









IDENTIFICACIÓN DE GENOTIPOS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PAPILOMATOSIS LARÍNGEA JUVENIL. EXPERIENCIA DE 3 AÑOS EN UN HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN EN PUEBLA, MÉXICO

IDENTIFICATION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS GENOTYPES IN JUVENILE LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS. THREE-YEAR EXPERIENCE IN A CONCENTRATION HOSPITAL IN PUEBLA, MEXICO

Arturo García-Galicia ^{1a}, Clotilde Margarita Andrade-Bonilla ^{1b}, Verónica Vallejo-Ruiz ^{2c}, Blanca Elena Vallejo-Domínguez ^{1d}, Janeth Ramírez-Mendoza ^{1e}, Álvaro José Montiel-Jarquín ^{1f}, Nancy Rosalía Bertado-Ramírez ^{1g}, Jorge Loría-Castellanos ^{3h}

RESUMEN

La papilomatosis laríngea juvenil (PLJ) es una enfermedad benigna crónica de etiología viral, con un curso clínico agresivo. En México se han estudiado pobremente los genotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) que causan la enfermedad. El objetivo de este estudio fue identificar los genotipos del VPH en los pacientes con PLJ. Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, se revisaron expedientes de los pacientes con PLJ atendidos en un hospital de México, en el periodo 2018-2021. En todos los pacientes se identificó el VPH para los genomas 6, 11, 16 y 18. Se incluyeron nueve pacientes, 56% mujeres, edad media $9,5 \pm 5,7$ años; siete pacientes registraron positividad al VPH-11 y 2 al VPH-6. La edad media al diagnóstico fue $2,35 \pm 1,77$ años, con promedio de procedimientos quirúrgicos de $12 \pm 11,56$. En conclusión, los genotipos más frecuentes en pacientes con PLJ fueron VPH-6 y VPH-11, predominando este último.

ABSTRACT

Juvenile laryngeal papillomatosis (JLP) is a chronic benign disease of viral etiology, with an aggressive clinical course. In Mexico, the genotypes of the Human Papilloma Virus (HPV) that cause the disease have been poorly studied. The aim of this study was to identify HPV genotypes in PLJ patients. A descriptive and retrospective study was carried out, the records of patients with PLJ treated in a hospital in Mexico were reviewed, in the period 2018-2021. HPV was identified in all patients for genomes 6, 11, 16, and 18. nine patients were included, 56% women, mean age 9.5 ± 5.7 years; seven patients registered positivity for HPV-11 and 2 for HPV-6. The average age at diagnosis was 2.35 ± 1.77 years, with an average of 12 ± 11.56 surgical procedures. In conclusion, the most frequent genotypes in patients with PLJ were HPV-6 and HPV-11, with the latter predominating.

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho", Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla de Zaragoza, México.

² Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Administración y Atención Descentralizada Puebla. Puebla, México.

³ Unidad de Eventos Especiales, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

^a Médico especialista en Pediatría. Maestro en Ciencias Médicas e Investigación.

^b Médica especialista en Otorrinolaringología, subespecialista en Otoneurología.

^c Bióloga. Doctora en Ciencias de la Salud.

^d Médica especialista en Otorrinolaringología.

^e Médica General.

^f Médico especialista en Cirugía General. Maestro en Ciencias Médicas e Investigación.

^g Médica especialista en Neurología.

^h Médico especialista en Urgencias.

Citar como: García-Galicia A, Andrade-Bonilla CM, Vallejo-Ruiz V, Vallejo-Domínguez BE, Ramírez-Mendoza J, Montiel-Jarquín AJ, et al. Identificación de genotipos de Virus del Papiloma Humano en papilomatosis laríngea juvenil. Experiencia de 3 años en un hospital de concentración en Puebla, México. Rev Fac Med Hum. 2023;23(1):87-92. doi:10.25176/RFMH.v23i1.5088

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe



INTRODUCCIÓN

La papilomatosis laríngea Juvenil (PLJ) es una enfermedad benigna crónica de etiología viral que ocurre tanto en la infancia y adolescencia^(1,2). Su prevalencia en Estados Unidos se estima alrededor de 1,8 por cada 100 000 adultos y 4,3 por cada 100 000 niños con una frecuencia mayor entre los dos y cuatro años de edad. La incidencia total es mayor en pacientes con nivel socioeconómico y educativo bajo, no así en cuanto a la severidad^(2,3). Si bien la papilomatosis laríngea puede presentarse en todas las edades, se han descrito dos tipos relacionados con la edad: la juvenil (en niños entre uno y cuatro años de edad, y en adolescentes), y la del adulto (entre los 20 y 30 años de edad). Este último tipo es menos agresivo que la forma juvenil⁽⁴⁾.

