

Tratamiento de la enfermedad de menière

Meniere's disease treatment

Tratamento da doença de menière

Dra. María Victoria Bianchi

Resumen

La enfermedad de Meniere es una patología del oído interno, de etiología desconocida y mecanismo fisiopatológico incierto, que cursa con ataques de vértigo recurrente, hipoacusia neurosensorial, plenitud ótica y acúfeno. Se realiza una actualización respecto a los diversos tratamientos en uso para el manejo de estos pacientes, que incluyen cambios en el estilo de vida, terapia medicamentosa y cirugía.

Palabras clave: enfermedad de Meniere, hidrops endolinfático, tratamiento, vértigo

Abstract

Meniere's disease is an inner ear disorder marked by spontaneous attacks of vertigo, sensorineural hearing loss, aural fullness and tinnitus. The etiology is unknown and the underlying pathophysiology of the disease remains unclear. This review describes the multiple treatment options to consider when managing these patients, including lifestyle adaptations, drug therapy and surgery.

Key words: Meniere's disease, endolymphatic hydrops, treatment, vertigo

Resumo:

A doença de Menière é uma patologia do ouvido interno, de etiologia desconhecida e mecanismo fisiopatológico incerto, que cursa com ataques de vertigem recorrente, hipoacusia neurosensorial, plenitude ótica e acúfeno. Realiza-se uma atualização com respeito aos diversos tratamentos em uso para lidar com esses pacientes, que incluem mudanças no estilo de vida, terapia medicamentosa e cirurgia.

Palavras-chaves: doença de Menière, hidrops endolinfático, tratamento, vertigem

INTRODUCCIÓN

A pesar del conocimiento de la existencia de la Enfermedad de Menière por más de 150 años, no se

ha logrado dilucidar con certeza su mecanismo fisiopatológico y las causas de su evolución fluctuante y progresiva. Como consecuencia de esta falta de información sobre muchos aspectos de esta entidad, no existe todavía un tratamiento único efectivo para curar la enfermedad, y la terapéutica actual está dirigida a disminuir al máximo los síntomas asociados que pueden llegar a ser discapacitantes. En este sentido, la mayoría de los trabajos se enfocan en el control del vértigo como síntoma principal y hay pocos trabajos que estudien los efectos de la terapia sobre la progresión de la hipoacusia o los síntomas auditivos como la plenitud ótica y los acúfenos [9].

La Enfermedad de Menière (EM) es una alteración producida en el oído interno que cursa con ataques recurrentes de vértigo espontáneo, hipoacusia neurosensorial fluctuante, plenitud ótica y acúfenos en el oído afectado. La incidencia de esta enfermedad es altamente variable entre los estudios publicados (de 157/100000 personas en el Reino Unido, 46/100000 en Suecia o 15/100000 en USA) [1]. Se ha observado una leve preponderancia en el sexo femenino con un pico de incidencia entre los 40 y 60 años[1].

La etiología es desconocida (Idiopática) y su mecanismo fisiopatológico exacto permanece todavía incierto [2]. Aunque la presencia de un hidrops endolinfático que lleva a la ruptura de las estructuras membranosas endolaberínticas ha sido históricamente implicado como base fisiopatológica de la enfermedad de Meniere, estudios recientes muestran que no siempre el hidrops está asociado con esta entidad y no puede ser considerado como causa última de sus síntomas [14].

En relación al manejo de la enfermedad se han propuesto diversos tratamientos a lo largo de décadas, tanto clínicos como quirúrgicos, sin que ninguno demostrara la cura definitiva de la enfermedad [1]. Por lo que, la terapia actual, en cualquiera de sus formas, tiende a la reducción o estabilización de los síntomas asociados a la EM, funda-

mentalmente con respecto al vértigo[4].

MANEJO TERAPÉUTICO

Las modalidades terapéuticas incluyen desde cambios en el estilo de vida hasta intervenciones quirúrgicas radicales en algunos pacientes, lo que da cuenta de la falta de un tratamiento único y efectivo para la enfermedad de Menière.

