ORL

Volumen 16 • Número 3 • 2025

OTORRINOLARINGOLOGÍA
DOCUMENTACIÓN Y METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

eISSN: 2444-7986
DOI: https://doi.org/10.14201/orl.2025163
https://revistas.usal.es/index.php/2444-7986/

Ediciones Universidad Salamanca

Revista ORL
e-ISSN: 2444-7986 – DOI: https://doi.org/10.14201/orl.2025163
CDU: 616.2 –IBIC: Otorrinolaringología (nariz, garganta, oídos) [MJP] – BIC: Otorhinolaryngology [ENT] – BISAC: Medical / Otorhinolaryngology [MED066000]
VOL. 16, N. 3, 2025
EDICIONES UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

EQUIPO DE REDACCIÓN

DIRECTOR

José Luis PARDAL REFOYO, SACYL, Hospital Universitario de Salamanca, España

SECRETARIA DE DIRECCIÓN

Tránsito FERRERAS FERNÁNDEZ, Universidad de Salamanca, España

CONSEJO DE REDACCIÓN

José Ignacio BENITO OREJAS, SACYL, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España
Jaime SANTOS PÉREZ, SACYL, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España
Ana Isabel NAVAZO-EGUÍA, SACYL, Hospital Universitario de Burgos, España
Carmelo MORALES ANGULO, Universidad de Cantabria, España
Eduardo MARTÍN SANZ, Universidad Europea de Madrid, España
Helena MARTÍN RODERO, Universidad de Salamanca, España
Pedro DIAZ DE CERIO CANDUELA, Hospital San Pedro de Logroño, España
Jorge CHAMORRO SÁNCHEZ, Universidad Pontificia de Salamanca, España
Ángel BATUECAS CALETRÍO, Universidad de Salamanca, España
Luis Ángel VALLEJO VALDEZATE, Universidad de Valladolid, España
Beatriz PARDAL PELÁEZ, Universidad de Salamanca, España

CONSEJO ASESOR

Juan José AILAGAS DE LAS HERAS, SACYL, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España
José Luis LLORENTE PENDÁS, Universidad de Oviedo, España
Gonzalo MARTÍN HERNÁNDEZ, SACYL, Complejo Asistencial de Ávila, España
Agustín MAYO ÍSCAR, Universidad de Valladolid, España
Darío MORAIS PÉREZ, SACYL, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España
Andrés MUNYO ESTEFAN, Universidad de la República, Uruguay
Ángel MUÑOZ HERRERA, Universidad de Salamanca, España
Carlos OCHOA SANGRADOR, SACYL, Complejo Asistencial de Zamora, España
Leonardo Elías ORDÓÑEZ ORDÓÑEZ, Universidad Militar Nueva Granada, Colombia
Nicolás PÉREZ FERNÁNDEZ, Universidad de Navarra, España
Ángel RAMOS MACÍAS, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, España
Santiago SANTA CRUZ RUIZ, Universidad de Salamanca, España
Mariela Claudia TORRENTE AVENDAÑO, Universidad de Chile, Chile
María Jesús VELASCO GARCÍA, SACYL, Complejo Asistencial de Ávila, España
Luis LASSALETTA ATIENZA, Universidad Autónoma de Madrid, España
Raimundo GUTIÉRREZ FONSECA, Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles, España
Ricardo BENTO, Universidade de São Paulo, Brazil
Sergio CARMONA, Instituto de Neurociencias de Buenos Aires, Argentina
Jorge CARO LETELIER, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile
Roy CASIANO, University of Miami, United States
Rogelio CHARLONE GRANUCCI, Hospital Maciel de Montevideo, Uruguay
Gabriel CHARLONE GRANUCCI, Universidad de la Republica, Uruguay
Juan Armando CHIOSSONE KERDEL, Universidad Central de Venezuela
Leopoldo CORDERO, Centro de Investigaciones Otoaudiológicas, Argentina
Gustavo Ramón COSTAS RIVIEZZO, Universidad de la República, Uruguay
Marcelo D`AGOSTINO, Pan American Health Organization, Washington, United States
Ricardo D`ALBORA, Universidad de la República, Uruguay
Paul DELANO REYES, Universidad de Chile, Chile
José GRANELL NAVARRO, Hospital Universitario Rey Juan Carlos de Móstoles, España
David NOVILLO ORTIZ, Pan American Health Organization, Washington, United States

Revista ORL
e-ISSN: 2444-7986 – DOI: https://doi.org/10.14201/orl.2025163
CDU: 616.2 –IBIC: Otorrinolaringología (nariz, garganta, oídos) [MJP] – BIC: Otorhinolaryngology [ENT]
– BISAC: Medical / Otorhinolaryngology [MED066000]
VOL. 16, N. 3, 2025
EDICIONES UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

ÍNDICE

EDITORIAL

Guías y normas sobre autoría responsable en investigación biomédica
José Luis PARDAL-REFOYO 97

ARTÍCULOS ORIGINALES

Las variantes en el gen RIPOR2 relacionadas con la hipoacusia son infrecuentes en el Norte de España
Aida VEIGA-ALONSO, Julia FERNÁNDEZ-ENSEÑAT, Andrea MARTÍNEZ-CAMERANO,
Rocío GONZÁLEZ-AGUADO, Esther ONECHA-DE LA FUENTE, Carmelo MORALES-ANGULO 105

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Mucormicosis rino-órbito-cerebral asociada con Covid-19 y factores relacionados a la mortalidad. Revisión sistemática
Juan Antonio LUGO MACHADO, Diana Isabel ESPINOZA MORALES, Janeth SERRANO ARMENTA,
Martha Lucía GUTIÉRREZ PÉREZ, Araceli ZAZUETA CÁRDENAS 115

Implante coclear en pacientes con duplicación del CRI: revisión de la literatura
María SAN MILLÁN-GONZÁLEZ, Paula PECIÑA-MELGOSA,
Victoria DUQUE-HOLGUERA, Jaime SANTOS-PÉREZ 137

Sanidad penitenciaria, trastornos del sueño y agresividad. PIAS: Programa de Prevención e Intervención en Alteraciones del Sueño
Alda CARDESÍN-REVILLA, Mariana CAMPOS-MOTAMAYOR, Miguel CABALLERO-BORREGO 145

Síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados al carcinoma nasofaríngeo: una revisión sistemática
Javier RIANCHO, Eloy RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, Andrea MARTINEZ-CAMERANO,
Julia FERNANDEZ-ENSEÑAT, Carmelo MORALES-ANGULO 159

CASO CLÍNICO

Duplicación completa del conducto auditivo interno: una inusual anomalía congénita asociada a hipoacusia neurosensorial profunda
María SAN MILLÁN-GONZÁLEZ, Paula PECIÑA-MELGOSA,
Victoria DUQUE-HOLGUERA, Jaime SANTOS-PÉREZ 167

Revista ORL
e-ISSN: 2444-7986 – DOI: https://doi.org/10.14201/orl.2025163
CDU: 616.2 –IBIC: Otorrinolaringología (nariz, garganta, oídos) [MJP] – BIC: Otorhinolaryngology [ENT]
– BISAC: Medical / Otorhinolaryngology [MED066000]
VOL. 16, N. 3, 2025
EDICIONES UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

Guidelines and standards on responsible authorship in biomedical research
José Luis PARDAL-REFOYO 97

ORIGINAL ARTICLES

Variants in RIPOR2 gene related to hearing loss are infrequent in northern Spain
Aida VEIGA-ALONSO, Julia FERNÁNDEZ-ENSEÑAT, Andrea MARTÍNEZ-CAMERANO,
Rocío GONZÁLEZ-AGUADO, Esther ONECHA-DE LA FUENTE, Carmelo MORALES-ANGULO 105

REVIEW ARTICLES

Rhino-orbital-cerebral mucormycosis associated with COVID-19 and mortality-related factors: a systematic review
Juan Antonio LUGO MACHADO, Diana Isabel ESPINOZA MORALES, Janeth SERRANO ARMENTA,
Martha Lucía GUTIÉRREZ PÉREZ, Araceli ZAZUETA CÁRDENAS 115

Cochlear Implantation in patients with internal auditory canal duplication: a literature review
María SAN MILLÁN-GONZÁLEZ, Paula PECIÑA-MELGOSA,
Victoria DUQUE-HOLGUERA, Jaime SANTOS-PÉREZ 137

Prison health, sleep disorders, and aggressivity. PIAS: Program for Prevention and Intervention in Sleep Disorders
Alda CARDESÍN-REVILLA, Mariana CAMPOS-MOTAMAYOR, Miguel CABALLERO-BORREGO 145

Paraneoplastic neurologic syndromes associated with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review
Javier RIANCHO, Eloy RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, Andrea MARTINEZ-CAMERANO,
Julia FERNANDEZ-ENSEÑAT, Carmelo MORALES-ANGULO 159

CASE REPORT

Complete Duplication of the internal auditory canal: an unusual congenital anomaly Associated with Profound Sensorineural Hearing Loss
María SAN MILLÁN-GONZÁLEZ, Paula PECIÑA-MELGOSA,
Victoria DUQUE-HOLGUERA, Jaime SANTOS-PÉREZ 167

eISSN 2444-7986
DOI: https://doi.org/10.14201/orl.33731

EDITORIAL

GUÍAS Y NORMAS SOBRE AUTORÍA RESPONSABLE EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Guidelines and standards on responsible authorship in biomedical research

José Luis PARDAL-REFOYO

Director de Revista ORL. Hospital Universitario de Salamanca. Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Universidad de Salamanca. Departamento de Cirugía, área de Otorrinolaringología. IBSAL. Salamanca. España

Correspondencia jlpardal@usal.es

Fecha de publicación: 29 de julio de 2025
Fecha de publicación del fascículo: 30 de septiembre de 2025

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses
Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes
Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)
Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional
Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Numerosas revisiones, directrices y estudios analíticos de alta calidad respaldan el ICMJE y el CRediT como marcos básicos para las mejores prácticas en la asignación de autoría, la declaración y los derechos dentro de la publicación biomédica, con una sólida cobertura de las taxonomías de contribución, los mecanismos de resolución de disputas y las cuestiones de derechos de autor/transferencia de derechos, todo ello basado en normas internacionales reconocidas y basadas en el consenso.

PALABRAS CLAVE: autoría responsable; derechos de autor; contribución; autoría; ICMJE; CRediT; MeRIT

SUMMARY: Numerous high-quality reviews, guidelines, and analytical studies support the ICMJE and CRediT as basic frameworks for best practice in the assignment of authorship, declaration, and rights within biomedical publishing, with robust coverage of contribution taxonomies, dispute resolution mechanisms, and copyright/transfer of rights issues, all based on recognized international standards based on consensus.

KEYWORDS: responsible authorship; copyright; contributorship; authorship; ICMJE; CRediT; MeRIT

La autoría de los artículos biomédicos es uno de los principales indicadores de reputación académica, asignación de recursos y responsabilidad científica. El modelo tradicional de evaluar la contribución de los autores según el orden del listado secuencial de nombres muestra limitaciones en varios aspectos (principalmente éticos y legales) que pueden conducir a fricciones y malentendidos [1].

La veracidad de la información sobre la autoría y contribución de cada uno de los autores es un problema para los editores, pero es una responsabilidad individual de los autores y del grupo investigador.

Las recomendaciones del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) continúan siendo la referencia global pero la irrupción de taxonomías de contribución como CRediT *(Contributor Roles Taxonomy)* revelan la rigidez e inequidad del sistema [2–5].

Para los editores, es importante implementar las mejores prácticas transparentes y equitativas relacionadas con la autoría.

En este sentido, en una revisión reciente que realizamos sobre el tema, las prácticas inapropiadas más frecuentes en las publicaciones médicas fueron la autoría de regalo *(gift)* e invitada *(guest)* que afecta entre el 20 % y 60 % de las publicaciones y la autoría fantasma *(ghost)* en un 5 % a 10 % de los casos, con más de 700 retractaciones relacionadas con conflictos de autoría [6]. El tema de las retractaciones va en incremento, es multicausal y escapa al objetivo de este editorial [7].

Intentamos llamar la atención de los autores y de los lectores sobre la responsabilidad que los primeros tienen de ser veraces al declarar su autoría y contribución en la investigación y aportamos una lista de verificación basada en normas públicas propuestas que ayudarán a reflexionar y generar un análisis crítico sobre el tema (ver Anexo. Lista de comprobación de autoría para el envío de manuscritos).

Para ello hemos revisado artículos de revisión, guías, propuestas normativas, directrices y análisis empíricos publicados entre 2015 y 2025 que abordan temas relacionados con los criterios del ICMJE y CRediT como referencias clave para buenas prácticas de autoría, declaración y derechos en publicaciones biomédicas, abordando taxonomías de contribución, resolución de disputas y cuestiones de derechos de autor según normas internacionales consensuadas [2, 5, 3, 4, 8–17].

Criterios de autoría del ICMJE (https://www.icmje.org/). Las recomendaciones del ICMJE siguen siendo el estándar para la asignación de autoría en la investigación biomédica con cuatro criterios que deben cumplir todos los autores para garantizar tanto el crédito como la responsabilidad con actualizaciones desde 2013 [2, 16, 18–21]. Los cuatro criterios son:

- Contribución sustancial: Cada autor debe haber realizado una contribución significativa a la concepción o diseño del trabajo; o a la adquisición, análisis o interpretación de los datos para el trabajo.
- Redacción y revisión: Cada autor debe haber participado en la redacción del trabajo o en la revisión crítica del contenido intelectual importante.
- Aprobación final: Cada autor debe haber aprobado la versión final que se publicará.
- Responsabilidad: Cada autor debe estar de acuerdo en ser responsable de todos los aspectos del trabajo, asegurando que las preguntas relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo se investiguen y resuelvan adecuadamente.

En general las revistas siguen estos criterios y los autores deben confirmar su cumplimiento durante el envío del manuscrito.

Contribución y taxonomía CRediT (https://credit.niso.org/). El sistema CRediT ofrece un esquema estandarizado de 14 roles para atribuir contribuciones individuales (conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de

fondos, investigación, metodología, administración de proyectos, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción – borrador original y redacción – revisión y edición), desvinculando el crédito de la escritura obligatoria tradicional de manuscritos y aclarar la responsabilidad [22, 10, 11, 23, 24, 3–5].

Las extensiones como MeRIT *(Method Reporting with Initials for Transparency)*, un sistema que incorpora las iniciales del autor con roles en las secciones de métodos, permiten una asignación directa de la autoría [25] y los sistemas de porcentajes o índices cuantitativos [26] buscan reducir la inflación de autoría e incrementar la responsabilidad. Este sistema permite cuantificar el grado de contribución de cada autor en el artículo publicado.

Por otra parte, los análisis jurídicos muestran discrepancias entre la definición legal de autor y las prácticas editoriales, especialmente tras la cesión de derechos o la adopción de licencias abiertas [14, 15] lo que demuestra que los mecanismos para resolver discrepancias entre autores o con los editores son insuficientes. Las directrices COPE *(Committee on Publication Ethics, https://publicationethics.org/)* recomiendan resolver los conflictos internamente, pero la evidencia indica que la mediación externa es más equitativa, sobre todo ante asimetrías de poder [17].

La literatura confirma que la autoría en las publicaciones médicas se encuentra en un punto de inflexión. Mantener exclusivamente los criterios ICMJE implica no tener en cuenta contribuciones clave como la edición, la ingeniería de software o la curación de datos, actualmente esenciales para la reproducibilidad de las investigaciones. En este sentido CRediT y MeRIT proveen un marco legible por máquina y compatible con identificadores persistentes. pero la adaptación a estos sistemas requiere normalizar la captura de roles en metadatos (JATS XML, ORCID) para que los evaluadores e indexadores puedan usarlos, capacitar a editores y revisores y cuantificar las contribuciones de los autores mediante porcentajes o escalas previamente negociadas que debería traducirse en una reducción de conflictos y disputas. En este sentido, la mediación formalizada propuesta por Faulkes [17, 27] y la existencia de matrices de autoría [9,16] son herramientas prácticas que las revistas indexadas deben adoptar como parte de su política editorial estándar.

Podemos concluir que actualmente las mejores prácticas para asignar autoría en investigación biomédica se basan en los criterios del ICMJE y la taxonomía CRediT, apoyadas por herramientas informáticas y políticas estandarizadas. Sin embargo, persisten dificultades en su implementación y se presentan conflictos internos entre los autores o entre estos y los editores que pueden conducir a la retractación.

La ciencia actual exige centrarse en las contribuciones específicas de cada autor sin perder responsabilidad ni derechos.

Deben seguirse criterios claros previos a la publicación.

Se deben cuantificar las aportaciones individuales.

Se debe facilitar concertar acuerdos sobre los derechos de autor para asegurar la integridad y la equidad.

Las revistas líderes deben impulsar estos cambios normativos y tecnológicos.

Desde *Revista ORL* seguiremos trabajando para facilitar la transparencia y autonomía de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Codina L. Artículos científicos: quién puede firmarlos y en qué orden. Ética y pragmatismo de la publicación académica. Rev ORL. 2019;10(3):193–205.
2. Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Recomendaciones para la realización, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas. Acta Médica Colomb. 2015 Aug 29;40(2):57–76.

3. Michael Duncan. CRediT Contributor Register: A practical tool for tracking and recognising individual research contributions using the CRediT taxonomy. [Internet]. 2025. Available from: https://doi.org/10.20933/100001406
4. K. Alpi, K. Akers. CRediT for authors of articles published in the Journal of the Medical Library Association. J Med Libr Assoc JMLA. 2021;109:362–4.
5. Kosycheva MA. CRediT Statement for Recognizing Author Contributions. Health Food Biotechnol [Internet]. 2023 July 6 [cited 2025 July 27];5(1). Available from: https://www.hfb-mgupp.com/jour/article/view/169
6. Pardal-Refoyo JL, Pardal-Peláez B. Gift, guest & ghost authorship in biomedical publications: definitions, prevalence, impacts, detection and prevention. Scoping review [Internet]. Research Square; 2025 [cited 2025 Jul 26]. Available from: https://www.researchsquare.com/article/rs-6577822/v1
7. Holly Else. Biomedical paper retractions have quadrupled in 20 years — why? Nature. 2024 May 31;630(8016):280–281.
8. Md Somir Khan, Tozal ME. Curbing the Ramifications of Authorship Abuse in Science. ArXiv [Internet]. 2025 [cited 2025 July 27];abs/2504.02769. Available from: https://doi.org/10.48550/arXiv.2504.02769
9. Zhichen Lin. Modernizing authorship criteria and transparency practices to facilitate open and equitable team science. Account Res. 2024;1–24.
10. Brand A, Allen L, Altman M, Hlava M, Scott J. Beyond authorship: attribution, contribution, collaboration, and credit. Learn Publ. 2015;28(2):151–155.
11. Allen L, Alison O'Connell, V. Kiermer. How can we ensure visibility and diversity in research contributions? How the Contributor Role Taxonomy (CRediT) is helping the shift from authorship to contributorship. Learn Publ. 2019;32:71–74.
12. Mohammad Hosseini, B. Gordijn, Q. Wafford, K. Holmes, Eileen Q. Wafford. A systematic scoping review of the ethics of Contributor Role Ontologies and Taxonomies. Account Res. 2022; 31:678–705.
13. Kiermer V. Authorship practices must evolve to support collaboration and open science. PLOS Biol. 2023 Oct 13;21(10):e3002364.
14. Sardi ML, Bailliet G. Derechos de autor y buenas prácticas en las publicaciones científicas. Rev Argent Antropol Biológica. 2021 Jan 1;23(1): 032–032.
15. Ożegalska-Trybalska J. The authorship of research results and scientific publications in medical sciences. Nowotw J Oncol. 2020;70(2):73–76.
16. Zimba O, Gasparyan A. Scientific authorship: a primer for researchers. Reumatologia. 2020;58:345–349.
17. Faulkes Z. Resolving authorship disputes by mediation and arbitration. Res Integr Peer Rev. 2018 Nov 16;3(1):12.
18. Donev D. New Developments in Publishing Related to Authorship. PRILOZI [Internet]. 2020 Feb 27 [cited 2025 July 27];0(0). Available from: https://sciendo.com/article/10.2478/prilozi-2020-0015
19. ICMJE. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication updated October 2004. J Bangladesh Soc Physiol. 2007;2:95–119.
20. Alfonso F, Zelveian P, Monsuez J, M. Aschermann, Boehm M, Hernández AB, et al. Authorship: from credit to accountability. Reflections from the Editors' Network. Clin Res Cardiol. 2019;108:723–729.
21. Tarkang EE, Kweku M, Zotor FB. Publication practices and responsible authorship: A review article. J Public Health Afr. 2017 June 23;8(1):7.
22. NISO CRediT Working Group. CRediT, Contributor Roles Taxonomy [Internet]. Baltimore, MD: NISO; 2022 [cited 2025 July 26]. Available from: http://www.niso.org/publications/z39104-2022-credit
23. Holcombe AO, Kovacs M, Aust F, Aczel B. Documenting contributions to scholarly articles using CRediT and tenzing. PLOS ONE. 2020 Dec 31;15(12):e0244611.

24. Holcombe A, Kovacs M, Aust F, Aczel B. Tenzing: documenting contributorship using CRediT [Internet]. OSF; 2020 [cited 2025 July 27]. Available from: https://osf.io/b6ywe_v1
25. Nakagawa S, Ivimey-Cook E, Grainger MJ, O'Dea RE, Burke S, Drobniak S, et al. Method Reporting with Initials for Transparency (MeRIT) promotes more granularity and accountability for author contributions. Nat Commun [Internet]. 2023;14. Available from: https://www.nature.com/articles/s41467-023-37039-1
26. Boyer S, Ikeda T, Lefort MC, Malumbres-Olarte J, Schmidt JM. Percentage-based Author Contribution Index: a universal measure of author contribution to scientific articles. Res Integr Peer Rev. 2017 Nov 3;2(1):18.
27. Faulkes Z. Arbitration is needed to resolve scientific authorship disputes [Internet]. PeerJ Inc.; 2018 [cited 2025 July 27]. Available from: https://peerj.com/preprints/26987
28. Beshyah S, Ibrahim W, Aburawi E, Elkhammas E. The rules and realities of authorship in biomedical journals: A cautionary tale for aspiring researchers. Ibnosina J Med Biomed Sci. 2018;10:149–157.

ANEXO 1

Lista de comprobación de autoría para el envío de manuscritos

(Integración de los principios de ICMJE, los 14 roles CRediT y la guía COPE)
Rellene y conserve este formulario antes de pulsar "Enviar".

A. Criterios ICMJE (TODOS deben cumplirse para cada autor) [2,16]

Nº	Criterio ("Y")	Confirmado ✓
C1	Contribución sustancial (concepción/diseño **o** adquisición de datos **o** análisis-interpretación)	
C2	Redacción del borrador **o** revisión crítica con contenido intelectual relevante	
C3	Aprobación final de la versión a publicar	
C4	Aceptación de la responsabilidad y la rendición de cuentas por la integridad total del trabajo	

Quien no cumpla los cuatro criterios debe figurar solo en "Agradecimientos".

B. Declaración de contribuciones CRediT [10,11,22]

1. **Asigne al menos un rol a cada autor**:

Rol CRediT	Sigla	Autor(es) responsable(s)
Conceptualización	CON	
Curación de datos	DC	
Análisis formal	FA	
Obtención de financiación	FND	
Investigación (trabajo experimental-de campo)	INV	
Metodología	MET	
Administración del proyecto	PA	
Recursos (material, datos, pacientes, equipamiento)	RES	
Software	SW	
Supervisión	SUP	
Validación (verificación/replicación)	VAL	
Visualización (figuras, gráficos)	VIS	
Redacción – borrador original	W-OD	
Redacción – revisión y edición	W-RE	

2. **Etiquetas opcionales**: indique *Líder / Igual / Secundario* cuando la plataforma/revista lo permita.
3. Incluya los **ORCID iD** de cada autor junto a sus roles.
4. Copie la tabla o la versión en texto plano en:

   - la sección "Contribución de los autores" del manuscrito y
   - los metadatos del sistema editorial.

5. Verifique que la **autoría final sigue cumpliendo los 4 criterios ICMJE**; los roles por sí solos no confieren autoría.

C. Buenas prácticas COPE para evitar y resolver conflictos [17, 28]

- Existe un **acuerdo escrito** (fechado y archivado) sobre la lista y el orden de autores.
- Se ha confirmado la **ausencia de autores invitados/honorarios o fantasma**; quienes cumplen C1 han tenido oportunidad de satisfacer C2-C4.
- El equipo conoce el **procedimiento de resolución de disputas**: (1) diálogo interno → (2) instancia institucional → (3) flujogramas COPE / mediación del editor/revista.
- Todos entienden las **normas para cambios tras el envío** (añadir/eliminar autores exige aval escrito de todos).

D. Verificaciones finales antes del envío

- Cada autor revisó y aprobó la **versión final** y la **lista de autores**.
- Todos completaron su **declaración de conflictos de interés** y (si procede) **financiación**.
- El **formulario de cesión o licencia (p. ej., CC-BY)** se ha firmado conforme a la política de la revista.
- Se archiva este checklist (PDF) junto con la correspondencia de autoría.

Instrucciones de uso

1. Distribuya la lista en la **fase inicial** del proyecto y actualícela tras cada revisión importante.
2. Conserve el documento en el repositorio del equipo o gestor de proyectos.
3. Adjunte o muestre la lista al editor si se solicita, sobre todo en caso de dudas o disputas.

Cumplir estos pasos garantiza **transparencia, reconocimiento justo y responsabilidad compartida**, alineándose con los estándares internacionales de ética de la publicación biomédica.

eISSN 2444-7986
DOI: https://doi.org/10.14201/orl.32877

ORIGINAL ARTICLE

VARIANTS IN RIPOR2 GENE RELATED TO HEARING LOSS ARE INFREQUENT IN NORTHERN SPAIN

Las variantes en el gen RIPOR2 relacionadas con la hipoacusia son infrecuentes en el Norte de España

Aida VEIGA-ALONSO; Julia FERNÁNDEZ-ENSEÑAT; Andrea MARTÍNEZ-CAMERANO; Rocío GONZÁLEZ-AGUADO; Esther ONECHA-DE LA FUENTE; Carmelo MORALES-ANGULO

Department of Otolaryngology, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander. Spain.
Correspondence: aida.veiga@scsalud.es

Reception date: February 9, 2025
Date of Acceptance: April 18, 2025
Publication date: May 22, 2025
Date of publication of the issue: September 30, 2025

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest
Images: The authors declare that the images have been obtained with the permission of the patients
Rights policy and self-archive: the self-archive of the post-print version (SHERPA / RoMEO) is allowed
License CC BY-NC-ND. Creative Commons Attribution-Noncommercial-NoDerivate Works 4.0 International
University of Salamanca. Its commercialization is subject to the permission of the publisher

SUMMARY: Introduction and objective: To assess the prevalence and clinical characterization of variants in the RIPOR2 gene among patients with bilateral sensorineural hearing loss (SNHL) of unknown etiology in northern Spain.

Method: This 7-year (2018–2024) observational, retrospective, and descriptive study involved patients with bilateral SNHL treated at a tertiary hospital. Genetic analysis was performed using next-generation sequencing (NGS), employing a gene panel for sensorineural hearing loss. The presence of RIPOR2 gene variants was specifically analyzed.

Results: Among the 381 patients, two variants in the RIPOR2 gene were identified in three individuals (0.8 %): c.1879G>A (p.Asp627Asn) and c.3193G>A (p.Ala1065Thr). The variant c.1879G>A was detected in two patients, while the c.3193G>A variant was found in only one patient who also carried other pathogenic variants associated with hearing loss. The three patients exhibited cookie-bite hearing

loss, predominantly affecting the 1000, 2000, and 4000 Hz frequencies, respectively, without associated vestibular symptoms.

