

ARTICULO ORIGINAL

ESTUDIO RANDOMIZADO SIMPLE CIEGO MEDIANTE PLACEBO EFECTO DEL CITIDIN MONOFOSFATO - NUCLEO CMP(r) EN LA PARALISIS FACIAL A FRIGORE HOSPITAL DE CLINICAS SERVICIO DE FISIOTERAPIA- AÑO 2001

CMP IN THE TREATMENT OF A FRIGORE FACIAL PALSY. SIMPLE RANDOMIZED STUDY

Dr. Boris Wilson Castellón Sanjinés *

RESUMEN ESTRUCTURADO

Pregunta de investigación:

¿Es más rápida la respuesta clínica favorable en el tratamiento de la Parálisis Facial a Frigore si incluimos el fármaco Núcleo CMP?,

Hipótesis: En pacientes consultantes de Fisioterapia - Hospital de Clínicas- gestión 2001, con Parálisis Facial a Frigore emplear como parte del tratamiento el fármaco Núcleo CMP, además del tratamiento por Fisioterapia y corticoesteroide: resulta favorable en cuanto a su recuperación más rápida; frente a pacientes que no recibieron el medicamento y solo se les dio placebo.

Objetivos

1. Determinar la rapidez en la mejoría clínica en pacientes con parálisis facial a frigore tratados en la unidad de Fisioterapia, que recibieron el fármaco Núcleo CMP y aquellos que no lo recibieron.
2. Demostrar el tiempo en el cual se presenta la respuesta favorable en ambos grupos de pacientes con parálisis facial que recibieron el fármaco y los que no lo recibieron.

Diseño

Ensayo clínico, simple ciego, randomizado.

Lugar

Hospital de Clínicas- La Paz - Unidad Medicina Física y Rehabilitación.

Material y métodos:

1. Etapa.- Obtención de la muestra y randomización por medio de la tabla de números aleatorios del paquete de estadística STATS TM, con demostración de homogeneidad.

2. Etapa.- Examen clínico neurológico, cálculo de medidas de efecto.

Resultados

Se aleatorizaron a Núcleo CMP (n=27) y placebo (n=30) un total de 57 pacientes. Concluyeron el estudio 24 asignados a placebo y 20 tratados con núcleo CMP. Para la variable de eficacia principal (tiempo transcurrido hasta la mejoría neurológica confirmada), el análisis de las observaciones durante un seguimiento de 8 semanas/paciente, indico de manifiesto una diferencia significativa entre ambos grupos; favorable al núcleo CMP ($p = 0.0026$). Confirmado por la prueba X2 con aceptación de la Hipótesis del estudio.

Esta evolución favorable se observó en (38.9%) de los 20 pacientes asignados al núcleo CMP ($p = 0.039$), que desarrollaron una progresión clínica favorable confirmada desde el 10º día de tratamiento y en (34.8%) de 24 pacientes tratados con placebo. La evolución primaria se confirmó mediante examen neurológico.

Conclusion

Se cumple la hipótesis del estudio, por ser el fármaco efectivo en la recuperación temprana de la Parálisis facial a frigore "según el estudio", su uso sin embargo dependerá del criterio médico y la comparación por metaanálisis, con resultados de estudios más grandes.

Palabras Clave

Parálisis facial de Bell a frigore. Núcleo CMP. Citidin Monofosfato. Placebo. Tratamiento.

ABSTRACT

Research question

Is the clinical response better and quicker if we add nucleus CMP in the treatment of a frigore facial palsy?

Hypothesis

Compare the clinical response of patients receiving treatment with physiotherapy, corticoids and nucleus CMP to patients treated only with placebo.

Objectives

To find out the time response of patients with and without nucleus CMP and how fast the recovery was noted.

Design

Clinical assay, simple blind, randomized study

Place

Hospital de Clínicas. La Paz- Bolivia

Material and methods

First we randomized the patients and then performed the neurological exams

Results

Of 57 patients, 27 received nucleus CMP and the rest placebo, but only 20 treated and 24 in the placebo group finished the treatment. The response was better in the nucleus CMP group (38.9%) versus 34.8% in the placebo group. The response was confirmed since the 10th. day of treatment.

