

Eficacia de los antivirales en la parálisis de Bell



Dres. María Cristina Vázquez*, Nury Sánchez†, Judith Calvo†, Abayubá Perna†

Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Resumen

Introducción: la parálisis de Bell es una afección frecuente que presenta en 15% de los casos una recuperación incompleta. En los últimos años se ha acumulado evidencia del posible rol del virus herpes simple tipo 1 en su etiología.

Objetivos: comparar la eficacia de valaciclovir y prednisona versus prednisona placebo en la parálisis de Bell.

Material y método: se realizó un ensayo prospectivo, randomizado y placebo controlado. De los 41 pacientes incluidos, 21 fueron tratados con valaciclovir 2 g día durante siete días más prednisona (PV) y 19 con prednisona más placebo (PP) administrados oralmente.

Los controles clínicos se realizaron a las 2, 4, 8 y 12 semanas, los pacientes con recuperación incompleta fueron seguidos durante seis meses. La recuperación fue definida como satisfactoria con un puntaje mayor a 90 usando una escala compuesta de parálisis facial (FGS).

Resultados: la evolución de la escala de parálisis facial no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

La recuperación a los seis meses fue de 86,4% en el grupo PV y 89,5% en el grupo PP ($p=0,86$). El tiempo medio de recuperación en días fue 70,2 y 71,1, respectivamente ($p=0,88$).

Conclusiones: nuestros resultados no demuestran un beneficio adicional del valaciclovir en el tratamiento de la parálisis de Bell.

De acuerdo con las evidencias actuales, no hay consenso respecto al uso rutinario de antivirales en todos los caso de parálisis de Bell (NCT00561106).

Palabras clave: PARÁLISIS DE BELL.
VALACICLOVIR.
PREDNISONA.
AGENTES ANTIVIRALES
HERPES VIRUS HUMANO 1.

Key words: BELL PALSY.
HERPESVIRUS 1 HUMAN
VALACICLOVIR.
PREDNISONE.
ANTIVIRAL AGENTS.

* Profesora Adjunta de Neurología. Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Asistente de Neurología. Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dra. María Cristina Vázquez
Denis 3425 CP 11700. Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico: mcvaz@montevideo.com.uy
Recibido: 31/3/08.
Aceptado: 18/8/08.

Introducción

La parálisis de Bell (PB) o parálisis facial periférica idiopática es una afección frecuente, con una incidencia anual de 20 por 100.000 habitantes por año^(1,2).

La mayor parte de estos pacientes se recupera completamente en un promedio de tiempo de dos a tres meses, incluso sin mediar un tratamiento específico.

El 71% se recupera totalmente y 84% casi totalmente.

Sin embargo, 15% de ellos presentará algún grado de secuela permanente, con implicancias fundamentalmente estéticas, psicológicas y sociales, pero también en ciertos casos implicancias funcionales importantes en relación con lesiones de la córnea⁽³⁾.

En 1972, Mc Cormik plantea la hipótesis de que el virus del herpes simple (VHS) pudiese ser el agente causal de la PB⁽⁴⁾.

Veinte años más tarde el ácido nucleico del VHS tipo 1 (VHS-1) fue demostrado en el ganglio geniculado, fluido endoneural y músculos faciales en distintas circunstancias^(5,6).

Estas evidencias sugieren que en un gran número de pacientes la parálisis facial periférica "idiopática" sería consecuencia de la inflamación del nervio facial iniciada por el HSV-1, la que favorecería la subsiguiente compresión mecánica en su pasaje por el canal a nivel del hueso temporal.

Sin embargo, permanece la controversia sobre la eficacia del tratamiento antiviral y los estudios que se han llevado a cabo al respecto arrojan diferentes resultados^(2,7).

El objetivo de este trabajo fue comparar la eficacia del tratamiento con prednisona versus el tratamiento con prednisona y valaciclovir combinados y revisar las evidencias actuales respecto al beneficio de los antivirales en la PB.

Material y método

Entre diciembre de 2002 y diciembre de 2003 fueron evaluados todos los pacientes con PB que fueron referidos a la policlínica del Instituto de Neurología del Hospital de Clínicas de Montevideo, Uruguay. Se incluyeron todos aquellos pacientes con menos de 72 horas de evolución desde la instalación de la parálisis y que no hubiesen recibido tratamiento previo.

