabolismo óseo del hueso endocondral de la cápsula ótica y se caracteriza por un remodelamiento óseo en un hueso que normalmente es resistente a este proceso produciendo alteraciones en la audición, equilibrio o ambos.<sup>1,2,3</sup> No existen datos oficiales de la prevalencia de la otoesclerosis en México; en todo el mundo el promedio de prevalencia se reporta del 0.3% (0.1 al 1%).<sup>1,2,4,5,6</sup> Está descrito que tiene mayor frecuencia en el sexo femenino, entre la tercera y cuarta décadas de la vida, con límites de la primera a la sexta década.<sup>1,5,6,7</sup> La otoesclerosis es bilateral en 70 al 85% de los pacientes.<sup>2,7</sup>

En términos histológicos, la otoesclerosis se divide en dos fases: temprana (espongiosis) y la tardía (esclerosis).<sup>1</sup> En la fase temprana de actividad osteoclástica predominan áreas de resorción ósea con áreas perivasculares.<sup>8</sup> En la fase tardía se inicia un proceso de reconstrucción ósea en el que se encuentra hueso sólido lamellar que reemplaza al hueso endocondral de la cápsula ótica.<sup>4,8-11</sup> La inhibición del remodelamiento óseo de la cápsula ótica se ha relacionado con concentraciones altas de osteoprotegerina (OPG) que se produce en la estría vascular y se difunde al hueso que lo rodea.<sup>10,12,13,14</sup> Karosi y

colaboradores<sup>10</sup> sugieren que la activación de osteoclastos e inhibición de su apoptosis son mediadas por la inhibición de la expresión de osteoprotegerina secundario al aumento de la producción de factor de necrosis tumoral alfa, que se ha encontrado en elevadas cantidades en focos otoescleróticos. Kao y su grupo<sup>14</sup> y Seist y colaboradores<sup>13</sup> realizaron estudios en ratones y encontraron que la hipoacusia sensorineural está relacionada con el déficit de OPG como consecuencia de la disminución de su secreción por las células del ganglio espiral.<sup>14,15</sup>

La causa de la hipoacusia conductiva progresiva de la otoesclerosis se atribuye a la resorción ósea y el componente sensorineural de esta enfermedad además de la difusión, dentro de la cóclea, de las citocinas inflamatorias producidas por el remodelamiento óseo de la cápsula ótica se atribuye también al déficit de OPG que induce a la apoptosis y desmielinización de las células del ganglio espiral.<sup>13-16</sup> Kao y colaboradores,<sup>14</sup> en un estudio en ratones, demostraron que los bifosfonatos de tercera generación disminuyen el estrés oxidativo de las células del ganglio espiral e inhiben la actividad osteoclástica al suprimir la activación de la enzima ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) que se encuentra muy activa cuando las concentraciones de su antagonista (OPG) están disminuidas.



En fases tempranas la enfermedad se manifiesta con hipoacusia conductiva en frecuencias bajas (debajo de 1000 Hz) a consecuencia de aumento de la impedancia del oído medio por la anquilosis de la platina del estribo a la ventana oval.<sup>2,7,17</sup> El abordaje terapéutico de los pacientes con otosclerosis en fase temprana tiene como objetivo limitar o retrasar la progresión de la enfermedad y, de ser posible, restaurar los umbrales auditivos.<sup>2,7</sup>

Existen estudios en los que los bifosfonatos se han prescrito para el tratamiento de la osteoporosis mostrando resultados alentadores en la estabilización y mejoría de los umbrales de audición en pacientes con otosclerosis que muestran hipoacusia sensorineural progresiva o hipoacusia mixta.<sup>4,5,6,18</sup> Rezka y colaboradores<sup>19</sup> y Savino y su grupo<sup>20</sup> realizaron estudios con bifosfonatos de tercera generación (risedronato y aledronato) encontrando que disminuyen la función y supervivencia de los osteoclastos, disminuyendo de esta manera el proceso de hialinización y de liberación de factor de necrosis tumoral alfa. Hasta el momento no existe un tratamiento farmacológico establecido que haya demostrado efectividad en reducir la hipoacusia y detener la progresión de la otosclerosis.