* Médico Familiar
Hospital de Clínicas

Conclusions

The nucleus CMP produces a rapid and better recovery of patients with a *frigore facialis palsy*, we need bigger studies to confirm our results, meanwhile the treatment depends of the clinical judgment.

INTRODUCCION

La parálisis facial es una patología frecuente en la consulta médica en el servicio de Neurología o bien de Medicina Física y Rehabilitación, ya sea por transferencia a este último o por consulta directa del paciente.

Por presentar una importante incidencia, sin existir diferencias entre sexos, razas o distribución geográfica, por su frecuencia en la consulta 80% de las parálisis faciales ¹, la parálisis facial de tipo a frigore de Bell o periférica y ante la duda del tratamiento para el rápido restablecimiento del paciente; observando pacientes que recibieron tratamiento similar: basado en complejo B vía Intramuscular, corticoterapia y ocasionalmente el núcleo CMP (citidin monofosfato), se plantea la duda de la eficacia de este último en integrarlo al tratamiento o bien su efecto se compararía al placebo y si su uso sería por lo tanto un gasto innecesario.

Aunque la parálisis facial idiopática, en la mayoría de los casos tiene un pronóstico benigno, ya manifestándose mejoría en el 48% de pacientes a los 10 días de su evolución y con recuperación completa del (84-90%) a las 6 u 8 semanas de evolución ¹; puede tener secuelas graves especialmente por la importancia psicológica y alteración de la mímica facial, en frecuencia infravalorada por los clínicos ². El presente estudio hace énfasis en la parálisis facial de Bell de tipo a frígore, que es la causa más frecuente de parálisis facial periférica. Su fisiopatología sigue siendo desconocida, aunque la hipótesis más difundida es que la inflamación del nervio facial, daría lugar a una compresión e isquemia dentro del conducto de Falopio³, produciendo primero desmielinización, primeras dos semanas (momento oportuno de acción medica-farmacológica) y con mayores grados de compresión degeneración axonal.

Sin embargo la gravedad de la parálisis facial periférica puede estimarse clínicamente, así la persistencia de contracción voluntaria, aunque sea mínima implicará una recuperación completa, mientras que la abolición de la motilidad facial sería el indicador clínico de mal pronóstico ⁴. En 60% los casos se recuperan por completo sin terapéutica, tal vez porque la lesión es tan leve que causa sólo bloqueo de conducción. Dada la diversidad de opciones de tratamiento, se ha propuesto la creación de clínicas multidisciplinares para el manejo de la parálisis facial. Si bien se han realizado estudios de tipo experimental fármaco - placebo, en cuanto al

Key words

Facial palsy. Bell's palsy. *A frigore palsy*. Nucleus CMP. Citidin monophosphate.

tratamiento de la parálisis facial idiopática, estos abarcan el uso de la prednisona, aciclovir, complejo B, pero hasta el momento no se realizó un estudio en el cual intervenga el fármaco Núcleo CMP citidin monofostato, utilizado ocasionalmente en los servicios de Neurología y Fisioterapia del Hospital de Clínicas para el tratamiento de esta patología, este fármaco objeto del estudio, aportaría los grupos fosfato necesarios en la unión de los monosacáridos con las ceraminas, para formar cerebrósidos y ácidos fosfatídicos, que constituyen la esfingomielina y glicerofosfolípidos, componentes principales de la vaina de mielina, con lo que se consigue mayores propiedades tróficas para la maduración y regeneración axonal del tejido nervioso. Sin embargo no está considerado en el protocolo de atención, y no mencionado en otros protocolos médicos, de este modo, este es el interés que conlleva el estudio.

MATERIAL Y METODOS**Tipo de estudio:**

Ensayo clínico, simple ciego, randomizado.