El tratamiento puede dividirse en: 1) Manejo de la crisis y 2) Tratamiento de mantenimiento o a largo plazo.

1) Tratamiento de la crisis

En la fase aguda debe instaurarse un tratamiento sintomático con el objetivo de suprimir la sensación de movimiento y todo el cortejo vegetativo sin dificultar el mecanismo fisiológico de compensación vestibular central [6]. En general, las drogas utilizadas para la crisis del *hydrops* son las mismas que se utilizan para el manejo de otros tipos de disfunción laberíntica aguda[3].

Los medicamentos antivertiginosos se conocen como sedantes del aparato vestibular. Modifican la transmisión nerviosa en algún punto de la vía vestibular al bloquear receptores de neurotransmisores [6]. Reducen el nistagmo producido por el desequilibrio vestibular y además disminuyen la hipersensibilidad al movimiento[5]. Se debe tener en cuenta que su capacidad de suprimir las descargas sobre los núcleos vestibulares y su leve acción sedante puede causar o agravar el desequilibrio durante la marcha[5].

Las sustancias que se utilizan son de diferentes grupos farmacológicos:

anticolinérgicos (escopolamina) que inhiben los receptores muscarínicos en forma inespecífica, aumentan la tolerancia al movimiento y también afectan a la compensación, produciendo una "sobrecompensación" reversible [5].

antihistamínicos (difenhidramina, dimenhidrinato) cuyo efecto central puede prevenir la sensibilidad al movimiento y reducir la gravedad de los síntomas, incluso cuando son administrados luego del comienzo de éstos. También tienen actividad anticolinérgica [5].

antagonistas dopaminérgicos (fenotiacinas como el *sulpiride* y *benzamidás*) que se emplean también por su efecto antiemético al actuar sobre la zona gatillo quimiorreceptora [6].

benzodiacepinas (*diazepam*) incluyen a los moduladores del GABA. Son sumamente útiles para el manejo del vértigo ya que con su acción central logran suprimir las respuestas vestibulares [5].

monoaminas (efedrina, anfetamina) tienen efectos similares a la escopolamina y podrían utilizarse en episodios intensos [6].

En una crisis leve o moderada es suficiente utilizar *sulpirida* (50mg/8hs por vía oral) o *dimenhidrinato* a idéntica dosis y vía. Si la sintomatología vegetativa fuese intensa puede optarse por utilizar *tietilperazina* 6,5mg/8hs por vía rectal o *dimenhidrinato* 100mg/8hs por igual vía. En crisis severas el *sulpiride* puede utilizarse por vía intramuscular (100mg/8-12hs) asociado a *diazepam* 5mg/8hs[6].

En nuestro medio, las drogas utilizadas con más frecuencia en la crisis son el *dimenhidrinato* (50-100 mg/8hs por vía oral), la *difenhidramina* 10-50mg VO o EV y el *diazepam* (5mg/8hs) VO o IM. La presencia de náuseas y vómitos persistentes frecuentemente requiere la administración de drogas vía parenteral o intra-rectal y la utilización de antieméticos como *domperidona* (10-20mg/8hs vía oral o vía IM o IV 1mg/kg/día en 4 o 6 dosis diarias) o *metoclopramida* (10mg/8hs vía oral o 10mg IM)

Se deben reservar los sedantes más potentes para los casos más graves, y recordar disminuirlos o suspenderlos una vez logrado el control de los síntomas agudos, a fin de permitir la intervención del sistema de compensación vestibular central [5].

En forma empírica, la administración sublingual de *clonazepam* 0,5mg ha demostrado ser de utilidad para detener la crisis cuando el paciente percibe los primeros síntomas de la misma.

Con respecto a la utilización de corticoides en la fase aguda del *hydrops*, no se encontró evidencia en la literatura que avale su uso habitual aunque, en nuestra experiencia, ha demostrado mejoría sintomática un curso corto de corticoesteroides vía oral o vía IM de depósito como *betametasona* (acetato-fosfato).

