

Actualización sobre Papilomatosis Laríngea. Laryngeal Papillomatosis Update

Sara D'Ambrosio Cersosimo¹, Gabriel Alvarado Badilla², José Daniel Irías Vargas³.

1 y 3 Médico General, Investigador independiente, Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica.

2 Médico General, Investigador independiente, Universidad Latina de Costa Rica, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Sara D'Ambrosio Cersosimo sara.dcvl@gmail.com

RESUMEN

La papilomatosis laríngea es una enfermedad en donde se desarrollan tumores benignos en las vías respiratorias causados por el virus del papiloma humano, principalmente VPH-6 y VPH-11. Aunque el virus del papiloma humano se clasifica como un virus de transmisión sexual, la papilomatosis laríngea no necesariamente, ya que cuenta con múltiples formas de transmisión. Esta enfermedad no posee cura definitiva y todo paciente con este diagnóstico debe llevar un seguimiento regular para evitar posible diseminación, transformación maligna y complicaciones que amenazan la vida. En la actualidad existen tratamientos para mantener estable la enfermedad tales como la ablación quirúrgica, con láser y electrocoagulación, además de múltiples terapias adyuvantes en estudio. El objetivo de esta revisión de tema es reunir la información más reciente y relevante sobre la patología de interés para así ayudar a cualquier profesional de medicina interesado en obtener un diagnóstico correcto y temprano con el que se mejorará el tratamiento, la calidad de vida y la mortalidad del paciente.

Palabras Clave: laringe, verruga, virus del papiloma humano, vacuna contra VPH.

ABSTRACT

Laryngeal papillomatosis is a disease caused by the human papillomavirus infection, mainly HPV-6 and HPV-11 subtypes, in which benign tumors develop in the respiratory tract. Although human papillomavirus is classified as a sexually transmitted virus, laryngeal papillomatosis is not necessarily contracted this way, as it can be transmitted through multiple and different routes. This disease has no definitive cure and every diagnosed patient must undergo strictly regular monitoring to prevent possible dissemination, malignant transformation and life-threatening complications. Currently, there are treatments to maintain the stability of the disease such as surgical ablation, laser and electrocoagulation, as well as multiple adjuvant therapies under study. The objective of this review is to gather the most recent and relevant information about the pathology of interest, in order to assist any medical professional interested in obtaining an accurate and early diagnosis that will improve the treatment, quality of life, and mortality of the patient.

Cómo citar:

D'Ambrosio Cersosimo, S., Alvarado Badilla, G., & Irías Vargas, J. D. . Actualización sobre Papilomatosis Laríngea. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(2). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i2.667>

Recibido: 21/Mar/2022

Aceptado: 01/Jun/2023

Publicado: 15/Jun/2023

Keywords: larynx, wart, human papilloma virus, HPV vaccine.



INTRODUCCIÓN

La papilomatosis laríngea (PL), también llamada papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), es una enfermedad causada por la infección del virus del papiloma humano (VPH). Los subtipos de VPH comúnmente involucrados son el 6 y 11, responsables de las verrugas a nivel genital. Se caracteriza por la presencia de papilomas benignos laríngeos que causan tos seca, disfonía progresiva y eventualmente, sin tratamiento, obstrucción de la vía aérea. En niños se caracteriza por llanto débil y/o estridor. Rara vez crecen de forma desmedida hacia pulmón y posteriormente pueden presentar transformación maligna. El tratamiento es de carácter paliativo y consta de ablación de las lesiones para principalmente evitar el compromiso de la vía aérea. El tratamiento se debe realizar de forma periódica debido a su alta tasa de recidiva (1,2). El diagnóstico preciso y sin retrasos de la enfermedad puede mejorar el tratamiento y la morbimortalidad del paciente por lo que el objetivo principal de esta revisión bibliográfica es reunir la información más reciente y relevante sobre PL para ayudar a cualquier profesional de medicina con interés en obtener un diagnóstico correcto y temprano.