Universo

Pacientes que acudieron con el diagnóstico de parálisis facial a frígore de tipo Bell, al Hospital de Clínicas servicio de Medicina Física y Rehabilitación, diagnosticados por examen neurológico. Contando con un universo de 57 pacientes, consultantes los meses de abril a diciembre del año 2001.

Muestra

Los pacientes fueron elegidos por la tabla de números aleatorios, tomando los expedientes clínicos que cumplieron los criterios de inclusión y repartidos en dos grupos 30 (placebo) y 27 pacientes (Núcleo CMP).

Procedimiento

Pacientes con similares características para comparación del efecto placebo y farmacológico, estos pacientes ingresaron al estudio bajo los siguientes Criterios de Inclusión:

- a. Pacientes transferidos del servicio de Neurología o bien con primera consulta al servicio de Fisioterapia, diagnosticados con parálisis facial a frigore de tipo Bell, sin importar hemicara comprometida.
- b. Pacientes comprendidos entre los 30 a 50 años de edad.
- c. Pacientes que no recibieron tratamiento previo con núcleo CMP.
- d. Pacientes que recibieron tratamiento con complejo B y corticoterapia (Prednisona) iniciada dentro los siete días posteriores al diagnóstico, que cumplieron dicho tratamiento, sin sobrepasar las 2 o 3 semanas de tratamiento 6 - 7
- e. Pacientes que cumplieron observancia en el tratamiento con el placebo o el fármaco y acudieron en forma responsable a las sesiones de fisioterapia y control médico de su evolución clínica.
- f. Pacientes tratados por procedimientos de Fisioterapia consistente en: Rayos infra rojos, ejercicios de mímica facial, masoterapia y electroestimulación transcutánea.
- g. Se excluyeron a pacientes: que no cumplieron los criterios anteriores, a pacientes con un tiempo de evolución mayor de 14 días sin tratamiento mencionado o aquellos que no cumplieron con las sesiones de fisioterapia, ni el tratamiento instaurados o no colaboraron.
- h. Pacientes con patología concomitante del tipo neurológica, diabéticos o con más de 3 eventos de parálisis facial.

Se determinó el grado de la parálisis facial al ingreso por la "escala cotidiana" modificada de la escala de

gradación de parálisis facial de la Academia Americana de Otorrinolaringología, 8 y la mejoría en los pacientes durante (8 semanas) de seguimiento por paciente, mediante el examen clínico neurológico, interpretado por la "Escala Scrips" (Esp. Estela) que evalúa su progreso creada para en el estudio.

Los pacientes recibieron el tratamiento placebo, o (fármaco núcleo CMP forte a dosis de 1 cápsula de 5 mg. VO cada 8 horas) 9, durante dos semanas Según el siguiente procedimiento:

Se realizó el llenado de cápsulas con leche en polvo a manera de placebo a administrar al grupo placebo, de igual manera se administró similar cantidad del fármaco original al grupo núcleo CMP, de modo que no se conozca el contenido de estas por los pacientes. (simple ciego). Se distribuyó a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en forma aleatoria según su ingreso, de los cuales se seleccionó a 27 pacientes para el tratamiento con (núcleo CMP) y a 30 para el tratamiento (placebo).

Se sometió a ambos grupos a la prueba Chi cuadrado para verificar o negar la hipótesis del estudio.

RESULTADOS

Población estudiada

Se aleatorizaron al Núcleo CMP (n=27) y al placebo (n=30), de 57 pacientes evaluados en el servicio de Fisioterapia del Hospital de Clínicas.

La duración del seguimiento medio fue de 56 días para ambos grupos. Los grupos terapéuticos resultaron similares respecto a todas las variables basales. Cuadro N° 1

CUADRO N° 1

Población	Placebo (n= 24)*	Núcleo CMP(n=20)*	
CARACTERISTICAS BASALES			
Edad media (años)	47	44	p=0.07
Varones	14	12	p=0.162
Tiempo transcurrido hasta la consulta (días)	5	7	p=0.093
Número de pacientes con			
progresión favorable a los 10 días	8(34.8%)	8(38.9%)	p=0.039
Grupos etareos	30 - 35	6	
interclase	36 - 40	5	
	41 - 45	15	
	46 - 50	18	