El criterio diagnóstico utilizado fue el de parálisis facial periférica de instalación aguda, no asociada a: enfermedad neurológica o sistémica que pudiese explicarla, enfermedad otológica o parotídea, traumatismo encefalocraneano, tumores de la región ni a herpes zóster ótico (síndrome de Ramsay-Hunt).

Los criterios de exclusión fueron: pacientes menores de 14 años, con falla renal o hepatocítica, con diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), con

diagnóstico de tuberculosis, mujeres embarazadas o en lactancia, pacientes diabéticos con glicemia capilar mayor o igual a 2,5 mg/dl, o hipertensos con cifras de presión arterial mayores a 160/100 mm Hg en el momento de la consulta e individuos con úlcera péptica en actividad, glaucoma o falla cardíaca descompensada.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas y se obtuvo consentimiento informado por parte de los pacientes incluidos en el estudio.

Cada paciente fue asignado de acuerdo con el método de aleatorización simple a uno de dos grupos, en la modalidad de doble ciego.

Grupo VP: tratado con prednisona y valaciclovir.

Grupo PP: tratado con prednisona y placebo.

En ambos grupos la dosis diaria de prednisona durante los primeros siete días de tratamiento fue de 1 mg/kg (en una única toma con el desayuno), la que fue descendida de a 10 mg cada tres días en los siguientes 14 días.

La dosis diaria de valaciclovir fue de 2.000 mg (en dos tomas), durante los primeros siete días.

Todos los pacientes fueron tratados con lubricación así como oclusión ocular para protección corneal y todos recibieron el mismo tratamiento fisiológico de rehabilitación.

El seguimiento incluyó evaluaciones a las semanas 1, 2, 4, 8 y 12 después de la primera consulta. Los pacientes con recuperación incompleta a los tres meses fueron seguidos hasta los seis meses.

En la primera visita todos los pacientes fueron estudiados con hemograma, glicemia, azoemia, creatininemia, ionograma, funcional y enzimograma hepático, HIV y test de embarazo en el caso de mujeres en edad reproductiva.

Aquellos pacientes que aceptaron fueron sometidos a pruebas neurofisiológicas, pero la comparación de ambos grupos se basó exclusivamente en parámetros clínicos.

La evaluación clínica de la parálisis facial se realizó de acuerdo con una escala compuesta (Facial Grading System, FGS)⁽⁸⁾ que cuantifica la simetría facial en reposo, el grado de movimiento voluntario de los músculos faciales y el grado de sincinesias asociado a cada movimiento voluntario (tabla 1).

Ambos grupos fueron comparados de acuerdo con el puntaje de score total y a cada subscore en cada control, proporción de pacientes recuperados a los seis meses y tiempo medio de recuperación. El subscore de sincinesias no se comparó entre grupos dado que muy pocos pacientes presentaron sincinesias. Un score total mayor a 90 se consideró como recuperación satisfactoria.

Los datos fueron analizados con el programa SPSS 12.0, para las comparaciones de los scores entre los grupos se realizó el test no paramétrico de Mann Whitney. Se utilizó el test de log rank para analizar el tiempo de recuperación. Para comparar la proporción de pacientes recuperados al final del seguimiento se utilizó el test de χ^2 . El nivel de significación fue 0,05.

Tabla 1. Escala compuesta de parálisis facial (Facial Grading System, FGS)

<i>Reposo</i>	<i>Movimiento voluntario</i>	<i>Sincinesias</i>
Hendidura palpebral	Contracción del frontal al elevar las cejas	Contracción del frontal al elevar las cejas
Normal	0 Cierre forzado de los ojos	Cierre forzado de los ojos
Pequeña	1 Risa mostrando los dientes	Risa mostrando los dientes
Aumentada	1 “Gruñir”	“Gruñir”
Cirugía correctora	1 Protrusión de labios	Protrusión de labios
Surco naso geniano	Score de movimiento voluntario (total X 5)	Score de sincinesias total
Normal	0 (1) Incapaz de iniciar el movimiento, total asimetría.	(0) No sincinesias
Ausente	2	(1) Sincinesia apenas perceptible
Menos pronunciado	1	(2) Sincinesia obvia pero que no desfigura expresión
Más pronunciado	1 (2) Apenas inicia el movimiento, severa asimetría.	(3) Desfigurante, sincinesia severa de varios músculos
Comisura labial	(3) Inicia el movimiento y realiza una pequeña excursión,	
Normal	0 moderada asimetría.	
Descendida	1	
Desviada	1 (4) Movimiento casi completo, discreta asimetría.	
Score de simetría en reposo (total X 5)	(5) Movimiento normal, simétrico.	
Score total = score movimiento voluntario-score reposo-score sincinesias		