El agente etiológico de la PLJ es el virus del papiloma humano (VPH). Ocasiona proliferación benigna del epitelio escamoso del tracto aero-digestivo, asociado a los genotipos 6 y 11 del VPH, y los menos prevalentes 16, 18, 31 y 33⁽²⁾. En Colombia se reporta una prevalencia de los genotipos 6, 11 y 16 en la papilomatosis del adulto⁽⁵⁾. En México se ha reportado al genotipo 6 como el prevalente hasta en 80% de los casos⁽⁶⁾.

La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial, con más de la mitad de los adultos sexualmente activos infectados durante algún momento de su vida⁽⁷⁾. La transmisión vertical durante el nacimiento ocurre en el canal del parto, que es el mecanismo de transmisión en los niños. Hasta 50% de las madres de niños con PLJ presentan lesiones por VPH en genitales. La mayor incidencia de esta variedad se registra en pacientes primogénitos y obtenidos por parto. Si bien el nacimiento por cesárea disminuye la transmisión, ésta puede ocurrir in útero hasta en 12% de los casos. En pacientes mayores, la infección puede ocurrir por prácticas de sexo oral^(1,2,4). El riesgo de transmisión vertical en madres con condilomas durante el parto es de 1:231-400 casos. Otros factores de riesgo implicados son madre primigrávida (por periodo expulsivo mayor), parto vaginal, producto varón, factores genéticos, inmunológicos y el genotipo del VPH⁽⁸⁾.

La transformación maligna ocurre en menos del 1% de los pacientes y se ha reportado generalmente en adultos asociado a otro factor de riesgo como tabaquismo, exposición a radiación, así como también en niños con enfermedad extensa y prolongada con diseminación extensa, este tipo de malignización se ha

observado por la mutación del proto-oncogen p53⁽⁴⁾. La infección por el VPH 11 en los niños, parece desarrollar un mayor riesgo de obstrucción de la vía aérea y una mayor probabilidad de necesitar de traqueostomía para mantener una vía aérea permeable⁽¹⁾.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue identificar los genotipos del virus del papiloma humano en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil en un hospital de concentración en Puebla, México.

MÉTODOS

Diseño y área de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, en un pueblo de México. La población estuvo constituida por pacientes con diagnóstico de PLJ, en un hospital de concentración de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social que atiende población del centro-sur del país (estados de Puebla, Tlaxcala, Veracruz, Oaxaca), la de menores ingresos en Puebla, México. Se incluyeron pacientes menores de 18 años de cualquier edad, de cualquier sexo, con diagnóstico de PLJ realizado por biopsia, durante 2018-2021. No se eliminó ningún paciente.

Se evaluó edad, género, genotipo de VPH, edad al diagnóstico, número de procedimientos quirúrgicos, presencia de traqueostomía, antecedente de lesiones papilomatosas maternas, y vía de nacimiento.

Las biopsias procedentes de lesiones laríngeas fueron procesadas antes de dos meses de la toma de biopsia, con los siguientes procedimientos: extracción de DNA con el kit DNeasy Blood & Tissue (Qiagen®), detección y tipificación de VPH por reacción en cadena de polimerasa para los genomas 6, 11, 16 y 18 utilizando oligonucleótidos iniciadores tipo específicos. La reacción de amplificación se realizó empleando el kit PCR-Master Mix (Promega®), y posteriormente el producto fue sometido a electroforesis en gel agarosa para determinar la presencia o ausencia del genotipo.

El presente estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud número 2101 del Instituto Mexicano del Seguro Social. En cada paciente el uso de la muestra fue autorizado por los padres o tutores con firma de consentimiento informado. La información de los pacientes se manejó con estricta confidencialidad y fue utilizada exclusivamente para fines de investigación.