* Ausencia de diferencias significativas entre los grupos terapéuticos

Ref. Servicio Medicina Física y Rehabilitación - Hospital de Clínicas - La Paz 2001

El tratamiento con esteroides se realizó en base a dos esquemas: " La dosis total recomendada de prednisona en adultos es de 1 mg por kilo de peso día, (Esquema 1): Si la parálisis es incompleta durante 5 días" y se disminuye diariamente hasta suspenderla totalmente en otros 5 días. Si hay dudas sobre la gravedad o progresión de la enfermedad o la parálisis es completa se mantiene 10 días la dosis total para ser rebajada después de otros 5 días (Esquema 2)⁷. Los motivos de la suspensión del tratamiento y abandono, que difirieron significativamente entre ambos grupos (7 en el grupo núcleo CMP y 6 en el placebo), fueron los efectos adversos la falta de cooperación del paciente o el rechazo del tratamiento y la ineficacia de la medicación del ensayo percibida por el médico o por el paciente. "Motivo por el cual se tomó 24 pacientes tratados con placebo y 20 con núcleo CMP".

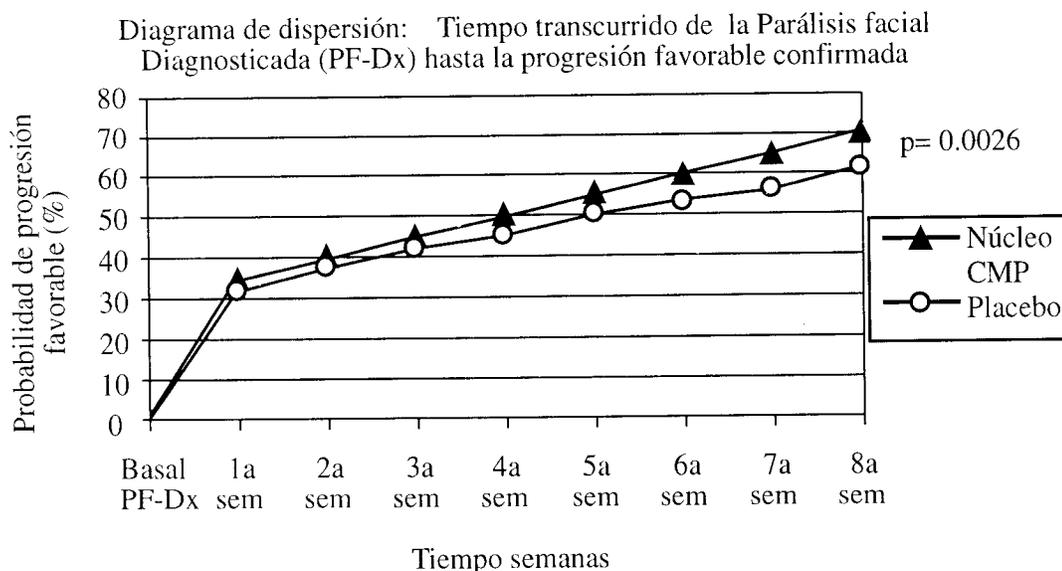
Variabes de eficacia clínica

Para la variable de eficacia principal (tiempo transcurrido hasta la mejoría neurológica confirmada), la prueba de Chi Cuadrado puso de manifiesto una diferencia significativa entre ambos grupos, favorable al núcleo CMP, (Hipótesis alterna) Entre los pacientes 24 asignados a placebo, (34.8%) desarrollaron progresión clínica favorable confirmada a partir del 10o día y (38.9%) de los 20 tratados con núcleo CMP (p =0.039). Con una clara separación en la evolución entre grupos al finalizar el estudio 8ª semana (P =0.0026). Ver diagrama de dispersión. figura N° 1.

El tratamiento de gabinete por Fisioterapia, el medicamentoso: prednisona y complejo B fue el mismo en todos los casos.