2) Tratamiento de mantenimiento

El objetivo del tratamiento a largo plazo es mejorar la calidad de vida de estos pacientes disminuyendo la frecuencia y la intensidad de los ataques de vértigo, que suele ser el síntoma más discapacitante. Un tratamiento óptimo intenta además, mejorar o controlar la pérdida auditiva y disminuir las molestias producidas por la plenitud ótica y el acúfeno que generalmente están asociados a la enfermedad.

Como **medidas generales** para el tratamiento de la EM se sigue recomendando una modificación en el estilo de vida, fundamentalmente en cuanto a la dieta, la cual debe ser baja en sal. Reducir el consumo de *cafeína*, alcohol y tabaco y disminuir el stress son también medidas recomendables[1, 3, 7].

Muchos pacientes son capaces de identificar un evento gatillo para los ataques con lo cual pueden prevenirlos evitando dichas situaciones[7].

Debido a la falta de certeza en cuanto a la evolución de la enfermedad en cada paciente y a la ansiedad que pueden provocar las crisis espontáneas de esta patología, muchos pacientes se beneficiarán del acompañamiento por parte de un profesional del área psicológica (counselling).

La terapia de **rehabilitación vestibular** podría ser útil para favorecer la compensación central de la asimetría vestibular y disminuir la consecuente intolerancia que se produce al movimiento[7]. Se debe tener en cuenta que dicha rehabilitación es específica y debe ser realizada por especialistas bien formados en la materia. La evidencia en cuanto a este aspecto es, de todos modos, escasa.

El **tratamiento farmacológico** se basa fundamentalmente en dos líneas de acción terapéutica: la administración oral de drogas que actualmente se focalizan en el uso de betahistina y/o diuréticos; y la administración intratimpánica de Gentamicina y/o Corticoides.

Con respecto al uso de drogas vía oral, clásicamente se asocia el uso de diuréticos a la escuela americana mientras que en Europa, la betahistina es preferida [4]. Sin embargo, ambas drogas no tienen por qué ser antagónicas y las mismas pueden ser administradas en forma conjunta en las dosis adecuadas y según criterio para cada paciente.

La **betahistina** ha sido probada en varios estudios [7, 8, 18, 20, 21] como primera opción terapéutica para el tratamiento del Menière con buenos resultados sobre todo cuando se administra en dosis consideradas altas y por tiempo prolongado. (48mg/día durante 12 meses) [20]. Esta droga es un agonista parcial sobre los receptores H1 y H2 y antagonista sobre H3 [6]. Aumenta el flujo plasmático en el oído interno a partir de una vasodilatación de la arteria cerebelosa anteroinferior (AICA) [7]. Se ha sugerido que desacopla el circuito de retroalimentación negativa que controla la liberación de histamina, lo que resulta en una facilitación central de la neurotransmisión histaminérgica en el cerebro [5]. Por otro lado, estudios recientes han demostrado que a nivel tuberomamilar la betahistina aumenta la síntesis de histamina y en los núcleos vestibulares promueve su liberación. Estas acciones promueven y facilitan la compensación vestibular central [7].

Con respecto a los diuréticos, se han venido utilizando desde hace tiempo aunque con poca evidencia. En una revisión de Cochrane del 2010 que seleccionó estudios controlados randomizados donde se usaron diuréticos versus placebo en pacien-

con Menière, los autores concluyeron que no existe evidencia suficiente sobre el efecto de los mismos en el vértigo, la hipoacusia, el acufeno o la plenitud ótica de la enfermedad de Menière claramente diagnosticada[37].

Los grupos farmacológicos más utilizados son las tiazidas, seguidos por los diuréticos del asa y los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Las tiazidas inhiben la reabsorción de cloro y de sodio a nivel del túbulo contorneado distal. La más utilizada es la **hidroclorotiazida** en dosis de 12,5 a 25mg/día. La **furosemida** es la representante de los diuréticos del asa y su acción de inhibir la reabsorción de cloro y sodio se ejerce a nivel de la porción ascendente del asa de Henle con dosis de 20 a 40mg/día en una o dos tomas. La **acetazolamida**, inhibidor potente en forma competitiva de la anhidrasa carbónica, determina la inhibición de la secreción de protones en el túbulo contorneado proximal, y aumenta la excreción de bicarbonato y sodio. La dosis habitual es de 250mg/día y se deben asociar suplementos de potasio en la dieta.