RESULTADOS

Se incluyeron nueve pacientes, cinco mujeres (56%) y cuatro hombres (44%); con edad media de $9,55 \pm 5,7$ años, tres preescolares (2-5 años), dos escolares (6-11 años), cuatro adolescentes (11-17 años). En siete pacientes (78%) se identificó el genotipo 11, y en 2 (22%) el VPH 6. No se identificaron los genotipos 16 y 18, ni coinfecciones de genotipos 6+11. La edad al diagnóstico clínico fue de los dos meses a los seis años,

seis pacientes en la etapa del lactante (2 meses-2 años), dos en la edad preescolar (3-5 años), un escolar (6 años). La media fue de 2.3 ± 1.8 años. En cuanto al número de procedimientos quirúrgicos realizados al momento de la evaluación, el promedio fue de $12 \pm 11,6$ procedimientos, mínimo 2 y máximo 31. El predominio del genotipo 11 se refleja también en el mayor número de procedimientos, como se muestra en la Figura 1.

Número de procedimientos quirúrgicos por Genotipo del VPH de cada paciente con papilomatosis laríngea juvenil.

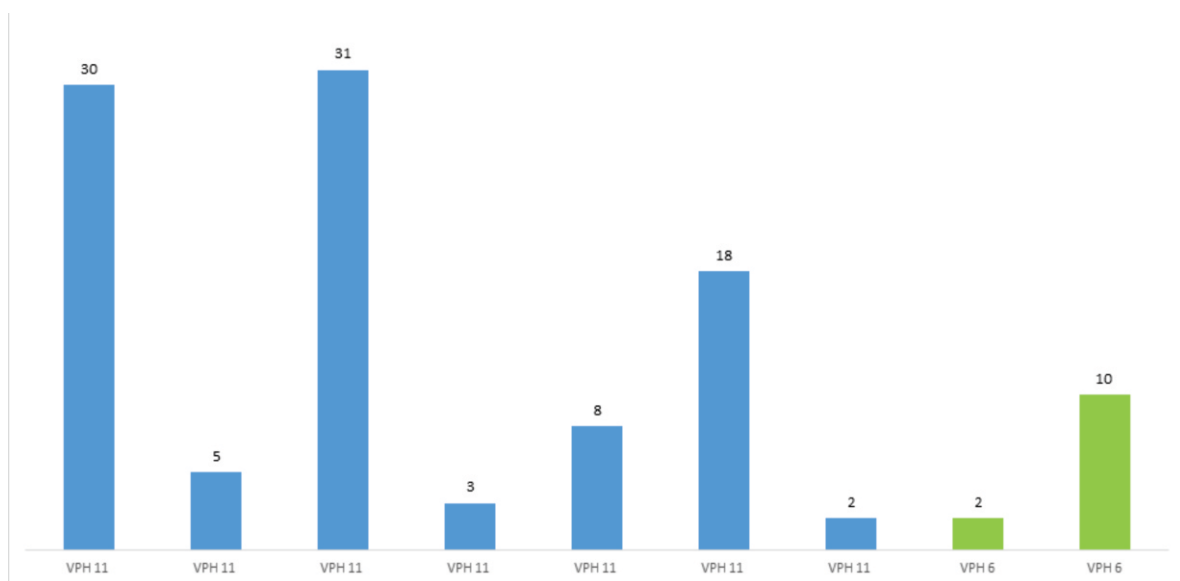


Figura 1. Número de procedimientos quirúrgicos y genotipo de VPH de cada paciente. El color azul corresponde a los pacientes con VPH-11 y el color verde a los pacientes con VPH-6.

Se registró traqueostomía en cinco pacientes (56%), cuatro de ellos fueron positivos al VPH-11 y uno al VPH-6. Todas las madres reportaron ausencia de lesiones condilomatosas al momento del nacimiento; ocho pacientes nacieron por parto, uno por cesárea. Este último documentó citología vaginal materna negativa para VPH y transmisión orogenital por abuso sexual.