Conclusions: variants in the RIPOR2 gene are infrequent among patients with SNHL in northern Spain (Cantabria). Moreover, there is no conclusive evidence supporting their pathogenicity in cases of SNHL with unknown etiology. Further studies are needed to clarify their clinical significance.

KEYWORDS: sensorineural hearing loss; genetics; audiology; non-syndromic hearing loss; RIPOR2 gene.

RESUMEN: Introducción y objetivo: Evaluar la prevalencia y caracterización clínica de las variantes en el gen *RIPOR2* en pacientes con hipoacusia neurosensorial (HNS) bilateral de etiología desconocida en el norte de España.

Método: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo realizado durante siete años (2018–2024), que incluyó pacientes con HNS bilateral atendidos en un hospital terciario. Se realizó un análisis genético mediante secuenciación de nueva generación (*next-generation sequencing*, NGS), utilizando un panel de genes para hipoacusia neurosensorial. Se analizó específicamente la presencia de variantes en el gen *RIPOR2*.

Resultados: De los 381 pacientes, se identificaron dos variantes en el gen *RIPOR2* en tres individuos (0,8 %): c.1879G>A (p.Asp627Asn) y c.3193G>A (p.Ala1065Thr). La variante c.1879G>A se detectó en dos pacientes, mientras que la variante c.3193G>A se encontró en un solo paciente, quien además presentaba otras variantes patogénicas asociadas con la hipoacusia. Los tres pacientes mostraron una pérdida auditiva en forma de "cookie-bite", afectando predominantemente las frecuencias de 1000, 2000 y 4000 Hz, sin síntomas vestibulares asociados.

Conclusiones: Las variantes del gen *RIPOR2* en pacientes con HNS en el norte de España (Cantabria) son poco frecuentes. Además, no existe evidencia concluyente que respalde su patogenicidad en casos de HNS de etiología desconocida. Se requieren más estudios para esclarecer su significado clínico.

PALABRAS CLAVE: hipoacusia neurosensorial; genética; audiología; hipoacusia no sindrómica; gen *RIPOR2.*

INTRODUCTION

The RHO family of GTPases plays a crucial role in cell growth, migration, and polarization [1]. Furthermore, the RHO family interacting cell polarization regulator (RIPOR, formerly known as FAM65B), particularly RIPOR1, RIPOR2, and RIPOR3, is a family of proteins that regulates RHO GTPases [1]. These proteins are expressed in a wide variety of tissues, including the ear, specifically in hair cells and stereocilia [2, 3]. The fundamental role of cochlear hair cells in converting sound-induced vibrations into electrical signals relies on the specialized bundle of stereocilia located at the apical surface of the hair cell [4, 5]. A loss of function caused by mutations in RIPOR2 gene is associated with hearing impairment [4-8]. Even in murine models, it has been demonstrated that RIPOR2 deficiency results in profound hearing loss [2]. The mutated gene may cause cilia (hair cells) to be less firmly embedded in the cochlea, ultimately impairing the mechanotransduction apparatus due to altered stereocilia [3]. In tissues

outside the inner ear, RIPOR2 loss of function could potentially be compensated by RIPOR1 and RIPOR3 due to their redundant functions. However, gene expression analysis has shown that RNA levels of RIPOR1 and RIPOR3 are low in hair cells [9, 10].

Alterations in the RIPOR2 gene, which encodes this protein, have been linked to hearing loss subtypes DFNA21 and DFNB104 [1, 2, 7, 8]. Diaz-Horta et al. identified a splice-site mutation (c.102-1G>A) in the RIPOR2 gene that completely cosegregated with the phenotype in a large consanguineous Turkish family with recessive nonsyndromic hearing loss [2]. On the other hand, an in-frame deletion mutation (c.1696_1707del) in RIPOR2 gene has also been linked with autosomal dominant (AD) hearing loss [7]. Subsequent studies demonstrated a relatively high prevalence of this variant in the Netherlands (0.052 %), where it has been identified as the cause of adult-onset DFNA21 hearing loss [8].

Furthermore, it has recently been shown that RIPOR2-mediated autophagy dysfunction is central to aminoglycoside-induced hearing loss [11].

Mutations in other genes, such as COCH, which were initially found to be relatively common among patients with hearing loss in the Netherlands [12], have also been shown to be frequent in northern Spain [13]. This raises the hypothesis that variants in the RIPOR2 gene, relatively common in this population, may also be prevalent in northern Spain.

The aim of our study was to determine the prevalence of variants in the RIPOR2 gene among patients with bilateral sensorineural hearing loss (SNHL) of unknown etiology in northern Spain and to assess the clinical characteristics of the patients carrying these variants.

MATERIAL AND METHODS

An observational, retrospective, and descriptive study was conducted on all seemingly unrelated patients with bilateral SNHL of unknown origin who underwent genetic testing at the Otolaryngology Department of a tertiary hospital (Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander) from January 2018 to December 2024. The criteria used by the clinician in the prior selection of patients for the genetic study included all the following:

1. Bilateral SNHL
2. Suspicion of a genetic origin of hearing loss based on one or more of the following:
   - The presence of a family history of hearing loss.
   - Characteristic hearing profile (bilateral U-shaped or ascending hearing losses).
   - Hearing loss with onset in childhood or adolescence.
   - Patients who underwent cochlear implantation.
   - Patients with more severe bilateral SNHL than expected in the context of presbycusis [14].
3. Absence of other causes that would justify the hearing loss.

The age of onset of hearing loss, mode of onset (sudden, fluctuating, or progressive), involvement (symmetric or asymmetric), evolution (stable or progressive), and the presence of other otological symptoms accompanying the hearing loss were all recorded. The progression of hearing loss was calculated in patients who had more than one tonal audiometry test conducted at different time periods.

The degree of hearing loss on tonal audi ometry (at the time of the genetic diagnosis) was classified according to the criteria of the American Speech-Language-Hearing Association [15], as slight (16-25 decibels [dB]), mild (26-40 dB), moderate (41-55 dB), moderately severe (56-70 dB), severe (71-90 dB), or profound (91 dB or greater). The configuration of hearing loss, as seen on audiometric analysis at the time of the first

audiometry, was classified as sloping, flat, rising (low frequency), or midfrequency (cookie-bite) loss [16].

Results from supplementary tests such as auditory brainstem response (ABR), otoacoustic emissions (OAEs), vestibular tests, CT scans, and/or MRIs were also collected.

Genetic analysis: After obtaining genomic DNA from peripheral blood, a massive sequencing study (NGS) was carried out using a targeted custom gene panel associated with hearing loss [17] including the RIPOR2 gene according to a previously described technique [17].

The classification of the variants was performed in accordance with the recommendations of the ACMG and the expert specifications outlined in the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss [18]. Based on these guidelines, variants were categorized as pathogenic, likely pathogenic, variant of unknown significance (VUS), likely benign (LB), or benign.

Statistical Analysis: A descriptive statistical analysis was performed on the studied variables.

Ethical considerations: The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional guidelines on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. The study was approved by the Ethics Committee for Research with Medicines and Health Products of Cantabria (CEIM), internal code: 2024.104 (Acta 8/2024 de 22/03/2024).

RESULTS

Among the 381 patients, two variants in the RIPOR2 gene were identified in three individuals (0.8 %): c.1879G>A (p.Asp627Asn) and c.3193G>A (p.Ala1065Thr). The variant c.1879G>A was detected in two patients, while the c.3193G>A variant was found in only one patient who also carried other pathogenic variants associated with hearing loss. The three patients exhibited cookie-bite hearing loss, predominantly affecting the 1000, 2000, and 4000 Hz frequencies, without associated vestibular symptoms (Figure 1). The demographic and clinical characteristics are summarized in Table 1. Patient 1 exhibited brainstem potentials consistent with cochlear involvement. Patients 2 and 3 presented an inheritance pattern compatible not only with AD traits but also with mitochondrial inheritance. In both cases, mitochondrial genetic mutations known to cause hearing loss were ruled out.

Other family members declined to undergo genetic and clinical studies.

DISCUSSION

The evidence linking homozygous pathogenic variants in RIPOR2 gene (DFNB104) is limited to a single study involving a Turkish family of six members segregating prelingual, profound, hearing loss [2] caused by a pathogenic variant in exon 3. This remains the only case reported in ClinVar as pathogenic or likely pathogenic.

For heterozygous variants (DFNA21), another study identified a heterozygous 12-nucleotide in-frame deletion (c.1696_1707del, p.Gln566_Lys569del) in RIPOR2 gene in 12 Dutch families with nonsyndromic hearing loss [7]. The presence of an identical variant in 12 families of shared ancestry, along with haplotype analysis, strongly suggests a founder effect [7].

In a subsequent study, researchers in the Netherlands analyzed the presence of this variant in a database of nearly 23,000 Dutch individuals who had undergone genetic testing [8]. They found that 18 individuals carried the c.1696_1707del variant. It is estimated that approximately 13,000 people in the Netherlands carry this defective gene [8]. Since hearing loss associated with this variant typically manifests later in life, it is estimated that around 9,000 individuals in the Netherlands are currently experiencing hearing loss caused by the variant [8]. This makes the RIPOR2 gene pathogenic variant

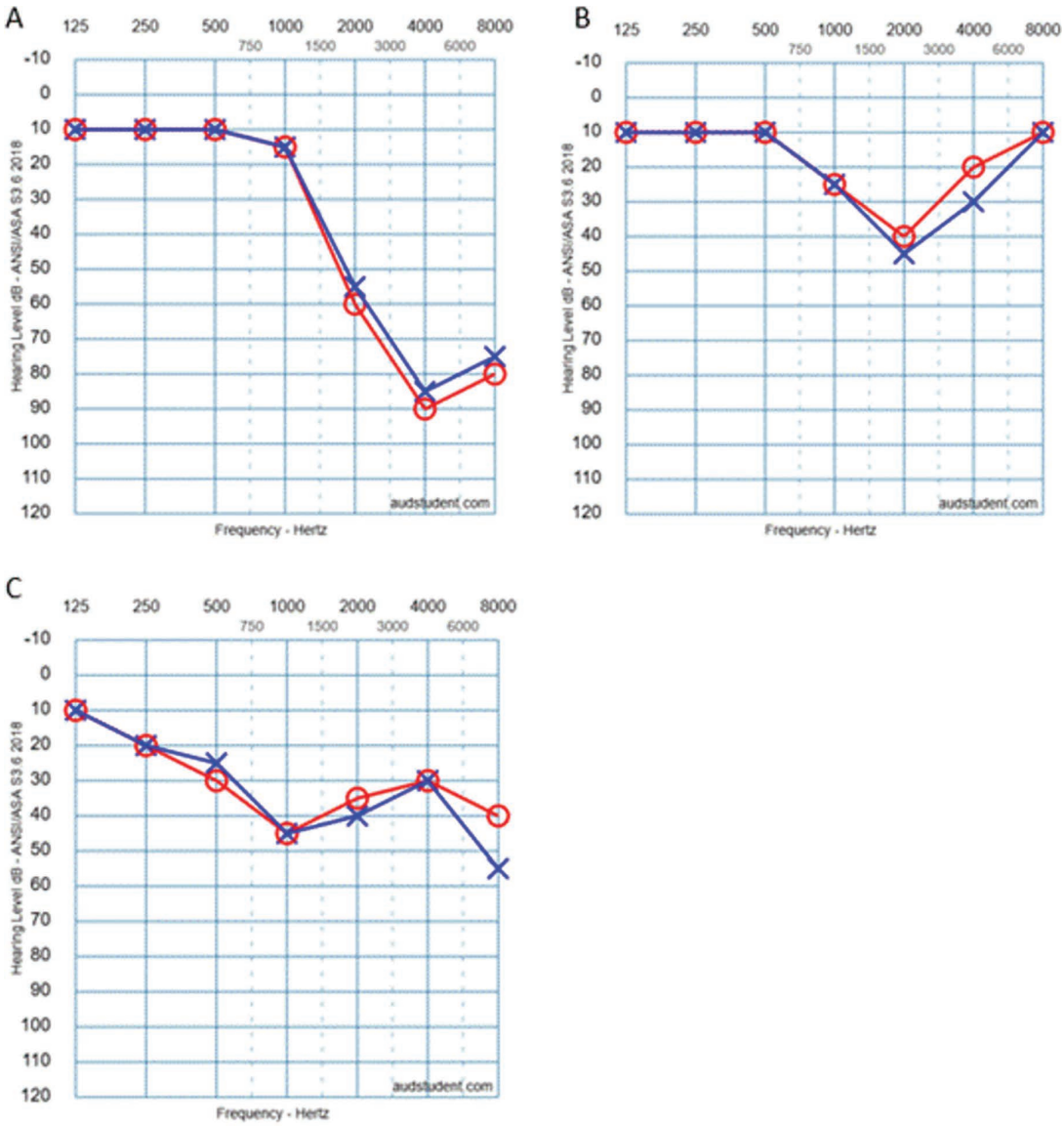

Figure 1. First audiogram performed for each patient carrying mutations in the RIPOR2 gene. A: Patient 1. B: Patient 2. C: Patient 3.

one of the most common hereditary causes of hearing loss in the Netherlands [8]. However, it has not been described in other populations.

Notably, a large study conducted in Japan, including 10,047 patients, by Usami and colleagues did not identify any pathogenic mutations in

Table 1. Demographic, clinical, and genetic characteristics of patients with variant in the RIPOR2 gene.

Patient number/Age/ Gender	FH/ inheritance pattern	Age of onset	Progression	Audiometric profile	Severity	Vestibular Symptoms/ Physical Examination/ VT	CT/MRI	Genetic variant/ Affected protein	Zygosity	Treatment
P1/52/F	UN	<10	Yes	High frequencies (especially 4000 Hz)	Low frequencies: Normal Frequencies 4000, 6000 Hz: Severe	No	NR	c.1879G>A, p.Asp627Asn	Heterocygosis	HA
P2/57/M	AD/Maternal	30-40	Yes	High frequencies (especially 2000, 4000 Hz)	Low frequencies: Normal Other frequencies: Mild-moderate	No	NR	c.1879G>A, p.Asp627Asn	Heterocygosis	No treatment
P3/45/F	AD/Maternal	30-40	Yes	Mid and high frequencies	Mild to moderate at mid and high frequencies	No	NR	c.3193G>A, p.Ala1065Thr Other variants in other genes: *TMPRSS3, USH2A, TCM1, PDZD7*	Heterocygosis	HA

P: proband. M: Male. F: Female. FH: Family history of hearing loss. UN: Unknown. AD: autosomal dominant. VT: Vestibular test. CT/MRI: computed tomography/ magnetic resonance imaging HA: Hearing aids. NR: not realized.

RIPOR2 gene [19]. Similarly, no RIPOR2 mutations were detected in studies conducted in Iran [20], Spain [21-23], or broader European populations [24].

Genetic studies on hearing loss prevalence in Cantabria (Spain) have shown that the most frequently affected autosomal dominant genes are TECTA, KCNQ3, and COCH [17]. Our study demonstrates the very low frequency of RIPOR2 variants in this region of northern Spain (Cantabria). Furthermore, the pathogenicity of the two variants identified in our study remains uncertain.

The c.1879G>A variant, found in two unrelated probands in our cohort, was associated with a hearing loss pattern sparing low frequencies but presenting notches at 2000 and 4000 Hz. Given its very low frequency in population databases, it might represent a pathogenic variant. However, this could not be confirmed without family segregation studies, which were impossible to conduct due to the lack of cooperation from other family members.

As for the c.3193G>A variant, there was also a drop in cookybite at 1000 Hz, similar to the other variant. However, since it appeared alongside other variants in genes known to cause AD hearing loss, no conclusions can be drawn, as it might represent a benign variant.

The audiometric phenotype and age of onset of hearing loss associated with DFNA21 have been studied extensively only in cases with the RIPOR2 c.1696_1707del variant [7]. In total, this variant was detected in 59 out of 63 affected participants. The hearing loss associated with the variant is variable, and some carriers even exhibit normal hearing. However, as the average age of onset reported in these families is 30 (±14.9) years, with the latest onset recorded at 70 years, it is possible that some unaffected individuals might develop hearing loss in the future [7]. Nevertheless, incomplete penetrance of the variant cannot be ruled out [7]. The phenotypic variability likely results from an interplay between environmental and genetic modifying factors [7]. Interestingly, four affected individuals in the study who did not carry the variant were thought to represent phenocopies [7].

No vestibular or radiological abnormalities have been associated with pathogenic variants in RIPOR2 gene [2, 7].

There is a paucity of information regarding the treatment of patients with pathogenic RIPOR2 gene variants. Furthermore, there are no reports of cochlear implants in patients with mutations in the RIPOR2 gene. Seligman et al., in the largest published series of genetic studies in 459 cochlear implanted patients, didn´t identify pathogenic variants in the RIPOR2 gene [25].

Given the relatively high prevalence of pathogenic RIPOR2 gene variants linked to hearing loss in the Netherlands, efforts are underway in that country to develop gene therapy for DFNA21.

The limitations of our study include the small sample size and the inability to determine the pathogenicity of the two variants found, due to the lack of family segregation studies. Nonetheless, apart from the clinical and prevalence studies on RIPOR2 gene variants conducted in the Netherlands, ours is the only study exclusively addressing this aspect. We believe such studies are essential to elucidate the role of RIPOR2 gene variants in hearing loss of unknown origin.

CONCLUSIONS

Variants in RIPOR2 gene are infrequent among patients with SNHL in northern Spain (Cantabria), occurring in less than 1 % of patients with SNHL of unknown etiology. Additionally, we cannot conclusively establish the pathogenic nature of the variants identified.

REFERENCES

1. Lu Z, Ding Y, Cao W, Wang S, Gao K. Role of RHO family interacting cell polarization regulators (RIPORs) in health and disease: Recent advances and prospects. Int J Biol Sci. 2022; 18(2): 800-8. https://doi.org/10.7150/ijbs.65457

2. Diaz-Horta O, Subasioglu-Uzak A, Grati M, DeSmidt A, Foster J 2nd, Cao L, et al. FAM65B is a membrane-associated protein of hair cell stereocilia required for hearing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(27):9864-8. https://doi.org/10.1073/pnas.1322632111.
3. Zhao B, Wu Z, Muller U. Murine Fam65b forms ring-like structures at the base of stereocilia critical for mechanosensory hair cell function. eLife. 2016;5:e14222. https://doi.org/10.7554/eLife.14222.
4. Goutman JD, Elgoyhen AB, Gomez-Casati ME. Cochlear hair cells: The sound-sensing machines. FEBS Lett. 2015;589(22):3354-61. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.09.004.
5. Manor U, Kachar B. Dynamic length regulation of sensory stereocilia. Semin Cell Dev Biol. 2008;19(6):502-10. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.09.005.
6. Diaz-Horta O, Abad C, Cengiz FB, Bademci G, Blackwelder P, Walz K, et al. Ripor2 is involved in auditory hair cell stereociliary bundle structure and orientation. J Mol Med (Berl). 2018;96(11):1227-38. https://doi.org/10.1007/s00109-018-1704-6.
7. de Bruijn SE, Smits JJ, Liu C, Lanting CP, Beynon AJ, Blankevoort J, et al. A RIPOR2 in-frame deletion is a frequent and highly penetrant cause of adult-onset hearing loss. J Med Genet. 2020 Jul 6;57(12):861-7. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-106863.
8. Velde HM, Homans NC, Goedegebure A, Lanting CP, Pennings RJE, Kremer HJ. Analysis of Rotterdam Study cohorts confirms a previously identified RIPOR2 in-frame deletion as a prevalent genetic factor in phenotypically variable adult-onset hearing loss (DFNA21) in the Netherlands. J Med Genet. 2023;60(11):1061-6. https://doi.org/10.1136/jmg-2023-109146.
9. Mardakheh FK, Self A, Marshall CJ. Rho binding to FAM65A regulates Golgi reorientation during cell migration. J Cell Sci. 2016;129(24):4466-79. https://doi.org/10.1242/jcs.196717.
10. Hermjakob H, Montecchi-Palazzi L, Lewington C, Mudali S, Kerrien S, Orchard S, et al. IntAct: an open source molecular interaction database. Nucleic Acids Res. 2004;32(Database issue):D452-5. https://doi.org/10.1093/nar/gkh052.
11. Li J, Liu C, Müller U, Zhao B. RIPOR2-mediated autophagy dysfunction is critical for aminoglycoside-induced hearing loss. Dev Cell. 2022 Sep 26;57(18):2204-20.e6. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.08.011.
12. Bischoff AM, Huygen PL, Kemperman MH, Pennings RJ, Bom SJ, Verhagen WI, et al. Vestibular deterioration precedes hearing deterioration in the P51S COCH mutation (DFNA9): an analysis in 74 mutation carriers. Otol Neurotol. 2005 Sep;26(5):918-25. https://doi.org/10.1097/01.mao.0000185048.84641.e3.
13. Alonso AV, Aguado RG, Camerano AM, Enseñat JF, de la Fuente EO, Angulo CM. Hearing and vestibular impairment related to a variant (c.263G>C) of the COCH gene. Otolaryngol Head Neck Surg. 2024 Dec 12. https://doi.org/10.1002/ohn.1074. Epub ahead of print.
14. International Organization for Standardization (ISO 7029:2017). Edition 3, 2017 [Internet]. Available from: https://www.iso.org/standard/42916.html
15. Degree of hearing loss. American Speech-Language-Hearing Association [Internet]. [cited 2024 Aug 14]. Available from: https://www.asha.org/public/hearing/degree-of-hearing-loss
16. Li MM, Tayoun AA, DiStefano M, et al. ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2022;24(7):1392-406. https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.018.
17. González-Aguado R, Gallo-Terán J, Onecha E, Morales-Angulo C. Cochleo-vestibular phenotype in patients with pathogenic variations in the ACTG1 gene. Acta Otorrinolaringol Esp. 2024. In press.
18. Kim SY, Kim BJ, Oh DY, et al. Improving genetic diagnosis by disease-specific, ACMG/AMP variant interpretation guidelines for hearing loss. Sci Rep. 2022;12(1):12457. https://doi.org/10.1038/s41598-022-16661-x.

19. Usami S, Nishio S. The genetic etiology of hearing loss in Japan revealed by the social health insurance-based genetic testing of 10K patients. Hum Genet. 2022;141(5-6):665-81. https://doi.org/10.1007/s00439-021-02371-3.
20. Aliazami F, Gilani S, Farhud D, Naraghi M, Afshari M, Eslami M. Epidemiology, etiology, genetic variants in non-syndromic hearing loss in Iran: A systematic review and meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2023;168:111512. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2023.111512.
21. Reda del Barrio S, García Fernández A, Quesada-Espinosa JF, et al. Genetic diagnosis of childhood sensorineural hearing loss. Acta Otorrinolaringol Esp. 2024;75(2):83-93. https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2023.09.005.
22. Reda Del Barrio S, de Vergas Gutiérrez J, Quesada-Espinosa JF, et al. Diagnostic yield of genetic testing in adults with sensorineural hearing loss. Acta Otorrinolaringol Esp. 2024;10:S2173-5735(24)00026-7. https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2023.10.007.
23. Cabanillas R, Diñeiro M, Cifuentes GA, et al. Comprehensive genomic diagnosis of nonsyndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients. BMC Med Genomics. 2018;11:58. https://doi.org/10.1186/s12920-018-0375-5.
24. Del Castillo I, Morín M, Domínguez Ruiz M, Moreno Pelayo MA. Genetic etiology of nonsyndromic hearing loss in Europe. Hum Genet. 2022;141(5-6):683-96. https://doi.org/10.1007/s00439-021-02425-6.
25. Seligman KL, Shearer AL, Frees K, Nishimura C, Kolbe D, Dunn C, et al. Genetic causes of hearing loss in a large cohort of cochlear implant recipients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;166(4):734-7. https://doi.org/10.1177/01945998211021308.

eISSN 2444-7986
DOI: https://doi.org/10.14201/orl.33029

ARTÍCULO DE REVISIÓN

MUCORMICOSIS RINO-ÓRBITO-CEREBRAL ASOCIADA CON COVID-19 Y FACTORES RELACIONADOS A LA MORTALIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Rhino-orbital-cerebral mucormycosis associated with COVID-19 and mortality-related factors: a systematic review

Juan Antonio LUGO MACHADO [1]; Diana Isabel ESPINOZA MORALES [1]; Janeth SERRANO ARMENTA [1]; Martha Lucía GUTIÉRREZ PÉREZ [2]; Araceli ZAZUETA CÁRDENAS [1]

[1]*Universidad de Sonora Campus Cajeme, Ciudad Obregón Sonora, México*
[2]*Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia*

Correspondencia: otorrinox@gmail.com

Fecha de recepción: 23 de marzo de 2025
Fecha de aceptación: 18 de abril de 2025
Fecha de publicación: 27 de mayo de 2025
Fecha de publicación del fascículo: 30 de septiembre de 2025

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses
Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes
Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)
Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional
Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: La mucormicosis rino-órbito-cerebral (MROC) emergió como una complicación grave durante la pandemia de COVID-19, especialmente en pacientes con diabetes mal controlada o tratados con corticosteroides. Esta infección rápida progresión, presenta altas tasas de mortalidad y plantea desafíos significativos en su diagnóstico y manejo. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar los factores clínicos asociados a la mortalidad en pacientes con MROC en el contexto de COVID-19. Método: Se llevó a cabo una revisión sistemática según las directrices PRISMA, utilizando bases de datos como Scopus, PUBMED y ScienceDirect, e incluyendo estudios originales en inglés publicados entre diciembre de 2019 y diciembre de 2024. La calidad de los estudios se evaluó con la Escala Newcastle-Ottawa. Se realizó un análisis descriptivo de medidas como razones de momios (OR), riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %), considerando significativas aquellas asociaciones cuyo IC no incluía el valor nulo. No se efectuó metaanálisis debido a la heterogeneidad metodológica de los estudios.