El mecanismo de acción propuesto para los diuréticos en la enfermedad de Menière es una alteración en el balance electrolítico dentro de la endolinfa que causa una reducción de volumen y de presión endolinfática, ya sea, incrementando el drenaje de la endolinfa o reduciendo su producción [37].

Una mención aparte merece el uso de corticoides en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad. Los glucocorticoides pueden ejercer su acción en la patología vestibular por medio de dos mecanismos:

-Por su acción antiinflamatoria e inmunosupresora han mostrado ser útiles en la enfermedad autoinmune del oído interno y en la enfermedad de Menière (vía transtimpánica), aunque existen en este punto desacuerdos [5].

-Como fármaco activo sobre el sistema vestibular no mediado por el mecanismo anterior. Actuarían sobre receptores específicos en los circuitos de activación del estrés induciendo plasticidad en las neuronas del núcleo vestibular medial. El estrés conduce a una aceleración de la recuperación de los síntomas estáticos[5].

Su utilización en forma empírica, administrados vía oral o intratimpánica, es frecuente aunque la literatura al respecto permanece dividida[9]. Algunos estudios muestran que estas intervenciones mejoran todos de los cuatro síntomas de la EM [38]. Otros, encuentran mejoría significativa sólo en cuanto al vértigo [39] o, directamente, ninguna mejoría [40]. Un estudio controlado randomizado mostró que la prednisona oral mejoraba significativamente el vértigo y el acufeno [41].

Un estudio retrospectivo recientemente realizado en la Clínica House para determinar el efecto de los esteroides orales sobre la hipoacusia en pacientes con enfermedad de Menière unilateral o hydrops

endolinfático, mostró que la mejoría clínica observada en los pacientes es transitoria y no se sostiene a lo largo de los meses [9].

Otras drogas de administración vía oral como la **flunarizina, cinarizina o nimodipina**, podrían ser útiles aunque falta evidencia que lo demuestre. Su mecanismo de acción es el bloqueo de los canales de calcio por lo que podrían ser supresores vestibulares, dado que las células ciliadas vestibulares poseen gran cantidad de estos canales. Además, muchos pacientes con diagnóstico de Menière tienen alta prevalencia de migraña, y en este campo los bloqueadores de calcio han demostrado ser muy efectivos [5].

En un estudio no controlado que valoraba el efecto de betahistina versus cinarizina en pacientes con EM, se demostró que la betahistina era más efectiva que la cinarizina para la reducción de los síntomas [18]. Otro estudio, randomizado, doble ciego valoró el efecto de una combinación de cinarizina y dimenhidrato versus betahistina durante 12 semanas mostrando una eficacia similar para ambos grupos [27].

La **Trimetazidina**, menos conocida, parece tener acción en la terminación nerviosa aferente donde previene el daño mediado por el ácido glutámico liberado por la célula ciliada. En diversos trabajos clínicos se ha podido demostrar que reduce la frecuencia y duración del vértigo y, mejora los síntomas de la enfermedad de Menière [6].

Se ha sugerido que el **Piracetam**, un fármaco nootrópico, derivado cíclico del GABA, podría presentar cierto beneficio terapéutico en el vértigo asociado a insuficiencia vertebrobasilar y en el vértigo central [5]. Sin embargo, no se pudo encontrar evidencia actual sobre su efecto en la enfermedad de Menière.

La aplicación de **drogas intratimpánicas** se usa desde hace varios años en pacientes con enfermedad de Menière intratable con el manejo médico conservador y en quienes el vértigo es el síntoma más importante. La mayoría de los estudios avalan el uso de Gentamicina Intratimpánica [12, 13, 15, 16, 28]; mientras que los escasos trabajos sobre el uso de corticoides por esta vía no han podido demostrar resultados significativos [30, 47]. En los estudios que comparan ambas drogas, claramente se observó más beneficio con el uso de Gentamicina [42].