Resultados

Fueron evaluados un total de 59 pacientes, de los cuales 42 cumplían con los criterios de inclusión. Uno de los pacientes incluidos fue perdido luego de la primera visita, siendo, por lo tanto, 41 los pacientes en quienes se realizó un seguimiento clínico completo. De estos pacientes, 22 resultaron asignados al grupo PV (prednisona y valaciclovir) y 19 al grupo PP (prednisona y placebo)

Las edades variaron entre 14 y 82 años, con una media de 41 ± 19 ; 16 participantes fueron de sexo masculino (39%) y 25 de sexo femenino (61%).

Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a edad, sexo, hipertensión arterial (HTA), diabetes, parálisis facial previa y score de inicio de la PB. A pesar de que los grupos de tratamiento no fueron randomizados en función de estos parámetros, no hubo diferencias significativas entre ellos (tabla 2).

Del total de pacientes, tres presentaron lesiones cutáneo-mucosas sugestivas de infección por VHS. El dolor retroauricular fue el síntoma prodrómico más frecuente, presentándose en 28 pacientes. En 25 pacientes la PB fue derecha y en ningún caso fue bilateral. Dos pacientes

mostraron serología positiva para HIV.

En cuanto a la distribución estacional, 34 (81%) casos se presentaron en otoño-invierno.

El único efecto adverso registrado durante el procedimiento fue malestar epigástrico y en ningún caso requirió tratamiento.

La comparación de los scores de simetría en reposo, movimiento voluntario y total entre ambos grupos no mostró diferencias significativas (figura 1).

El porcentaje de recuperación a los seis meses fue de 86,4% para el grupo que recibió valaciclovir y 89,5% en el control ($p=0,86$).

Sólo tres pacientes del total presentaron sincinesias.

El tiempo medio de recuperación del grupo tratado con valaciclovir fue 70,2 días (56,0-84,5) IC 95% y del grupo que recibió prednisona 71,1 días (56,4-85,7) IC 95%, ($p=0,88$).

Discusión

La hipótesis de McCormick⁽⁴⁾ se basó en el hecho de que el VHS residiría en el ganglio geniculado al igual que en otros ganglios sensitivos periféricos y que factores fre-

Tabla 2. Características clínicas principales de los 41 pacientes

	<i>Prednisona-valaciclovir</i> n=22	<i>Prednisona-placebo</i> n=19	<i>P</i>
Edad (media)	42,5 ± 20,8	40,1± 18,5	0,70
Sexo F/M	14/8	11/8	0,95
HTA %	(7) 31,8%	(4) 21,1%	0,67
Diabetes %	(4) 18,2%	(2) 10,1%	0,80
Score PFP (media)	39,4± 12,7	33,5± 15,6	0,19
PFP previa	(2) 9,1%	(3) 15,8%	0,86
Dolor	(17) 77,3%	(11) 57,9%	0,32

PFP: parálisis facial periférica

cuentemente asociados a recurrencias de VHS también se asociaban a PB.

En forma análoga, en la PB la reactivación del VHS-1 causaría la parálisis. Lo que aún no tiene una explicación conocida es cómo el virus accede a las fibras motoras, si bien se ha propuesto que lo hace a través de las células de Schwann.

Varios años después de esta hipótesis, el ácido desoxirribonucleico (ADN) del VHS-1 fue detectado en el fluido endoneural del nervio facial, en el músculo auricular y en el ganglio geniculado de pacientes con parálisis facial idiopática^(5,6), fortaleciendo la idea original de Mc Cormick.

Hay un creciente número de investigadores que considera que existe suficiente evidencia para afirmar que la PB es una neuritis herpética, y es sobre esta evidencia que se ha ensayado la utilización de aciclovir o valaciclovir en diferentes trabajos.

En 1996, Adour y colaboradores⁽⁹⁾, en un estudio controlado doble ciego y randomizado, demostraron un modesto pero significativo beneficio en los pacientes que recibieron aciclovir y prednisona con respecto a los tratados solo con prednisona.