Resultados: Se identificaron 16 estudios que mostraron una mortalidad entre el 4.8 % y el 66.7 %. Los principales factores de riesgo asociados con la mortalidad incluyeron diabetes mellitus (67.64 %-95.33 %), uso de corticosteroides (72.3 %-74 %), edad avanzada y extensión intracraneal u orbitaria de la infección. El diagnóstico temprano y el tratamiento combinado (quirúrgico y médico) mejoraron significativamente las tasas de supervivencia. Discusión: La MROC asociada a COVID-19 está fuertemente vinculada a la diabetes y al uso de corticosteroides, que debilitan el sistema inmunológico y favorecen la infección fúngica. La extensión de la infección al sistema nervioso central o a las órbitas incrementó significativamente la mortalidad. Los estudios destacaron la importancia de un enfoque multidisciplinario y el manejo agresivo para mejorar los resultados. Conclusiones: La MROC relacionada con COVID-19 es una complicación grave con alta mortalidad, asociada principalmente a diabetes, uso de corticosteroides y extensión de la infección. Se requiere un diagnóstico temprano y un tratamiento combinado para mejorar la supervivencia. Futuras investigaciones deben enfocarse en estudios prospectivos y multicéntricos para optimizar las estrategias de prevención y manejo.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; mucormicosis; órbita; nariz; cerebro; mortalidad

SUMMARY: Introduction and Objective: Rhino-orbito-cerebral mucormycosis (ROCM) emerged as a severe complication during the COVID-19 pandemic, particularly in patients with poorly controlled diabetes or those treated with corticosteroids. This rapidly progressing infection presents high mortality rates and significant challenges in diagnosis and management. The objective of this systematic review was to analyze the clinical factors associated with mortality in patients with COVID-19-related ROCM. Methods: A systematic review was conducted following PRISMA guidelines, using databases such as Scopus, PUBMED, and ScienceDirect. Original studies published in English between December 2019 and December 2024 were included. Study quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. A descriptive analysis was performed based on odds ratios (OR), relative risks (RR), and 95 % confidence intervals (95 % CI) reported in the included studies. Associations were considered statistically significant when the confidence interval did not include the null value. A meta-analysis was not performed due to methodological heterogeneity among the studies. Results: Sixteen studies were identified, reporting mortality rates ranging from 4.8 % to 66.7 %. Major risk factors associated with mortality included diabetes mellitus (67.64 %–95.33 %), corticosteroid use (72.3 %–74 %), advanced age, and intracranial or orbital extension of the infection. Early diagnosis and combined treatment (surgical and medical) significantly improved survival rates. Discussion: COVID-19-associated ROCM is strongly linked to diabetes and corticosteroid use, both of which impair immune response and facilitate fungal infection. Infection extension to the central nervous system or orbits markedly increased mortality. The studies emphasized the importance of a multidisciplinary approach and aggressive management to improve patient outcomes. Conclusions: COVID-19-related ROCM is a life-threatening complication with high mortality, primarily associated with diabetes, corticosteroid use, and infection spread. Early diagnosis and combined therapeutic strategies are essential to improve survival. Future research should focus on prospective, multicenter studies to optimize prevention and management strategies.

KEYWORDS: COVID-19; mucormycosis; orbit; nose; brain; mortality

INTRODUCCIÓN

El coronavirus 2 es el responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), conocido comúnmente como coronavirus, fue responsable de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y pertenece a la familia Coronaviridae

[1]. El aumento de casos de COVID-19 en la India durante la segunda ola de la pandemia se relacionó con un aumento en los casos de mucormicosis rino-órbito-cerebral (MROC) después de la infección por COVID-19 [2, 3]. La MOCR es una infección oportunista poco común con invasión de los vasos sanguíneos por hifas fúngicas, infarto y necrosis del tejido del huésped. Esta revisión analiza la epidemiología, los factores de riesgo, la presentación clínica, el diagnóstico y el manejo de la MROC [4–7]. Los hongos oportunistas, pertenecientes al orden Mucorales, son responsables de esta infección mortal de rápida progresión [8]. Las infecciones por Mucor se han vuelto más comunes en todo el mundo y se encuentran con una prevalencia cada vez mayor entre grandes poblaciones con diabetes no controlada, especialmente en países en desarrollo como India y China [9, 10]. Prakash señala que Europa concentró la mayor parte de los casos (34 %), seguida por Asia (31 %) y América del Norte o del Sur (28 %). Esta diferencia puede explicarse por el hecho de que algunos países asiáticos han subestimado la prevalencia durante este periodo. No obstante, India ha reportado un aumento continuo en el número de casos [11]. Esta infección puede ser causada directamente por una invasión fúngica o puede ocurrir en presencia de otros factores de riesgo, a saber, enfermedades debilitantes crónicas, típicamente en individuos inmunocomprometidos [12, 13]. La mayoría de los casos (alrededor del 60 %–80 %) afectan a personas con diabetes mal controlada, especialmente a aquellas que presentan cetoacidosis [14, 15], las neoplasias hematológicas constituyen una segunda causa predisponente importante [15]. Otros factores de riesgo incluyen neutropenia, trasplante de órganos sólidos y médula ósea, enfermedad de injerto contra huésped, quimioterapia, uso indiscriminado de corticosteroides o terapia inmunosupresora, abuso de drogas intravenosas, trauma, SIDA, prematuridad neonatal, desnutrición y condiciones que causan sobrecarga de hierro como hemodiálisis, hemocromatosis y terapia con deferoxamina [15–17]. La MROC puede ocurrir en humanos de cualquier edad, género o raza y rara vez puede afectar a individuos sanos, y la afectación pude ser unilateral y permanece así en la mayoría de los casos [16, 18]. La mayoría de los casos se manifiestan como una infección aguda con un desarrollo rápido y severo (que progresa en pocos días); sin embargo, las infecciones crónicas (que se desarrollan a lo largo de semanas a meses) son poco frecuentes [19, 20].

Los tres estadios de progresión de MROC son: Estadio I, que corresponde a la infección de la mucosa nasal y de los senos paranasales; Estadio II, que implica la afectación orbitaria; y Estadio III, que se refiere a la afectación cerebral [21–24].

Por otro lado, la tasa de mortalidad general de mucormicosis para Ostovan [25] es del 28 %, sin embargo, varía del 46 % [26] 24 % [27] 30 al 80 % [28] considerando los tipos de síndrome clínico de mucormicosis. En los países en desarrollo, la diabetes mellitus es la causa subyacente más común de mucormicosis [29]. De manera similar, en nuestro estudio, como los artículos incluidos se informan de India, Irán, Egipto, México y Turquía, el factor de riesgo más prevalente para contraer mucormicosis es la diabetes mellitus. La enfermedad subyacente determina la presentación clínica de la mucormicosis (es decir, la diabetes predispone más a los pacientes a la mucormicosis rinoorbitaria, mientras que los pacientes con neoplasias hematológicas y trasplantes se presentan más comúnmente con mucormicosis pulmonar, diseminada y gastrointestinal).

Por lo tanto, la presentación clínica más común de la mucormicosis difiere entre los países desarrollados y en desarrollo dependiendo de la prevalencia de las diversas comorbilidades o factores de riesgo [30].Algunos autores [31–33] propone que la desregulación inmunitaria de COVID-19 puede predisponer a los pacientes a la MROC, en particular a aquellos con enfermedad asintomática. El aumento repentino de la incidencia de la mucormicosis en la pandemia de COVID-19 plantea la

posibilidad de que la infección por COVID-19 pueda predisponer a la mucormicosis. Esto puede ocurrir directamente a través de su impacto en el sistema inmunológico o indirectamente debido a intervenciones relacionadas con la prevención y el manejo de la COVID-19 [34]. Cabe mencionar que nuestro conocimiento actual sobre el vínculo entre COVID-19 y mucormicosis es incompleto, se basa en análisis observacionales y queda invalidado por la experimentación básica. Un vínculo entre ambas infecciones podría ser a través de las alteraciones bioquímicas causadas por la infección viral, la diabetes mellitus y la terapia con corticosteroides solo contribuyen a dicha alteración [35]. Para Saleeb la epidemia de mucormicosis fue precipitada por una confluencia única de factores de riesgo: diabetes mellitus, uso generalizado de esteroides y quizás la propia infección por SARS-CoV-2 [36]. Otros autores como Chokis [37] señalan que un factor que se asoció a mayor mortalidad en su estudio fue subgrupo de pacientes con COVID-19 grave o que presentan enfermedad orbitaria grave tienen más probabilidades de morir dentro de los 10 días posteriores al ingreso. Para Singh [[38] encontró en su seguimiento a mediano plazo que la edad avanzada en el momento de la presentación, los niveles elevados de IL-6 y la afectación sinonasal bilateral son predictivos de una mayor mortalidad, mientras que el desbridamiento quirúrgico es significativamente protector contra la mortalidad en pacientes. Investigaciones en nuestra región encontraron antes de la pandemia de COVID19 que la Edad <64 años, PCR ≤23,1mm/L, recuento absoluto de neutrófilos ≥13,2 x1000/µl y ausencia de erosión ósea en la tomografía simple, estadio rino-orbitario se asociaron a una mejor supervivencia [39], también Quintero Bauman [40] describe que los factores vinculados a la mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral y COVID-19 incluyeron la presencia de dos o más comorbilidades y el tipo de intervención quirúrgica realizada. Autores como Cag [41] encontró que las infecciones nosocomiales y la exposición previa a antimicóticos fueron factores independientes asociados con la mortalidad, por otro lado, Nitin M. Nagarkar describe que la presencia de extensión al SNC aumentó significativamente el riesgo de mortalidad [28]. Por lo anterior, y con la finalidad de analizar los factores clínicos asociados a la mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral en el contexto de COVID-19, nos dimos a la tarea de hacer una búsqueda sistemática de la literatura que incluyera los artículos desde el 2019 al 2024.

MATERIAL Y MÉTODO

Esta revisión está registrada en la base de datos PROSPERO con el número de registro CRD42021291082 (https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42021291082).

Se realizó una revisión sistemática de la literatura por dos investigadores de forma independiente siguiendo la metodología adecuada a los objetivos propuestos en esta investigación, debido a que se busca la prevalencia de trastornos mentales en médicos en formación. Se utilizó la metodología de revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA [42, 43] para guiar la búsqueda de documentos relevantes en las bases de datos electrónicas Scopus, PUBMED y Science Direc en el idioma inglés, con las palabras claves en PubMed *("Rhino-orbito-cerebral mucormycosis" [Title/Abstract] OR "ROC mucormycosis" [Title/Abstract] OR "orbital mucormycosis" [Title/Abstract]) AND ("COVID-19" [MeSH Terms] OR "COVID-19" [Title/Abstract]) AND ("mortality" [MeSH Terms] OR "mortality" [Title/Abstract])*, ScienceDirect *("Rhino-orbito-cerebral mucormycosis" OR "ROC mucormycosis" OR "orbital mucormycosis") AND ("COVID-19") AND ("mortality")* y Scopus *(TITLE-ABS-KEY("Rhino-orbito-cerebral mucormycosis" OR "ROC mucormycosis" OR "orbital mucormycosis")) AND (TITLE-ABS-KEY("COVID-19")) AND (TITLE-ABS-KEY("mortality"))*en el periodo del diciembre 2019 a diciembre 2024. Para la calidad

y el riesgo de sesgo de los estudios se utilizó la calificación con la Escala Newcastle-Ottawa [44, 45].

Se establecieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

Artículos de habla inglesa

Artículos originales

Artículos que incluyan en el titulo las variables de interés

Criterios de exclusión

Artículos de habla diferente a la inglesa

Diseños diferentes a los estudios originales, como revisiones narrativas, revisiones de alcance, artículos relacionados con COVID19, y los que incluyan población diferente a médicos residentes.

Criterios de eliminación

Artículos con poblaciones diferentes a COVID 19 y mucormicosis rino orbito cerebral, que evaluara otros aspectos como tratamientos, radiología, artículos no accedidos por costo y cartas al editor.

Proceso de recolección de datos

Se utilizó el sistema Rayyan [46, 47] para evaluar los resúmenes y eliminar duplicados. Los resúmenes fueron leídos y evaluados, según los criterios de elegibilidad por un revisor, así como los textos completos, luego de la primera etapa de resúmenes.

Para el análisis estadístico, se optó por un enfoque descriptivo y exploratorio, dado que la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos impidió la realización de un metaanálisis formal. Se procedió a la extracción sistemática de medidas de asociación reportadas en cada estudio, tales como la razón de momios (odds ratio, OR), el riesgo relativo (relative risk, RR) y sus respectivos intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Se consideraron estadísticamente significativas aquellas asociaciones cuyo intervalo de confianza no incluía el valor nulo, es decir, un OR o RR igual a 1. Los datos obtenidos permitieron identificar los principales factores clínicos asociados a la mortalidad, y se compararon sus magnitudes para establecer su relevancia relativa. Este análisis permitió interpretar de manera integral los hallazgos de los estudios primarios, destacando patrones comunes y factores de riesgo predominantes. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada mediante la Escala Newcastle-Ottawa, lo cual permitió ponderar la robustez de los resultados reportados.

RESULTADOS

En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo PRISMA correspondiente al proceso de selección de estudios incluidos en esta revisión sistemática. Inicialmente se identificaron 216 registros a partir de las bases de datos electrónicas (PubMed, ScienceDirect y Scopus). Tras la eliminación de duplicados (n = 78) y la exclusión de títulos no pertinentes o diseños diferentes al requerido (n = 62), se evaluaron 76 resúmenes, de los cuales 29 artículos pasaron a revisión a texto completo. Finalmente, 16 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incorporados en el análisis cualitativo. En la Figura 1 se visualizan los principales factores de riesgo evaluados en relación con su impacto sobre la mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral asociada a COVID-19. Cada factor está representado junto con los estudios que aportaron datos relevantes, y se muestra el valor de la razón de momios (OR) y del riesgo relativo (RR), ambos acompañados de sus respectivos intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). La interpretación de estos resultados se fundamenta en la observación de si los IC cruzan la línea de referencia en 1, lo cual indicaría ausencia de asociación estadísticamente significativa. En aquellos casos donde los IC no incluyen el valor nulo, se infiere una relación significativa entre el factor de riesgo y la mortalidad, permitiendo así destacar los determinantes clínicos más relevantes en los estudios analizados.

Primero, Moorthy et al. [48] realizaron un análisis retrospectivo para investigar las características clínicas y los resultados de la mucositis

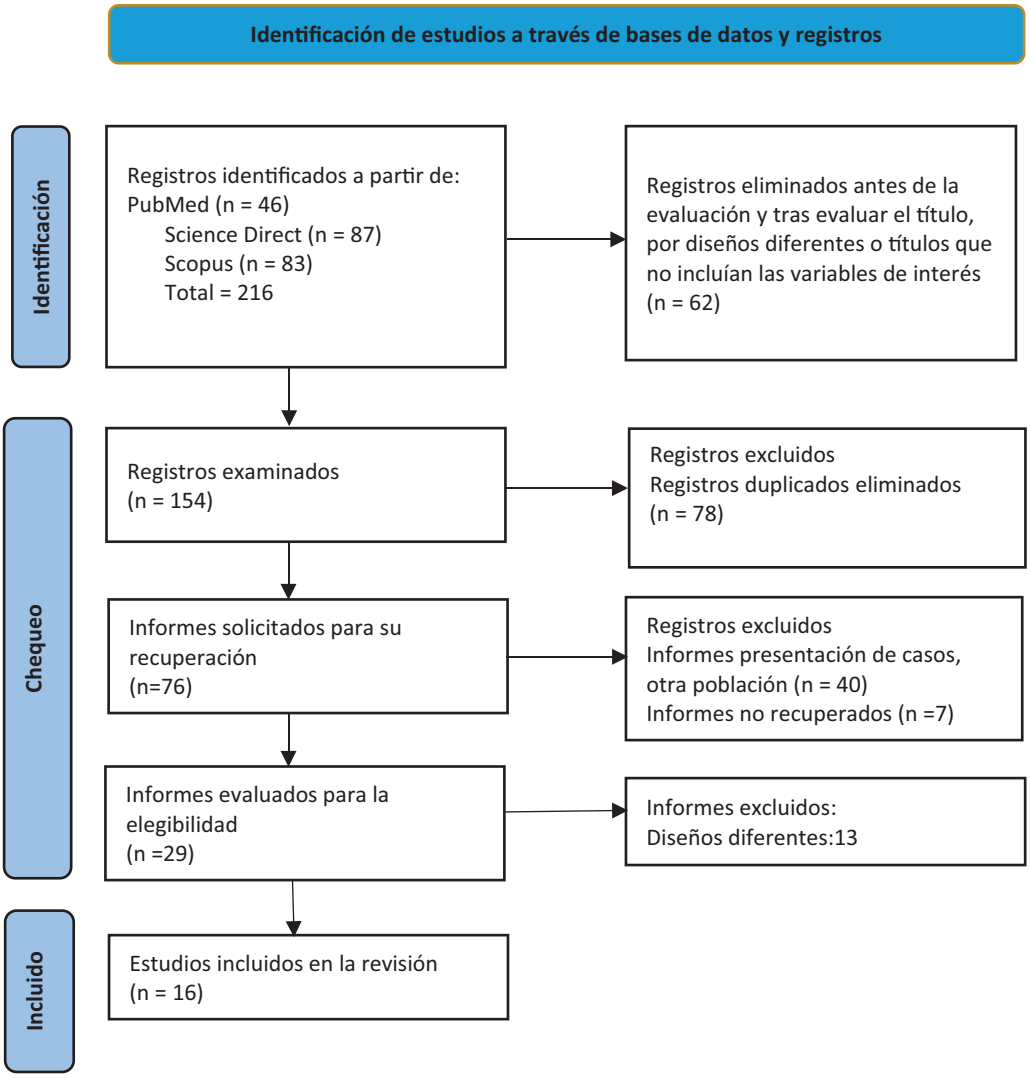

Figura 1. Diagrama PRISMA

relacionada con la COVID-19 en tres centros académicos de la India. El estudio, que incluyó a 202 pacientes tratados entre abril y julio de 2021, reportó una tasa de mortalidad del 18,31 %. Entre los factores que predicen un mal pronóstico se encuentran la edad avanzada, los niveles más altos de HbA1c y el agrandamiento orbitario. Aunque las conclusiones estuvieron limitadas por el diseño retrospectivo y la insuficiencia de datos, se destacaron por la inclusión de una cohorte multidisciplinaria y por su puntuación moderada (5/9) en la escala de Newcastle-Ottawa (Tabla 1 -Anexo1-).

En contraste, Dravid et al. [49] realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en un hospital universitario de Pune, India, para evaluar la epidemiología, la presentación clínica y el tratamiento de esta infección. En nuestro estudio, que incluyó a 59 pacientes diagnosticados entre abril de 2020 y agosto de 2021, la tasa de mortalidad fue del 25,4 %. Los factores significativamente asociados con la mortalidad incluyeron el índice de gravedad pulmonar, la cetoacidosis diabética y las complicaciones cerebrovasculares. A pesar de sus limitaciones, logró una puntuación media-alta (6/9) con puntos fuertes importantes que incluyen el análisis de un solo centro y la falta de datos, el enfoque multidisciplinario y el seguimiento posterior al tratamiento (Tabla 1 -Anexo1-).

De manera similar, Keshri et al. [50] se centraron en el diseño de un abordaje quirúrgico mínimamente invasivo para tratar la mucositis orbitaria asociada con COVID-19. Este estudio retrospectivo incluyó a 148 pacientes (184 ojos), con una edad media de 51,7 años y predominio masculino (70 %). Informaron una tasa de mortalidad del 22 %, lo que enfatizó el uso de pistas anatómicas para procedimientos quirúrgicos como la resección y la resección. La falta de directrices previas claras también fue una limitación, pero el abordaje sistemático y anatómico fue una gran ventaja. Este trabajo está calificado como promedio (5/9) (Tabla 1 -Anexo1-).

Singh et al. [38] analizaron factores asociados con la mortalidad en pacientes con mucormicosis nasoorbitaria (CAROM) durante el seguimiento. Este estudio doble ciego incluyó a 189 pacientes, el 93,6 % de los cuales tenían diabetes. La tasa de mortalidad general fue del 45 %, mientras que la tasa de mortalidad relacionada con CAROM fue del 25 %. Entre los factores de riesgo identificados se encuentran la edad avanzada, los niveles elevados de IL-6 y el estado de la enfermedad bilateral. Sin embargo, se ha demostrado que la cirugía reduce significativamente la mortalidad. A pesar del posible sesgo debido a la pérdida durante el seguimiento, un análisis multivariado sólido fortaleció los resultados y logró una puntuación alta (7/9) (Tabla 1 -Anexo1-).

Finalmente, Fakhima et al. [51] estudiaron las características clínicas y la diversidad micológica de la mucositis relacionada con COVID-19 en Irán. Este estudio transversal incluyó a 65 pacientes con una edad media de 51,7 años, de los cuales el 72,3 % eran varones. La diabetes mellitus y el uso de corticosteroides fueron factores de riesgo comunes. La tasa de mortalidad global fue del 24,6 % y la combinación de cirugía y tratamiento antimicótico mejoró la tasa de supervivencia en un 78,7 %. Aunque la falta de aleatorización fue una limitación, la especificidad de la identificación micológica fue una fortaleza notable. Este estudio recibió una calificación media (5/9) (Tabla 1 -Anexo1-).

Thakur et al. [52] realizaron un análisis retrospectivo de las características clinicopatológicas y microbiológicas de la mucormicosis rinoorbitaria durante la segunda ola de COVID-19. Este estudio, llevado a cabo en el Departamento de Patología del Shri Guru Ram Rai Institute, India, incluyó a 25 pacientes histológicamente diagnosticados, en su mayoría con antecedentes de COVID-19. Los resultados indicaron altos índices de morbilidad en pacientes con diabetes, con un diagnóstico histológico consistente en el 78.9 % de los casos que presentaron cultivos positivos. Aunque se destacó el análisis integrado de datos histológicos y microbiológicos como una fortaleza clave, el tamaño de la muestra y la falta de seguimiento limitado fueron importantes restricciones. Dado que fue un estudio descriptivo, no se aplicó la escala Newcastle-Ottawa (Tabla 1 -Anexo1-).

Por su parte, Nair et al. [53] llevaron a cabo un estudio retrospectivo para identificar los factores asociados con resultados adversos en mucormicosis asociada a COVID-19. Este trabajo, realizado en el PSG Institute of Medical Sciences and Research, incluyó a 104 pacientes hospitalizados con una edad promedio de 53,7 años, en su mayoría hombres (88)

y con diabetes (97). Entre los hallazgos principales se reportó una mortalidad del 16,35 %, asociada a niveles elevados de HbA1c, enfermedad renal crónica (CKD), ingreso a la UCI y procedimientos como la evisceración orbitaria. Este análisis se destacó por su enfoque detallado y la inclusión de un análisis multivariante, aunque se limitó por su dependencia en datos de un único centro y la ausencia de un grupo control. Este estudio recibió una calificación de 6/9 en la escala Newcastle-Ottawa, indicando buena calidad para estudios observacionales (Tabla 1 -Anexo1-).

Por otro lado, Muraleedharan et al. [54] realizaron un análisis comparativo retrospectivo para explorar las características clínicas y epidemiológicas de la mucormicosis rino-orbitaria antes y durante la pandemia de COVID-19. Este estudio, desarrollado en el PGIMER en Chandigarh, India, analizó 477 casos distribuidos en tres períodos: prepandemia, pandemia preepidémica y pandemia epidémica. Los resultados destacaron un aumento significativo de casos durante la pandemia y una reducción de la mortalidad al 10 % durante la fase epidémica. La fortaleza principal del estudio fue su enfoque comparativo a través de múltiples períodos, aunque la falta de seguimiento a largo plazo representó una limitación importante. Este trabajo obtuvo una calificación de 7/9 en la escala Newcastle-Ottawa, lo que refleja una alta calidad para estudios observacionales (Tabla 1 -Anexo1-).

Fazeli et al. [55] realizaron un estudio observacional retrospectivo para analizar la incidencia, factores de riesgo, características clínicas, tratamiento y pronóstico de la mucositis relacionada con COVID-19. El estudio, realizado en un hospital universitario en Kermanshah, Irán, incluyó a 12 pacientes diagnosticados con COVID-19 y mucositis. Como resultado, la tasa de mortalidad fue del 66,7 % y la diabetes y el uso de corticosteroides se identificaron como principales factores de riesgo. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra y la limitación del análisis a un solo centro fueron limitaciones importantes. Este estudio recibió una puntuación de 6/9 en la escala de Newcastle-Ottawa, lo que indica una calidad media (Tabla 1 -Anexo1-).

Rajabi et al. [56] evaluaron factores de riesgo, síntomas y predictores de resultados en pacientes con mucositis relacionada con COVID-19 en un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en siete hospitales universitarios de Irán. El estudio incluyó a 132 pacientes, el 94,7 % de los cuales tenían diabetes, y la gravedad de la COVID-19 junto con el uso excesivo de esteroides fueron los principales factores asociados con peores resultados. Uno de los puntos fuertes de este estudio fue su diseño multicéntrico.Esto permitió una mayor generalización de los resultados. Sin embargo, el carácter retrospectivo y las diferencias en la práctica clínica entre centros limitaron los resultados. Este estudio recibió una calificación de 8/9, lo que refleja su alta calidad (Tabla 1 -Anexo1-).

Con un enfoque similar, Kordjazi et al. [57] analizaron los síntomas de la mucositis, los factores de riesgo y las complicaciones en pacientes con COVID-19 a través de un estudio de caso en el Hospital Loghman Hakim de Teherán, Irán. Este análisis incluyó a 47 pacientes con diabetes o hiperglucemia no controlada, con una tasa de mortalidad del 40 %. Además, la ventilación mecánica y las infecciones secundarias se asociaron con una mayor gravedad y mortalidad. Aunque este estudio proporcionó información detallada sobre las complicaciones, tuvo limitaciones que incluyen un tamaño de muestra pequeño, enfoque en un solo centro y diseño retrospectivo. Este estudio también recibió una calificación de 6/9, lo que indica una calidad moderada (Tabla 1 -Anexo1-).

Fátima et al. [58] realizaron un estudio observacional prospectivo en el norte de la India con el objetivo de evaluar los factores de riesgo, el diagnóstico y los resultados de la mucositis durante la pandemia de COVID-19. Este estudio incluyó a 51 pacientes, 45 de los cuales fueron confirmados clínicamente, la mayoría de los cuales tenían antecedentes de COVID-19 (91 %) y diabetes (87

%). Como resultado, se descubrió que la diabetes, la COVID-19 previa y el uso de corticosteroides eran factores de riesgo importantes, y la tasa de mortalidad alcanzó el 17 %. Además, el diagnóstico precoz y el tratamiento combinado (médico y quirúrgico) han mejorado significativamente las tasas de supervivencia. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra, la baja tasa de positividad del cultivo (62 %) y la falta de grupos de control limitaron el estudio, que obtuvo una calificación de 6/9, lo que indica una calidad moderada (Tabla 1 -Anexo1-).

Por otro lado, Nagarkar et al. [59] analizaron la mortalidad relacionada con la mucositis y sus determinantes después de la COVID-19 en un centro de referencia del centro de la India en un estudio retrospectivo de 211 pacientes. La mayoría eran hombres (70 %), la edad media era 50,7 años, el 82 % tenía diabetes y el 74 % tomaba esteroides. La tasa de mortalidad acumulada fue del 4,8 %. Hubo un riesgo significativamente mayor asociado con la dilatación del SNC, 18,4 % el día 10 y 18,4 % el día 60 (HR: 6,71). Sin embargo, la cirugía y el tratamiento con anfotericina B redujeron la mortalidad, a pesar de basarse en un registro retrospectivo y no incluir pacientes sin tratamiento estándar, el estudio proporcionó un análisis completo y fue calificado con 7/9. Fue de calidad media alta (Tabla 1 -Anexo1-).

Finalmente, Rudramurthy et al. [60] realizaron un estudio retrospectivo en una universidad de Chandigarh, India, con el objetivo de caracterizar las infecciones por Rhizopushomothallicus en comparación con R. Ariju como resultado del análisis de 631 casos, 43 casos fueron atribuidos a R. Homothallicus tiene una tasa de mortalidad más baja (9,8 %) en comparación con R. Arijús (39,1 %). En este estudio, identificamos diferencias importantes en las características micológicas a través de la identificación molecular. Aunque se limitó a un solo centro y a un diseño retrospectivo, se realizó una evaluación detallada de la resistencia a los hongos y las características moleculares. Este estudio recibió una puntuación de 7/9, lo que refleja una calidad media-alta (Tabla 1 -Anexo1-).