FIGURA N° 1

DIAGRAMA DE DISPERSION: TIEMPO TRANSCURRIDO DE LA PARALISIS FACIAL DIAGNOSTICADA (PF-Dx) HASTA LA PROGRESION FAVORABLE CONFIRMADA



Variabes de la población estudiada

De los pacientes del grupo núcleo CMP (n=20), 12 correspondieron al sexo masculino y 8 al femenino; del grupo placebo (n= 24), 14 correspondieron al sexo masculino y 10 al femenino notándose mayor frecuencia en el sexo masculino, la hemicara derecha resultó ser la más afectada en los varones y en general.

En cuanto al tratamiento previo de los 44 pacientes, 39 (88.6%) refirieron tratamientos previos caseros (compresas de manzanilla, berro, malva, deposición de animales) y con complejo B a dosis auto prescritas o por farmacéutico; en promedio 7 días antes de

consultar al médico, "no recibieron corticoides, ni Núcleo CMP", demostrando tener una evolución lenta.

El tratamiento con prednisona 6 - 7 según el esquema 1: (n=17) pacientes del grupo núcleo CMP y (n=18) pacientes del placebo; según el esquema 2: (n=3) pacientes del grupo núcleo CMP y (n=6) pacientes del placebo. Referente al tratamiento con complejo B 10 - 11, ambos grupos lo recibieron por vía intramuscular por el lapso de 2 semanas.

Se seleccionaron pacientes entre los 30 a 50 años y se halló la mayor frecuencia en el intervalo de clase de 41-50 años con 33 pacientes. Cuadro N° 1.

asociarse a lesión continua por actividad inflamatoria leve o algún otro proceso independiente. Por consiguiente, entran en acción dos posibles formas de actuación: un impacto sobre la progresión de la incapacidad mediante la supresión de la inflamación leve o menor probabilidad, un efecto adicional desconocido que proteja la integridad mielínica o axonal como es el caso del tratamiento con el núcleo CMP.

Los esteroides se utilizaron en ambos grupos; puede haber existido un enmascaramiento, del restablecimiento de los pacientes, sin embargo la realización del presente estudio da luces favorables al tratamiento con el Núcleo CMP, considerándose de esta forma provechoso añadir dicho fármaco al tratamiento de esta patología, pese al costo de éste los resultados son favorables, claro deberá sopesarse el costo beneficio de este tratamiento y comparar este estudio con el de metaanálisis de mayor importancia. Sin embargo en nuestro medio su elección por el momento quedará al criterio médico.

No es posible predecir cuáles son los pacientes que tendrán formas graves con secuelas. Por este motivo en general se aconseja el tratamiento inmediato con corticoides. Hay datos en modelos animales con parálisis facial experimental que apoyan la eficacia

de las dosis elevadas de corticoides.⁶ Sin embargo siguen apareciendo publicaciones en las cuales no se aprecian diferencias significativas entre pacientes que reciben esteroides comparados con los que no reciben, en cuanto a la frecuencia de recuperación completa a las 6-8 semanas.

El estudio demostró que: se cumple la hipótesis del estudio, se realizó la Prueba Ji cuadrado, que confirmó esta Hipótesis respondiendo al objetivo general del estudio, el grupo núcleo CMP tuvo una recuperación más rápida que el grupo placebo (p = 0.0026).

Se observó que el tiempo en el cual se presenta dicha mejoría es a partir del 10o día de tratamiento para el grupo Núcleo CMP en comparación con el grupo control y existe una clara separación en la progresión de la evolución, favorable al núcleo CMP a las 8 semanas de tratamiento, por lo que se deduce que este medicamento es útil en el tratamiento de la parálisis facial de tipo Bell, a frigore, beneficio terapéutico que resultó de potencia similar tanto en los pacientes con parálisis facial incompleta (leve), como los que presentaban una incapacidad (moderada), así se aconseja beneficioso para el paciente, si lo añadimos al esquema farmacológico durante los primeros 14 días de evolución de la enfermedad.