De Diego y colaboradores⁽¹⁰⁾ compararon la eficacia de aciclovir y prednisona encontrando mejor evolución en el grupo que recibió prednisona. Preconizan, sin embargo, el uso de antivirales en aquellos pacientes con contraindicaciones para los corticoesteroides, ya que el pronóstico con aciclovir sería mejor que lo esperado de acuerdo con la evolución natural de la PB.

Axelsson y colaboradores⁽¹¹⁾ encuentran también un mejor pronóstico en los pacientes que recibieron prednisona y valaciclovir, pero su grupo control es retrospectivo y no recibió ningún tratamiento, por lo cual no demuestra un beneficio adicional de los antivirales si se tiene en cuenta la potencial eficacia de los corticoesteroides.

Hato y colaboradores⁽¹²⁾, en un estudio retrospectivo, concluyen que el uso precoz de antivirales asociados a corticoesteroides es necesario para lograr la máxima eficacia.

Sullivan y colaboradores⁽¹³⁾ analizaron recientemente con un diseño prospectivo y varios grupos de tratamiento la eficacia de prednisona, aciclovir y ambos contra placebo, demostrando que los corticoesteroides mejoraron significativamente el pronóstico de la PB a los tres y nueve meses. No hubo beneficio de aciclovir solo, ni beneficio adicional cuando se administró en combinación con corticoesteroides.

En una revisión sistemática publicada recientemente se concluye que existe evidencia limitada a partir de estudios randomizados de que aciclovir o valaciclovir reducen la proporción de pacientes con recuperación incompleta a los cuatro meses⁽⁷⁾.

En el presente estudio el porcentaje de recuperación a los seis meses fue de 86,4% para el grupo que recibió valaciclovir y 89, 5% en el control.

Si bien en el control a las ocho semanas el porcentaje de recuperación en el grupo tratado supera al grupo control, lo cual sugeriría una recuperación más precoz con valaciclovir, el tiempo medio de recuperación en ambos grupos fue prácticamente igual.

Aunque nuestro estudio tiene una importante limitante que es el tamaño de la muestra, metodológicamente es un estudio prospectivo randomizado y doble ciego en donde ambos grupos fueron analizados en función de distintos aspectos: tiempo de recuperación, evolución de la escala funcional y proporción de recuperación completa a los seis meses. La aplicación de una escala de evaluación compuesta (FGS) nos permitió una cuantificación más precisa del grado de recuperación, evaluando separadamente la motilidad voluntaria, la asimetría de reposo y las secuelas. En cuanto a la dosis de valaciclovir, usamos 1 g