DISCUSIÓN

La PLJ es causada por el virus del papiloma humano, y los genotipos más frecuentes son el 6 y el 11. Este estudio buscó identificar los genotipos que causan papilomatosis laríngea juvenil en los pacientes atendidos en un Hospital de concentración en Puebla, México, durante 2018-2021. La PLJ es una enfermedad

benigna crónica de la infancia y la adolescencia, cuya historia natural es altamente variable e impredecible, pudiendo presentarse desde remisión espontánea, permanecer estable o incluso ser altamente agresiva, ameritando tratamientos quirúrgicos frecuentes⁽¹⁾. La disfonía es el primer síntoma, ya que las lesiones papilomatosas se presentan usualmente primero en las cuerdas vocales. Esta disfonía suele pasar desapercibida, y el estridor es el segundo síntoma en presentarse, primero inspiratorio y luego bifásico. Otras condiciones son de detección más tardía, como: tos crónica, neumonía recurrente, disnea, disfagia, retraso en el desarrollo o dificultad respiratoria. Esto puede explicar la variabilidad en la edad de diagnóstico, según la serie reportada.



La prevalencia en este estudio en toda la edad pediátrica coincide con otras series alrededor del mundo, y también la detección se efectuó en edades tempranas (menos de seis años), mientras que la mayoría de los reportes registran el diagnóstico primario predominantemente en menores de diez años. Actualmente los pacientes son mayoritariamente de edad escolar y adolescentes, mientras que en otros reportes predominan entre nueve y diez años⁽⁹⁻¹²⁾.

Los estudios reportan que la vía de transmisión del VPH ocurre a través de canal vaginal durante el parto⁽¹¹⁻¹³⁾. En nuestro estudio la vía de nacimiento de la mayoría de los pacientes fue por parto; sin embargo, no se reportaron lesiones genitales maternas. En el caso del paciente nacido por cesárea se menciona abuso y transmisión por contacto sexual. La mayoría de los trabajos de tipificación viral en la literatura no corroboran el antecedente de infección materna por clínica (lesiones condilomatosas), o por citología vaginal. Una pesquisa intencionada a este respecto en cada caso puede ser ilustrativo. También se coincide en el predominio ligero del sexo femenino⁽¹¹⁻¹³⁾, sin lograr relevancia estadística. Se requieren estudios multicéntricos para corroborar este predominio.

En el presente estudio se registró un 100% de positividad al VPH en los casos de PLJ; sin embargo, en otros estudios se reporta una positividad al virus entre 67 y 98%⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. Destaca que detección del virus se realizó antes de dos meses de la toma de biopsia, lo que facilita la extracción del ADN viral de la muestra. La detección por la reacción en cadena de polimerasa incrementa la sensibilidad del diagnóstico, lo que explica también el que todas las muestras fueron positivas⁽¹⁶⁾. De los 200 genotipos de VPH descritos desde 1923, el 16 y 18 son de alto riesgo y se encuentran en genitales u orofaringe. Los genotipos 6 y 11 son los más frecuentemente causantes de patologías en vía aérea. También son responsables del 90% de lesiones condilomatosas

genitales, y están catalogados dentro de los genotipos de bajo riesgo^(1,4,7). En este estudio la prevalencia del VPH fue exclusiva de los genotipos 6 y 11, lo que coincide con varios reportes⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. Sin embargo, el VPH-11 fue el más prevalente, contrario a lo que reportan la mayoría de los estudios, salvo el de Gabbott et al⁽¹⁴⁾ que también reporta una mayor prevalencia del VPH-11. En el presente estudio se reportó no sólo la ausencia de los genotipos 16 y 18, sino también ausencia de coinfecciones. La prevalencia hasta del 78% del genotipo 11 en la presente población hace necesaria la vigilancia estrecha, pues se relaciona con mayor severidad de la enfermedad⁽¹¹⁾.

Peñaloza-Plascencia et al reportaron en población del occidente de México una prevalencia alta de coinfecciones (74%), con predominio muy importante del genotipo VPH-16 (85%). Sin embargo, estas discrepancias pueden deberse a diferencias en la sensibilidad del método para detectar los diferentes genotipos virales, así como la integridad del DNA de las muestras analizadas. La mayor prevalencia del VPH-16 en la región occidente de México⁽¹⁵⁾, y el predominio del VPH-11 en la región centro-sur (estado de Puebla, Tlaxcala y Oaxaca) debe verificarse en estudios subsecuentes, empleando métodos de detección semejantes.