FIGURA N° 2

**ESCALA COTIDIANA: (Evalúa el grado de la lesión)
SISTEMA DE GRADACION DE LA PARALISIS FACIAL**

ESTADO		GRADOS	DEFINICION
		I. Normal	Función normal del facial en todas las áreas.
LEVE	INCOMPLETA	II. Ligera disfunción	Ligera debilidad que se hace evidente en la exploración. En reposo: simetría y tono normal. En Movimiento: movimiento casi normal de la frente; capacidad de cerrar los ojos con un esfuerzo mínimo y discreta asimetría; capacidad para mover los ángulos de la boca con máximo esfuerzo y discreta asimetría. No existe sincinesia, contracturas o espasmo hemifacial.
MODERADO		III Disfunción moderada	Diferencia obvia, aunque no desfigurante entre ambas mitades; no hay deterioro funcional; sincinesia motora pero no grave, contracturas, espasmo hemifacial o ambos. En reposo: tono y simetría normal. En Movimiento: poco o ningún movimiento de la frente; capacidad para mover los ojos con un esfuerzo intenso con asimetría evidente; capacidad para mover los ángulos de la boca con esfuerzo máximo y asimetría evidente. Sincinesia evidente aunque no desfigurante, contracturas y espasmo hemifacial o ambas pertenecen al grado III, independientemente del grado de actividad motora.
		IV. Disfunción moderadamente grave	Existe debilidad evidente, asimetría desfigurante o ambas. En reposo: simetría y tono normal. En Movimiento: no hay movimiento de la frente; incapacidad para cerrar los ojos con máximo esfuerzo; si la simetría, el espasmo o ambos son lo suficientemente intensos como para interferir la función, se considerará de grado IV, independientemente del grado de actividad motora.
SEVERO	COMPLETA	V. Disfunción grave	Movimiento apenas perceptible. En reposo: posible asimetría con caída del ángulo de la boca y pliegue nasolabial reducido o inexistente. En Movimiento: no hay movimiento de la frente, cierre incompleto de los ojos y ligero movimiento palpebral con gran esfuerzo, discreto movimiento del ángulo de la boca. La sincinesia, las contracturas y el espasmo hemifacial están, por lo general ausentes.
		VI. Parálisis total	Hay pérdida de tono; asimetría; sin movilidad; no hay sincinesia ni contracturas ni hemiespasma facial.
Escala de gradación de la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery MODIFICADA a ESCALA COTIDIANA para fines del estudio "Operacionalización de variables " Fuente: García Fernández M.L, Burgo Delgado E.M. Parálisis facial periférica. FMC Formación Medica Comunitaria en APS Sep. 1999;6,(7):p 436-442			

FIGURA N° 3

Escala Scrips (Evalúa su progreso)									
SINTOMAS	Completo o Franco (- 2 puntos)	Parcial (+ 0.25 puntos)	Poco Definido (+ 0.5 puntos)	Ausente (+ 1 punto)	SIGNOS	Completo o Franco (- 2 puntos)	Parcial (+ 0.25 puntos)	Poco Definido (+ 0.5 puntos)	Ausente (+ 1 punto)
Otalgia del lado afectado	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)	Paresia, disminución de la movilidad de los músculos en hemicara comprometida (Disminución de la mímica)	(- 3)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)
Disgeusia	(- 3)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)	Epifora	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)
Hiperacusia	(- 3)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)	Dificultad para arrugar la frente	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)
Hipoacusia	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)	Dificultad para cerrar los ojos	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)
Dolor en hemicara afectada	(- 3)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)	Dificultad para mostrar los dientes	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)
Parestesias (hormigueo) en hemicara	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)	Dificultad para sacar la lengua con o sin desvío	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)
Adormecimiento de la hemicara	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)	Dificultad para mantener el aire, alimentos o sialorrea	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)
Ojo seco, ardor o sensación de cuerpo extraño en el lado afectado	(- 3)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)	Dificultad para silbar o hinchar las mejillas	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)
Cefalea	(- 1)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)	Dificultad en mover el cuello o al elevar el hombro (ipsolateral)	(- 2)	(+ 0.25)	(+ 0.5)	(+ 1)