Kumar et al. [61] llevaron a cabo un estudio longitudinal prospectivo en el noroeste de Rajasthan, India, con el objetivo de crear conciencia sobre la detección temprana y el tratamiento de la mucormicosis asociada a COVID-19. El estudio incluyó a 34 pacientes con mucormicosis invasiva aguda, con una edad promedio de 50.92 años y un predominio masculino (70,5 %). La mayoría presentaba diabetes mellitus (67,64 %). Los resultados mostraron una mortalidad del 20,58 %, destacando la importancia del diagnóstico temprano para mejorar los resultados. Aunque el estudio aportó datos detallados sobre comorbilidades y factores de riesgo, estuvo limitado por su tamaño de muestra pequeño y su enfoque en un único hospital, obteniendo una calificación de 6/9 puntos, lo que refleja una calidad moderada.

En contraste, Yadav et al. [62] realizaron un estudio prospectivo con un seguimiento de dos años para evaluar la morbilidad y mortalidad asociadas a la mucormicosis por COVID-19. Este trabajo se llevó a cabo en el Government Medical College de Patiala, India, e incluyó a 107 pacientes con una edad media de 50,56 años. Entre los participantes, el 95,33 % tenía diabetes mellitus y el 34,58 % hipertensión. La mortalidad global fue del 47,66 %, mientras que la morbilidad incluyó pérdida de ojo (15,89 %), oftalmoplejía residual (11,21 %) y depresión (52,34 %). Si bien el seguimiento a largo plazo fue una fortaleza, el estudio estuvo limitado a un único hospital, presentando sesgos de selección y falta de control adecuado para otras comorbilidades. Su calificación fue de 7/9 puntos, indicando una calidad moderada-alta (Tabla 1 -Anexo1-).

Por otro lado, Shaikh et al. [63] llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorizado y ciego único para evaluar la eficacia de tres tratamientos tópicos antifúngicos en pacientes postoperatorios de mucormicosis asociada a COVID-19. Este estudio se realizó en AIIMS Bhubaneswar, India, con 45

pacientes distribuidos equitativamente entre tres grupos de tratamiento. Los resultados mostraron que el gel de anfotericina B redujo significativamente la necesidad de cirugía de revisión en comparación con otros tratamientos. El diseño controlado fue una fortaleza, pero las limitaciones incluyeron un tamaño de muestra pequeño, duración limitada del estudio y enfoque en una sola institución. Este estudio recibió una calificación de 8/9 puntos, reflejando una alta calidad (Tabla 1 -Anexo1-).

DISCUSIÓN

La mucormicosis rino-orbito-cerebral (MROC) asociada a COVID-19 representa una complicación grave con una mortalidad significativa. A partir de los resultados de los estudios analizados en la tabla de resumen y de los artículos sistemáticos revisados, es evidente que los factores de riesgo clave incluyen la diabetes mellitus (DM), el uso de corticosteroides, y la extensión intraorbitaria e intracraneal de la infección.

Los estudios coinciden en que la DM es el factor de riesgo más prevalente. En la revisión sistemática de Watanabe et al. [64], el 82 % de los pacientes con MROC tenían diabetes y el 77 % habían recibido corticosteroides para tratar COVID-1. De manera similar, en el estudio de Moorthy et al. [48], el 93,6 % de los pacientes con MROC presentaron diabetes no controlada como factor de riesgo dominante.

La extensión de la infección al sistema nervioso central o a las órbitas incrementó significativamente la mortalidad. Según Dravid et al. [49], la mortalidad fue del 25,4 % y los predictores incluyeron complicaciones cerebrales y diabetes, similar a lo encontrado por Khanam [65]. Yadav et al. [62] demostraron que el uso temprano de anfotericina B junto con desbridamiento quirúrgico mejoró significativamente las tasas de supervivencia, alcanzando un 78,7 % de éxito en los pacientes tratado. Este hallazgo es consistente con lo reportado por Bhattacharyya et al. [66], quienes subrayaron la importancia del manejo agresivo para reducir la carga fúngica. La revisión sistemática de Watanabe et al. [64]destacó diferencias entre regiones, observando que la mayoría de los casos ocurrieron en India, seguida por Egipto. Las tasas de mortalidad global fueron del 29 % (95 % CI; 22–36 %), significativamente influenciadas por los factores de riesgo mencionados. En contraste, Bhattacharyya et al. [66] documentaron una mortalidad de hasta el 80 % en algunas poblaciones, evidenciando la variabilidad en el acceso y la calidad del tratamiento según el contexto. Estudios fuera de India, como el realizado por Fakhima et al. [51] en Irán, identificaron una mortalidad del 24,6 %, confirmando la influencia de la DM y el uso de corticosteroides como factores predisponentes universales. Por otro lado, el análisis sistemático de Dessie y Zewotir [67] amplía el contexto global al incluir más de 42 estudios y 423.117 pacientes, encontrando consistencia en la asociación de DM, hipertensión y daño renal agudo con desenlaces fatales. Los estudios también han identificado la extensión intracraneal y la afectación orbitaria como predictores negativos de mortalidad. Moorthy et al. [48] reportaron que la tasa de mortalidad aumentó al 18,31 % en casos con invasión orbitaria, lo cual resalta la necesidad de un diagnóstico temprano. Además, Dessie y Zewotir [67] realizaron un metanálisis que asocia factores como edad avanzada (OR: 2,61, 95 % CI 1,75-3,47) y niveles elevados de dímero-D con mayores tasas de mortalidad en pacientes con COVID-19, lo que refuerza su relevancia en la población con MROC. La mucormicosis rino-orbito-cerebral (MROC) asociada a COVID-19 ha sido objeto de numerosos estudios recientes que analizan su mortalidad y factores de riesgo. Un estudio realizado en México por Quintero-Bauman et al. [68] identificó que la presencia de dos o más comorbilidades y el tipo de tratamiento quirúrgico son factores significativamente asociados con la mortalidad en pacientes con MROC y COVID-19.

Rahul Kulkarni [69] argumenta que se desconoce la verdadera incidencia de la micosis rino-órbito-cerebral en la COVID-19. Sin embargo,

nuestros datos hospitalarios muestran que el número de admisiones por infecciones fúngicas ha aumentado más de cinco veces en comparación con los dos años anteriores. Las infecciones secundarias, que suelen manifestarse tras una desregulación inmunológica o alteraciones metabólicas, tienden a aparecer pocos días después del inicio de la infección por COVID-19. En un estudio con 122 pacientes, se observó que el 41 % desarrolló infección fúngica tras superar la COVID-19, con un intervalo medio de 15 días entre ambas condiciones. Por otro lado, el 59 % contrajo la infección fúngica durante el mismo ingreso hospitalario mientras recibían tratamiento para la COVID-19. De manera similar, en la revisión de John et al [70]. se encontró que el 39 % de los casos presentaban mucormicosis simultáneamente con la COVID-19, mientras que el 61 % la desarrollaron posteriormente. Das y cols [71]. argumenta que la desregulación inmunológica, común en pacientes con COVID-19, es un factor clave que predispone a la mucormicosis rino-orbito-cerebral (MROC). Este estado puede ser provocado por condiciones como diabetes mellitus no controlada, el uso prolongado de corticosteroides y la hiperglucemia inducida por tratamientos o la enfermedad misma.

La hiperglucemia asociada a la diabetes altera la función inmune, afectando la quimiotaxis y la actividad fagocítica, mientras que la cetoacidosis diabética crea un ambiente ácido que favorece el crecimiento de hongos Mucorales. Asimismo, los corticosteroides, aunque necesarios en algunos casos, incrementan la inmunosupresión al debilitar las respuestas de linfocitos y neutrófilos, además de exacerbar la hiperglucemia. Por último, la COVID-19 genera un estado inflamatorio sistémico severo, caracterizado por la liberación de citocinas y estrés oxidativo, lo que compromete aún más las defensas inmunes del organismo.

En síntesis, la interacción de estas condiciones crea un entorno ideal para la MROC, resaltando la necesidad de un control estricto de comorbilidades como la diabetes y de un uso prudente de los corticosteroides en pacientes vulnerables.

CONCLUSIONES

Como se observa en los estudios revisados, la mucormicosis rino orbito cerebral (MROC) relacionada con COVID-19 se ha identificado como una complicación multifactorial grave. Entre los principales factores de riesgo identificados se encuentran la diabetes no controlada, el uso excesivo de corticosteroides y la extensión de la infección al tracto o al sistema nervioso central. Kumar y cols. y Yadav et al. señalaron la alta prevalencia de diabetes en pacientes con MROC y los efectos adversos del uso indiscriminado de corticosteroides en los resultados clínicos. Además, en un estudio de Shaikh et al., el diagnóstico precoz combinado con cirugía y tratamiento antifúngico demostró ser eficaz para reducir la mortalidad, con tasas de supervivencia superiores al 70 %.

Nagarkar et al. y Moorthy et al. enfatizaron la importancia de identificar complicaciones graves que aumentan significativamente el riesgo de muerte, como la extensión intracraneal. De manera similar, Yadav et al. enfatizan la necesidad de un enfoque multidisciplinario que aborde no solo la infección sino también las consecuencias a largo plazo; Incluye enfermedades oculares y efectos psicológicos.

Esta revisión, sugieren que mejorar los resultados clínicos de los pacientes con MROC 19 relacionado con COVID-19 requiere un control estricto de comorbilidades como la diabetes, un manejo juicioso del uso de corticosteroides y un enfoque agresivo con cirugía y agentes antimicóticos. Sin embargo, las limitaciones metodológicas incluyen: El pequeño tamaño de la muestra y la falta de ensayos aleatorios resaltan la necesidad de realizar más investigaciones para optimizar las intervenciones y orientar las directrices. Gestión clínica basada en la evidencia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos Universidad de Sonora Campus Cajeme por el apoyo para acceder a las diferentes bases de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):407–12. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020
2. Lass-Flörl C, Steixner S. The changing epidemiology of fungal infections. Mol Aspects Med. 2023;94:101215. https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101215
3. Raut A, Huy NT. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? Lancet Respir Med. 2021;9(8):e77. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00265-4
4. Eker C, Tarkan O, Surmelioglu O, Dagkiran M, Tanrisever I, Yucel Karakaya SP, et al. Alternating pattern of rhino-orbital–cerebral mucormycosis with COVID-19 in diabetic patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2023;280(2):849–58. https://doi.org/10.1007/s00405-022-07526-0
5. Jadhav H, Vishwakarma P, Thamke S, Pundkar S, Takle T, Khairnar M. Correlation of mucormycosis with various clinical parameters among COVID-19 patients: a cross-sectional study. J Maxillofac Oral Surg. 2023. https://doi.org/10.1007/s12663-023-01919-2
6. Issa RS, Mushtaq G, Unnisa A, Mahli A. A case of concomitant leukemoid reaction and mucormycosis in a patient with severe COVID-19 infection. Turk J Biochem. 2023;48(1):93–6. https://doi.org/10.1515/tjb-2023-0016
7. Ghasemi S, Dashti M, Fahimipour A, Daryakenari G, Mirzaei F, Akbari F, et al. Onset of mucormycosis in patients with COVID-19: a systematic review on patients' characteristics. Eur J Dent. 2023;17(1):8–16. https://doi.org/10.1055/s-0042-1751003
8. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than Aspergillus: epidemiology and determinants of mortality. Clin Microbiol Infect. 2015;21(6):490.e1–e10. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.021
9. Lin E, Moua T, Limper AH. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes. Infection. 2017;45(4):443–8. https://doi.org/10.1007/s15010-017-0991-6
10. Prakash H, Ghosh AK, Rudramurthy SM, Singh P, Xess I, Savio J, et al. A prospective multicenter study on mucormycosis in India: epidemiology, diagnosis, and treatment. Med Mycol. 2019;57(4):395–402. https://doi.org/10.1093/mmy/myy060
11. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. Journal of Fungi 2019;5. https://doi.org/10.3390/jof5010026.
12. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev 2000;13. https://doi.org/10.1128/CMR.13.2.236-301.2000.
13. McMahon D, Frangos J. 15109 Cutaneous zygomycosis presenting as resistant intertrigo in an immunocompromised adult. J Am Acad Dermatol 2020;83. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.202.
14. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. Clinical Microbiology and Infection 2019;25. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011.
15. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. Clinical Infectious Diseases 2012;54. https://doi.org/10.1093/cid/cir866.
16. Sodhi SPS, Brar GK, Sodhi DPS, Brar GS, Gupta S, Malhotra M. Post COVID Fungal Osteomyelitis—Another Killer. J Pharm Bioallied Sci 2023;15. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_37_23.
17. Mukherjee B, Raichura ND, Alam MS. Fungal infections of the orbit. Indian J Ophthalmol 2016;64. https://doi.org/10.4103/0301-4738.185588.
18. Nicolás S, Enmanuel P, Betsabe S, Patricia L. Cavernous Sinus Thrombosis as a Complication of Cerebro-Rhino Orbital Mucormycosis Associated With Covid-19: A Case Report. International Journal of Oral and Dental Health 2022;8. https://doi.org/10.23937/2469-5734/1510147.
19. Castañeda Solís KB, Granados Jaramillo C, Barbosa Salazar E, Lozano Hernández DI, Tello

Zavala C, Gómez Gutiérrez B. Black fungus in India, is it really pathophysiological related to COVID-19? Ther Adv Infect Dis 2021;8.

20. Karkhur S, Soni D, Chauhan K, Sarkar D, Gautam M, Verma S, et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis and its resurgence during COVID-19 pandemic: A review. Indian J Ophthalmol 2023;71. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1219_22.
21. Thornton CR. The potential for rapid antigen testing for mucormycosis in the context of COVID-19. Expert Rev Mol Diagn 2024;24. https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2233906.
22. DiBartolo MA, Kelley PS. Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis (ROCM):A comprehensive case review. Aviat Space Environ Med 2011;82. https://doi.org/10.3357/ASEM.3036.2011.
23. Rincón CCA, Silva-Ramos CR, Arancibia JA, Prada-Avella MC, Suárez A. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis in an acute lymphoblastic leukemia pediatric patient. Case report and review of literature. Infezioni in Medicina 2022;30. https://doi.org/10.53854/liim-3002-17.
24. Manchanda S, Semalti K, Bhalla AS, Thakar A, Sikka K, Verma H. Revisiting rhino-orbito-cerebral acute invasive fungal sinusitis in the era of COVID-19: pictorial review. Emerg Radiol 2021;28. https://doi.org/10.1007/s10140-021-01980-9.
25. Ostovan VR, Tabrizi R, Bazrafshan H, Bahrami Z, Khazraei H, Khazraei S, et al. Mortality-Related Risk Factors for Coronavirus Disease (COVID-19)-Associated Mucormycosis: a systematic review and meta-analysis. Curr Fungal Infect Rep 2022;16. https://doi.org/10.1007/s12281-022-00440-2.
26. Chopra S, Setiya S, Waknis PP, Kale L, Tidke S. Various Treatment Modalities in COVID-19 Associated Facial Mucormycosis and the Need for its Surgical Management: A Systematic Review. J Maxillofac Oral Surg 2023. https://doi.org/10.1007/s12663-023-01878-8.
27. Wei LW, Zhu PQ, Chen XQ, Yu J. Mucormycosis in Mainland China: A Systematic Review of Case Reports. Mycopathologia 2022;187. https://doi.org/10.1007/s11046-021-00607-4.
28. Nagarkar NM, Sahu V, Arora R, Pathak M, Shambharkar MS, Naveen P. Mortality and its determinants after an outbreak of post COVID-19 associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis in Central India. Int Ophthalmol 2023;43. https://doi.org/10.1007/s10792-023-02634-0.
29. Patel A, Kaur H, Xess I, Michael JS, Savio J, Rudramurthy S, et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. Clinical Microbiology and Infection 2020;26. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.021.
30. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. Clinical Microbiology and Infection 2011;17. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x.
31. Davitt E, Davitt C, Mazer MB, Areti SS, Hotchkiss RS, Remy KE. COVID-19 disease and immune dysregulation. Best Pract Res Clin Haematol 2022;35. https://doi.org/10.1016/j.beha.2022.101401.
32. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. Front Microbiol 2021;12. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169.
33. Tariq S, Van Eeden C, Tervaert JWC, Osman MS. COVID-19, rheumatic diseases and immune dysregulation—a perspective. Clin Rheumatol 2021;40. https://doi.org/10.1007/s10067-020-05529-y.
34. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. Clinical Microbiology and Infection 2020;26. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025.
35. Pandiar D, Kumar NS, Anand R, Kamboj M, Narwal A, Shameena PM. Does COVID 19 generate a milieu for propagation of mucormycosis? Med Hypotheses 2021;152. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110613.
36. Saleeb MF, Sabry SM, Mahmoud MS, Nassif MM. Risk factors affecting outcome of rhino-orbital-

cerebral mucormycosis in COVID-19 patients. Egyptian Journal of Otolaryngology 2023;39. https://doi.org/10.1186/s43163-023-00406-2.

37. Choksi T, Agrawal A, Date P, Rathod D, Gharat A, Ingole A, et al. Cumulative Mortality and Factors Associated with Outcomes of Mucormycosis after COVID-19 at a Multispecialty Tertiary Care Center in India. JAMA Ophthalmol 2022;140. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.5201.
38. Singh A, Goel G, Khan M, Kanodia A, Sikka K, Thakar A. Factors affecting clinical outcome in COVID-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis (CAROM) patients—An ambispective, single-arm, observational study. Am J Otolaryngol 2023;44. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.103975.
39. Martínez MAS, Lugo-Machado JA, Canché-Martín E, Sainz-Fuentes N, Reina-Loaiza R, Rodríguez-Quintana S, et al. Factors associated with survival in diabetic patients with rhino-orbito-cerebral mucormycosis. Rom J Rhinol 2021;11. https://doi.org/10.2478/rjr-2021-0011.
40. Alejandra Quintero Bauman, Lugo Machado JA, Sainz Fuentes N, Arellano Rodríguez IC, Canche Martín EM, Reina Loaiza JR, et al. Factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral y COVID-19. Med Int Méx 2023;39:734–42. https://doi.org/10.24245/mim.v39i5.8443.
41. Cag Y, Erdem H, Gunduz M, Komur S, Ankarali H, Ural S, et al. Survival in rhino-orbito-cerebral mucormycosis: An international, multicenter ID-IRI study. Eur J Intern Med 2022;100. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.03.008.
42. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA. Med Clin (Barc) (Eng Ed) 2016;147:262–6. https://doi.org/10.1016/j.medcle.2016.10.003.
43. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group T. Ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: La Declaración PRISMA. Rev Esp Nutr Hum Diet 2014;18. https://doi.org/10.14306/renhyd.18.3.114.
44. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. (Available from: URL: Http://WwwOhri.ca/Programs/Clinical_epidemiology/OxfordAsp) 2012. https://doi.org/10.2307/632432.
45. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute 2000.
46. Yu F, Liu C, Sharmin S. Performance, usability, and user experience of Rayyan for systematic reviews. Proc Assoc Inf Sci Technol 2022;59. https://doi.org/10.1002/pra2.745.
47. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev 2016;5. https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4.
48. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi KK, Kale PG, et al. SARS-CoV-2, Uncontrolled Diabetes and Corticosteroids—An Unholy Trinity in Invasive Fungal Infections of the Maxillofacial Region? A Retrospective, Multi-centric Analysis. J Maxillofac Oral Surg 2021;20. https://doi.org/10.1007/s12663-021-01532-1.
49. Dravid A, Kashiva R, Khan Z, Bande B, Memon D, Kodre A, et al. Epidemiology, clinical presentation and management of COVID-19 associated mucormycosis: A single centre experience from Pune, Western India. Mycoses 2022;65:526–40. https://doi.org/10.1111/myc.13435.
50. Keshri A, Mathialagan A, Aishwarya A, Ravisankar, Bhuskute G, Kanaujia V, et al. Is mucormycosis the end? A comprehensive management of orbit in COVID associated rhino-orbital–cerebral mucormycosis: preserving the salvageable. Eur Arch Otorhinolaryngol 2023;280:819–27. https://doi.org/10.1007/s00405-022-07620-3.
51. Fakhim H, Irani S, Yassin Z, Badali H, Nasri E, Nasoori Y, et al. Features and evaluation of mucormycosis in COVID-19 patients from two referral hospitals in Iran. J Med Mycol 2024;34. https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2024.101480.

52. Nair KS, Alagesan M, Jose D, Yoganathan C, Saravanan R, Karthikeyan K, et al. Clinical profile and factors associated with adverse outcomes in coronavirus disease 2019-associated mucormycosis: a single-centre study. US Endocrinol 2023;19:73–9. https://doi.org/10.17925/EE.2023.19.2.2.
53. Muraleedharan M, Panda NK, Angrish P, Arora K, Patro SK, Bansal S, et al. As the virus sowed, the fungus reaped! A comparative analysis of the clinico-epidemiological characteristics of rhino-orbital mucormycosis before and during COVID-19 pandemic. Mycoses 2022;65:567–76. https://doi.org/10.1111/myc.13437.
54. Avatef Fazeli M, Rezaei L, Javadirad E, Iranfar K, Khosravi A, Amini Saman J, et al. Increased incidence of rhino-orbital mucormycosis in an educational therapeutic hospital during the COVID-19 pandemic in western Iran: an observational study. Mycoses 2021;64:1366–77. https://doi.org/10.1111/myc.13351.
55. Rajabi MT, Aghajani A, Rafizadeh SM, Jamshidian Tehrani M, Poursayed Lazarjani SZ, Keshmirshekan MM, et al. COVID-19 associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis, risk factors and outcome predictors; a multicentric study. Int Ophthalmol 2023;43:1375–86. https://doi.org/10.1007/s10792-022-02536-7.
56. Kordjazi M, Bazgir N, Eftekharian K, Farajpour M, Dilmaghani NA. Manifestations of mucormycosis and its complications in COVID-19 patients: a case series study. Ear Nose Throat J 2024;103:145S–52S. https://doi.org/10.1177/01455613221143859.
57. Fatima N, Ahmed S, Shameem M, Ahmed A, Hasan W, Khan PA. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis during Covid-19 pandemic—a prospective observational study. Indian J Med Microbiol 2023;46. https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2023.100467.
58. Nagarkar NM, Sahu V, Arora R, Pathak M, Shambharkar MS, Naveen P. Mortality and its determinants after an outbreak of post COVID-19 associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis in Central India. Int Ophthalmol 2023;43:2363–70. https://doi.org/10.1007/s10792-023-02634-0.
59. Rudramurthy SM, Singh S, Kanaujia R, Chaudhary H, Muthu V, Panda N, et al. Clinical and mycologic characteristics of emerging mucormycosis agent Rhizopus homothallicus. Emerg Infect Dis 2023;29:1313–22. https://doi.org/10.3201/eid2907.221491.
60. Kumari S, Pandey S, Verma M, Rana AK, Kumari S. Clinicopathological challenges in tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: our experience. Cureus 2022;14(9):e29128. https://doi.org/10.7759/cureus.29128.
61. Yadav V, Bhagat S, Goel K, Sibia RS, Sharma DK, Sidhu T, et al. Outcomes of COVID-19-associated mucormycosis epidemic in India: A prospective 2-year follow-up study. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2024. https://doi.org/10.1002/wjo2.162.
62. Shaikh Z, Mishra A, Chadaram S, Preetam C, Biswas R, Adhikari A, et al. To evaluate the efficacy of topical anti-fungal therapy in postoperative cases of COVID Associated Mucormycosis (CAM): A single-blinded randomized control trial. Am J Otolaryngol 2023;44. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103702.
63. Yadav H, Sen S, Nath T, Mazumdar S, Jain A, Verma P, et al. Analysis of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis patients in a tertiary care center in Northern India. Indian J Ophthalmol 2022;70:2163–8. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_340_22.
64. Watanabe A, So M, Mitaka H, Ishisaka Y, Takagi H, Inokuchi R, et al. Clinical features and mortality of COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis. Mycopathologia 2022;187:271–89. https://doi.org/10.1007/s11046-022-00627-8.
65. Khanam A, Hithamani G, Naveen J, Pradeep SR, Barman S, Srinivasan K. Management of invasive infections in diabetes mellitus: a comprehensive review. Biologics 2023;3. https://doi.org/10.3390/biologics3010004.
66. Bhattacharyya A, Sarma P, Sharma D, Das K, Kaur H, Prajapat M, et al. Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: a systematic review. Indian J Pharmacol 2021;53:317–27. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_419_21.

67. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. BMC Infect Dis 2021;21. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3.
68. Alejandra Quintero Bauman, Lugo Machado JA, Sainz Fuentes N, Arellano Rodríguez IC, Canche Martín EM, Reina Loaiza JR, et al. Factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes con mucormicosis rino-órbito-cerebral y COVID-19. Med Int Méx 2023;39:734–42. https://doi.org/10.24245/mim.v39i5.8443.
69. Kulkarni R, Pujari S, Gupta D, Advani S, Soni A, Duberkar D, et al. Rhino-orbito-cerebral mycosis and COVID-19: From bad to worse? Ann Indian Acad Neurol 2022;25. https://doi.org/10.4103/aian.aian_463_21.
70. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: the perfect storm for mucormycosis. J Fungi 2021;7. https://doi.org/10.3390/jof7040298.
71. Das D, Bajaj M, Modaboyina S, Agrawal S. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis in COVID 19 patients: understanding the pathophysiology. Kerala J Ophthalmol 2021;33. https://doi.org/10.4103/kjo.kjo_152_21.
72. Kumar S, Kumar H, Mali M, Meena BL. A study of rhino-orbito-cerebral mucormycosis with COVID-19: a new challenge in North West of Rajasthan. Ann Afr Med 2022;21(4):383-389. https://doi.org/10.4103/aam.aam_129_21.