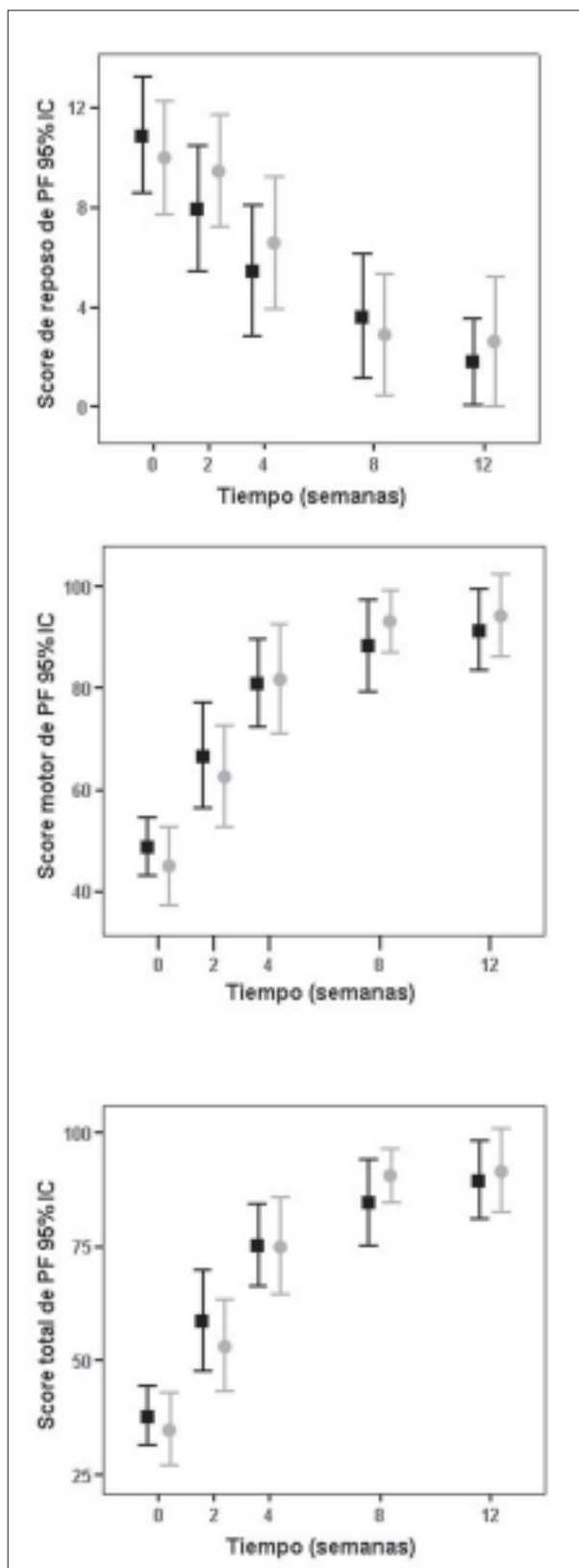


Figura 1. Evolución de las medias de score de reposo, motor y total de parálisis facial desde el inicio de la PB hasta las 12 semanas en ambos grupos de tratamiento (■ VP ● PP)

cada 12 horas sobre la base de que es una dosis adecuada para el tratamiento del VHS-1, y, por lo tanto, también debería serlo para una reactivación herpética en el ganglio geniculado.

Es posible que los resultados dispares en los ensayos con antivirales traduzcan diferencias en diseño, criterios de inclusión, escalas de evaluación, parámetros de recuperación, dosis y duración de tratamiento, lo cual hace difícil su análisis comparativo. En la tabla 3 se muestran los principales ensayos publicados.

El tratamiento con corticoesteroides de la PB, si bien ha sido largamente utilizado y continúa siendo el tratamiento convencional, también es objeto de debate.

Un metaanálisis publicado en el año 2000 concluye que el tratamiento con corticoesteroides tiene un impacto estadísticamente significativo en la recuperación funcional de la PB completa⁽¹⁵⁾.

Los corticoesteroides no sólo muestran un beneficio en la proporción de pacientes con evolución favorable, sino que además a dosis altas y administrados precozmente aceleran la recuperación de los pacientes⁽¹⁶⁾.

La Academia Americana de Neurología, en una revisión de la evidencia disponible sobre el tema, concluye que los corticoesteroides son probablemente efectivos (nivel B de recomendación) en la PB y el aciclovir (nivel C de recomendación) junto a corticoesteroides sea posiblemente efectivo.

Respecto a los antivirales su eficacia parece ser más discutible, por lo cual no existe consenso en su recomendación rutinaria en la PB⁽¹⁷⁾.

La sola presencia de ADN viral en el ganglio geniculado no explica su asociación directa con la PB. La identificación de un virus en replicación activa sería una evidencia necesaria pero aún no demostrada.

Sin embargo, no es posible excluir totalmente la asociación de una reactivación del HVS-1 en la génesis de la PB.

Incluso asumiendo que el HVS-1 tenga un papel etiológico en la PB, esto no implica un rol patogénico directo, existe la posibilidad de que no sea su acción directa sino un fenómeno inmunitario posinfeccioso el causante de la inflamación del nervio.

El nervio podría ser dañado por edema y compresión dentro de un canal óseo o por isquemia debido a congestión vascular, o finalmente por una infección viral activa con daño celular. En este último escenario los antivirales podrían actuar "demasiado tarde", cuando el daño neural ya está constituido⁽¹⁸⁾.

Es posible que en algunos pacientes con parálisis facial periférica recurrente, herpes labial o gingivoestomatitis, la PB esté estrechamente asociada a VHS.