Las estrategias de inyección de gentamicina intratimpánica (GIT) han ido cambiando. Inicialmente, se hacían múltiples inyecciones hasta que los pacientes desarrollaban hipofunción vestibular, resultando en una disminución de la frecuencia de los ataques de vértigo pero con un alto porcentaje

de hipoacusia neurosensorial (50%) [4]. Actualmente, luego de demostrarse una aparición tardía de la ototoxicidad, se tiende a realizar instilaciones únicas con un intervalo de tiempo fijado en días o semanas o, una aplicación única con seguimiento [4].

No se encontró evidencia suficiente disponible sobre la técnica de aplicación más conveniente en cuanto a la inyección directa sobre la membrana timpánica versus la colocación previa de un tubo de ventilación transtimpánica.

Un estudio retrospectivo muy reciente sobre 780 pacientes, evaluó la eficacia y los problemas de la gentamicina IT y revisó las opciones terapéuticas en el Meniere intratable y en el hidrops secundario incluso después de la inyección de gentamicina. Los autores concluyen que la GIT falla en el control del vértigo en un 10.5% de los casos; que la timpanotomía exploradora con colocación directa de gentamicina sobre la ventana redonda u oval puede ser una opción razonable para facilitar la difusión de la droga hacia el oído interno; y que, la laberintectomía y neurectomía vestibular todavía son una opción en casos intratables [43].

Una revisión publicada en 2014 sobre terapias intratimpánicas en la enfermedad de Meniere también sugiere como una buena estrategia la colocación de gentamicina IT en forma directa sobre la ventana redonda, evitando los efectos sistémicos y disminuyendo los riesgos de hipoacusia. La misma revisión reafirma la prevalencia de evidencia para el uso de gentamicina IT por encima de los corticoides [46].

En forma empírica, ha dado buen resultado la utilización de dosis bajas de gentamicina (0,4ml de una concentración de 30mg/ml) en una sola aplicación mediante inyección directa sobre la membrana timpánica, y seguimiento posterior del paciente para valorar la necesidad de una segunda o, más excepcionalmente, una tercera instilación.

Sin embargo, y a pesar de la evidencia ya existente con respecto al beneficio del uso de gentamicina intratimpánica, la falta de estudios controlados sobre el régimen de dosis necesaria para lograr el mejor equilibrio entre la reducción del vértigo y la preservación auditiva hace que aún no exista consenso en este tema [44].

El tratamiento quirúrgico sigue siendo controvertido ya que no hay suficiente evidencia de que su uso conlleve resultados beneficiosos definitivos [1,4]. De las modalidades quirúrgicas conocidas, la cirugía del saco endolinfático es la más utilizada y la que primero se recomendaría cuando fallen las otras formas de tratamiento arriba mencionadas [22], consiste en la apertura y descompresión del saco o

drenaje de la endolinfa de su interior.. La neurectomía vestibular es otro tipo de cirugía conservadora indicada cuando falla la técnica anterior, el objetivo es seccionar selectivamente los nervios vestibular superior e inferior bajo control visual directo. La laberintectomía se reserva como procedimiento terapéutico destructivo; permite, por vía transmastoides, una demolición paso a paso de los conductos semicirculares y la exéresis del neuroepitelio de las crestas y de las máculas.

Una revisión de Cochrane del 2010 que buscaba determinar la efectividad de las distintas opciones quirúrgicas para el tratamiento de la enfermedad, encontró que la única intervención que ha sido evaluada con estudios controlados es la cirugía del saco endolímfático; pero no mostraron evidencia suficiente de efecto beneficioso de la cirugía con respecto a intervenciones placebo [17].

En un estudio controlado publicado en 2014, realizado en Canadá sobre 57 pacientes se propone el bloqueo del conducto endolímfático como técnica quirúrgica alternativa a la tradicional descompresión del saco; y las conclusiones sugieren, a los 2 años de seguimiento, mejores resultados sobre el control de los síntomas con el bloqueo del conducto, sin evidenciar diferencias significativas en cuanto a la preservación del nivel auditivo [45].

Por otro lado, en un estudio japonés no controlado del año 2012 se muestran buenos resultados a largo plazo con la aplicación de corticoides intra-saculares durante la cirugía de drenaje del saco endolímfático[34].