METODOLOGÍA

La búsqueda para la revisión sistemática de este tema se hizo en las bases de datos PubMed, New England Journal of Medicine y Scielo. Los criterios de inclusión fueron publicaciones de máximo 5 años de antigüedad (2018-2022), con las palabras clave “papilomatosis laríngea”, “infección de transmisión sexual”, “virus del papiloma humano”, “verrugas orales” y “papilomatosis respiratoria recurrente” escrito en español e inglés. Se seleccionaron publicaciones de distintos tipos como revisiones bibliográficas, reportes de casos, estudios de series de casos, estudios morfológicos e inmunohistoquímicos, entre otros. Se revisaron un total de 32 artículos de forma que se excluyeron aquellos sin reportes de resultados, con modelos animales, sin datos de pacientes, temas sin relevancia o no relacionados. En total se incluyeron 17 artículos que cumplen con los puntos esenciales sobre la patología para la revisión final.

Epidemiología

La patología puede presentarse a cualquier edad, sin embargo, existen dos presentaciones clínicas: juvenil, con un pico en menores de 5 años en ambos géneros; y adulta, con un pico en la segunda y cuarta década con mayor frecuencia en hombres (3). La incidencia estimada de PL es de 4.3 por cada 100,000 niños y 1.8 por cada 100,000 adultos. Esta entidad representa el segundo tumor benigno laríngeo más común en niños y la segunda causa más frecuente de ronquera infantil (1,3,4). La enfermedad se asocia con tasas elevadas de depresión y calidad de vida relacionada con la fonación (5).

La infección juvenil suele ser la presentación más agresiva con mayor probabilidad de causar obstrucción de la vía aérea, mayor recurrencia e invasión a otros sitios. La enfermedad presentada antes de los 3 años suele tener más sitios anatómicos afectados y los pacientes suelen ser sometidos a más procedimientos quirúrgicos a diferencia de los pacientes diagnosticados después de esta edad. También se ha visto relación del desarrollo de carcinoma con inicio de la enfermedad en edades tempranas (3,6). Se puede explicar lo anterior debido a que el período crítico de desarrollo del sistema inmune ocurre entre los 4 y 6 años, por ende, la inmadurez del sistema inmune juvenil puede llevar a disminución de la presentación de antígenos y secreción de citoquinas proinflamatorias que finalmente pueden contribuir con la severidad de la infección en niños (7).

La transformación maligna de esta enfermedad es rara en aproximadamente 1-4% de los casos. Las lesiones no recurrentes también tienen potencial de malignidad (8).

Etiología y factores de riesgo

Esta entidad es causada por el virus del papiloma humano (VPH), que pertenece a la familia Papoviridae, el cual ataca a las células epiteliales con predilección por el tracto respiratorio. Las cuerdas vocales suelen

ser la localización más común de las lesiones, sin embargo, estas pueden encontrarse en el resto del tracto respiratorio. El VPH-6 y VPH-11 son los subtipos asociados a esta condición con mayor frecuencia. La asociación con el VPH-11 y una evolución de la enfermedad de más de 10 años son factores de riesgo para una presentación más agresiva asociada a la enfermedad pulmonar. La PL juvenil y adulta pueden presentar cursos clínicos y características histopatológicas distintas (1,3,6).

La transmisión infantil está estrechamente relacionada con la transmisión vertical durante el nacimiento (6). En la presentación juvenil los factores de riesgo incluyen: primogénito, producto de una primigesta, madre con presencia de verrugas genitales adquiridas recientemente, niños con historial de abuso sexual y reflujo faringolaríngeo (2,4,9). El modo de transmisión en adultos suele ser a través del sexo oral, por lo que el principal factor de riesgo es un alto número de parejas sexuales. Los efectos inflamatorios e inmunosupresores del reflujo faringolaríngeo, junto con el virus del herpes simplex, pueden exacerbar el crecimiento de los papilomas (5). El embarazo es otro factor que, debido a su estado de inmunosupresión, favorece el crecimiento de las lesiones en menor tiempo y de forma más agresiva (10).