Kanzaki y su grupo<sup>12</sup> realizaron un estudio en ratones encontrando que con la aplicación de risedronato disminuía la actividad osteoclástica y la hipoacusia sensorineural, aunque no pudieron determinar el mecanismo de acción. Quesnel y colaboradores realizaron un estudio demostrando que la hipoacusia progresiva sensorial o mixta en pacientes con otosclerosis disminuyó en un periodo corto de tratamiento con bifosfonatos de tercera generación, dos pacientes mostraron mejoría significativa y en ningún paciente empeoró su audición durante los 13 meses posteriores al tratamiento con bifosfonatos.<sup>14,16</sup>

En 1993 Kennedy y colaboradores<sup>21</sup> estudiaron 14 pacientes con diagnóstico de otosclerosis y observaron mejoría significativa en el promedio de audición de las frecuencias de 500 Hz, 1 y 4 kHz a 12 meses de tratamiento con etidronato en comparación con un grupo control al que se le administró placebo. Brookler y colaboradores<sup>22</sup> observaron que la administración de bifosfonatos (etidronato) disminuye la progresión de los síntomas neurotológicos en pacientes con otosclerosis. En estos pacientes la hipoacusia sensorial disminuyó en un 27%, no hubo cambios en el 71% y empeoró en un 2%.

Desde hace varias décadas en el Instituto Mexicano de Otorrino Laringología y Neurología el autor sénior de este trabajo ha ofrecido el tratamiento con bifosfonatos a pacientes diagnosticados de otosclerosis incipiente, como una posibilidad de frenar el padecimiento. El propósito de esta revisión fue determinar si esta modalidad de tratamiento ha dado o no resultados confiables.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo efectuado de enero de 2000 a noviembre de 2021 en el Instituto Mexicano de Otorrino Laringología y Neurología S.C. El trabajo fue revisado y aprobado por el Comité de investigación y Comité de ética en investigación del Instituto Mexicano de Otorrino Laringología y Neurología S.C. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de otosclerosis que tuvieran umbrales aéreos menores o iguales de 50 dB en 125, 250 y 500 Hz y umbrales de vía ósea dentro del rango de normalidad en esas frecuencias, tratados con bifosfonatos, y que contaran con audiometría posterior al tratamiento. Se limitó el estudio a pacientes tratados específicamente con risedronato para disminuir el número de variables no controladas. El diagnóstico de otosclerosis se estableció en pacientes con hipoacusia de apa-

rición reciente, de tipo conductivo, sin signos visibles de inflamación en el oído medio, con impedanciometría tipo "A" o "As" de Jerger, pero la mayoría tenía reflejos estapediales presentes debido a lo incipiente de la afección.

En todos los pacientes se compararon en forma pareada los resultados audiométricos siguientes: promedio de umbrales obtenidos para las frecuencias de 125, 250 y 500 Hz por vía aérea (promedio de graves aéreo); promedio de los umbrales en 250 y 500 Hz por vía ósea (promedio de graves óseo); promedio de 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 y 8000 Hz por vía aérea (promedio global aéreo); promedio de 250, 500, 1000, 2000 y 4000 Hz por vía ósea (promedio global óseo); promedio de 500, 1000, 2000, 3000 y 4000 Hz por vía aérea (PTA aéreo) y el promedio de 500, 1000, 2000 y 4000 Hz por vía ósea (PTA óseo).

Los pacientes recibieron tratamiento con 35 mg de risedronato una vez a la semana durante seis meses y complemento de carbonato de calcio/colecalciferol 600 mg/400 UI todos los días. La audiometría previa al inicio de tratamiento se consideró basal y se comparó con la audiometría posterior al tratamiento con risedronato.