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la enfermedad de Menière implica el manejo de la crisis aguda del hydrops por un lado y por el otro, la profilaxis de estas crisis con un tratamiento de mantenimiento.

Para el manejo de las crisis se utilizan, durante un período corto de tiempo, sedantes vestibulares como el dimenhidrinato o el diazepam que suprimen la sensación de movimiento y el cortejo vegetativo acompañante.

Prevenir la aparición de las crisis individuales con un tratamiento de mantenimiento, es más complejo y las opciones terapéuticas son variadas. Los cambios en el estilo de vida, fundamentalmente con una dieta hiposódica, aún deberían seguir siendo aconsejados.

De los tratamientos farmacológicos, la betahistina se recomienda como la primera opción, en dosis no menores a 48mg/día durante 6 a 12 meses. La asociación de diuréticos, si bien controvertida, podría ser de utilidad en algunos casos.

Ante la falla del tratamiento médico, la inyección

de gentamicina intratimpánica ha demostrado ser efectiva y segura. Siendo la tendencia actual la utilización de dosis bajas en aplicaciones únicas con seguimiento del paciente para valorar la eventual necesidad de repetir la intervención. En algunos casos la colocación directa sobre la ventana redonda mediante timpanotomía se presenta como una estrategia de inyección alternativa.

Por último, la cirugía del saco endolímfático podría ser una opción a considerar cuando todos los otros tratamientos fallan. Sin embargo la evidencia actual disponible, no es suficiente como para recomendarla en forma habitual.

A nuestro criterio, si bien la evidencia actual es insuficiente para recomendar un tratamiento único, las distintas opciones terapéuticas disponibles deben ser utilizadas en forma criteriosa valorando la situación individual de cada paciente. En todos los casos, es fundamental una buena comunicación médico-paciente y un abordaje multi-disciplinario para lograr un manejo exitoso.

Bibliografía

1. Lloyd B. Minor, David A. Schessel and John P. Carey- *Meniere's disease- Current Opinion in Neurology* 2004, 17:9-16
2. Nathan E. Pierce and Patrick J. Antonelli- *Endolymphatic hydrops perspectives* 2012-*Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012, 20:416-419
3. Michael Strupp, Thomas Brandt- *Diagnosis and Treatment of Vertigo and Dizziness- Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(10): 173-80
4. Michael Strupp, Matthew J. Thurtell, Aasef G. Shaikh, Thomas Brandt, David S. Zee, R. John Leigh- *Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus- J Neurol* (2011) 258:1207-1222 DOI 10.1007/s00415-011-5999-8
5. D.A. Yacovino, T.C. Hain- *Farmacología de las alteraciones vestibulares- REV NEUROL* 2004; 39 (4): 381-387
6. N. Pérez Fernández, F. Vázquez de la Iglesia- *Tratamiento médico del vértigo- REV MED UNIV NAVARRA/VOL 47, N° 4, 2003, 60-63*
7. Michel Lacour, Paul H van de Heyning, Miroslav Novotny, Brahim Tighilet- *Betahistine in the treatment of Ménière's disease- Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007;3(4) 429-440
8. Jozef J. P. Nauta- *Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Meiniere's disease and vestibular vertigo- Eur Arch Otorhinolaryngol* DOI 10.1007/s00405-013-2596-8
9. Laurel M. Fisher, *†M. Jennifer Derebery, and *†Rick A. Friedman- *House Research Institute and PHouse Clinic, Los Angeles, California, U.S.A.- Oral Steroid Treatment for Hearing Improvement in Ménie' re's Disease and Endolymphatic Hydrops- Otolology & Neurotology* 33:1685Y1691 _ 2012
10. Arneborg Ernst- *Perspectives in vestibular diagnostics and therapy- Head and Neck Surgery* 2011, Vol. 10, ISSN 1865-1011
11. L. E. Walther, R. Huelse, K. Blättner, M. B. Bloching, and A. Blödown- *Dynamic Change of VOR and Otolith Function in Intratympanic Gentamicin Treatment for Ménière's Disease: Case Report and Review of the Literature- Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Otolaryngology Volume 2013*
12. Postema, Rolf J., Kingma, Charlotte M., Wit, Hero P., Albers, Frans W. J. and Van Der Laan, Bernard F. A. M. (2008) *'Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in*