Patogenia

La laringe posee un revestimiento de epitelio pseudoestratificado ciliado columnar y estratificado escamoso con una zona de transición entre ambos. El área de transición es en donde el VPH suele desarrollarse ya que la morfología de esta zona crea un ambiente favorable para el virus, no obstante, puede afectar cualquier zona que no esté cubierta exclusivamente por epitelio estratificado. Lo anterior se debe a que la capacidad infecciosa del VPH afecta desde el pseudoestratificado hasta el estratificado escamoso, ya sean ciliados o no. Consecuentemente este comportamiento infeccioso del VPH se explica porque el epitelio encontrado en zonas de transición es más inmaduro y la exposición a estímulos externos lo hace más susceptible a que haga cambios en su morfología, por lo que también, las poblaciones de neonatos son más susceptibles a la infección por el hecho de una composición inmadura en gran parte del trayecto laríngeo (11).

La infección es causada cuando el virus ingresa a la capa celular basal por medio de lesiones microepiteliales. Inicialmente las células se encuentran de forma inactivo en el estrato basal del epitelio donde únicamente se realiza su duplicación usando el núcleo de las células basales, de esta forma el VPH se mantiene inactivo para la detección, pero progresa en la infección. La clave para esta replicación silenciosa se encuentra en la presencia de la proteína p63, encontrada en grandes cantidades en el estrato basal de los epitelios infectados por el VPH, debido a la gran afinidad por la misma. Posteriormente cuando las células se movilizan a las capas superficiales del epitelio, el VPH se somete a diferenciación y se inducen niveles altos de síntesis de proteína viral. El papiloma requiere no solo estratificación epitelial, sino también, infección por parte del VPH para desarrollarse (11).

Prevención

La vacunación contra el VPH tiene un efecto importante disminuyendo la incidencia de PL. Gardasil es la vacuna cuadrivalente con más estudios que cubre contra el VPH 6, 11, 18, 16 y fue aprobada por la FDA desde el 2006 para su uso entre los 9 y 26 años. Se recomienda un esquema de 2 dosis separadas por un intervalo de 6 meses cuando este se inicia entre los 9 y 14 años. En caso de iniciar el esquema después de los 15 años o de portar alguna condición que comprometa el sistema autoinmune se debe recibir 3 dosis (6). La vacuna es más efectiva si se administra en personas que no han iniciado actividad sexual. Actualmente, la vacuna cuadrivalente contra VPH ha sido sustituida por la vacuna nonavalente (5). Cabe recalcar que múltiples obstáculos han limitado la vacunación universal, entre ellos, objeciones morales y el costo que representa (5).

A parte de la vacunación, debido al factor de riesgo que representa el sexo oral, los cambios de estilo de vida son importantes en la prevención primaria de la infección por VPH. Estos cambios pueden realizarse a

través de prácticas sexuales seguras utilizando métodos anticonceptivos de barrera tales como los condones y las barreras bucales (12).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Debido a que la enfermedad es rara, el diagnóstico suele ser tardío, con un tratamiento primario inadecuado. Los niños pueden presentar síntomas hasta 2 años previos al diagnóstico correcto y muchos de estos pacientes son tratados primariamente con el diagnóstico de asma (5). El retraso en el diagnóstico se debe a que la sintomatología inicialmente es sutil y esto puede llevar a dificultad respiratoria grave además de que se relaciona con un mayor número de intervenciones quirúrgicas (13).

En niños la PL es la segunda causa más frecuente de ronquera, sin embargo, esta es difícil de identificar en edades tempranas. Siempre se debe de sospechar la presencia de esta patología cuando un paciente infantil tenga ronquera (5). Las lesiones pueden provocar cambios en la fonación y obstruir las vías respiratorias por lo que las manifestaciones clínicas involucran los síntomas relacionados con estas alteraciones las cuales en niños son llanto débil, estridor, taquipnea, uso de músculos accesorios, respiración bucal, estridor específicamente con cambios de posición y con menor frecuencia, tos recurrente e infección de las vías aéreas superiores. En adultos la disfonía progresiva, en ausencia de períodos de voz normal, es la manifestación clínica más frecuente. Otros síntomas son tos seca crónica, ronquidos, apneas del sueño, disfagia, hemoptisis y obstrucción de la vía aérea en caso de que no se dé el tratamiento adecuado. Se debe tener presente que todo paciente con ronquera crónica debe ser evaluado por PL sin importar la edad de presentación (1,4,10,14).