La PLJ puede causar obstrucción de la vía aérea y con una gran tendencia a la recidiva. Ningún tratamiento ha demostrado ser efectivo para erradicar la enfermedad⁽²⁾. La dificultad para erradicar las lesiones del tracto respiratorio y la recurrencia frecuente después del tratamiento quirúrgico ocasionan un costo estimado en 150 millones de dólares anuales en EUA^(1,5). El estándar actual de tratamiento es la resección quirúrgica efectiva de las lesiones, sea con microdebridador o con láser. Se ha sugerido que esta última modalidad cursa con mayor riesgo de transmisión para el equipo médico tratante y de complicaciones transquirúrgicas^(8,17). La





remoción o al menos la reducción óptima de las lesiones para limpiar la vía aérea debe preservar al máximo las estructuras normales, para evitar complicaciones como estenosis glótica o subglótica. Otros objetivos deben ser optimizar la calidad vocal e incrementar el intervalo entre los procedimientos quirúrgicos ^(1,4,8).

La papilomatosis es altamente recidivante, por lo que el número de intervenciones quirúrgicas en algunos pacientes es muy elevado. La afectación en la madurez del epitelio del tracto respiratorio (con engrosamiento basal y células nucleadas superficiales en el epitelio estratificado) ⁽⁴⁾ también contribuyen al requerimiento de intervención es terapéuticas repetidas. La media de intervenciones en el presente trabajo es similar a lo reportado en otros estudios a través del mundo, y la presencia de pacientes con más de 30 procedimientos es frecuente. Destaca en este estudio que el porcentaje mayor de pacientes con traqueostomía, y aquellos con más de 15 cirugías fueron positivos al VPH-11. Ambos hallazgos sugieren la confirmación de su capacidad invasiva y su asociación con evoluciones más severas ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. Desde luego, estudios donde se consideren las

técnicas de resección de las lesiones podrían modificar estas cifras. Los tratamientos adyuvantes como antivirales, biológicos, retinoides y la vacuna anti-VPH pueden modificar la evolución, pero se requieren más estudios y con mayor muestra para definir el beneficio ^(1,18-20). En el hospital sede del presente trabajo no contamos aún con tratamientos adyuvantes, y sólo se realiza la resección quirúrgica fría convencional por laringoscopia rígida de suspensión bajo visión microscópica.

Entre las limitaciones, se encuentra la metodología del estudio, la cual no permite establecer relaciones causales ni estimar riesgos. A pesar que no es posible extrapolar los datos a otras poblaciones, permite determinar la prevalencia de la infección de VPH para establecer posteriores estudios analíticos.

En conclusión, en los casos de PLJ del centro-sur de México, los genotipos de VPH predominantes son el 6 y el 11, con mayor frecuencia este último. Son necesarios estudios multicéntricos que incluyan un número mayor de pacientes, y que consideren diversas modalidades de tratamiento, además de la pesquisa de la infección materna.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 24 de agosto, 2022

Aprobado: 02 de enero, 2023

Correspondencia: Álvaro José Montiel-Jarquín.

Dirección: Calle 2 norte # 2004. Colonia Centro. CP 72000. Puebla, México.

Teléfono: +52 (222) 2424520 extensión 61315 **Móvil:** +521 2222384907

Email: dralmoja@hotmail.com

REFERENCIAS

1. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review. *Laryngoscope* 2008;118:1236-1247. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31816a7135
2. Fortes HR, von Ranke FM, Escussato DL, Araujo-Neto CA, Zanetti G, Hochhegger B, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med* 2017;126:116-121. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.030.
3. Akaki MC, Guzman AR, Waller LG, et al. Reflujo gastroesofágico en papilomatosis respiratoria recurrente: incidencia e influencia en el curso clínico. *An Oril Mex* 2013;58:146-150. En: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2013/aom133e.pdf>
4. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin N Am* 2012;45:671-694. DOI: 10.1016/j.otc.2012.03.006.
5. Sanchez GI, Jaramillo R, Cuello G, Quintero K, Baena A, O'Byrne A, Reyes AJ, Santamaria C, Cuello H, Arrunategui A, Cortez A, Osorio G, Reina JC, Quint WG, Muñoz N. Human papillomavirus genotype detection in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in Colombia. *Head Neck*. 2013 Feb;35(2):229-34. DOI: 10.1002/hed.22953.
6. García-Romero CS, Akaki-Caballero M, Saavedra-Mendoza AG, Guzmán-Romero AK, Canto P, Coral-Vázquez RM. Molecular subtyping of human papillomavirus in male adult individuals with recurrent respiratory papillomatosis. *Auris Nasus Larynx*. 2015 Oct;42(5):385-9. DOI: 10.1016/j.anl.2015.03.006.
7. Vargas MSF, Estrada RC. Virus del papiloma e indicaciones de la vacuna tetravalente. *Rev Méd Cos Cen* 2012; 69(604):455-459. En: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=38290>