Se excluyeron los pacientes que no acudieron a control audiométrico a los 6 meses de tratamiento, los que no completaron los seis meses del tratamiento con risedronato y los que no reunían los criterios diagnósticos de otoesclerosis.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico Epi Info con prueba t de Student pareada y prueba de Kruskal-Wallis para dos grupos, con nivel de significación  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, valorados en el

Instituto Mexicano de Otología y Neurología, y que concluyeron el tratamiento con risedronato durante 6 meses. De los 20 pacientes que se tomaron en cuenta para el estudio 12 eran mujeres. No encontramos una diferencia significativa de predominio de enfermedad en un oído o bilateralidad (9 fueron bilaterales y del total de oídos valorados 9 fueron del lado izquierdo y 11 del lado derecho).

La edad promedio fue de  $44 \pm 12.3$  años, mediana de 43.5 años y la edad más frecuente observada fue de 28 años. En el sexo femenino la edad promedio fue de  $42 \pm 10.3$  años y en el sexo masculino la edad promedio fue de  $46.8 \pm 15$ .

De los 20 pacientes que se incluyeron en el estudio, se analizaron 29 oídos, 16 de lado derecho y 13 del izquierdo. El tiempo promedio entre la audiometría pretratamiento con risedronato y la posterior al tratamiento fue de  $182 \pm 75$ .

El promedio de graves aéreo pretratamiento fue de 31.1 dB y postratamiento de 24.1 dB, resultando una diferencia estadísticamente significativa con  $p < 0.05$  en la prueba t de Student pareada y en la prueba de Kruskal-Wallis para dos grupos (**Cuadro 1**). En cuanto a la vía ósea, el promedio de graves óseo fue de 12.5 dB antes del tratamiento y de 9.1 dB posterior al mismo, con diferencia estadísticamente significativa con  $p < 0.05$  en la prueba t de Student pareada, pero no en la prueba de Kruskal-Wallis. **Cuadro 2**

Los valores de PTA aéreo y óseo se encontraron dentro del rango de normalidad y no hubo diferencia estadísticamente significativa en los valores pre y postratamiento (**Cuadro 1**). En cuanto al promedio global aéreo, los valores previos al tratamiento apenas salían del rango de normalidad (22 dB) y posterior al tratamiento disminuyeron a 21.86 dB, una diferencia no significativa (**Cuadro 1**). El promedio global óseo

**Cuadro 1.** Análisis de valores de vía aérea pre y postratamiento con risedronato durante seis meses

|                                                        | Pretratamiento con bifosfonatos (dB) | Postratamiento con bifosfonatos (dB) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Vía aérea promedio de tonos graves (125, 250 y 500 Hz) | 31.1 ± 9.3*                          | 24.1 ± 14.4*                         |
| Vía aérea promedio PTA 500 Hz a 4 kHz                  | 20.80 ± 9.2**                        | 19.60 ± 13.4**                       |
| Vía aérea promedio de 125 Hz a 8 kHz                   | 22.38 ± 9.4**                        | 21.86 ± 13.9**                       |

\*  $p < 0.05$  (t de Student pareada y prueba de Kruskal-Wallis para dos grupos).

\*\*  $p > 0.05$  (t de Student pareada y prueba de Kruskal-Wallis para dos grupos).

**Cuadro 2.** Análisis de valores de vía ósea pre y postratamiento con risedronato durante seis meses

|                                               | Pretratamiento con bifosfonatos (dB) | Postratamiento con bifosfonatos (dB) |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Vía ósea promedio tonos graves (250 y 500 Hz) | 12.5 ± 7.7*                          | 9.1 ± 7.1*                           |
| Vía ósea promedio PTA 500 Hz a 4 kHz          | 13.21 ± 6.5**                        | 13.57 ± 8.4**                        |
| Vía ósea promedio de 250 Hz a 4 kHz           | 12.82 ± 5.5**                        | 12.04 ± 7.1**                        |

\*  $p < 0.05$  (t de Student pareada).

\*\*  $p > 0.05$  (t de Student pareada y prueba de Kruskal-Wallis para dos grupos).

se comportó en forma similar, con 20.80 dB pretratamiento y 19.60 dB posterior al mismo, diferencia no significativa. **Cuadro 2**

Ningún paciente mostró progresión de la hipoacusia y no hubo efectos ni complicaciones secundarias a la administración del medicamento.