ANEXO 1

Tabla 1. Resultados de los artículos incluidos en el estudio

Estudio	Título	Año	Objetivo del estudio	Entorno del estudio	Detalles de los participantes	Diseño del estudio	Resultados	Fortalezas y limitaciones	Calificación Escala Newcastle-Ottawa
Aditya Moorthy et al. [48]	COVID-associated rhinocerebral mucormycosis: a retrospective analysis of presentation and outcomes	2023	Analizar la presentación clínica y mortalidad de la mucormicosis asociada a COVID-19 (CAM)	Tres centros terciarios en la India	202 pacientes tratados entre abril y julio de 2021	Análisis retrospectivo observacional	Tasa de mortalidad del 18.31 %; factores predictores negativos: edad avanzada, HbA1c elevado, extensión intraorbitaria	Limitaciones: análisis retrospectivo, datos faltantes en algunos casos. Fortalezas: cohortes grandes y multidisciplinarias	Puntaje total:5/9 puntos (Calidad moderada)
Ameet Dravid et al. [49]	Epidemiology, clinical presentation and management of COVID-19 associated mucormycosis: A single centre experience from Pune, Western India	2022	Evaluar la epidemiología, presentación clínica y manejo de la mucormicosis asociada a COVID-19	Hospital terciario en Pune, India	59 pacientes con CAM diagnosticados entre abril de 2020 y agosto de 2021	Estudio de cohorte retrospectivo	Tasa de mortalidad del 25.4 %; predictores de mortalidad: índice de gravedad pulmonar, ketoacidosis diabética, complicaciones cerebrales	Limitaciones: análisis de un solo centro, datos faltantes. Fortalezas: enfoque multidisciplinario, seguimiento post-tratamiento	Puntaje total:6/9 (Calidad moderada-alta)
Amit Keshri et al. [50]	Is mucormycosis the end? A comprehensive management of orbit in COVID-associated rhino-orbital–cerebral mucormycosis: preserving the salvageable	2023	Diseñar un protocolo quirúrgico mínimamente invasivo para manejar casos de mucormicosis orbitaria asociada a COVID-19	Hospital de referencia en India	184 ojos de 148 pacientes, edad media: 51.7 años, predominio masculino (70 %), todos con antecedentes de infección por COVID-19	Retrospectivo	Mortalidad del 22 %. Indicaciones y protocolos basados en anatomía para procedimientos quirúrgicos como exenteración, TRAMB y desbridamiento endoscópico	Protocolo sistemático; falta de directrices previas claras	Puntaje total:5/9 (Calidad moderada)

(continúa)

Tabla 1. Resultados de los artículos incluidos en el estudio

Anup Singh et al. [38]	Factors affecting clinical outcome in COVID-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis (CAROM) patients—An ambispective, single-arm, observational study	2023	Analizar los factores que afectan la mortalidad en pacientes con CAROM durante el seguimiento intermedio.	Hospital terciario en India	189 pacientes, 93.6 % con diabetes, 45 % mortalidad total, 25 % mortalidad específica por CAROM, edad media 50 años	Ambispectivo, observacional	Mortalidad asociada con edad avanzada, niveles altos de IL-6, bilateralidad; la desbridación quirúrgica redujo la mortalidad	Análisis multivariable sólido; posible sesgo en pacientes perdidos en seguimiento	Puntaje total:7/9 (Calidad alta)
Hamed Fakhima et al. [51]	Features and evaluation of mucormycosis in COVID-19 patients from two referral hospitals in Iran	2024	Evaluar las características clínicas y diversidad de especies en pacientes con mucormicosis asociada a COVID-19	Dos hospitales de referencia en Irán	65 pacientes con COVID-19 y mucormicosis, edad media 51.7 años, 72.3 % hombres. Prevalencia de diabetes (50.8 %), uso de corticosteroides (72.3 %)	Descriptivo, transversal	Mortalidad general del 24.6 %. La mayoría de los casos fueron tratados con terapia antifúngica y cirugía combinada, logrando una supervivencia del 78.7 % en este grupo	Alta especificidad en identificación micológica; falta de aleatorización	Puntaje total:5/9 (Calidad moderada)
Krishna S. Nair et al. [53]	Clinical Profile and Factors Associated with Adverse Outcomes in COVID-19-associated Mucormycosis	2023	Identificar factores asociados con resultados adversos en mucormicosis asociada a COVID-19	Centro único: PSG Institute of Medical Sciences and Research, India	104 pacientes hospitalizados, edad promedio 53.7 años, 88 hombres, 97 con diabetes	Estudio retrospectivo descriptivo con análisis multivariante	Mortalidad del 16.35 %. Factores asociados: niveles altos de HbA1c, CKD, admisión en UCI y evisceración orbitaria	Fortalezas: análisis detallado; Limitaciones: muestra única, ausencia de comparación controlada	Puntaje total:6/9 (buena calidad para estudio observacional)

(continúa)

Tabla 1. Resultados de los artículos incluidos en el estudio

Manjul Muraleedharan et al. [54]	As the virus sowed, the fungus reaped! A comparative analysis of the clinico-epidemiological characteristics of rhino-orbital mucormycosis before and during COVID-19 pandemic	2022	Analizar características epidemiológicas y clínicas de mucormicosis antes y durante la pandemia de COVID-19	PGIMER, Chandigarh, India	477 casos, divididos en tres períodos: pre-pandemia, pandemia pre-epidemia y epidemia	Estudio retrospectivo comparativo	Incremento significativo en casos durante la pandemia, reducción de mortalidad durante la fase epidémica (10 %)	Fortalezas: enfoque comparativo en múltiples períodos; Limitaciones: falta de seguimiento a largo plazo	Puntaje total:7/9 (alta calidad para estudio observacional)
Manouchehr Avatef Fazeli et al. [55]	Increased incidence of rhino-orbital mucormycosis in an educational therapeutic hospital during the COVID-19 pandemic in western Iran	2021	Analizar la frecuencia, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico de mucormicosis asociada a COVID-19	Hospital educativo en Kermanshah, Irán	12 pacientes con COVID-19 y mucormicosis	Estudio observacional retrospectivo	66.7 % de mortalidad; diabetes y uso de corticosteroides como factores de riesgo dominantes	Limitado a un solo centro; pequeño tamaño muestral	Puntaje total: 6/9
Mohammad Taher Rajabi et al. [56]	COVID-19 associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis, risk factors and outcome predictors	2023	Evaluar factores de riesgo, síntomas y desenlaces de mucormicosis asociada a COVID-19 en Irán	7 centros de tercer nivel en Irán	132 pacientes tratados por COVID-19	Estudio retrospectivo multicéntrico	Diabetes en 94.7 %, severidad de COVID-19 y uso excesivo de esteroides asociados a peores desenlaces	Diseño multicéntrico; limitado a datos retrospectivos; variabilidad en prácticas clínicas entre centros	Puntaje total: 8/9

(continúa)

Tabla 1. Resultados de los artículos incluidos en el estudio

Mohammadsmaeil Kordjazi et al. [57]	Manifestations of Mucormycosis and Its Complications in COVID-19 Patients: A Case Series	2022	Analizar síntomas, factores de riesgo y complicaciones de mucormicosis en pacientes con COVID-19	Hospital Loghman Hakim en Teherán, Irán	47 pacientes	Estudio de serie de casos	Diabetes y hiperglucemia incontrolada en todos los casos; mortalidad del 40 %; asociación de ventilación mecánica e infección con mayor severidad y mortalidad	Limitado a un solo centro; tamaño muestral pequeño; evaluación retrospectiva	Puntaje total: 6/9
Nazish Fatima et al. [58]	Rhino-orbito-cerebral mucormycosis during Covid-19 pandemic	2023	Evaluar los factores de riesgo, diagnóstico y resultados de la mucormicosis durante la pandemia de COVID-19	Tercer nivel en el norte de India	51 pacientes con sospecha clínica de mucormicosis; 45 casos probados (edad media: 48.69 años; 26 hombres, 19 mujeres). La mayoría tenía antecedentes de COVID-19 (91 %) y diabetes mellitus (87 %)	Estudio prospectivo observacional	DM, COVID-19 y corticoides son factores de riesgo principales. Mortalidad del 17 %. Diagnóstico temprano y manejo combinado (médico y quirúrgico) mejora supervivencia	Muestra pequeña y localizada; baja tasa de positividad en cultivos (62 %). Sin grupo control para evaluar asociación causal de factores de riesgo	Puntaje total: 6/9 (calidad moderada)
Nitin M. Nagarkar et al. [28]	Mortality and determinants after outbreak of post-COVID-19 mucormycosis	2022	Evaluar tasas de mortalidad y determinantes asociados a mucormicosis post-COVID-19	Centro de referencia en India central	211 pacientes (70 % hombres, edad media 50.7 años); 82 % con diabetes, 74 % habían recibido esteroides. 55 % requerían oxígeno durante COVID-19	Retrospectivo	Mortalidad acumulada: 4.8 % al día 10, 18.4 % al día 60. La extensión al SNC incrementó el riesgo de muerte (HR: 6.71). La cirugía y anfotericina B reducen mortalidad	Análisis detallado de factores de riesgo, pero dependiente de registros retrospectivos. No se evaluó en pacientes sin manejo estándar	Puntaje total: 7/9 (calidad moderada-alta)

(continúa)

Tabla 1. Resultados de los artículos incluidos en el estudio

Shivaprakash M. Rudramurthy et al. [60]	Clinical and Mycologic Characteristics of Emerging Mucormycosis Agent	2023	Caracterizar infecciones por Rhizopus homothallicus comparado con R. arrhizus	Centro terciario en Chandigarh, India	631 casos analizados retrospectivamente; 43 atribuibles a R. homothallicus. La mayoría de los pacientes con diabetes y mucormicosis post-COVID-19	Retrospectivo	R. homothallicus asociado a menor mortalidad (9.8 %) en comparación con R. arrhizus (39.1 %). Identificación molecular mostró diferencias significativas en las características micológicas	Limitado al análisis retrospectivo y a un solo centro. Evaluación extensiva de resistencia antifúngica y características moleculares	Puntaje total: 7/9 (calidad moderada-alta)
Surendra Kumar et al. [72]	A study of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis with COVID-19: A New Challenge in North West of Rajasthan	2022	Crear conciencia sobre la detección temprana y tratamiento de mucormicosis asociada a COVID-19	S.P. Medical College, Rajasthan, India	34 pacientes con mucormicosis invasiva aguda; media de edad: 50.92 años; predominio masculino (70.5 %); mayoría con diabetes mellitus (67.64 %)	Estudio longitudinal prospectivo	Mortalidad total del 20.58 %. Se destaca la importancia del diagnóstico temprano para mejores resultados	Fortalezas: Datos detallados sobre comorbilidades y factores de riesgo. Limitaciones: Tamaño de muestra pequeño y diseño limitado a un único hospital	Puntaje total: 6/9 (calidad moderada)
Vishav Yadav et al. [62]	Outcomes of COVID-19-associated mucormycosis epidemic in India: A prospective 2-year follow-up study	2023	Evaluar la morbilidad y mortalidad asociadas a la mucormicosis por COVID-19 a lo largo de 2 años de seguimiento	Government Medical College, Patiala, India	107 pacientes; media de edad: 50.56 años; proporción hombres/mujeres: 60/47; 95.33 % con diabetes mellitus y 34.58 % con hipertensión	Estudio prospectivo	Mortalidad global del 47.66 % en 2 años. Morbilidad incluye pérdida de ojo (15.89 %), oftalmoplejía residual (11.21 %) y depresión (52.34 %)	Fortalezas: Seguimiento de 2 años. Limitaciones: Solo en un hospital, sesgo de selección, falta de control adecuado para comorbilidades adicionales	Puntaje total: 7/9 (calidad moderada-alta)
Zaid Shaikh et al. [63]	To evaluate the efficacy of topical anti-fungal therapy in postoperative cases of COVID Associated Mucormycosis	2023	Comparar la eficacia de tres tratamientos tópicos en la prevención de cirugía de revisión en casos postoperatorios de mucormicosis	AIIMS Bhubaneswar, India	45 pacientes; media de edad: 48.7 años; todos con diabetes mellitus; distribuidos equitativamente entre tres grupos de tratamiento	Ensayo controlado aleatorizado, ciego único	El gel de anfotericina B redujo significativamente la necesidad de cirugía de revisión en comparación con los otros tratamientos	Fortalezas: Ensayo controlado. Limitaciones: Tamaño de muestra pequeño, duración limitada del estudio, enfoque en una sola institución	Puntaje total: 8/9

eISSN 2444-7986
DOI: https://doi.org/10.14201/orl.33246

REVIEW ARTICLE

COCHLEAR IMPLANTATION IN PATIENTS WITH INTERNAL AUDITORY CANAL DUPLICATION: A LITERATURE REVIEW

Implante coclear en pacientes con duplicación del CAI: Revisión de la literatura

María SAN MILLÁN-GONZÁLEZ; Paula PECIÑA-MELGOSA; Victoria DUQUE-HOLGUERA; Jaime SANTOS-PÉREZ

Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Department, Clinic University Hospital, Valladolid, Spain

Correspondence: msanmillang@saludcastillayleon.es

Reception date: May 7, 2025
Date of Acceptance: July 8, 2025
Publication date: July 22, 2025
Date of publication of the issue: September 30, 2025

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest
Images: The authors declare that the images have been obtained with the permission of the patients
Rights policy and self-archive: the self-archive of the post-print version (SHERPA / RoMEO) is allowed
License CC BY-NC-ND. Creative Commons Attribution-Noncommercial-NoDerivate Works 4.0 International
University of Salamanca. Its commercialization is subject to the permission of the publisher

SUMMARY: Introduction and Objectives: Duplication of the internal auditory canal (IAC) is a rare congenital anomaly associated with profound sensorineural hearing loss. Once considered a relative contraindication to cochlear implantation (CI), modern diagnostic tools have expanded therapeutic options. This review examines current evidence on CI in patients with IAC duplication. Methods: A narrative review of four clinical studies published within the last 10 years, in order to ensure the inclusion of up-to-date diagnostic and surgical practices. Anatomical features, functional findings, and postoperative outcomes were analyzed. Risk of bias was assessed using the ROBINS-I tool. Results: Four pediatric patients with IAC duplication and confirmed cochlear nerve presence were identified. All underwent CI (unilateral or bilateral) with favorable hearing outcomes, language development, and CAP scores ranging from 5 to 6. No major complications were reported. Discussion: IAC duplication does not preclude CI if cochlear nerve function is verified by imaging and electrophysiology. Early intervention and structured rehabilitation appear beneficial. Conclusions: CI is a viable option in selected cases of IAC duplication. Surgical indication should prioritize functional over purely anatomical criteria.

KEYWORDS: internal auditory canal duplication; cochlear implantation; sensorineural hearing loss; internal auditory canal malformations

RESUMEN: Introducción y objetivo: La duplicación del conducto auditivo interno (CAI) es una malformación congénita rara asociada a hipoacusia neurosensorial profunda. Tradicionalmente considerada una contraindicación relativa para el implante coclear (IC), nuevos enfoques diagnósticos han ampliado sus posibilidades terapéuticas. Esta revisión analiza la evidencia disponible sobre IC en pacientes con duplicación del CAI. Métodos: Revisión narrativa de cuatro estudios clínicos, la búsqueda se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años, con el objetivo de incluir prácticas diagnósticas y quirúrgicas actualizadas. El riesgo de sesgo fue valorado mediante ROBINS-I. Resultados: Se incluyeron cuatro pacientes pediátricos con duplicación del CAI y nervio coclear presente en al menos un canal. Todos recibieron IC (unilateral o bilateral) con resultados auditivos positivos, desarrollo del lenguaje y puntuaciones CAP entre 5 y 6. No hubo complicaciones relevantes. Discusión: La duplicación del CAI no excluye el IC si se confirma la presencia funcional del nervio coclear mediante imagen y pruebas electrofisiológicas. La intervención temprana mejora el pronóstico. Conclusiones: El IC es una opción válida en casos seleccionados de duplicación del CAI. La indicación debe basarse en criterios funcionales más que anatómicos.

PALABRAS CLAVE: duplicación del conducto auditivo interno; implante coclear; hipoacusia neurosensorial; malformaciones del conducto auditivo interno

INTRODUCTION

Duplication of the internal auditory canal (IAC) is a rare congenital anomaly often associated with cochlear nerve dysplasia and profound sensorineural hearing loss [1, 2]. This anomaly is frequently associated with cochlear nerve aplasia or hypoplasia, and with other inner ear abnormalities such as cochlear hypoplasia and vestibular dysplasia [1–3]. Traditionally considered a relative contraindication for cochlear implantation (CI), recent advances in imaging and intraoperative testing have enabled more accurate identification of cochlear nerve presence, expanding CI candidacy [2, 3]. Although few cases have been reported, several demonstrate favorable auditory outcomes following implantation [1, 3]. This review summarizes current evidence on CI in patients with IAC duplication, highlighting diagnostic challenges and postoperative results to guide clinical decision-making. Understanding the functional prognosis of CI in patients with this anomaly is essential for refining selection criteria and counseling families [1–3].

MATERIAL AND METHODS

A systematic review of the literature using a narrative synthesis approach with PubMed, Embase, and Scopus databases. The search strategy included the following terms: ("internal auditory canal duplication" OR "internal auditory meatus duplication" OR "duplicated internal auditory canal" OR "IAC duplication" OR "duplicated IAC") AND ("cochlear implantation" OR "cochlear implant" OR "cochlear implant outcomes" OR "cochlear nerve" OR "sensorineural hearing loss").

The inclusion criteria comprised articles reporting cases in which cochlear implantation was performed in patients with duplicated internal auditory canal (IAC). The search was limited to studies published within the last 10 years, in order to ensure the inclusion of up-to-date diagnostic and surgical practices. Studies were excluded if they did not involve IAC duplication, or if, despite the presence of IAC duplication, cochlear implantation was not undertaken. Data were extracted on patient demographics, defect characteristics, surgical technique, postoperative outcomes, and complications.

Two independent reviewers screened the articles, and discrepancies were resolved by consensus. A PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020 flow diagram detailing the study selection process is provided [4]. Figure 1. The methodological quality of the included non-randomized studies was assessed using the ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions) tool. Each study was evaluated across seven domains. Overall risk of bias was classified as low, moderate, or serious, based on the cumulative assessment.

RESULTS

As shown in the PRISMA flow diagram, the described methodology resulted in 14 articles (see Figure 1) [4]. Following the detailed screening process, four studies were selected: three case reports and a case series of two patients. We created a table specifying the authors, country, year of publication, study type, and the main results analyzed. Table 1. While there are a few articles addressing duplicated internal auditory canal, we have chosen to focus exclusively on those in

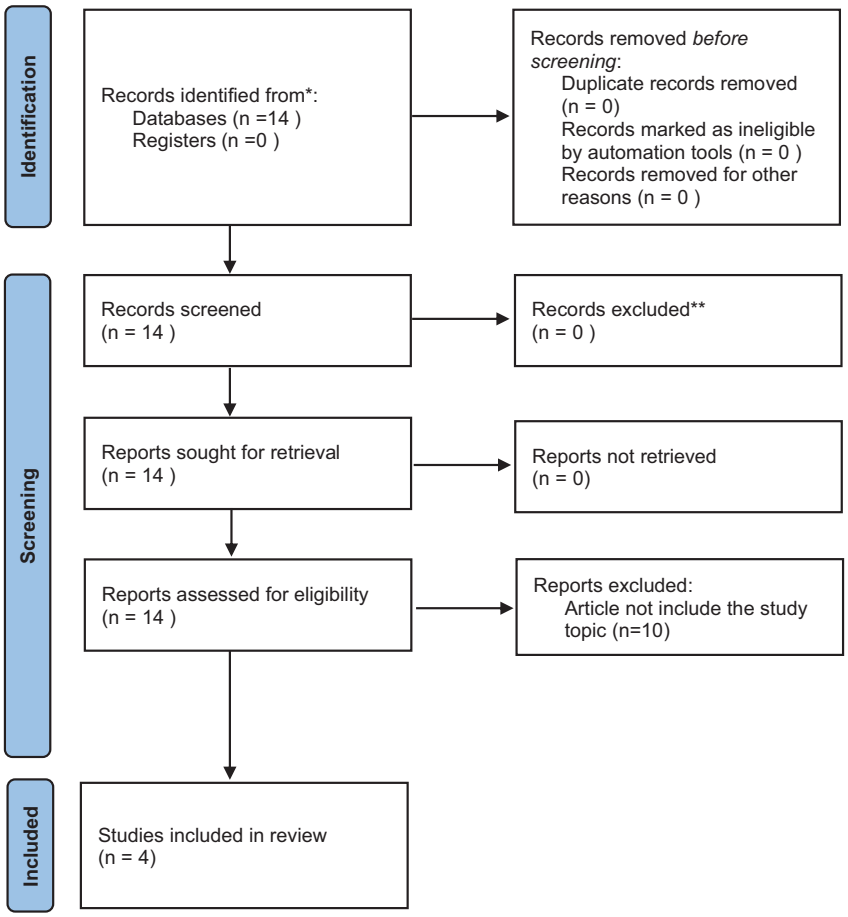

Figure 1. PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

Table 1. Table of results in order of appearance in the article

Study	Year and country	Study type	Patients	Age range	Gender	Diagnosis	Treatment	CAP score	Complications	Postoperative management	Follow-up	ROBINS-I Risk of Bias
Kishimoto I. et al. [1]	2015, Japan	Case report	1	11 months	Female	Bilateral duplicated IAC	Right Cochlear Implantation	Not reported	CSF gusher	Rehabilitation program	5 months	Serious
Binnetoğlu A. et al. [2]	2016, Turkey	Case report	1	13 months	Female	Bilateral duplicated IAC	Right Cochlear Implantation	Not reported	Not reported	Follow-up evaluations	2 years	Serious
Thompson MR et al. [3]	2019, Australia	Case series	2	6 and 13 months	Male and female	Bilateral duplicated IAC	Bilateral Cochlear Implantation (simultaneous)	5 and 6	Not reported	Long-term speech therapy	2 and 3 years	Moderate
Manchanda et al. [4]	2019, India	Case report	1	6 years	Male	Bilateral complete IAC duplication with cochlear nerve hypoplasia (L) and aplasia (R)	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Serious

which cochlear implantation was performed, which explains the limited number of articles selected. Eleven articles were excluded because they addressed internal auditory canal malformations without performing cochlear implantation, or because the presence of IAC duplication was not confirmed. All included studies presented either moderate or serious risk of bias, mostly due to confounding and selection bias as assessed by the ROBINS-I tool. In all four studies, selection bias was rated as moderate because participants were not randomly selected, but rather identified retrospectively based on the availability of complete imaging and surgical outcome data. This could overestimate the benefit of cochlear implantation by including only patients with favorable anatomical or functional criteria. Similarly, confounding was a concern in all cases due to the lack of control for variables such as age at implantation, rehabilitation intensity, and coexisting inner ear anomalies. These limitations should be considered when interpreting the results. Table 2.

Table 2. Risk of bias was assessed according to the ROBINS-I (Risk of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions) tool

Study	Confounding	Selection of participants	Classification of interventions	Deviations from intended interventions	Missing data	Measurement of outcomes	Selection of reported result	Overall Risk
Kishimoto I. et al. [1]	Serious	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Serious
Binnetoğlu A. et al. [2]	Serious	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Serious
Thompson MR et al. [3]	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate	Moderate
Manchanda et al. [4]	Serious	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Serious

DISCUSSION

Overview and Pathophysiological Background

Duplication of the internal auditory canal (IAC) is an exceptionally rare congenital anomaly, identified in a small number of reported cases worldwide [1–4]. This malformation, characterized by the presence of two bony canals within the petrous portion of the temporal bone, is frequently associated with cochlear nerve aplasia or hypoplasia and profound sensorineural hearing loss (SNHL) [1, 2, 4]. Historically, such anatomical abnormalities were considered a poor prognostic factor for cochlear implantation (CI), based on the assumption that the absence of a functional cochlear nerve would render the implant ineffective [2–4].

Diagnostic Strategies and Anatomical Evaluation

High-resolution imaging plays a central role in the diagnosis and management of duplicated IAC. Computed tomography (CT) enables identification of the bony canal duplication, while magnetic resonance imaging (MRI)—particularly parasagittal T2-weighted sequences—is essential for assessing the presence and morphology of the cochlear nerve. In the case described by Kishimoto et al. [1], bilateral cochlear nerves were clearly visualized in the anterior duplicated canals, providing the rationale for proceeding with implantation. Similarly, Binnetoglu et al. [2] reported a hypoplastic nerve on the right and absence on the left, highlighting the need for side-specific planning. Thompson and Birman's

report [3] employed a comprehensive diagnostic protocol, including MRI, auditory brainstem response (ABR), electrocochleography (ECochG), and trans-tympanic electrically evoked ABR, which enabled robust confirmation of neural viability prior to bilateral implantation. Manchanda et al. [4] also emphasized the value of correlating HRCT and 3D MRI sequences to differentiate between hypoplasia and aplasia of the cochlear nerve, which was decisive in selecting the side for implantation.

Surgical and Functional Outcomes

Despite anatomical concerns, outcomes following CI in patients with duplicated IAC can be favorable when cochlear nerve fibers are present. Kishimoto et al. [1] reported hearing thresholds of 40–45 dB five months after implantation, indicating effective auditory stimulation. Binnetoglu et al. [2] described slower yet meaningful progress in a child implanted on the side with a hypoplastic cochlear nerve. Notably, Thompson and Birman's report [3] demonstrated that bilateral implantation was not only feasible but also associated with progressive speech development, with CAP scores reaching 5 and 6 over two to three years of follow-up. Importantly, both children in their case series underwent simultaneous bilateral cochlear implantation during a single surgical procedure, which may have contributed to the favorable auditory and language outcomes observed. This approach supports the hypothesis that early, bilateral auditory stimulation during critical periods of neuroplasticity enhances rehabilitation potential. Manchanda et al. [4] reported a successful cochlear implantation in a six-year-old patient with bilateral complete duplication of the IAC and hypoplastic cochlear nerve on the implanted side, reinforcing the idea that hypoplasia does not exclude favorable outcomes when a residual functional nerve is present.

Electrophysiological Testing and Intraoperative Considerations

Functional testing is critical in both preoperative and intraoperative decision-making. Intraoperative neural response telemetry and electrically evoked ABR, as used by Kishimoto et al. [1] and Thompson and Birman's report [3], provide real-time confirmation of auditory pathway responsiveness. Binnetoglu et al. [2] further emphasized the importance of promontory stimulation testing, especially in anatomically ambiguous cases. These techniques help identify candidates with residual cochlear nerve function who may benefit from CI, even when imaging is inconclusive. Nevertheless, anatomical variations may complicate surgery, as illustrated in the Japanese case, where a bifurcated facial nerve and cerebrospinal fluid (CSF) gusher were encountered [1], and in Thompson and Birman's report [3], where postoperative facial nerve stimulation necessitated device reprogramming. Manchanda et al. [4] also highlighted the role of MRI in pre-surgical mapping to avoid complications in cases with associated malformations such as lateral semicircular canal aplasia or optic nerve abnormalities. Similar intraoperative confirmation strategies have been proposed in other series involving IAC stenosis or hypoplasia, suggesting broader applicability in congenital inner ear malformations.

Prognostic Factors and Clinical Implications

These cases collectively challenge the traditional exclusion of patients with duplicated IAC from CI candidacy. The presence of a hypoplastic nerve, previously considered a negative prognostic indicator, may still support auditory stimulation and language development if addressed through a multidisciplinary strategy and early intervention [2–4]. Furthermore, bilateral implantation—especially when performed simultaneously, as in Thompson and Birman's report [3]—appears to be both safe and potentially advantageous for enhancing binaural input and optimizing central auditory development.

Limitations in the Evidence

Despite encouraging findings, the current literature is limited by methodological constraints.

All four studies are observational in nature, with small sample sizes, no control groups, and moderate to serious risk of bias according to the ROBINS-I assessment. Bias due to confounding, selective reporting, and lack of blinding is inherent in retrospective case reports and small case series. Moreover, outcome measures vary considerably, ranging from ABR thresholds to CAP scores and subjective speech assessments, complicating cross-study comparisons [1–4]. Given the small number of available studies, the use of the ROBINS-I tool should be interpreted with caution. Although it allows for structured assessment, its applicability is limited in contexts where case reports and small series predominate and outcome data are heterogeneously reported.

CONCLUSIONS

The clinical scenarios described in this review illustrate the need for renewed flexibility in the selection criteria for cochlear implantation in patients with rare inner ear malformations. Duplication of the internal auditory canal, once regarded as a definitive contraindication, has demonstrated variable yet promising outcomes when supported by appropriate diagnostic pathways and early intervention. Rather than adhering to rigid anatomical norms, future efforts should prioritize functional viability and patient-specific potential for auditory rehabilitation. Advancing the evidence base will require standardized reporting of outcomes, inclusion of long-term follow-up data, and international cooperation to build a robust foundation for clinical decision-making in these exceptional cases.