Este subgrupo de pacientes probablemente se beneficie con el agregado de antivirales, pero debemos admitir otras potenciales causas capaces de producir edema, in-

Tabla 3. Diseño y resultados de los principales ensayos publicados con antivirales en la parálisis de Bell

Autor	Diseño	n	Tratamiento	Control	Recuperación		Duración (meses)
					Con antivirales	Sin antivirales	
Adour ⁽⁹⁾	P	99	Aciclovir	Prednisona			4
			Prednisona	Placebo	92%	76%	
De Diego ⁽¹⁰⁾	P	101	Aciclovir	Prednisona	78%	94%	3
			Valaciclovir	Sin			
Axelsson ⁽¹¹⁾	PR	112	Prednisona	Tratamiento	87%	68%	6
			Aciclovir				
Hato ⁽¹²⁾	R	480	Prednisona	Prednisona	95,7%	88,6%	6
			Valaciclovir	Prednisona			
Kawaguchi ⁽¹⁴⁾	P	150	Prednisona	Placebo	76,4 d	70,7 d*	6
			Prednisona				
Sullivan ⁽¹³⁾	P	496	Aciclovir	Placebo			3
			Ambos		79,7%	83%	
Vázquez	P	42	Valaciclovir	Prednisona			6
			Prednisona	Placebo	86,4%	89,5%	

P: prospectivo; R: retrospectivo. * Tiempo medio de recuperación en días

flamación o isquemia favoreciendo la compresión neural.

Nuestro estudio no demuestra un beneficio adicional combinando el uso de antivirales al tratamiento convencional con corticoesteroides en la PB.

En la actualidad las evidencias no son suficientes para recomendar el uso rutinario de antivirales en la PB. Su aplicación quizá deba restringirse a aquellos casos en los cuales la clínica nos oriente a una reactivación herpética o estén contraindicados los corticoesteroides.

Summary

Introduction: Bell's Palsy is a frequent condition, and 15% of patients affected show incomplete recoveries. Over the past years, wide evidence has been gathered as to the possible incidence of Herpes simplex virus type 1 in its etiology.

Objectives: to compare the efficacy of valacyclovir and prednisone versus prednisone plus placebo. Of 41 patients included in the study, 21 were treated with valacyclovir, 2g a day for seven days, and prednisone; and 19 with prednisone plus placebo, administered orally.

Clinical controls were carried out at weeks 2, 4, 8 and 12. Patients who had incomplete recoveries were followed studied for six months. Recovery was defined as satisfactory when the score was over 90, using a facial paralysis complex scale (FGS – Facial Grading Scale).

Results: no meaningful difference in the evolution of the facial paralysis were found between the two groups.

After six months, recovery was 86.4% in the valacyclovir and prednisone group, and 89.5% in the prednisone plus placebo group (p=0,86). Average recovery time was 70.2 and 71.1 days, respectively (p=0,88).

Conclusions: our results fail to prove additional ben-

efits of valacyclovir in the treatment of Bell's Palsy. According to current evidence available, there is no agreement regarding the antivirals ordinary use in all cases of Bell's Palsy (NCT00561106).

Résumé

Introduction: la paralysie de Bell est une maladie fréquente qui montre à 15% des cas une guérison incomplète. On a recueilli dernièrement des données qui mettraient en évidence le rôle du virus simplex I d'herpès à son étiologie.

Objectifs: comparer l'efficacité des anti-viraux et prednisone versus prednisone placebo à la paralysie de Bell.

Matériel et méthode: on a fait un essai prospectif, randomisé et placebo contrôlé. 21 patients sur 41 ont été traités avec valacyclovir 2g jour pendant sept jours, plus prednisone (PV); 19 avec prednisone plus placebo(PP) par voie orale.

Les contrôles cliniques ont été faits après 2,4,8 et 12 semaines, ainsi qu'un suivi de six mois des patients à récupération incomplète. La guérison a été qualifiée de satisfaisante obtenant plus de 90 points à l'échelle composée de paralysie faciale (FGS).

Résultats: l'évolution de l'échelle de paralysie faciale n'a pas montré de différences remarquables entre les deux groupes.

La guérison après six mois fut de 86,4% pour le groupe PV et 89,5% pour le groupe PP(p=0,86). Le temps moyen de récupération mesuré en jours fut de 70,2 et 71,1 pour chacun (p=0,88).

Conclusions: nos résultats ne montrent pas de bénéfice additionnel en ce qui concerne l'anti-viral au traitement de la paralysie de Bell.

Selon les évidences actuelles, il n'y aurait pas de consensus sur l'emploi systématique des anti-viraux dans tous les cas de paralysie de Bell (NCT00561106).

Resumo

Introdução: a paralisia de Bell é uma afecção frequente que em 15% dos casos apresenta recuperação incompleta. Nos últimos anos tem-se observado evidência da participação do vírus herpes simplex tipo 1 em sua etiologia.