## DISCUSIÓN

Estudios previos muestran que la administración de bifosfonatos es efectiva en el tratamiento de enfermedades óseas inhibiendo el remodelamiento óseo. Quesnel y colaboradores realizaron un estudio demostrando que la hipoacusia progresiva sensorial o mixta en pacientes con otoesclerosis disminuyó en un plazo corto de tiempo de tratamiento con bifosfonatos de tercera generación.<sup>14,16</sup> En 1993 Kennedy y colaboradores<sup>21</sup> estudiaron 14 pacientes con

diagnóstico de otoesclerosis y observaron mejoría significativa en el promedio de audición de las frecuencias de 500 Hz, 1 y 4 kHz a los 12 meses de tratamiento con etidronato en comparación a un grupo control al que se le administró placebo y Brookler y colaboradores<sup>22</sup> observaron que el uso de bifosfonatos (etidronato) disminuye la progresión de los síntomas neurológicos en pacientes con otoesclerosis. En estos pacientes la hipoacusia sensorial disminuyó en un 27%, no hubo cambios en un 71% y empeoró en un 2%. En este estudio encontramos mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en las frecuencias bajas (125, 250 y 500 Hz) después de seis meses de administración de risedronato en pacientes con otoesclerosis incipiente. No hubo cambios significativos en el promedio de las frecuencias de 500 Hz a 4 kHz (PTA) ni en el promedio de todas las frecuencias, probablemente debido a que nuestros pacientes, al ser seleccionados en etapa temprana de la enfermedad, no tenían

pérdida de la audición en tonos medios y agudos. La vía ósea en tonos graves (250 y 500 Hz) mostró mejoría significativa por la prueba t de Student pareada ( $p < 0.05$ ), pero al encontrarse los pacientes en fase temprana de la otoesclerosis los valores estaban dentro de rangos normales.

Una posible fuente de error en este estudio es que no se cuenta con diagnóstico histológico o bioquímico de la enfermedad, pero eso es una limitante en cualquier estudio clínico de otoesclerosis, de ahí que se utilicen criterios clínicos para el diagnóstico; el tratamiento se inició en pacientes que mostraban otoscopia sin alteraciones, hipoacusia de tipo conductivo para tonos graves e impedanciometría que mostraba compliancia máxima dentro de presiones normales. Ello excluye otras enfermedades, a excepción de la dehiscencia de canal semicircular superior. Al ser un estudio retrospectivo, que incluye pacientes desde principios del decenio de 1990, cuando aún no se conocía la dehiscencia de canal semicircular superior, es posible que algunos de estos pacientes tuvieran dehiscencia y no otoesclerosis; sin embargo, esto actuaría en contra de nuestra hipótesis, ya que no habría mecanismo mediante el cual los bifosfonatos pudieran alterar la evolución en estos casos.

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados parecen indicar que los bifosfonatos de tercera generación (en particular el risedronato) pueden contribuir en la mejoría de la audición en fases tempranas de la otoesclerosis; sin embargo, como cualquier estudio retrospectivo, será importante corroborar estos hallazgos con estudios prospectivos.