unilateral Ménière's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial', *Acta Oto-Laryngologica*, 128:8, 876 – 880 13. Kimanh D. Nguyen, Lloyd B. Minor, Charles C. Della Santina, John P. Carey- Vestibular Function and Vertigo Control after Intratympanic Gentamicin for Ménière's Disease- *Audiol Neurotol* 2009;14:361–372

14. Berlinger NT. Ménière's disease: new concepts, new treatments- *Minn Med*. 2011 Nov;94(11):33–6-Tinnitus Clinic, Paparella Ear, Head and Neck Institute, Minneapolis, USA.

15. Wasson J, Upile N, Pfliegerer A.- Intratympanic gentamicin treatment for unilateral Ménière's disease: long-term follow up of a proven regime.- *J Laryngol Otol*. 2013 Jan;127(1):20–4-Department of Otolaryngology, Norfolk and Norwich University Hospital, UK

16. Quagliari S, Gatti O, Rebecchi E, Manfrin M, Tinelli C, Mira E, Benazzo M.- Intratympanic gentamicin treatment 'as needed' for Ménière's disease. Long-term analysis using the Kaplan-Meier method.- *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Jun 19. [Epub ahead of print]-Department of Otorhinolaryngology, University of Pavia and IRCCS Policlinico S Matteo Foundation, Piazzale C Golgi 2, 27100, Pavia, Italy

17. Pullens B, Verschuur HP, van Benthem PP.- Surgery for Ménière's disease.- *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2-ENT Surgery, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands.

18. Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A, Tiric-Campara M, Volic A, Sarajlic Z, Osmanagic E, Todorovic L, Beslagic O.- Betahistine or Cinnarizine for treatment of Ménière's disease- *Med Arh*. 2012;66(6):396–8.- Neurology Clinic, Clinical Center of Sarajevo University.

19. Huppert D, Strupp M, Mückter H, Brandt T.- Which medication do I need to manage dizzy patients? -*Acta Otolaryngol*. 2011 Mar;131(3):228–41

20. Strupp M, Hupert D, Frenzel C, Wagner J, Hahn A, Jahn K, Zingler VC, Mansmann U, Brandt T.- Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Ménière's disease-comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial.- *Acta Otolaryngol*. 2011 Mar;131(3):228–41

21. Lezius F, Adrion C, Mansmann U, Jahn K, Strupp M.- High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Ménière's disease: a case series.- *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Aug;268(8):1237–40 mg/day in patients with severe Ménière's disease: a case series.- *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Aug;268(8):1237–40

22. Westhofen M.- Ménière's disease : evidence and controversies.- *Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Plastische Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Aachen, Pauwelsstrasse 30, 52066, Aachen, Deutschland. mwesthofen@ukaachen.de*

23. Bronstein AM, Lempert T.- Management of the patient with chronic dizziness.- *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28(1):83–90

24. Schaaf H, Holtmann H. [Management of the patient with Ménière's disease. Clear diagnosis but vertigo-provoking perspective]. *HNO*. 2005 Oct;53(10):889–94

25. Greenberg SL, Nedzelski JM. Medical and noninvasive therapy for Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Oct;43(5):1081–90

26. Martín González C, González FM, Trinidad A, Ibáñez A, Pinilla M, Martínez Ruiz-Coello A, Rodríguez Valiente A, López-Cortijo C.- Medical management of Ménière's disease: a 10-year case series and review of literature.- *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Sep;267(9):1371–6

27. Novotný M, Kostrica R.- Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Ménière's disease: a randomized, double-blind, parallel group clinical study.- *Int Tinnitus J*. 2002;8(2):115–23.