Ante la sospecha de un paciente con una posible PL se debe obtener una historia clínica completa con un enfoque inicial en los síntomas respiratorios y estabilidad del paciente (4). En la valoración es importante indagar sobre antecedentes perinatales, inicio y progresión de síntomas, cualquier trauma importante de la zona, cambios en la voz e intubaciones endotraqueales previas. Síntomas asociados como dificultad para la alimentación, presencia de rinitis alérgica, abuso del uso de la voz y presencia de reflujo gastroesofágico son vitales para distinguir la PL de diagnósticos alternativos (4,9).

La endoscopia flexible permite observar las lesiones directamente. Los papilomas laríngeos se observan como lesiones exofíticas que pueden ser sésiles o pedunculadas, individuales o múltiples, de color blanco/rosa con un centro vascular visible. El diagnóstico definitivo se realiza con biopsia de la lesión en donde se tipifica el VPH. En la biopsia usualmente se observa la lesión con duplicación de las células basales y una actividad mitótica intensa además de disqueratosis y algunos coilocitos en el estrato espinoso. Las imágenes de gabinete no se utilizan de rutina, sin embargo, se recomienda realizar imágenes (Rx, TAC o RM) en la evaluación preoperatoria de cada intervención quirúrgica en búsqueda de papilomatosis pulmonar y otras invasiones (3,4,8,10). Asimismo, se recomienda seguimiento postoperatorio de rutina con estudios de imágenes debido al riesgo de diseminación pulmonar que puede llevar a transformación maligna en un período corto de tiempo (8). La recurrencia suele ser común en sitios con gran densidad glandular en la submucosa tales como comisura anterior, subglotis y epiglotis (2). En la presentación adulta, posterior al tratamiento quirúrgico, las lesiones tienden a recurrir en la misma región o adyacente a la afectada previo a la cirugía (15).

Los diagnósticos diferenciales incluyen aquellas entidades que involucren también la laringe, tanto benignas como malignas. Se debe descartar mediante biopsia las siguientes lesiones malignas: leucoplaquia de la cuerda vocal, carcinoma escamoso y carcinoma verrucoso. Las lesiones benignas que pueden ser confundidas con PL incluyen: corditis polipoide y granulomas o nódulos de la cuerda vocal (4).

Tratamiento

No existe una cura definitiva para la PL. No hay tratamiento que consistentemente haya demostrado erradicación efectiva de esta patología (5). La enfermedad es de carácter recurrente, por lo que se debe mantener un seguimiento regular. El tratamiento principal consiste en la ablación de la lesión con la mayor preservación de las estructuras para evitar complicaciones. Se puede realizar de múltiples formas, ya sea

utilizando electrocoagulación, láser de CO₂/KTP o extirpación quirúrgica con microdebridación. La escogencia de dicho tratamiento va con base en el tipo de lesión, la localización anatómica, la anatomía del paciente, la experiencia y habilidad del cirujano (2,4,5,16).

El manejo quirúrgico tiene varias complicaciones dependiendo de la técnica. Los láseres pueden causar quemaduras del tracto respiratorio, estenosis, cicatrización excesiva y fistulas traqueoesofágicas. Como ventaja, los láseres tienen mejores propiedades hemostáticas y los instrumentos fríos tienen ausencia de daño térmico. Usualmente se utiliza una combinación de ambos métodos durante la cirugía (2,15). Otras complicaciones del tratamiento incluyen: recurrencia de la lesión, esparcimiento de la enfermedad a tejidos cercanos, daño en las cuerdas vocales manipuladas, sinequia laríngea y estenosis glótica. En el intraoperatorio siempre existe el riesgo de fuego de la vía aérea (4,13).