REFERENCES

1. Kishimoto I, Moroto S, Fujiwara K, Harada H, Kikuchi M, Suehiro A, Shinohara S, Naito Y. Bilateral duplication of the internal auditory canal: a case with successful cochlear implantation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Sep; 79(9):1595-8. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26209350. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.07.004
2. Binnetoğlu A, Bağlam T, Sarı M, Gündoğdu Y, Batman Ç. A Challenge for Cochlear Implantation: Duplicated Internal Auditory Canal. J Int Adv Otol. 2016 Aug; 12(2):199-201. PMID: 27716607. https://doi.org/10.5152/iao.2016.1440
3. Thompson MR, Birman CS. Bilateral duplication of the internal auditory canals and bilateral cochlear implant outcomes and review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019 Apr; 119:41-46. Epub 2019 Jan 12. PMID: 30665175. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.01.015
4. Manchanda S, Bhalla AS, Kumar R, Kairo AK. Duplication Anomalies of the Internal Auditory Canal: Varied Spectrum. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 Sep; 71(3):294 298. Epub 2017 Feb 2. PMID: 31559193; PMCID: PMC6737140. https://doi.org/10.1007/s12070-017-1087-4
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021; 372:n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

eISSN 2444-7986
DOI: https://doi.org/10.14201/orl.33021

ARTÍCULO DE REVISIÓN

SANIDAD PENITENCIARIA, TRASTORNOS DEL SUEÑO Y AGRESIVIDAD. PIAS: PROGRAMA DE PREVENCIÓN E INTERVENCIÓN EN ALTERACIONES DEL SUEÑO

Prison health, sleep disorders, and aggressivity. PIAS: Program for Prevention and Intervention in Sleep Disorders

Alda CARDESÍN-REVILLA[1,2]; Mariana CAMPOS-MOTAMAYOR[1]; Miguel CABALLERO-BORREGO[3,4,5]

[1] *Hospital Parc Taulí de Sabadell. Unidad de Rinología y Sueño. Servicio de Otorrinolaringología. Sabadell. España*
[2] *Universidad Internacional de La Rioja. Grado de Criminología. Facultad de Derecho. La Rioja. España*
[3] *Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Barcelona. España*
[4] *Hospital Clinic de Barcelona. Servicio de Otorrinolaringologia. Barcelona. España*
[5] *Institut d'Investigacions Biomèdiques Agusti Pi Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España*

Correspondencia: mcaba@clinic.cat

Fecha de recepción: 21 de marzo de 2025
Fecha de aceptación: 22 de julio de 2025
Fecha de publicación: 24 de julio de 2025
Fecha de publicación del fascículo: 30 de septiembre de 2025

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses
Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)
Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional
Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción: Los trastornos del sueño en la población penitenciaria están estrechamente relacionados con un aumento en la agresividad, la impulsividad y la dificultad para regular las emociones. Nuestro trabajo tiene el objetivo de exponer la relación entre trastornos del sueño con la agresividad y las alteraciones emocionales en el ambiente penitenciario; y recomendar un plan de actuación. Método: Desarrollo de un Programa de Prevención e Intervención en Alteraciones del Sueño (PIAS), una estrategia integral cuyo objetivo es mejorar la calidad del descanso de los internos, disminuir la conflictividad en los centros penitenciarios y favorecer su rehabilitación. El PIAS se desarrolla en cuatro fases clave: 1) Evaluación diagnóstica; 2) Intervención ambiental; 3) Tratamiento personalizado (combinando herramientas como la higiene del sueño, la terapia cognitivo-conductual, la CPAP o la adecuación del entorno penitenciario);

y 4) Seguimiento clínico. Resultados esperados: Mejorar los protocolos penitenciarios en España para mejorar el bienestar de la población reclusa y disminuir los episodios de violencia. Discusión. A pesar de la evidencia científica que demuestra que el sueño es fundamental para la regulación emocional y la conducta, impactando significativamente en la población penitenciaria, el sistema penitenciario español no cuenta con programas específicos para identificar y tratar estas alteraciones del sueño. Estudios previos en otros países han demostrado que las intervenciones para mejorar el sueño en la población penitenciaria pueden reducir la agresividad y mejorar la convivencia, por lo que resalta la importancia de instaurar estos protocolos. Conclusión: Implementar un programa estructurado para detectar y tratar trastornos del sueño en prisiones puede mejorar la convivencia y la rehabilitación de los internos.

PALABRAS CLAVE: sueño; prevención; reclusos; agresividad; prisión; protocolo

SUMMARY: Introduction: Sleep disorders in the prison population are closely linked to increased aggression, impulsivity, and difficulties in emotional regulation. The aim of our manuscript is to highlight the relationship between sleep disorders and aggression and emotional disturbances in the prison environment; and to recommend a plan of action. Method: Development a Prevention and Intervention Program for Sleep Disorders (PIAS), a comprehensive strategy aimed at improving inmates' sleep quality, reducing conflict within correctional facilities, and promoting rehabilitation. PIAS is structured into four key phases: 1) Diagnostic evaluation; 2) Environmental intervention; 3) Personalized treatment (integrating tools such as sleep hygiene, cognitive-behavioral therapy, CPAP, and adjustments to the prison environment); 4) and Clinical follow-up. Expected results: To improve prison protocols in Spain to improve the well-being of the prison population and reduce episodes of violence. Discussion: Despite the scientific evidence that sleep is fundamental for emotional regulation and behavior, with a significant impact on the prison population, the Spanish prison system does not have specific programs to identify and treat these sleep disturbances. Previous studies in other countries have shown that interventions to improve sleep in the prison population can reduce aggression and improve coexistence, highlighting the importance of establishing these protocols. Conclusion: Implementing a structured program to detect and treat sleep disorders in prisons can improve the coexistence and rehabilitation of inmates.

KEYWORDS: sleep; prevention; prisoners; aggression; jails; protocol

INTRODUCCIÓN

El sueño es un proceso biológico esencial para el bienestar físico y mental. Las alteraciones del sueño afectan la calidad y cantidad del descanso, impactando el rendimiento diurno y el bienestar físico y emocional. En España, el 30 % de la población española sufre algún tipo de trastorno del sueño, aunque solo el 5-9 % de los casos están diagnosticados y tratados lo que tiene un impacto significativo en la calidad de vida [1]. Los más frecuentes se encuentra la apnea obstructiva del sueño (AOS), el insomnio crónico, los trastornos del ritmo circadiano y el síndrome de fase retrasada del sueño. El insomnio crónico, definido por dificultades para conciliar o mantener el sueño, afecta al 6-15 % de los adultos en los países desarrollados, y provoca trastornos emocionales y problemas en las relaciones sociales y laborales [2]. Tanto los trastornos del ritmo circadiano como el síndrome de fase retrasada del sueño son comunes entre poblaciones con horarios desestructurados, como son los internos de centros penitenciarios.

Los problemas del sueño en la población penitenciaria afectan negativamente el bienestar de los reclusos y la convivencia en los centros [3]. Dormir mal afecta la salud mental y física, aumenta la conflictividad y dificulta la reinserción social [4].

Los internos con alteraciones del sueño tienden a presentar más agresividad, menor control de impulsos y mayor prevalencia de ansiedad y depresión [4]. El sueño es clave para la regulación emocional y la consolidación de la memoria [5], por lo que su alteración puede comprometer la capacidad de los reclusos para gestionar sus emociones y adaptarse al entorno de alta tensión [6], además de favorecer la aparición de síntomas psiquiátricos y el aumento del consumo de drogas [7, 8].

El ambiente penitenciario incluye factores que afectan la calidad del descanso [7, 9] de los internos como son el ruido constante, la iluminación artificial nocturna, el estrés diario y la falta de privacidad [10, 11]. La exposición prolongada a estas condiciones altera la arquitectura del sueño y reduce su eficiencia, generando fatiga diurna y deterioro general. El acceso limitado a evaluaciones médicas especializadas dentro del sistema penitenciario retrasa el diagnóstico de los trastornos del sueño, que a menudo pasan desapercibidas o son tratados erróneamente con medicación sedante, sin abordar la causa subyacente [12].

En España, el sistema sanitario penitenciario sigue un modelo de atención primaria en los centros, con acceso a consultas médicas generales y algunas especialidades como pediatría, ginecología, odontología y psiquiatría. Sin embargo, el acceso a otras especialidades requiere derivaciones a hospitales externos, lo que genera retrasos en diagnósticos y tratamientos, afectando negativamente la salud mental y el comportamiento de los internos [13–16].

El sistema penitenciario español carece de programas específicos para detectar, prevenir y tratar los trastornos del sueño, a pesar de la creciente evidencia sobre su impacto en la conducta penitenciaria. Las estrategias actuales se enfocan en la salud mental de manera general, sin considerar el sueño como un factor crítico para la estabilidad emocional y el comportamiento de los reclusos [7, 17]. En contraste, países como Estados Unidos y Canadá han implementado programas experimentales efectivos de higiene del sueño y adecuaciones en el entorno carcelario, logrando reducir la violencia institucional y mejorar el cumplimiento de las normas [18]. La ausencia de iniciativas similares en España representa un vacío en las políticas penitenciarias respecto a la salud del sueño y su impacto en la conducta de los internos.

El Programa de Prevención e Intervención en Alteraciones del Sueño (PIAS) es una estrategia multidisciplinar basada en evidencia para concienciar y abordar los problemas del sueño en la población penitenciaria. Integra herramientas de evaluación clínica, optimización del entorno, terapias personalizadas y seguimiento sistemático Busca evaluar y tratar sistemáticamente estas alteraciones para mejorar la convivencia, reducir la conflictividad y facilitar la rehabilitación y reinserción social de los internos. En el modelo actual de atención sanitaria en prisión, el PIAS se presenta como una herramienta clave innovadora para detectar y derivar oportunamente a internos con trastornos del sueño, evitando retrasos en diagnósticos e implementando intervenciones eficaces antes de que afecten gravemente su bienestar mental y emocional.

Objetivos del programa PIAS

El PIAS tiene como objetivo principal establecer un sistema estructurado para identificar y tratar los trastornos del sueño en la población penitenciaria, con el fin de mejorar su calidad de vida, reducir la agresividad y mejorar la convivencia dentro de los centros de reclusión.

Para alcanzar este propósito, el programa plantea los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar de manera sistemática la calidad del sueño de los internos desde su ingreso en prisión, aplicando herramientas validadas.
- Mejorar las condiciones del entorno penitenciario mediante ajustes en factores como el ruido, la iluminación y la privacidad de

las celdas, para favorecer un descanso más reparador.

- Implementar intervenciones personalizadas que combinen estrategias basadas en la terapia cognitivo-conductual con tratamiento médico cuando sea necesario, garantizando un enfoque adaptado a las necesidades individuales.
- Realizar un seguimiento continuo de la efectividad del programa para evaluar su impacto en la reducción de la agresividad y en el bienestar general de los reclusos.

En conjunto, estos objetivos no solo buscan tratar las alteraciones del sueño de los internos, sino también transformar el ambiente penitenciario en un espacio más estable y propicio para la rehabilitación.

MATERIAL Y MÉTODO

El PIAS es un programa diseñado para centros penitenciarios que busca identificar, prevenir y tratar las alteraciones del sueño en la población reclusa. Se estructura en cuatro fases progresivas como se muestra en la Figura 1. Cada una de estas fases tiene un objetivo, unas intervenciones clave y un ámbito de aplicación, como se observa en la Tabla 1, asegurando una intervención integral basada en evidencia científica.

1. Población diana

El programa se dirige a internos adultos en centros penitenciarios, especialmente aquellos con historial de conducta agresiva, trastornos del sueño, insomnio, AOS o alteraciones del ritmo circadiano. También se incluyen internos con

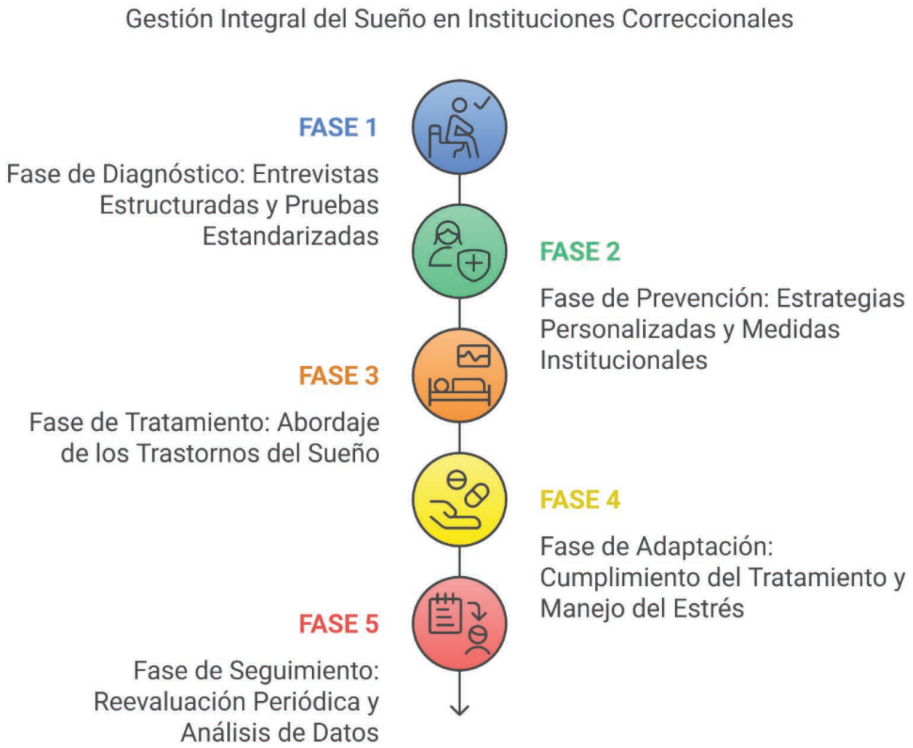

Figura 1. Fases del programa de Prevención e Intervención en Alteraciones del Sueño (PIAS)

Tabla 1. Fases del Programa PIAS

Fase	Objetivo	Intervenciones clave	Ámbito de aplicación
Diagnóstico	Identificar alteraciones del sueño en internos y evaluar su impacto	Aplicación de escalas PSQI y Epworth, entrevista clínica, derivación a estudios de polisomnografía si es necesario	Centro penitenciario y unidades de referencia en hospitales
Prevención	Minimizar la aparición de trastornos del sueño mediante estrategias individuales y modificaciones en el entorno penitenciario	Educación en higiene del sueño, regulación del ruido e iluminación, actividad física programada	Centro penitenciario
Tratamiento	Aplicar intervenciones individualizadas según la gravedad del trastorno	Higiene del sueño, terapia cognitivo-conductual, uso de CPAP, tratamientos farmacológicos individualizados	Centro penitenciario y unidades de referencia en hospitales
Adaptación	Garantizar la integración de las estrategias de tratamiento en la rutina penitenciaria	Seguimiento del cumplimiento del tratamiento, técnicas de afrontamiento del estrés, ajuste de horarios	Centro penitenciario
Seguimiento	Monitorear la evolución del tratamiento y su impacto en la conducta penitenciaria	Reevaluación periódica, análisis de incidentes violentos, encuestas de satisfacción, registro de datos	Centro penitenciario y unidades de referencia en hospitales

problemas de salud mental debido a la alta prevalencia de alteraciones del sueño en esta población.

La selección de participantes implica un cribado inicial a los recién ingresados y a quienes muestren signos de privación del sueño o alteraciones conductuales. Se excluirán los internos con enfermedades neurológicas graves no relacionadas con trastornos del sueño o con limitaciones para participar en el seguimiento del programa. La derivación a especialistas se realiza bajo criterios clínicos estandarizados. Se priorizan casos con riesgo de AOS, insomnio resistente o comorbilidad psiquiátrica severa.

2. Fases del programa

Fase 1: Diagnóstico

El primer paso del PIAS es identificar tempranamente a los internos con alteraciones del sueño. Al ingreso el médico del centro penitenciario realizará una entrevista clínica estructurada evaluando:

1. Antecedentes médicos y psiquiátricos relacionados con trastornos del sueño.
2. Signos generales:
   - Dificultad para conciliar el sueño (insomnio de conciliación).
   - Despertares frecuentes o dificultad para volver a dormir (insomnio de mantenimiento).
   - Despertarse demasiado temprano por la mañana.
   - Sensación de sueño no reparador, incluso después de dormir.
   - Somnolencia excesiva durante el día o quedarse dormido en momentos inapropiados.
   - Fatiga o agotamiento físico durante el día.
   - Problemas de atención, concentración y razonamiento.
   - Irritabilidad y cambios en el estado de ánimo.
3. Síntomas específicos según el tipo de trastorno:
   1. Insomnio:
      - Ansiedad y preocupación por dormir bien.
      - Sueño irregular o inquieto.
   2. Apnea del sueño:
      - Ronquidos fuertes, jadeos o pausas en la respiración durante el sueño.
      - Sensación de asfixia al despertar.
   3. Narcolepsia:
      - Episodios repentinos de sueño durante la vigilia.
      - Parálisis del sueño al despertar.

4. Síndrome de piernas inquietas:
   - Hormigueo o necesidad incontrolable de mover las piernas, especialmente por la noche.
5. Parasomnias:
   - Movimientos anormales como sonambulismo, hablar dormido o rechinar los dientes.
   - Terrores nocturnos y pesadillas recurrentes.

El estudio se completará mediante la aplicación de los siguientes pruebas y cuestionarios:

- Exploración física en la que se describirán alteraciones que puedan dificultar la respiración nocturna como desviación septal, retrognatia o hipertrofia amigdalar.
- Índice de Calidad del del Sueño de Pittsburgh (PSQI). Es un cuestionario autoadministrado que evalúa la calidad del sueño durante el último mes. En la Tabla 2 se pueden observar las 19 cuestiones, agrupadas en 10 preguntas, que contiene este cuestionario. Las 19 cuestiones se combinan para formar siete áreas con su puntuación correspondiente, cada una de las cuales muestra un rango comprendido entre 0 y 3 puntos. En todos los casos una puntuación de «0» indica facilidad, mientras que una de 3 indica dificultad severa, dentro de su respectiva área. La puntuación de las siete áreas se suma para dar una puntuación global, que oscila entre 0 y 21 puntos. «0» indica facilidad para dormir y «21» dificultad severa en todas las áreas [19].
- Escala de Somnolencia de Epworth. Es un cuestionario breve diseñado para evaluar la somnolencia diurna excesiva. El cuestionario, que puede observarse en la Tabla 3, consta de ocho situaciones

Tabla 2. Cuestionario de Calidad de Sueño de Pittsburgh

Pregunta	Opciones de respuesta
1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?	
2. ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes?	Menos de 15 min. Entre 16-30 min. Entre 31-60 min. Más de 60 min.
3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?	
4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes?	
5. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:	
a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana
b) Despertarse durante la noche o de madrugada	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana
c) Tener que levantarse para ir al servicio	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana
d) No poder respirar bien	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana
e) Toser o roncar ruidosamente	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana
f) Sentir frío	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana
g) Sentir demasiado calor	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana
h) Tener pesadillas o malos sueños	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana

(continúa)

Tabla 2. Cuestionario de Calidad de Sueño de Pittsburgh *(continuación)*

i) Sufrir dolores	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana
j) Otras razones. Por favor descríbalas:	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana
6. Durante el último mes, ¿cómo valoraría en conjunto la calidad de su sueño?	Muy buena Bastante buena Bastante mala Muy mala
7. Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas para dormir?	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana
8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?	Ninguna vez Menos de 1 vez a la semana 1-2 veces a la semana 3+ veces a la semana
9. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el tener ánimos para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?	Ningún problema Sólo un leve problema Un problema Un grave problema
10. ¿Duerme usted solo o acompañado?	Solo Con alguien en otra habitación En la misma habitación, pero en otra cama En la misma cama

Tabla 3. Escala de Somnolencia de Epworth

Escala de somnolencia de EPWORTH	Puntuación
1. Sentado y leyendo	
- Sin posibilidad de adormecerse	0 puntos
- Ligera posibilidad de adormecerse	1 punto
- Posibilidad moderada de adormecerse	2 puntos
- Posibilidad alta de adormecerse	3 puntos
2. Viendo la televisión	
- Sin posibilidad de adormecerse	0 puntos
- Ligera posibilidad de adormecerse	1 punto
- Posibilidad moderada de adormecerse	2 puntos
- Posibilidad alta de adormecerse	3 puntos

(continúa)

Tabla 3. Escala de Somnolencia de Epworth *(continuación)*

3. Sentado inactivo en un lugar público	
- Sin posibilidad de adormecerse	0 puntos
- Ligera posibilidad de adormecerse	1 punto
- Posibilidad moderada de adormecerse	2 puntos
- Posibilidad alta de adormecerse	3 puntos
4. Sentado durante una hora como pasajero en un coche	
- Sin posibilidad de adormecerse	0 puntos
- Ligera posibilidad de adormecerse	1 punto
- Posibilidad moderada de adormecerse	2 puntos
- Posibilidad alta de adormecerse	3 puntos
5. Tumbado por la tarde para descansar	
- Sin posibilidad de adormecerse	0 puntos
- Ligera posibilidad de adormecerse	1 punto
- Posibilidad moderada de adormecerse	2 puntos
- Posibilidad alta de adormecerse	3 puntos
6. Sentado y hablando con otra persona	
- Sin posibilidad de adormecerse	0 puntos
- Ligera posibilidad de adormecerse	1 punto
- Posibilidad moderada de adormecerse	2 puntos
- Posibilidad alta de adormecerse	3 puntos
7. Sentado tranquilamente después de una comida (sin consumo de alcohol)	
- Sin posibilidad de adormecerse	0 puntos
- Ligera posibilidad de adormecerse	1 punto
- Posibilidad moderada de adormecerse	2 puntos
- Posibilidad alta de adormecerse	3 puntos
8. Sentado en un coche, detenido durante unos minutos por un atasco	
- Sin posibilidad de adormecerse	0 puntos
- Ligera posibilidad de adormecerse	1 punto
- Posibilidad moderada de adormecerse	2 puntos
- Posibilidad alta de adormecerse	3 puntos

comunes en las que se mide la probabilidad de quedarse dormido, usando una escala de 0 a 3. A mayor puntuación, mayor trastorno del sueño [20].

- Cuestionario de Agresión de Buss y Perry (AQ) es el más utilizado para evaluar la agresividad. Este instrumento ha sido

adaptado y validado en el contexto de las prisiones españolas [21], mostrando excelentes propiedades psicométricas para medir cuatro dimensiones clave de la agresividad: Agresión física, Agresión verbal, Ira y Hostilidad. Generalmente, un puntaje total superior a 95 indica niveles severos de agresión.

Los internos con evaluación ≥10 en la Escala de Somnolencia de Epworth o ≥6 en el PSQI serán derivados a la unidad de Sueño en el hospital de referencia para ser estudiado por un otorrinolaringólogo si se sospecha AOS o por un neurólogo si se sospecha una patología del sistema nervioso. La derivación incluirá solicitud de polisomnografía y estudio cardiorrespiratorio. Un puntaje total superior a 95 en el cuestionario de Agresión o la persistencia de insomnio grave a pesar de medidas de higiene del sueño y tratamientos de primera línea requerirán una evaluación por un psicólogo.

Fase 2: Prevención

La fase preventiva busca reducir las alteraciones del sueño modificando el entorno penitenciario y aplicando estrategias individualizadas para los internos.

Identificación de factores externos que afecten al sueño:

- Rutina diaria y factores ambientales que afecten el descanso.
- Exposición a ruidos nocturnos, percepción de seguridad y hábitos de descanso.

Consejos individualizados:

- Educación en higiene del sueño: orientación sobre estrategias para mejorar el sueño.
- Entrenamiento en relajación: ejercicios de respiración, relajación muscular y reducción del estrés.
- Hábitos saludables: evitar estimulantes, establecer horarios regulares y reducir exposición a pantallas.
- Fomento de actividad física: ejercicio regular para mejorar ritmos circadianos y calidad del sueño.
- Psicoeducación: sesiones sobre la relación entre sueño, agresividad y estabilidad emocional.
- Asesoramiento para turnos nocturnos: estrategias para minimizar efectos en la calidad del sueño.

Medidas Institucionales:

- Programar deporte: sesiones regulares de actividad física.
- Control del ruido nocturno: reducir volumen y limitar actividades ruidosas.
- Regular iluminación: ajustar intensidad en las celdas respetando los ritmos circadianos.
- Mejorar la infraestructura: considerar separadores en celdas compartidas para favorecer la privacidad.
- Capacitar personal: formar sobre importancia del sueño en conducta y regulación emocional.
- Promover horarios estables: respetar horas de sueño y evitar interrupciones.

Fase 3: Tratamiento

Una vez identificados los internos con trastornos del sueño, se implementará un tratamiento adaptado a la severidad del problema y recursos disponibles. Los casos leves se tratarán en el centro penitenciario, mientras que los moderados o graves requerirán derivación a especialistas en unidades de sueño externas.

Tratamientos que pueden realizarse en los centros penitenciarios:

- Higiene del sueño: educación sobre hábitos saludables, relajación y reducción de estímulos nocturnos.
- Pérdida de peso y ejercicio: plan supervisado para internos con AOS o riesgos metabólicos.
- Terapia cognitivo-conductual para insomnio (TCC-I): primera intervención terapia para insomnio crónico.

- Dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) o de avance mandibular (DAM): supervisión de uso en internos con AOS.
- Farmacoterapia individualizada: para insomnio, síndrome de piernas inquietas o narcolepsia.
- Intervenciones psicológicas paralelas: terapias para depresión, ansiedad y control de impulsividad asociadas a trastornos del sueño.

Fase 4: Adaptación

La fase de adaptación busca integrar el tratamiento en la rutina diaria del interno, asegurando que los cambios sean duraderos.

Las estrategias de adaptación incluyen:

- Monitoreo del cumplimiento del tratamiento y uso de CPAP.
- Ajuste de horarios para adaptarse a nuevas rutinas nocturnas.
- Enseñanza de técnicas de manejo del estrés y emociones.
- Evaluación del impacto en calidad de vida y conducta, con ajustes según sea necesario.

Esta fase es crucial para evitar recaídas y consolidar la mejora en la calidad del sueño.

Fase 5: Seguimiento

Para garantizar la efectividad del programa, se implementará un seguimiento continuo que incluye:

- Reevaluación clínica semestral con escalas PSQI y Epworth.
- Entrevistas de seguimiento a los internos sobre la percepción de su efectividad.
- Comparación de incidentes violentos pre y postprograma. Reevaluación con el cuestionario de Agresión de Buss y Perry.
- Comparación de incidentes violentos pre y postprograma.
- Encuestas de satisfacción a internos y personal.
- Registro de datos empíricos sobre efectividad del PIAS.

El seguimiento médico asegurará la adherencia al tratamiento y valorará la evolución de los internos.

Para evaluar el impacto del programa PIAS, se establece una serie de indicadores cuantitativos y cualitativos que se describen en la Tabla 4 y que incluyen:

Tabla 4. Indicadores de evaluación del Programa PIAS

Indicador	Instrumento / Fuente	Momento de medición	Objetivo
Calidad del sueño	PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)	Basal, 3 meses, 6 meses	Evaluar mejora subjetiva del sueño
Somnolencia diurna	Escala de Somnolencia de Epworth	Basal, 3 meses, 6 meses	Detectar somnolencia excesiva
Incidencia de agresiones o altercados	Registros disciplinarios del centro	3 y 6 meses postintervención	Medir impacto conductual del programa

- Reducción del índice de agresiones reportadas (pre-post intervención, según registros disciplinarios).
- Variación en las evaluaciones con los cuestionarios PSQI, Epworth y de Agresión de Buss y Perry tras 3 y 6 meses.
- Cumplimiento de tratamientos CPAP (≥4 h/noche).
- Tasa de derivación efectiva a unidades del sueño.
- Encuesta de satisfacción a internos (ítems sobre descanso, irritabilidad, adaptación.

3. Implantación del programa

El PIAS es un proyecto que contempla las siguientes etapas de implantación:

1. Actualmente se está llevando a cabo la fase de diagnóstico mediante la exploración y la aplicación de los diferentes cuestionarios a

todos los pacientes de los centros de reclusión atendidos por nuestras instituciones. Estos centros son Vad-Ras (para mujeres) y Can Brians 1, Can Brians 2 y Cuatro Caminos (para hombres), todos ellos en la provincia de Barcelona. Está previsto que los resultados sirvan como base para la tesis doctoral de la criminóloga que figura como primera firmante de este proyecto en un plazo de 3 a 4 años.