Odinofagia	(-1)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)	Asimetría con respecto a la hemifcara no afectada	(-2)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)
Disparecias: • Anodinia • Hiperalgia o hiperestesia • Hipoestesia • Anestesia	(-2)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)	Caída del ángulo de la boca del lado afectado	(-2)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)
					Pliegue nasolabial reducido o inexistente	(-3)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)
					Sincinesias	(-4)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)
					Contracción, espasmo o fasciculaciones (hemifacial)	(-3)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)
					Sincinesia o contracción y espasmo hemifacial o ambos (Grado III)	(-4)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)
					Asimetría o espasmo intenso como para interferir la función (Grado IV)	(-4)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)
					Flacidez (Hipotonía)	(-2)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)
					Lágrimas de cocodrilo	(-2)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)
					Disartria	(-2)	(+0.25)	(+0.5)	(+1)

REFERENCIAS

- 1 García Fernández M.L., Burgo Delgado E.M. Parálisis facial periférica. FMC Formación Medica Comunitaria en APS 1999;6 (7):436-442
- 2 May M, Klein SR. Differential diagnosis of facial nerve palsy. Otolaryngol Clin North Am 1991; 24: 613-645.
- 3 Molina Abecia H. Parálisis facial. Bases de Semiología Neurológica y Algunas Aplicaciones Clínicas. 1997; 1: 47-48.
- 4 Mountain RE, Murray JA, Quaba A, Maynard C. The Edinburgh facial palsy clinic a review of three year's activity. JR Coll Surg 1994; 39:275-279.
- 5 Olachea de Careaga B. Selección de la Muestra Recolección y Análisis de Datos. Investigación Científica Aplicada a la Gastroenterología 2000; (1): 35-57.
- 6 Noya Pardo YJ. Diagnóstico y tratamiento de la parálisis facial. Neurología 1997 enero; 12 (1): 23-29.
- 7 Lawrence M, Tierney Jr, Stephen J, Mc Phee Maxime A, Papadakis. Neuropatía facial Parálisis de Bell. Diagnostico Clínico y Tratamiento Manual Moderno 1998; (33): 961-962.
- 8 Michel J, Ruckenstein. Evaluating facial paralysis. Postgrad Med 1998;103:187-92
- 9 Núcleo CMP: (Prescripción médica).La Paz (Bolivia): Laboratorio. FERRER INTERNACIONAL S.A. , 1999.
- 10 Litter Manuel. Las vitaminas. Compendio de Farmacología 1991; (4): 485-487.
- 11 Peter A, Mayes PhD. Nutrición, Digestión y Absorción. En: Murray RK, Mayes P A. Granner DK. Rodwell VW. Editores Harper: Bioquímica. 1988; (11): 574-577
- 12 Martin BJ, Beal Flint. Trastornos de los pares craneales, Parálisis facial y espasmo facial, parálisis de Bell. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson DJ, Martin BJ: Kasper Hauser Longo, editores. Harrison: Principios de Medicina Interna. (14) 2 México: Interamericana; 1994: 2705-2707.
- 13 Smith IM, Mountain RE, Murray JA. An Out-patient review of facial palsy in the community. Clin Otolaryngol 1994; 19:198-200.
- 14 Blázquez Menes B. Nervio facial. En: Codina Puiggros A. Editor. Tratado de neurología. Madrid: Editorial libro del año, 1994; 759-763.
- 15 Koike Y, Hoji K, Iwasaki E. Prognosis of facial palsy based on the stapedial reflex test. En: Fisch U. Editor. Facial nerve surgery. Birmingham: Aesculapius, 1977; 159-164
- 16 Aparicio O, Vargas Cuba R, Jáuregui PT, Sea A B. Exploración Semiológica del VII par. Semiología Médica 1986; 174-175.
- 17 Caballero Rendón J. Cita de Referencias Bibliográficas para Manuscritos Biomédicos. Boletín Informativo Sociedad Paceyña de Medicina Familiar 1999; 4-7.