28. Enrique-Gonzalez A, Sanchez-Ferrándiz N, Pérez-Fernandez N.- Disability in patients with Ménière s disease following the use of two different treatment modalities: betahisti-

ne and intratympanic gentamicin.- *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2008; 129(4-5): 249–54

29. Peterson WM, Isaacson JE - Current management of Ménière s disease in an only hearing ear.- *Otol Neurotol*. 2007 Aug; 28 (5): 696–9

30. Doyle KJ, Bauch C, Battista R, Beatty C, Hughes GB, Mason J, Maw J, Musiek FL.- Intratympanic steroid treatment: a review.- *Otol Neurotol*. 2004 Nov; 25 (6):1034–9

31. Pinsetta FR, kawano DF, de Carvalho MR, de Oliveira JA, Corrado AP, Hyppolito MA, Carvalho L.- Synthesis of neamine-based pseudodisaccharides as potential vestibulotoxic agents to treat vertigo in Ménière s disease.- *Carbohydr Res* 2013 May 24; 373:97–102

32. Pyykko I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S.- Ménière s disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualization of endolymphatic hydrops.- *BMJ Open*. 2013 Feb 14; 3 (2)

33. Yoshida T, Teranishi M, Kato M, Otake H, Kato K, Sone M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T.- Endolymphatic hydrops in patients with tinnitus as the major symptom.- *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Feb 6.

34. Kitahara T, Fukushima M, Uno A, Imai T, Ohta Y, Morigana T, Kamakura T, Horii I, Inohara H.- Long-term results of endolymphatic sac drainage with local steroids for intractable Ménière's disease.- *Auris Nasus Larynx*. 2012 Dec 27. doi:pii: S0385-8146(12)00232-5. 10.1016/j.aml.2012.11.008.

35. Hoskison E, Daniel M, Al-Zahid S, Shakesheff K, Bayston R, Birchall J.- Drug delivery to the ear.- *Ther Deliv*. 2013 Jan;4(1):115–24. doi: 10.4155/tde.12.130.

36. N. Pérez Fernández, H. Pérez Garrigues, F. Antolí Candela, E. García Ibáñez- Enfermedad De Ménière: criterios diagnósticos, criterios para establecer estadios y normas para la evaluación de tratamientos. revisión bibliográfica y actualización- *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 621–626

37. Burgess A, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.- Art. No.: CD003599. DOI: 10.1002/14651858.CD003599.pub2.)

38. Shea JJ Jr, Ge X. Dexamethasone perfusion of the labyrinth plus intravenous dexamethasone for Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:353Y8

39. Hirvonen TP, Peltomaa M, Ylikoski J. Intratympanic and systemic dexamethasone for Ménière's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000;62:117Y20.

40. Silverstein H, Isaacson E, Olds MJ, et al. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Ménière's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol* 1998;19:196Y201.

41. Morales-Luckie E, Cornejo-Suarez A, Zaragoza-Contreras MA, et al. Oral administration of prednisone to control refractory vertigo in Ménière's disease: a pilot study. *Otol Neurotol* 2005;26:1022Y6.

42. Gabra N, Saliba I.- The Effect of Intratympanic Methylprednisolone and Gentamicin Injection on Ménière's Disease.- *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Jan 11.

43. Rah YC, Han JJ, Park J, Choi BY, Koo JW.- Management of intractable Ménière's disease after intratympanic injection of Gentamicin.- *Laryngoscope*. 2014 Nov 1.

44. Hendrik G Bremer, Ingrid van Rooy - Intratympanic gentamicin treatment for Ménière's disease: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial on dose efficacy - results of a prematurely ended study- *Bremer et al. Trials* 2014, 15:328

45. Saliba I, Gabra N, Alzahrani M, Berbiche D.- Endolymphatic Duct Blockage: A Randomized Controlled Trial of a Novel Surgical Technique for Ménière's Disease Treatment.- *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Nov 17

46. Miller MW, Agrawal Y.- Intratympanic Methylprednisolone and Gentamicin Injection for Ménière's disease.- *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2014 Sep 1;2(3):137–143.

47. McRackan TR, Best J, Pearce EC, Bennett ML.- Intratympanic dexamethasone as a symptomatic treatment for Ménière's disease.- *Otol Neurotol*. 2014 Oct;35(9):1638–40.