2. Difusión del proyecto. El primer objetivo de esta fase es la publicación del proyecto en la Revista ORL y su presentación en el 15º congreso de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria en 2026.
3. Financiación. Para poder aplicar las fases de Prevención, Adaptación y Seguimiento del estudio piloto es necesario obtener financiación, que se prevé solicitar mediante la candidatura al Premio Nacional Victoria Kent para la investigación penitenciaria 2025, convocado por la Secretaría General de Instituciones Penitenciarias y que depende el Ministerio del Interior de España. Para acceder a otras fuentes de financiación, como los proyectos FIS del Instituto de Salud Carlos III, será necesario necesitaría tener previamente con los datos del estudio piloto.

RESULTADOS ESPERADOS

El PIAS busca generar cambios significativos en la convivencia y bienestar de la población penitenciaria, facilitando una mejor adaptación de los internos y promoviendo un ambiente más estable y seguro.

Los principales beneficios previstos incluyen:

- Mejora en la calidad del sueño y reducir el insomnio, la fatiga diurna y las alteraciones emocionales.
- Disminución de la agresividad y las conductas violentas.
- Mayor cumplimiento de las normas penitenciarias, promoviendo una convivencia más armoniosa.
- Mejora del clima penitenciario, reduciendo conflictos y el estrés tanto de los internos como del personal penitenciario.

Estos resultados beneficiarían la salud de los reclusos y mejorarían la dinámica penitenciaria, facilitando la gestión y la rehabilitación de los internos.

DISCUSIÓN

El acceso a la atención médica en el sistema penitenciario español presenta importantes limitaciones que pueden afectar el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sueño. El sistema penitenciario español está regido por un conjunto de leyes y regulaciones cuyo cumplimiento es fundamental para garantizar los derechos y el bienestar de las personas privadas de libertad. La Ley Orgánica 1/1979, de 26 de septiembre, General Penitenciaria, establece el derecho de los reclusos a recibir atención médica adecuada, garantizando un nivel de salud comparable al de la población general, lo que incluye el tratamiento de trastornos del sueño [13]. Esta ley es complementada por el Real Decreto 190/1996, de 9 de febrero, que aprueba el Reglamento Penitenciario y desarrolla en detalle las condiciones de vida en prisión, incluyendo el descanso y la salud mental de los internos [15]. La Instrucción 1/2006 del Ministerio del Interior sobre sanidad penitenciaria regula específicamente la atención sanitaria en las prisiones [16]. Esta normativa se ve reforzada por la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, que promueve la integración de la sanidad penitenciaria en el Sistema Nacional de Salud, aunque su traspaso completo está pendiente en algunas Comunidades Autónomas [14]. Anteriormente, el sistema penitenciario español contaba con hospitales propios, pero esta estructura se modificó por razones económicas y logísticas.

Actualmente, la asistencia sanitaria en centros penitenciarios se basa en un modelo de atención primaria, con médicos generales a cargo de la mayoría de las consultas. La atención especializada

se limita a odontología, pediatría, ginecología y psiquiatría, requiriendo derivación externa para otras especialidades [13–16]. Esta situación puede causar retrasos en el diagnóstico de patologías específicas, como los trastornos del sueño, que están infradiagnosticados en la población general y más aún en la penitenciaria [22]. Por esta razón, es crucial establecer un circuito de prevención y detección temprana para evitar que estas alteraciones pasen desapercibidas, afectando la salud mental y la conducta de los internos.

Los programas de intervención en prisiones en España se desarrollaron más estructuradamente tras la Ley Orgánica 1/1979 General Penitenciaria, que enfatizó como objetivos fundamentales la rehabilitación y reinserción social de los internos y no sólo el aspecto punitivo [13]. Este cambio permitió crear programas especializados para abordar las necesidades psicológicas, sociales y conductuales de los reclusos, para mejorar la convivencia y reducir la reincidencia delictiva. Destacan el Programa de Atención Integral a Enfermos Mentales (PAIEM, 2002) [23] y el Programa de Intervención en Conductas Violentas (PICOVI, 2017) [24]. Sin embargo, hay una carencia notable de iniciativas específicas para prevenir y tratar las alteraciones del sueño, a pesar de su clara relación con el bienestar físico y emocional de los reclusos y el clima general en las prisiones [24].

Diversos estudios han demostrado que el sueño es fundamental para la regulación emocional y la conducta, impactando significativamente en la población penitenciaria [7, 17]. Las alteraciones del sueño son factores de riesgo para el aumento de la impulsividad y la agresividad, pudiendo incrementar la conflictividad en los centros penitenciarios. [4] En casos extremos, han influido en decisiones legales como la excarcelación en 2008 de dos miembros de ETA, Juan Mari Mendizábal y Juan Ignacio de Juana Chaos, debido a problemas graves de salud, incluyendo la AOS. Estos casos generaron debate político y social, argumentándose que ciertas condiciones médicas no podían tratarse adecuadamente en prisión. La AOS, como quedó evidenciado en estos casos, no solo afecta la salud física del individuo, sino que también puede influir en la agresividad debido a la desregulación emocional provocada por la falta de sueño reparador [11].

La falta de sueño adecuado se ha relacionado con una mayor vulnerabilidad a trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la depresión [25]. Las condiciones en las prisiones (hacinamiento, ruido, iluminación artificial nocturna, falta de privacidad e inseguridad) exacerban estos problemas [10], causando fragmentación del sueño, fatiga diurna, irritabilidad y menor regulación emocional [12]. En población femenina encarcelada, Ferszt et al. [9] demostraron que las mujeres con problemas de sueño tenían más depresión, menor participación en actividades terapéuticas y menor índice de rehabilitación.

En el entorno penitenciario, factores como el consumo de drogas, la obesidad y el estrés crónico son más frecuentes que en la población general, predisponiendo a alteraciones del sueño, que pueden estar presente hasta en el 40 %, de los reclusos. Además, el diagnóstico y tratamiento es menor que en la población general debido a la falta de infraestructura y profesionales capacitados [17]. En este contexto, la implementación del PIAS es especialmente relevante para evaluar y abordar estas alteraciones desde un enfoque preventivo y terapéutico.

Estudios previos han demostrado que las intervenciones para mejorar el sueño en la población penitenciaria pueden reducir la agresividad y mejorar la convivencia [7, 17]. En Estados Unidos y Canadá, se han implementado programas de higiene del sueño y modificaciones ambientales, logrando reducir los incidentes violentos y mejorar el bienestar de los internos [26]. Sin embargo, en España aún no existen programas específicos para detectar y tratar trastornos del sueño dentro del sistema penitenciario, lo que representa una oportunidad de innovación.

El PIAS propone una estrategia integral basada en evidencia científica para abordar problemas del sueño en prisiones. Incluye intervenciones

individuales, pero también modificaciones del entorno penitenciario, como la optimización de factores ambientales como el ruido, la iluminación y la privacidad en las celdas. Estas medidas buscan mejorar la calidad del sueño de los internos, reducir la conflictividad y facilitar su adaptación al régimen penitenciario [10].

El PIAS incluye intervenciones personalizadas como la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (CBT-I), altamente efectiva en estudios clínicos y el uso de dispositivos CPAP para la AOS. Estas medidas buscan mejorar el descanso nocturno de los internos, contribuyendo a una mejor regulación emocional y reduciendo la irritabilidad y la agresividad.

Un aspecto innovador del PIAS es su sistema de seguimiento y evaluación continua, que permite analizar la evolución de los internos y ajustar el programa. El monitoreo regular del sueño y la agresividad proporcionará datos valiosos para mejorar las estrategias de intervención en el sistema penitenciario, asegurando la efectividad y sostenibilidad a largo plazo de las medidas implementadas.

CONCLUSIONES

Implementar un programa estructurado para detectar y tratar trastornos del sueño en prisiones puede mejorar la convivencia y la rehabilitación de los internos. Dado el modelo actual de atención sanitaria en prisión, un protocolo específico para evaluar y prevenir alteraciones del sueño podría reducir los tiempos de diagnóstico y mejorar la calidad de vida de los reclusos. Los beneficios impactarían tanto a los internos como al personal penitenciario, mejorando el clima general y reduciendo la carga de trabajo derivada de incidentes de conducta violenta.

El desarrollo de estrategias como el PIAS promueve un modelo penitenciario más preventivo, centrado en la salud y el bienestar de los internos, con un enfoque integral para gestionar la conflictividad en las prisiones.

PUNTOS CLAVE

- El sueño es crucial para la salud mental y conducta de los reclusos, pero su atención es insuficiente en las prisiones españolas. La detección precoz de los trastornos del sueño es vital para conseguir tratamientos eficaces, especialmente en ambientes con acceso limitado a especialistas.
- El PIAS busca abordar estructuradamente los trastornos del sueño en prisiones, basándose en evidencias formando al personal sobre la importancia del sueño en el comportamiento de los reclusos y buscando identificar y tratar los problemas de sueño, mejorar la calidad del descanso, prevenir impactos negativos en la regulación emocional, aumentar el cumplimiento de normas, reducir conflictos, mejorar la convivencia y optimizar la rehabilitación.
- El PIAS busca transformar la asistencia sanitaria en las prisiones, enfocándose en la prevención y el bienestar para mejorar la reinserción social y reducir la reincidencia. Incorporar la evaluación del sueño en los protocolos penitenciarios promueve un modelo de intervención más humano y eficaz, priorizando la salud mental y emocional de los reclusos en su rehabilitación.

Listado de abreviaturas

- AOS: Apnea Obstructiva del Sueño.
- CBT-I: Terapia Cognitivo-Conductual para el Insomnio.
- CPAP: Presión Positiva Continua en las Vías Respiratorias.
- PSQI: Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh.
- SPI: Síndrome de Piernas Inquietas.
- PAIEM: Programa de Atención Integral a Enfermos Mentales.
- PIAS: Prevención e Intervención en Alteraciones del Sueño.
- REM: Movimiento Rápido de los Ojos *(Rapid Eye Movement).*

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). El 30 % de la población española padece algún trastorno del sueño, pero la mayoría no está diagnosticada [Internet]. SEPAR; 2022. Disponible En: https://www.Separ.Es/Node/970.
2. Hertenstein E., Feige B., Gmeiner T., Kienzler C., Spiegelhalder K., Johann A., et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2019 Feb; 43:96–105. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.10.006.
3. Tussey EJ., Perez GR., Lynch SM. Sleepless behind bars: the connection between mental health, environment, and sleep among women in jail. SLEEP Advances. 2024; 5(1). https://doi.org/10.1093/sleepadvances/zpae012.
4. Ireland JL., Culpin V. The relationship between sleeping problems and aggression, anger, and impulsivity in a population of juvenile and young offenders. J Adolesc Health. 2006; 38(6):649–55. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2005.08.006.
5. Wiesner CD., Pulst J., Krause F., Elsner M., Baving L., Pedersen A., et al. The effect of selective REM-sleep deprivation on the consolidation and affective evaluation of emotional memories. Neurobiol Learn Mem. 2015 Jul; 122:131–41. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.02.008.
6. Bronsard G., Bartolomei F. Rhythms, rhythmicity and aggression. Journal of Physiology-Paris. 2013 Sep; 107(4):327–34. https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.03.002.
7. Camplain R., Hale L., Camplain C., Stageman R., Baldwin JA. Changes in sleep quality and housing status among individuals incarcerated in jail. Sleep Health. 2022 Dec; 8(6):601–5. https://doi.org/10.1016/j.sleh.2022.08.006.
8. Testa A., Porter LC. No rest for the wicked? The consequences of incarceration for sleep problems. Soc Ment Health. 2017; 7(3):196–208. https://doi.org/10.1177/2156869317707002.
9. Ferszt G., Miller R., Hickey J., Maull F., Crisp K. The Impact of a Mindfulness Based Program on Perceived Stress, Anxiety, Depression and Sleep of Incarcerated Women. Int J Environ Res Public Health. 2015 Sep; 12(9):11594–607. https://doi.org/10.3390/ijerph120911594.
10. Harner HM., Budescu M. Sleep quality and risk for sleep apnea in incarcerated women. Nurs Res. 2014; 63(3):158–69. https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000031.
11. Barker LF., Ireland JL., Chu S., Ireland CA. Sleep and its association with aggression among prisoners: Quantity or quality? Int J Law Psychiatry. 2016 Jul; 47:115–21. https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2016.02.014.
12. Kamphuis J., Meerlo P., Koolhaas JM., Lancel M. Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. Sleep Med. 2012 Apr; 13(4):327–34. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.12.006.
13. Ley Orgánica 1/1979, de 26 de septiembre, General Penitenciaria Referencia: AENOR, Ley Orgánica General Penitenciaria (LO 1/1979, de 26 de septiembre), BOE núm. 239, de 5 de octubre de 1979, España.
14. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud Referencia: AENOR, Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, BOE núm. 128, de 29 de mayo de 2003, España.
15. Real Decreto 190/1996, de 9 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento Penitenciario Referencia: AENOR, Real Decreto 190/1996, de 9 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento Penitenciario, BOE núm. 40, de 15 de febrero de 1996, España.
16. Instrucción 1/2006 del Ministerio del Interior sobre sanidad penitenciaria Referencia: AENOR, Instrucción 1/2006 del Ministerio del Interior sobre la sanidad penitenciaria, Ministerio del Interior, España.
17. Miller KEM., Shen K., Yang Y., Williams BA., Wolff JL. Prevalence of Disability Among Older Adults in Prison. JAMA Netw Open. 2024 Dec; 7(12):e2452334. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.52334.
18. Al-Khalil Z., Attarian H., Dunietz GL., Gavidia Romero R., Knutson K., Johnson DA. Sleep

health inequities in vulnerable populations: Beyond sleep deserts. Sleep Med X. 2024 Dec; 7:100110. https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2024.100110.

19. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989; 28:193–213. https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4
20. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1991; 14:540–545. https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540
21. Cruz AR, Aizpurúa E, Jimeno M V, Zabala C, Barbosa F, Ricarte JJ. Propiedades psicométricas de las versiones larga y corta del cuestionario de agresión AQ en una muestra de presos españoles. Rev Esp Sanid Penit 2024; 26:9–17
22. Dewa LH., Hassan L., Shaw JJ., Senior J. Trouble sleeping inside: a cross-sectional study of the prevalence and associated risk factors of insomnia in adult prison populations in England. Sleep Med. 2017 Apr; 32:129–36. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.12.018.
23. Sanz J., Gómez-Pintado P., Ruiz A., Pozuelo F., Arroyo JM. Programa de Atención Integral al Enfermo Mental en las prisiones españolas (PAIEM): valoración tras cuatro años de funcionamiento. Rev Esp Sanid Penit. 2014 Feb; 16(3):91–102. https://doi.org/10.4321/S1575-06202014000300005.
24. García López V. Programas específicos de tratamiento en las prisiones españolas: control de la agresión sexual, atención integral a enfermos mentales y unidades terapéuticas y educativas. Revista de Estudios Socioeducativos: RESED. 2019; (7):184–200. https://doi.org/10.25267/rev_estud_socioeducativos.2019.i7.13.
25. Niño ACN., Díaz M DC., Ramírez N LF. Trastorno mental en el contexto carcelario y penitenciario. Carta Comunitaria. 2017 Apr; 25(143):77–88. https://doi.org/10.26752/ccomunitaria.v25.n143.85.
26. Trotter RT., Camplain R., Eaves ER., Fofanov VY., Dmitrieva NO., Hepp CM., et al. Health Disparities and Converging Epidemics in Jail Populations: Protocol for a Mixed-Methods Study. JMIR Res Protoc. 2018 Oct; 7(10). https://doi.org/10.2196/10337.

eISSN 2444-7986
DOI: https://doi.org/10.14201/orl.33191

REVIEW ARTICLE

PARANEOPLASTIC NEUROLOGIC SYNDROMES ASSOCIATED WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA: A SYSTEMATIC REVIEW

Síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados al carcinoma nasofaríngeo: una revisión sistemática

Javier RIANCHO [1, 2, 3, 4]; Eloy RODRIGUEZ-RODRIGUEZ [2, 4, 5]; Andrea MARTINEZ-CAMERANO [6]; Julia FERNANDEZ-ENSEÑAT [6]; Carmelo MORALES-ANGULO [2, 4, 6]

[1] *Department of Neurology Hospital General Sierrallana, Torrelavega, Spain*
[2] *Institute of Research Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain*
[3] *CIBERNED, Madrid, Spain*
[4] *Faculty of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain*
[5] *Department of Neurology. University Hospital "Marqués de Valdecilla" Santander, Spain*
[6] *Department of Ear Nose and Throat. University Hospital "Marqués de Valdecilla" Santander, Spain*

Correspondence: Carmelo.morales@unican.es

Reception date: April 27, 2025
Date of Acceptance: June 8, 2025
Publication date: June 14, 2025
Date of publication of the issue: September 30, 2025

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest
Rights policy and self-archive: the self-archive of the post-print version (SHERPA/RoMEO) is allowed
License CC BY-NC-ND. Creative Commons Attribution-Noncommercial-NoDerivate Works 4.0 International
University of Salamanca. Its commercialization is subject to the permission of the publisher

SUMMARY: Introduction and objectives: Paraneoplastic syndromes (PS) are a heterogeneous group of cancer-associated disorders caused by mechanisms other than metastases, metabolic, nutritional deficits, infections, or side effects of cancer treatment PS appear in 1-7.4 % of all cancer patients. Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) associated with nasopharyngeal carcinoma (NC) are very rare. The objective of this review is to characterize the PNS associated with NC. Methods: A systematic review of cases of PNS associated to NC was carried out. The following databases were used for the search: Pubmed, Web of Science and Cochrane library. As search terms we used the keywords: "paraneoplastic syndrome" and "nasopharyngeal carcinoma". Results: We included a total of 11 patients in the review. The PNS most frequently identified were cerebellar degeneration, limbic encephalitis, and opsoclonus-myoclonus syndrome. Auto antibodies

against neural structures were identified in 5 cases (anti-Yo, anti-Hu and anti-RI). Regarding neurological prognosis, neurological symptoms did not improve or improved only partially after both primary tumor and steroids and immunoglobulins. Conclusions: Clinicians should consider the possibility of a paraneoplastic etiology when caring for patients with NC who present with subacute neurological symptoms. The prognosis of PNS after treatment is poor.

KEYWORDS: paraneoplastic; myelitis; nasopharyngeal carcinoma; antineural antibodies; head and neck carcinoma

RESUMEN: Introducción y objetivos: Los síndromes paraneoplásicos (SP) son un grupo heterogéneo de trastornos asociados al cáncer, causados por mecanismos distintos a las metástasis, déficits metabólicos o nutricionales, infecciones o efectos secundarios del tratamiento oncológico. Los SP aparecen en el 1–7.4 % de todos los pacientes con cáncer. Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) asociados al carcinoma nasofaríngeo (CN) son muy raros. El objetivo de esta revisión es caracterizar los SNP asociados al CN. Métodos: Se realizó una revisión sistemática de los casos publicados de SNP asociados al CN. Se utilizaron las siguientes bases de datos para la búsqueda: Pubmed, Web of Science y Cochrane Library. Como términos de búsqueda, se emplearon las palabras clave: "síndrome paraneoplásico" y "carcinoma nasofaríngeo". Resultados: Se incluyeron un total de 11 pacientes en la revisión. Los SNP más frecuentemente identificados fueron la degeneración cerebelosa, la encefalitis límbica y el síndrome opsoclono-mioclono. Se identificaron autoanticuerpos contra estructuras neuronales en 5 casos (anti-Yo, anti-Hu y anti-RI). En cuanto al pronóstico neurológico, los síntomas neurológicos o bien no mejoraron o lo hicieron parcialmente tras el tratamiento tanto del tumor primario como mediante corticoides e inmunoglobulinas. Conclusiones: Se debe considerar la posibilidad de una etiología paraneoplásica al tratar a pacientes con CN que presenten síntomas neurológicos subagudos. El pronóstico de los SNP tras el tratamiento es malo.

PALABRAS CLAVE: paraneoplásico; mielitis; carcinoma nasofaríngeo; anticuerpos antineuronales; carcinoma de cabeza y cuello

INTRODUCTION

Paraneoplastic syndromes (PS) are a heterogeneous group of cancer-associated disorders caused by mechanisms other than metastases, metabolic, nutritional deficits, infections, or side effects of cancer treatment [1]. PS appear in 1-7.4 % of all cancer patients and they may precede, follow or be concurrent with the clinical manifestation of a malignant neoplasm [2].

Nasopharyngeal carcinoma (NC) is uncommon in Western countries but is considered endemic in the South-east parts of China [3, 4]. The risk factors associated to NC are tobacco, hereditary trends, race, and in cases of undifferentiated NC, Epstein-Barr virus (EBV) infection [5]. The most frequent presentation symptoms of NC are cervical lymphadenopathy, middle ear and nasal problems. However, a small group of patients may develop clinical manifestations related to PS [5].

It is difficult to know the exact incidence of PS associated to NC because numerous cases with clinical manifestations related to the invasion of tumour-adjacent structures or to distant metastases have been published as false-PS [6]. The constellation of PS associated to NC is quite extent including connective tissue diseases, particularly dermatomyositis and scleroderma, paraneoplastic endocrine syndromes as the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), paraneoplastic hematologic syndromes as tumor fever, leukemoid reaction and immune

thrombocytopenia, paraneoplastic osteoarticular syndromes as finger clubbing and, more rarely, paraneoplastic neurologic syndromes (PNS) [2, 5, 7]. PNS are most associated to small cell lung cancer (SCLC) but their association with other solid neoplasms, including a few cases related with NC, have been reported [2].

The objective of our study was to carry out a systematic review of the literature of published cases of PNS associated with NC with the aim of better characterised this infrequent condition.

MATERIAL AND METHODS

For the literature review, we performed a systematic review of the previously published cases of PNS associated to NC until March 31, 2025. Pubmed, Web of Science and Cochrane Library were used for the cases identification. As search terms, we used "nasopharynx carcinoma" and "paraneoplastic syndrome". The review was conducted in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines with modifications adapted to the type of study [8]. Regardless the language, all published articles were analysed. Data extraction was carried out by two of the authors according to previously established criteria. All abstracts and research titles that resulted from the initial search were analyzed. After the initial selection, the full text of the selected articles was investigated (Figure 1).

We only included those patients with the confirmation of a PNS following the criteria previously established by Grau et al [9]. In this regard, we exclude other neurological conditions coinciding with the carcinoma, complications related to the tumour or its treatment or any other condition that could be explained by an associated disease.

The data were included in a SPSS database, carrying out a descriptive study of the included variables.

RESULTS

The bibliographic search yielded a total of 69 results, of which 11 articles were finally detected for the analysis. Of note, all of them were case reports only including single cases. All previously published articles have been summarized in Table 1. We included a total of 12 patients in this review with a median age of 50.5 (range 39-76 years). Regarding gender, the vast majority of cases occurred in males.

The clinical presentation was also very heterogeneous. Cerebellar degeneration, limbic encephalitis and opsoclonus-myoclonus syndrome identified in 2 cases each, were the most frequent clinical syndromes. Antineuronal antibodies were detected in five patients: anti-Yo in two cases, anti-Ri in two cases, and anti-Hu in one case.

Undifferentiated carcinoma (four cases) and non-keratinizing squamous cell carcinoma (two cases) were the subtypes associated with the SNP. In the rest, the type of CN was not described.

In 6 of the 11 cases in which it was described, PNS symptoms appeared before the diagnosis of NC. The tumor was detected during the initial diagnostic process up to 6 months after PNS.

Regardless the satisfactory treatment of the underlying NC, the vast majority of patients did not present a significant recovery of the neurological manifestations.

DISCUSSION

The few cases included in this systematic review demonstrate how rare the appearance of PNS associated with NC is. On the other hand, there is no type of SNP especially associated with NC, since none has been described in more than 2 patients.

The pathogenesis of PNS has not been fully elucidated, but immunologic factors are thought to play an important role in many cases. A commonly accepted hypothesis suggests that the ectopic

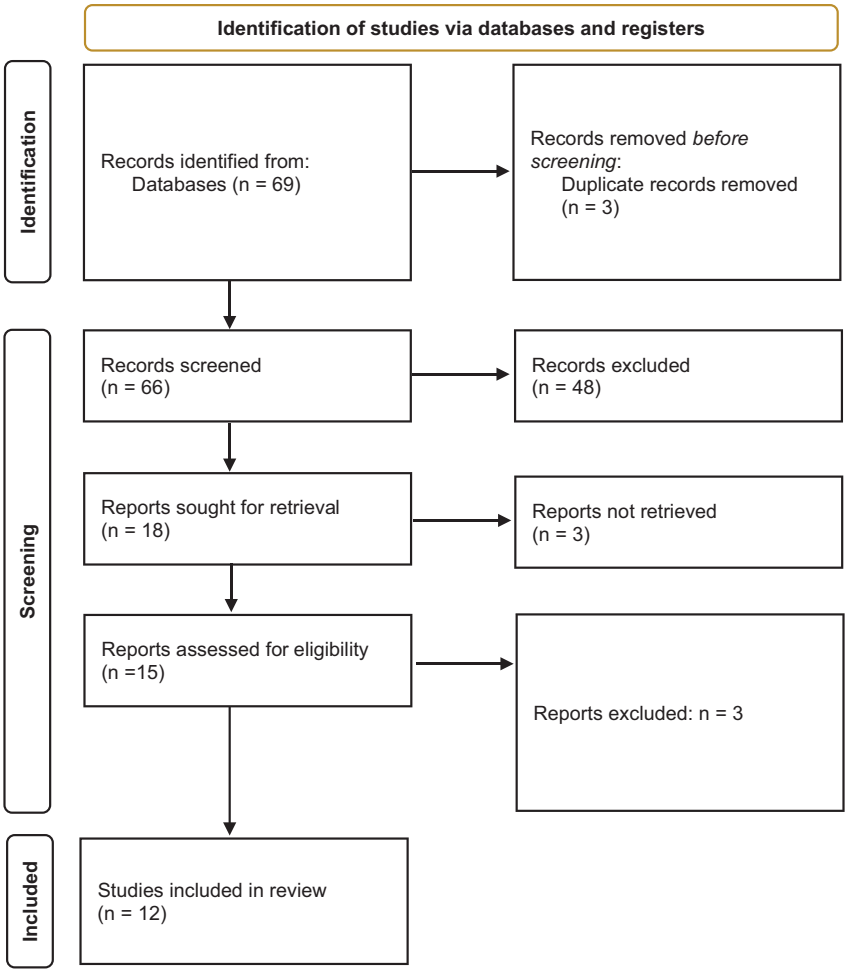

Figure 1. PRISMA diagram with the selection of articles

expression of neural antigens by the tumor triggers an immune response that finally targets the neurons expressing the shared antigen with the tumor [4, 19].