Objetivos: comparar a eficácia da associação valaciclovir e prednisona versus prednisona placebo na paralisia de Bell.

Material e método: foi realizado um estudo prospectivo, randomizado e placebo controlado. Dos 41 pacientes incluídos, 21 foram tratados com valaciclovir 2 g/dia durante sete dias mais prednisona (PV) e 19 com prednisona mais placebo (PP) administrados por via oral.

Os controles clínicos foram realizados nas semanas 2, 4, 8 e 12; os pacientes com recuperação incompleta foram

seguidos durante seis meses. A recuperação foi definida como satisfatória quando apresentavam pontuação superior a 90 usando uma escala composta de paralisia facial (FGS).

Resultados: a evolução da escala de paralisia facial não mostrou diferenças significativas entre ambos os grupos.

A recuperação aos seis meses foi de 86,4% no grupo PV e 89,5% no grupo PP (p=0,86). O tempo médio de recuperação em dias foi 70,2 e 71,1 ,respectivamente (p=0,88).

Conclusões: nossos resultados não mostraram um benefício adicional do uso do valaciclovir no tratamento da paralisia de Bell.

De acordo com as evidências atuais, não existe consenso sobre o uso rotineiro de anti-virais em todos los caso de paralisia de Bell (NCT00561106).

Bibliografía

1. **Rowlands S, Hooper R, Hughes R, Burney P.** The epidemiology and treatment of Bell's palsy in the UK. *Eur J Neurol* 2002; 9(1): 63-7.
2. **Grogan PM, Gronseth GS.** Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 830-6.
3. **Peitersen E.** The natural history of Bell's palsy. *Amer J Otol* 1982; 4(2): 107-11.
4. **McCormick DP.** Herpes simplex virus as a cause of Bell's palsy. *Lancet* 1972; 1: 937-9.
5. **Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N.** Bell's palsy and herpes simplex virus: Identification of viral DNA in endoneural fluid and muscle. *Ann Intern Med* 1996; 124: 27-30.
6. **Takasu T, Furuta Y, Sato KC, Fukuda S, Inuyama Y, Nagashima K.** Detection of latent herpes simplex virus DNA and RNA in human geniculate ganglia by the polymerase chain reaction. *Acta Otolaryngol* 1992; 112(6): 1004-11.
7. **Allen D, Dunn L.** Aciclovir or valaciclovir for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD001869.
8. **Ross BG, Fradet G, Nedzelski JM.** Development of a sensitive clinical facial grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114: 380-6.
9. **Adour KK, Ruboyanes JM, Von Doersten PG, Byl FM, Trent CS, Quesenberry CP, et al.** Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 371-8.
10. **De Diego JI, Prim MP, De Sarria MJ, Madero R, Gavila J.** Idiopathic facial paralysis: a randomized, prospective, and controlled study using single-dose prednisone versus acyclovir three times daily. *Laryngoscope* 1998; 108(4): 573-5.
11. **Axelsson S, Lindberg S, Stjernquist-Desatnik A.** Outcome of treatment with valacyclovir and prednisone in patients with Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112(3): 197-01.
12. **Hato N, Matsumoto S, Kasaki H, Takahashi H, Wakisaka H, Honda N, et al.** Efficacy of early treatment of Bell's palsy with oral acyclovir and prednisolone. *Otol Neurotol* 2003; 24: 948-51.

13. **Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, et al.** Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1598-07.
14. **Kawaguchi K, Inamura H, Abe Y, Kosu H, Takashita E, Muraki Y, et al.** Reactivation of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus and therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and valacyclovir in patients with Bell's palsy. *Laryngoscope* 2007; 117:147-56.
15. **Ramsey MJ, DerSimonian R, Holtel MR, Burgess LPA.** Corticosteroid treatment for idiopathic facial nerve paralysis: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2000; 110: 335-41.
16. **Lagalla G, Logullo F, Di Bella P, Provinciali L, Ceravolo MG.** Influence of early high-dose steroid treatment on Bell's palsy evolution *Neurol Sci* 2002; 23: 107-12.
17. **Steiner I, Mattan Y.** Bell's palsy and herpes viruses: to (acyclo)vir or not to (acyclo)vir? *J Neurol Sciences* 1999; 170: 19-23.
18. **Baringer JR.** Herpes simplex virus and Bell's palsy. *Ann Intern Med* 1996; 124: 63-5.