## REFERENCIAS

1. Chole RA, McKenna M. Pathophysiology of otosclerosis. *Otol Neurotol*. 2001; 22 (2): 249-57. doi: 10.1097/00129492-200103000-00023.
2. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de otoesclerosis, México: Secretaría de Salud, 2011. [http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/537\\_GPC\\_Otosclerosis/GER\\_Otosclerosis](http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/537_GPC_Otosclerosis/GER_Otosclerosis).
3. McKenna MJ, Kristiansen AG. Molecular biology of otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol* 2007; 65: 68-74. doi: 10.1159/000098674.
4. Declau F, Van Spaendonck M, Timmermans JP, Michaels L, Liang J, Qiu JP, et al. Prevalence of otosclerosis in an unselected series of temporal bones. *Otol Neurotol* 2001; 22 (5): 596-602. doi: 10.1097/00129492-200109000-00006.
5. Crompton M, Cadge BA, Ziff JL, Mowat AJ, Nash R, Lavy JA, et al. The Epidemiology of Otosclerosis in a British Cohort. *Otol Neurotol* 2019; 40 (1): 22-30. doi: 10.1097/MAO.0000000000002047.
6. Foster MF, Backous DD. Clinical evaluation of the patient with otosclerosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2018; 51 (2): 319-326. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.004.
7. De Oliveira Penido N, de Oliveira Vicente A. Medical management of otosclerosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2018; 51 (2): 441-452. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.006.
8. Gros A, Vatovec J, Sereg-Bahar M. Histologic changes on stapedial footplate in otosclerosis. Correlations between histologic activity and clinical findings. *Otol Neurotol* 2003; 24 (1): 43-7. doi: 10.1097/00129492-200301000-00010.
9. Quesnel AM, Ishai R, McKenna MJ. Otosclerosis: Temporal bone pathology. *Otolaryngol Clin North Am* 2018; 51 (2): 291-303. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.001.
10. Karosi T, Csomor P, Szalmás A, Kónya J, Petkó M, Sziklai I. Osteoprotegerin expression and sensitivity in otosclerosis with different histological activity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268 (3): 357-65. doi: 10.1007/s00405-010-1404-y
11. Uppal S, Bajaj Y, Rustom I, Coatesworth AP. Otosclerosis 1: the aetiopathogenesis of otosclerosis. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (10): 1526-30. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02045.
12. Kanzaki S, Takada Y, Ogawa K, Matsuo K. Bisphosphonate therapy ameliorates hearing loss in mice lacking osteoprotegerin. *J Bone Mineral Res* 2009; 24: 43-49.
13. Seist R, Tong M, Landegger LD, Vasilijic S, Hyakusoku H, et al. Regeneration of cochlear synapses by systemic administration of a bisphosphonate. *Front Mol Neurosci* 2020; 13: 87. doi: 10.3389/fnmol.2020.00087.
14. Kao SY, Kempfle JS, Jensen JB, Perez-Fernandez D, Lysaght AC, Edge AS, et al. Loss of osteoprotegerin expression in the inner ear causes degeneration of the cochlear nerve and sensorineural hearing loss. *Neurobiol Dis* 2013; 56: 25-33. doi: 10.1016/j.nbd.2013.04.008.
15. Zehnder AF, Kristiansen AG, Adams JC, Merchant SN, McKenna MJ. Osteoprotegerin in the inner ear may inhibit bone remodeling in the otic capsule. *Laryngoscope* 2005; 115 (1): 172-7. doi: 10.1097/01.mlg.0000150702.28451.35.
16. Quesnel AM, Seton M, Merchant SN, Halpin C, McKenna MJ. Third-generation bisphosphonates for treatment of



- sensorineural hearing loss in otosclerosis. *Otol Neurotol* 2012; 33: 1308-1314.
17. Danesh AA, Shahnaz N, Hall JW 3rd. The audiology of otosclerosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2018; 51 (2): 327-342. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.007.
18. Jan TA, Remenschneider AK, Halpin C, Seton M, McKenna MJ, Quesnel AM. Third-generation bisphosphonates for cochlear otosclerosis stabilizes sensorineural hearing loss in long-term follow-up. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017; 2 (5): 262-268. doi: 10.1002/liot.2.91.
19. Reszka AA, Rodan GA. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. *Mini Rev Med Chem* 2004; 4 (7): 711-9.
20. Savino S, Toscano A, Purgatorio R, Profilo E, Laghezza A, Tortorella P, et al. Novel bisphosphonates with antiresorptive effect in bone mineralization and osteoclastogenesis. *Eur J Med Chem* 2018; 158: 184-200. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.044.
21. Kennedy DW, Hoffer ME, Holliday M. The effects of etidronate disodium on progressive hearing loss from otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109 (3 Pt 1): 461-7. doi: 10.1177/019459989310900312.
22. Brookler KH, Tanyeri H. Etidronate for the the neurotologic symptoms of otosclerosis: preliminary study. *Ear Nose Throat J* 1997; 76 (6): 371-6, 379-81. DOI: 10.1177/014556139707600605-6.