A variety of autoantibodies have been linked to paraneoplastic neurologic syndromes (PNS) due to the co-expression of onconeural proteins by tumors. Among these, anti-Yo antibodies are among the most prevalent and have been shown to potentially destroy Purkinje cells in the cerebellum [21]. These antibodies are characteristically associated with paraneoplastic cerebellar degeneration, although other PNS have also been linked to them. While anti-Yo antibodies are typically found in women with gynecological tumors, isolated cases have been reported in other malignancies, including prostate cancer, lung cancer, melanoma, and pleural mesothelioma [22-24]. In our review, we

Table 1. Patients with paraneoplastic syndrome associated to nasopharyngeal carcinoma included in the review

Nº/Author/Year	Age/Sex	Histologic subtype	Type of PNS	Diagnostic method	Was the PNS the first symptom?"	Time prior or posterior to the diagnosis of NPC	Improvement after treatment of the primary tumor
Phamtunchinda/1990 [10]	51/Male	Non-keratinizing SCC	Sensorymotor Neuropathy	Un	No	5 months after	No improvement
Chan/2007 [11]	39/Male	Un	Simultaneous paraneoplastic predominantly motor polyneuropaty/ polyradiculoneuropathy and inflammatory myopathy	Un	No	Un	Un
Taib/2015 [12]	50/ Female	NPC Un	Opsoclonus-myoclonus syndrome	Un	Yes	Un	Partial improvement
Yu/2016 [13]	63/ Male	NPC Un	Limbic Encephalitis	AntiHu antibodies	Yes	Un	NA
Ng/2017 [14]	76/ Male	Undifferentiated carcinoma	Paraneoplastic Neurological Disorder (Undefined)	Un	No	Un	Partial improvement after RT
Bhardwaj/2019 [15]	46/Male	NPC Un	Paraneoplastic cerebellar degeneration	Anti-Yo antibodis	Yes	4 months	No improvemnt with CR and corticosteroids
Ozozen Ayas/2021 [16]	44/Male	NPC Un	Cerebellar degeneration	Un	Un	Un	Un
Tosunoglu/2022 [17]	52/Male	Undifferentiated carcinoma	Limbic encephalitis	Un	Yes	2 months	Un
Stewart/2022 [18]	>50/ Male	Undifferentiated carcinoma	Opsoclonus/myoclonus syndrome	Anti-Ri antiboides	Yes	1 month	No Improvement
Riancho/2025 [19]	70/Male	Non-keratinizing SCC	Paraneoplastic myelitis	PET-CT (anti-Yo antibodies)	Yes	Coincident	Mild improvement
Hanağası/2025 [20]	50/Female	Undifferentiated carcinoma	Cervical dystonia, laryngospasm, and spastic quadriparesis	Anti-Ri antiboides	No	6 months	Partial improvement

PNS: Paraneoplastic neurological syndrome
SCC: Squamous cell carcinoma
NPC: Nasopharyngeal carcinoma
Un: unspecified

identified two cases associate to anti-Yo antibodies: one associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and the other with myelitis [19].

Flanagan et al reported a series of patients with paraneoplastic myelitis [25]. As in the two cases in this review, most patients had a subacute onset with mild pleocytosis and raised proteins in CSF. In that series amphiphysin-immunoglobulin G was the most common autoantibody, appearing in almost 30 percent of patients. AntiYo antibodies were only implicated in one case [25]. The presence of anti-Yo antibodies represents a poor prognosis [25].

Anti-Ri antibodies have been described in the context of brainstem encephalitis, cerebellar syndromes, myelopathies and opsoclonus-myoclonus syndrome generally associated with SCLC and malignant gynecological tumors [26, 27]. In our review, they were found in a patient with opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS) [18], which is characterized by rapid, chaotic and conjugated eye movements and generalized jerks with predominance in the proximal muscles [26], and in another patient with cervical dystonia, laryngospasm and spastic quadriparesis [20].Although the etiology can also be infectious or metabolic/toxic, the most common cause detected is SCLC, with anti-Ri antibodies being the most common associated antibodies [28].

Anti-Hu antibodies are most commonly associated with SCLC [29]. In our review they were found to be associated with limbic encephalitis [13].

Limbic encephalitis is an autoimmune and/or paraneoplastic disease characterized by inflammation of the limbic system and other parts of the brain. The main manifestation of limbic encephalitis is anterograde amnesia but other psychiatric and non-psychiatric symptoms such as endocrine dysfunction, sleep disturbances, apraxia and aphasia may be present [13, 17]. Limbic encephalitis is more frequently associated with SCLC [30, 31].

Paraneoplastic cerebellar degeneration is the most common PNS [18], which is usually associated with gynecologic, pulmonary, or lymphoma malignancies, and less frequently with esophageal or gastric malignancies [26, 32, 33]. It originates from immune-mediated responses against the cerebellum. It usually presents with a progressive onset consisting of dizziness, ataxia, dysarthria/dysphagia, diplopia and nystagmus of progressive onset with inability to walk in a few months, with cerebellar atrophy observed in imaging tests in advanced stages [34].

Although optic neuritis associated with NC is usually more related to local invasion of the orbit by the tumor in advanced stages, it has been described in patients without evidence of local invasion radiologically or histologically and its paraneoplastic origin has been postulated, but following current SPN criteria, these cases were excluded from our review [9, 35-37].

Although 5 cases in this review reported PNS appearing 1 to 5 months before the diagnosis of NPC, it is important to note that PNS can precede clinically evident malignancies by several years [30]. Therefore, thorough investigations are essential to establish an accurate diagnosis.

Treatment of PNS must be individualized. Therapy should be focused on the primary tumour. Additionally, high dose steroids and immunoglobulins may be tried in the acute phase. As it happened in most cases of this review, clinical mild improvement is common with antitumoral therapy, but long-term sequelae are frequent despite adequate tumor control. Of the 6 cases with PNS in this review whose post-treatment evolution was reflected, none had disappearance of symptoms, 3 presented partial improvement and the other presented worsening of symptoms [10, 12, 14, 15, 18].

CONCLUSIONS

PNS may present months before the diagnosis of a NC. Although rare, clinicians should consider the possibility of paraneoplastic aetiology when attending patients with NC presenting with subacute neurological symptoms once the most frequent causes had been excluded.

REFERENCES

1. Ferlito A, Elsheikh MN, Manni JJ, Rinaldo A. Paraneoplastic syndromes in patients with primary head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; 264:211-22.
2. Zuffa M, Kubancok J, Rusnák I, Mensatoris K, Horváth A. Early paraneoplastic syndrome in medical oncology: clinicopathological analysis of 1694 patients treated over 20 years. Neoplasma 1984; 31:231-6.
3. Morales-Angulo C, Megia LR, Rubio SA, Rivera HF, Rama J. Carcinoma of the nasopharynx in Cantabria. Acta Otorrinolaringol Esp 1999; 50:381-386.
4. Chan AT, Teo PM, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol 2002; 13:1007-15.
5. Toro C, Rinaldo A, Silver C, Politi M, Ferlito A. Paraneoplastic syndromes in patients with nasopharyngeal cancer. Auris Nasus Larynx 2009; 36: 513-520.
6. Maalej M, Ladgham A, Ennouri A, Ben Attia A, Cammoun M, Ellouze R. The paraneoplastic syndrome in nasopharynx cancer: 32 cases. Presse Med 1985; 14:471-4.
7. Yang K, Zhang T, Chen J, Fan L, Yin Z, Hu Y, et al. Immune thrombocytopenia as a paraneoplastic syndrome in patients with nasopharyngeal cancer. Head Neck 2012; 34:127-30.
8. Urrútia G, Bonfilll X. La declaración prisma: Un paso adelante en la mejora de las publicaciones de la revista Española de salud pública. Rev Esp Salud Publica 2013; 87(2):99-102. https://doi.org/10.4321/S1135-57272013000200001
9. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021 May 18; 8(4):e1014. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001014. PMID: 34006622; PMCID: PMC8237398.
10. Phanthunchinda K, Hemachudha T, Locharoenkul C. Paraneoplastic syndrome of the nervous system. Chula Med J 1990; 34:457-465.
11. Chan KH, Leung SY, Cheung RTF, Ho SL, Mak W. Paraneoplastic motor neuropathy and inflammatory myopathy associated with nasopharyngeal carcinoma. J Neurooncol 2007; 81:93-96. https://doi.org/10.1007/s11060-006-9204-3
12. Taib BG, Kinshuck AJ, Milburn-McNulty P, Fratalia L, Forsyth L, Husband D, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with a nasopharyngeal tumor in an adult: a case report. J Med Case Rep 2015; 9:128. https://doi.org/10.1186/s13256-015-0605-9
13. Yu ZM, Li W, Yang CQ, Song Y, Wang DY, Liu FG, Gong T. Paraneoplastic Limbic Encephalitis in a Male with Nasopharyngeal Carcinoma. Chin Med J 2016; 129:1253-4.
14. Ng SY, Kong MH, Mohamad Yunus MR. Paraneoplastic neurological disorder in nasopharyngeal carcinoma. Malays J Med Sci 2017; 24(1):113-116. https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.1.12
15. Bhardwaj S, Khasani S, Benasher D, Stein EG, Meghal T, Jacoby N, et al. Paraneoplastic Cerebellar Degeneration in Nasopharyngeal Carcinoma: a Unique Association. Cerebellum 2019; 18:1126-1129. https://doi.org/10.1007/s12311-019-01045-1
16. Ozozen Ayas Z, Kotan D, Oguz Akarsu E, Demiryurek BE, Analysis of the Patients with Autoimmune Neurological Syndromes in a Single Center in Turkey. Osmangazi J Med 2021;43(1):62-69. https://doi.org/10.20515/otd.740327
17. Tosunoğlu B, Süleymanoğulları F, Inci ET, Çokal BG. Paraneoplastic Limbic Encephalitis with Nasopharyngeal Carcinoma: Case Report. Asian J Med Case Reps 2022; 4:9-12.
18. Stewart KE, Zeidler M, Srinivasan D, Yeo JCL Opsoclonus-myoclonus paraneoplastic syndrome in nasopharyngeal carcinoma. BMJ Case Rep 2022 Oct 26; 15(10):e250871. https://doi.org/10.1136/bcr-2022-250871.
19. Riancho J, Rodríguez-Rodríguez E, Martínez-Camerano A, Morales-Angulo C. Mielitis y anticuerpos anti-Yo: un síndrome paraneoplásico asociado al carcinoma nasofaríngeo detectado por tomografía por emisión de positrones. Descripción de un caso. Rev ORL 16(1):e32012. Disponible en: https://doi.org/10.14201/orl.32012

20. Hanağası H, Çakar A, Hanağası F, Samancı B, Tüfekçioğlu Z, Bilgiç B, et al. Emre M. Anti-Ri Associated Paraneoplastic Cervical Dystonia and Laryngospasm in a Patient with Nasopharyngeal Carcinoma. Arch Neuropsychiatry 2025; 15;62(1):94-96. https://doi.org/10.29399/npa.28517
21. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med 2003; 49(16):1543-1554.
22. Posner J. Anti-Yo and anti-Hu. Laboratory Medicine 1999; 30(12):770.
23. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurology 1992; 42:1931-1937.
24. Matschke J, Kromminga A, Erbersdobler A, Lamszus K, Anders S, Kofuncu E. Paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies in a man with prostatic adenocarcinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78:775-777.
25. Flanagan EP. Paraneoplastic Disorders of the Nervous System. Continuum (Minneap Min) 2020; 26:1602-1628. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000941.
26. Shams'ili S. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. Brain 2003; 126: 1409-18.
27. Sutton IJ, Barnett MH, Watson JDG, Ell JJ, Dalmau J. Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. J Neurol 2002; 249:1597-8.
28. Velazquez Y, Kaur D, Ahmed A. Anti-Ri antibody paraneoplastic syndrome without opsoclonus-myoclonus. J Neurol Res 2014; 4:31-3.
29. Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. J Neurol 2019, 266:1541-8. https://doi.org/10.1007/s00415-018-9138-7
30. Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. Arch Neurol 1999; 56:405-8.
31. Corsellis JA, Goldberg JG, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. Brain 1968; 91:481-496.
32. Debes JD, Lagarde SM, Hulsenboom E, Sillevis Smitt PA, ten Kate FJ, Sulter GA, et al. Anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. Dig Surg 2007; 24:395-7. https://doi.org/10.1159/000107782.
33. Meglic B, Graus F, Grad A. Anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with gastric adenocarcinoma. J Neurol Sci 2001; 185:135-8.
34. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, Reñé R, Delattre JY, Ramón JM, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. Neurology 2000; 55:713-5.
35. Hoh ST, The M, Chew SJ. Paraneoplastic optic neuropathy in nasopharyngeal carcinoma--report of a case Singapore Med J 1991; 32:170-3.
36. Prasad U, Doraisamy S. Optic nerve involvement in nasopharyngeal carcinoma. Eur J Surg Oncol 1991; 17:536–540.
37. Tsai CC, Ho HC, Kau HC, Kao SC, Hsu WM. Optic neuritis: a rare manifestation of nasopharyngeal carcinoma Eye 2002;16:501–503. https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700003

eISSN 2444-7986
DOI: https://doi.org/10.14201/orl.33039

CASO CLÍNICO

DUPLICACIÓN COMPLETA DEL CONDUCTO AUDITIVO INTERNO: UNA INUSUAL ANOMALÍA CONGÉNITA ASOCIADA A HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL PROFUNDA

Complete duplication of the internal auditory canal: an unusual congenital anomaly associated with profound sensorineural hearing loss

María SAN MILLÁN-GONZÁLEZ; Paula PECIÑA-MELGOSA; Victoria DUQUE-HOLGUERA; Jaime SANTOS-PÉREZ

Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España

Correspondencia: msanmillangsaludcastillayleon.es

Fecha de recepción: 26 de marzo de 2025
Fecha de aceptación: 7 de mayo de 2025
Fecha de publicación: 22 de mayo de 2025
Fecha de publicación del fascículo: 30 de septiembre de 2025

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses
Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes
Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)
Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional
Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: La duplicación completa del conducto auditivo interno (CAI) es una anomalía congénita extremadamente rara, asociada con hipoacusia neurosensorial profunda. Presentamos un caso diagnóstico en la edad adulta.

Método: Mujer de 55 años con cofosis derecha congénita. Se realizaron tomografía computarizada (TC) de alta resolución y resonancia magnética (RM) con secuencias FIESTA.

Resultados: Duplicación completa del CAI derecho con hipoplasia del nervio coclear. Función vestibular conservada.

Discusión: El diagnóstico por imagen permite caracterizar esta malformación y correlacionar los hallazgos anatómicos con la clínica audiovestibular.

Conclusiones: Es clave considerar esta anomalía en hipoacusias unilaterales congénitas y utilizar imagen avanzada para su diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: hipoacusia neurosensorial; anomalías congénitas; conducto auditivo interno; tomografía computarizada

SUMMARY: Introduction and Objective: Complete duplication of the internal auditory canal (IAC) is an extremely rare congenital anomaly associated with profound sensorineural hearing loss (SNHL).

Method: A 55-year-old woman with congenital right-sided anacusis was evaluated with high-resolution CT and FIESTA MRI.

Results: Complete IAC duplication and cochlear nerve hypoplasia were confirmed; vestibular function was preserved.

Discussion: Imaging enabled anatomical characterization and etiological confirmation.

Conclusions: Rare anomalies like IAC duplication should be considered in congenital unilateral SNHL; imaging is essential for diagnosis.

KEYWORDS: hearing loss; sensorineural; congenital abnormalities; internal auditory canal; tomography

INTRODUCCIÓN

La duplicación completa del conducto auditivo interno (CAI) es una malformación congénita excepcionalmente infrecuente, asociada con alteraciones del nervio coclear e hipoacusia neurosensorial (HNS) unilateral [1–3]. Su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha clínica y el uso combinado de técnicas de imagen avanzadas como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), fundamentales para su identificación y caracterización [2, 4]. Se han descrito variantes incompletas de esta duplicación, lo que refuerza la importancia de una evaluación precisa del patrón anatómico [1].

DESCRIPCIÓN

Mujer de 55 años derivada para estudio de cofosis derecha presente desde la infancia. Negaba acúfenos, vértigo, infecciones óticas o trauma. Otoscopia y timpanometría normales. La audiometría tonal reveló HNS profunda en el oído derecho (≥100 dB) e HNS leve en el oído izquierdo (umbrales >40 dB en frecuencias agudas, Figura 1).

La TC de alta resolución del hueso temporal mostró una duplicación completa del CAI derecho con tabique óseo horizontal, dividiéndolo en dos porciones: superior (2 mm) e inferior (1 mm, estenótica) (Figura 2C). El canal superior contenía el nervio facial (VII par) y el nervio vestibular superior (VIII par), mientras que el inferior albergaba los nervios coclear e inferior vestibular. El resto de estructuras del oído interno, oído medio y CAI izquierdo eran normales. La RM con secuencias FIESTA evidenció un único fascículo nervioso hipoplásico en la porción inferior del CAI derecho, correspondiente al nervio coclear. Los componentes nerviosos del lado izquierdo eran normales. No se observaron lesiones expansivas ni realces anormales. Se identificó descenso amigdalar bilateral leve, sin criterios de malformación de Chiari.

Las pruebas funcionales audiovestibulares realizadas, como el video head impulse test (vHIT) y los potenciales evocados miogénicos cervicales

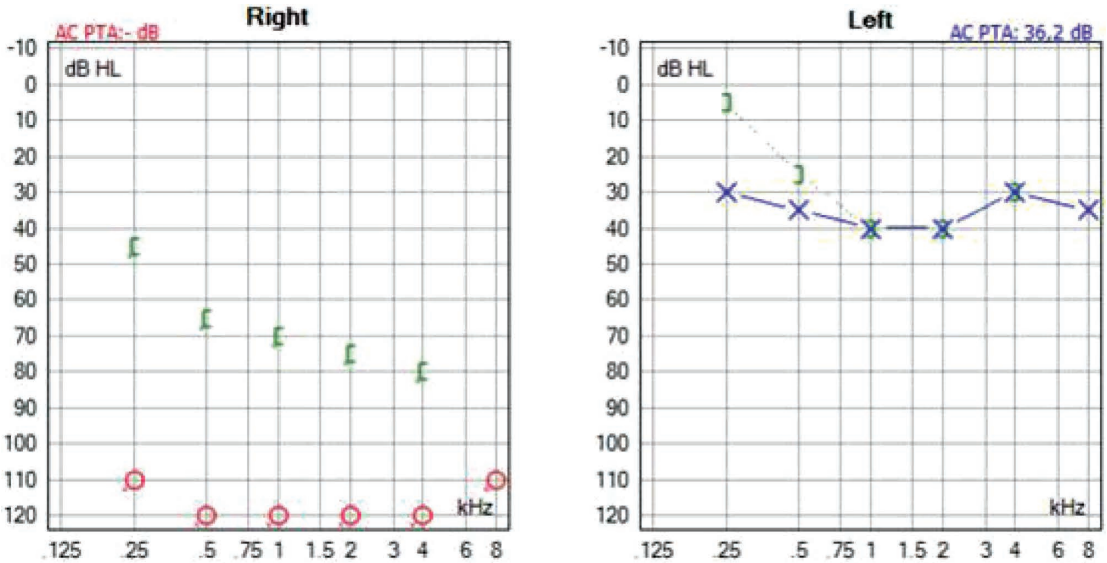

Figura 1. Audiometría tonal mostrando la presencia de cofosis en el oído derecho. La curva audiométrica en el oído derecho revela una pérdida auditiva profunda.

(cVEMP), son complementarias a la imagen y fundamentales para confirmar la preservación selectiva de la función vestibular superior e inferior. En este caso, el vHIT mostró función conservada en los canales semicirculares horizontal, superior (nervio vestibular superior) y posterior (nervio vestibular inferior), corroborado además por los resultados normales del cVEMP. Estas pruebas confirman una afectación aislada del nervio coclear.

Debido al diagnóstico tardío, no se consideró tratamiento específico para el oído derecho. Se recomendó adaptación protésica en el oído izquierdo. La paciente permanece en seguimiento anual.

DISCUSIÓN

La duplicación congénita del CAI es una anomalía extremadamente rara, con menos de 40 casos publicados [1]. Su origen se atribuye a una segmentación aberrante de la cápsula ótica durante el desarrollo embriológico [1]. La duplicación puede ser completa o incompleta, y su clasificación debe basarse en hallazgos imagenológicos detallados [2, 4].

En el presente caso, la duplicación completa se acompañó de una hipoplasia del nervio coclear en la porción inferior del CAI, con preservación de la función vestibular. La correlación anatómica-funcional es coherente con la afectación auditiva aislada, en ausencia de síntomas vestibulares. Este patrón ha sido descrito previamente y sugiere que la función vestibular puede mantenerse incluso en casos de duplicación del CAI [3].

Debe destacarse que la correcta identificación de esta entidad depende de técnicas avanzadas de imagen. La TC con reconstrucciones multiplanares y renderizados 3D permite visualizar la morfología del CAI y su tabicación [4]. Según Wang et al., el uso combinado de imágenes multiplanares y volumétricas tridimensionales es esencial para evitar diagnósticos erróneos [4]. Además, este estudio

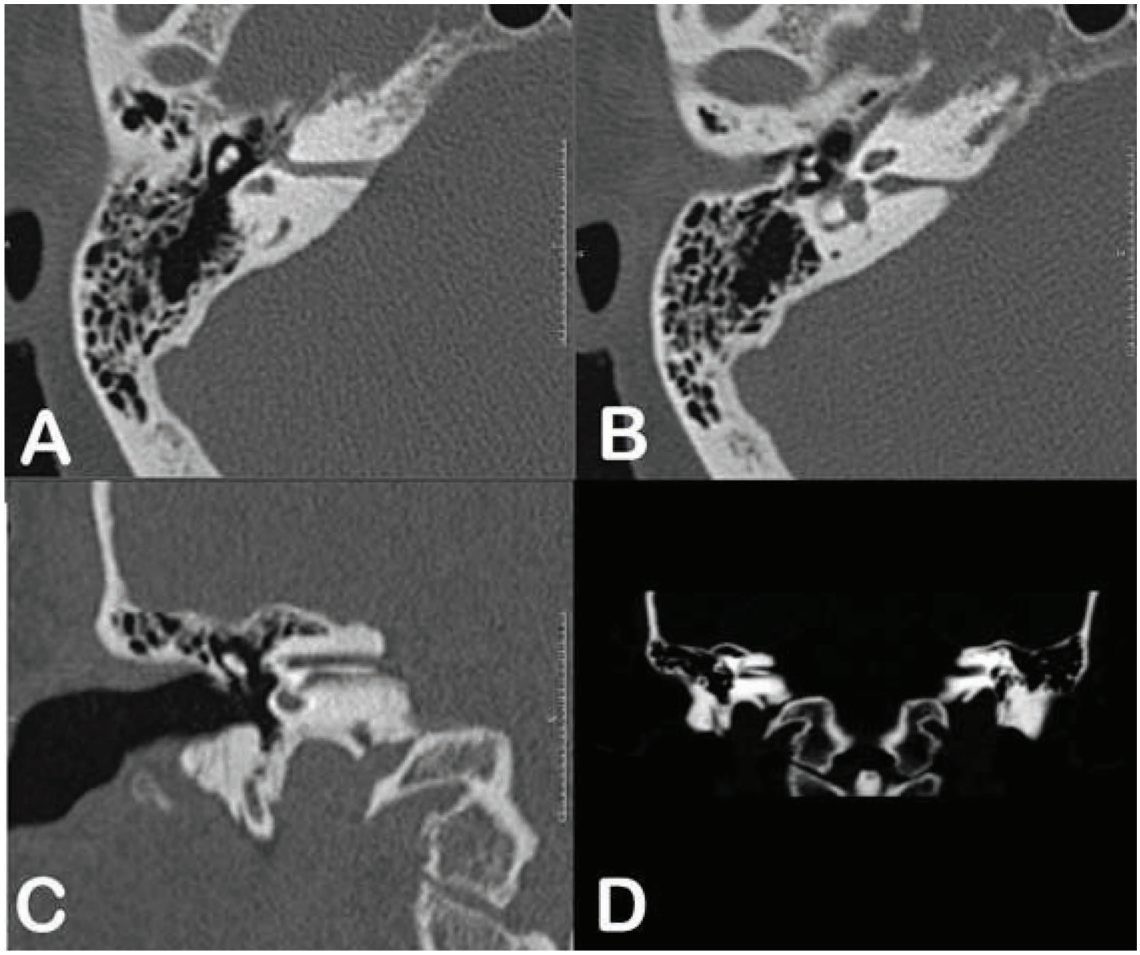

Figura 2. A) Corte axial superior donde se observa el nervio facial. B) Corte axial inferior en el que se intuye la salida de ambos nervios vestibulares y el nervio coclear. C) Corte coronal que muestra la duplicación del conducto auditivo interno (CAI). D) Imagen comparativa coronal de ambos CAIs, evidenciando la duplicación en el CAI derecho.

reportó una asociación del 92.3 % con un canal coclear más osificado en el oído contralateral y malformaciones del nervio vestibulococlear, lo que resalta la importancia de una evaluación bilateral.

Las pruebas funcionales, como vHIT y cVEMP, son complementarias a la imagen, ya que permiten valorar selectivamente la integridad de las ramas vestibulares superior e inferior del VIII par craneal. En nuestro caso, estas confirmaron la preservación funcional del sistema vestibular, pese a la afectación coclear.

Respecto al tratamiento, aunque la implantación coclear ha sido planteada en algunos casos seleccionados, la mayoría de los pacientes con duplicación completa del CAI presentan aplasia o hipoplasia severa del nervio coclear, limitando

marcadamente el beneficio potencial de esta intervención. En la revisión de Wang et al. se señala que hasta un 77 % de estos pacientes no obtiene beneficios significativos del implante coclear debido a la ausencia o grave disfunción nerviosa coclear [4]. La alternativa del implante de tronco cerebral debería reservarse únicamente para casos bilaterales con aplasia coclear confirmada. En nuestro caso particular, debido al diagnóstico tardío, la presencia de hipoacusia unilateral profunda y la hipoplasia coclear demostrada por RM, se decidió no indicar ningún tratamiento implantológico específico.

Por tanto, la detección precoz de estas anomalías en hipoacusias unilaterales congénitas resulta clave para el consejo genético, el seguimiento clínico y la toma de decisiones terapéuticas fundamentadas.

CONCLUSIONES

Este caso ilustra la rara presentación de una duplicación completa del CAI con hipoplasia del nervio coclear y función vestibular conservada. El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha clínica y el uso combinado de TC de alta resolución y RM con secuencias específicas, junto a pruebas funcionales audiovestibulares. La correlación anatómico-funcional es crucial para evitar errores diagnósticos. No se debe asumir la viabilidad de la implantación coclear en estos pacientes sin un estudio detallado de la anatomía nerviosa y su funcionalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang L, Zhang L, Li X, Guo X. Duplicated Internal Auditory Canal: High-Resolution CT and MRI Findings. Korean J Radiol. 2019 May;20(5):823-829. https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0065. PMID: 30993933; PMCID: PMC6470090.
2. Takanashi Y, Kawase T, Tatewaki Y, Suzuki J, Yahata I, Nomura Y, Oda K, Miyazaki H, Katori Y. Duplicated internal auditory canal with inner ear malformation: Case report and literature review. Auris Nasus Larynx. 2018 Apr;45(2):351-357. https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.03.019. Epub 2017 Apr 23. PMID: 28446373.
3. Ghising R, Dongol K, Suwal S. Internal auditory canal duplication with facial and cochlear nerve dysfunction: A case report. SAGE Open Med Case Rep. 2023 Dec 25;11:2050313X231220812. https://doi.org/10.1177/2050313X231220812. PMID: 38149116; PMCID: PMC10750504.
4. Manchanda S, Bhalla AS, Kumar R, Kairo AK. Duplication Anomalies of the Internal Auditory Canal: Varied Spectrum. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 Sep;71(3):294-298. https://doi.org/10.1007/s12070-017-1087-4. Epub 2017 Feb 2. PMID: 31559193; PMCID: PMC6737140.