Los pacientes tratados únicamente con cirugía tienen resultados poco favorables con una recaída inminente. La terapia adyuvante junto con el tratamiento quirúrgico demuestra remisión completa satisfactoria (13). Los criterios para aplicar dicha terapia consisten en más de cuatro procedimientos quirúrgicos en un año, crecimiento acelerado con compromiso de la vía aérea, propagación a distancia de la enfermedad e invasión de múltiples sitios. Se utiliza Cidofovir, terapia fotodinámica, Bevacizumab, Interferon e Indole-3 carbinol.

Recientemente ha resaltado el uso de Cidofovir intralesional debido a los pocos efectos adversos que representa para el paciente. El Bevacizumab trabaja como inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular y se puede utilizar de forma intralesional con resultados como disminución de la severidad de la enfermedad y mejoría en la calidad de la voz. Se ha utilizado el Bevacizumab intravenoso en casos con enfermedad pulmonar y traqueal avanzada en donde la enfermedad respondió a este tratamiento con una regresión satisfactoria. Otra terapia farmacológica es el uso de los inhibidores de la bomba de protón para controlar la exposición a ácido gástrico y evitar cambio metaplásico en el epitelio que podría favorecer a la propagación de las lesiones (3,4,5,6,9).

La vacunación contra el VPH se está investigando como tratamiento además de prevención. Se ha demostrado un aumento del intervalo entre cada intervención quirúrgica en las recurrencias posterior a la vacunación lo que mejora calidad de vida, disminuye costo de tratamiento para los pacientes, desacelera el curso de la enfermedad y disminuye la morbilidad (6,16). Los resultados de la terapia post vacunación son más favorables en combinación con ablación de la lesión, ya sea quirúrgica o química (16).

En situaciones de emergencia por compromiso de la vía aérea se prefiere evitar la traqueostomía ya que este procedimiento crea una zona de transición y esto predispone a la diseminación de la enfermedad. En caso de realizar una traqueostomía por estenosis laríngea severa se debe de decanular lo más pronto posible para evitar la propagación del virus. La intubación con broncoscopio de fibra óptica también tiene el riesgo, según progresa el tubo endotraqueal sin visión directa, de extensión de la enfermedad, además de daño a la vía aérea. Para evitar lo anteriormente mencionado, se debe intentar realizar intubación endotraqueal con ayuda de un video-laringoscopio en donde los papilomas suelen ser fáciles de desplazar y manipular (4,17).

CONCLUSIÓN

El curso patológico de la PL puede variar desde remisión espontánea hasta enfermedad avanzada y agresiva que amenaza la vida por obstrucción respiratoria. Es una enfermedad con una presentación más agresiva en la población infantil. Debido a su potencial de transformación maligna y alta tasa de recurrencia, todo paciente con este diagnóstico debe llevar un seguimiento periódico regular. Es de suma importancia la prevención a través de la vacunación contra el VPH, la cual ha demostrado disminuir la incidencia de la patología. En cuanto al tratamiento, actualmente se cuentan con distintas técnicas y terapias combinadas, que van a ser escogidas según se individualice el caso de cada paciente.

Declaración de conflicto de interés

Ninguna de las personas autoras tenemos ningún conflicto de interés con lo expuesto en la investigación.

Declaración de financiamiento

Ninguna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sichero L, Ferreira S, López RVM, Mello BP, Costa V, El-Achkar VNR, et al. Prevalence of human papillomavirus 6 and 11 variants in recurrent respiratory papillomatosis [Internet]. *Journal of Medical Virology*. 2020 Sep [citado el 16 de febrero 2023]; 30;93(6): 3835–40.4. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32910471/>
2. Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrka L. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis [Internet]. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2018 Jan [citado el 16 de febrero 2023];14;3(1): 22–34. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492465/>
3. El Achkar VNR, Duarte A, Carlos R, León JE, Ribeiro-Silva A, Pignatari SSN, et al. Histopathological features of juvenile-onset laryngeal papillomatosis related to severity. *Head & Neck* [Internet]. 2019 May [citado el 16 de febrero 2023];41(5):1412–7. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30623508/>
4. Rivera GA, Morell F. *Laryngeal Papillomas* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado el 18 de febrero 2023]. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965998/>
5. Derkay CS, Bluher AE. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis [Internet]. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2019 Aug [citado el 18 de febrero 2023];52(4): 669–79. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0030666519300520?via=ihub>
6. Benedict JJ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: A 2020 perspective [Internet]. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2021 Mar [citado el 18 de febrero 2023];13;6(2): 340–5. Disponible en <https://doi.org/10.1002/lio2.545>.
7. El Achkar VNR, Duarte A, Carlos R, León JE, Ribeiro-Silva A, Pignatari SSN, et al. Relationship between inflammation and the severity of Recurrent Respiratory Papillomatosis [Internet]. *American Journal of Otolaryngology*. 2020 Mar [citado el 18 de febrero 2023];41(2): 102321. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.10232>.
8. Ribeiro El-Achkar VN, Duarte A, Pinto Saggiore F, De Mello Filho FV, León JE, Ribeiro-Silva A, et al. Squamous Cell Carcinoma Originating from Adult Laryngeal Papillomatosis: Case Report and Review of the Literature [Internet]. *Case Reports in Otolaryngology*. 2018 Dec [citado el 19 de febrero 2023];19;2018. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30662782/>
9. Formánek M, Komínek P, Jančatová D, Staníková L, Tomanová R, Vaculová J, et al. Laryngopharyngeal Reflux Is a Potential Risk Factor for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis [Internet]. *BioMed Research International*. 2019 Feb [citado el 19 de febrero 2023];10;2019: 1–5. Disponible en <https://doi.org/10.1155/2019/1463896>.
- 10.

11. Jiménez-Herrera R, Fernández-Vázquez MU, Quiterio-Montiel EC, Hernández y Ballinas A, Palmer-Márquez ML. Papilomatosis laríngea como causa de muerte materna [Internet]. *Ginecol Obstet Mex*. 2021 [citado el 19 de febrero 2023]; 89 (5): 424-429. Disponible en <https://doi.org/10.24245/gom.v89i5.5017>
12. Kurita T, Chitose S, Sato K, Sakazaki T, Fukahori M, Sueyoshi S, et al. Pathological mechanisms of laryngeal papillomatosis based on laryngeal epithelial characteristics [Internet]. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2019 Jan [citado el 19 de febrero 2023]; 7;4(1): 89-94. Disponible en <https://doi.org/10.1002/liv.2.242>.
13. Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection [Internet]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019 May [citado el 21 de marzo 2023] 7;15(7-8):1920-8. Disponible en <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1600985>
14. Ballestas SA, Shelly S, Soriano RM, Klein A. Tendencias en el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente [Internet]. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2021 Mar [citado el 19 de febrero 2023]; 1;72(2):109-20. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.11.001>.
15. Samuel HT, Varghese L, Kurien R, Thomas M. Human papilloma virus induced oropharyngeal inverted papilloma as a precursor to laryngeal papillomatosis in A 1 year old child [Internet]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020 Nov [citado el 22 de febrero 2023];138:110335. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110335>.
16. Hu L, Benedict PA, Garber D, Wang B, Amin MR, Branski RC. Laryngeal distribution of adult onset recurrent respiratory papillomatosis: A longitudinal study [Internet]. *The Laryngoscope*. 2019 May [citado el 22 de febrero 2023]; 6;129(9):1993-7. Disponible en <https://doi.org/10.1002/lary.27694>.
17. Park I, Carbone S, Preciado D. Systematic review of the use of human papillomavirus vaccine as adjuvant therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis [Internet]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2022 Nov [citado el 22 de febrero 2023];162:111314. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2022.111314>.
18. Mato-Búa R, Sampayo-Rodríguez L, Casas-Reza P, Gestal-Vázquez M. Manejo anestésico de la estenosis grave de la vía aérea en la papilomatosis laríngea [Internet]. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2022 [citado el 22 de febrero 2023] ;45(4): 297-8. Disponible en <https://dx.doi.org/10.35366/106352>.