8. Castro-Macia O, Quintana-Sanjuás A, Rodríguez-Acevedo N, Pallas-Pallas E, Fariña-Conde JL, Hamdan-Zabarce M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary extension. *Rev Port ORL* 2010;48(3):149-153. En: <https://www.journalsporl.com/index.php/sporl/article/view/227/227>
9. Perrone M, Pinchak C, Akiki A, Moreira I, Amaro V, Pujadas M, et al. Papilomatosis respiratoria: un reto diagnóstico y terapéutico. A propósito de un caso. *Arch Pediatr Urug* 2020;91(3):155-160. DOI: 10.31134/AP.91.3.5
10. Bello de Alford M, Caibe G. Tipificación del Virus del Papiloma Humano en Papilomatosis Laringea Recurrente Juvenil. *RFM* [Internet]. 2001;24(1):62-65. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692001000100009&lng=es.
11. Seedat RY, Thukane M, Jansen AC, et al. HPV types causing juvenile recurrent laryngeal papillomatosis in South Africa. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:255-259. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.11.016
12. Eftekhaar NS, Karbalaie-Niya MH, Izadi F, Teaghinezhad-S S, Keyvani H. Human Papillomavirus (HPV) Genotype Distribution in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(7):1973-1976. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.7.1973
13. Li J, Zhang TY, Tan LT, Wang SY, Chen YY, Tian JY, Da WY, He P, Zhao YM. Expression of human papillomavirus and prognosis of juvenile laryngeal papilloma. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):15521-7. PMID: 26629043;
14. Gabbott M, Cossart YE, Kan A, Konopka M, Chan R, Rose BR. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *J Clin Microbiol*. 1997;35(12):3098-103. DOI: 10.1128/jcm.35.12.3098-3103.1997
15. Peñaloza-Plascencia M, Montoya-Fuentes H, Flores-Martínez SE, Fierro-Velasco FJ, Peñaloza-González JM, Sánchez-Corona J. Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(9):1119-23. DOI: 10.1001/archotol.126.9.1119.
16. Mills A, Balasubramaniam R, Longacre TA, Kong CS, Pinsky BA. Laboratory-developed L1 sequencing and type-specific, real-time polymerase chain reaction for the detection and typing of human papillomaviruses in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(1):50-4. DOI: 10.5858/arpa.2011-0392-OA.
17. Gutiérrez-Castillo C, Moneris-García E, Durán MD, Sancho-Mestre M, Gras JR et al. Papillomas & laryngeal papillomatosis. Treatment with CO2 laser surgery. Our experience over 15 years. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010;61:422-427. En: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-a71122b7-12c4-39ab-a75c-d37e26246612>
18. Morales-Ayala LL, Hernández-Bautista VM, Gutiérrez-Hernández JA, Martínez-Ruiz CE, Xochihua-Díaz L, Mayorga-Butrón JL. Papilomatosis respiratoria recurrente en población pediátrica y una nueva estrategia en el manejo médico coadyuvante a cirugía. *Rev Latin Infect Pediatr* 2017;30(1):22-27. En: <https://www.medigrafix.com/pdfs/infectologia/lip-2017/lip171e.pdf>
19. Avelino MA, Zaiden TC, Gomes RO. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(5):636-42. DOI: 10.5935/1808-8694.20130114.
20. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, Dyrving AK, Wehberg S, Chirila M, et al. Therapeutic use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2019; 219(7):106-1025. DOI: 10.1093/infdis/jiy616.

INDEXACIONES



INICIB PROMOVRIENDO LA INVESTIGACIÓN DE CALIDAD

TALLERES DE CAPACITACIÓN DEL REGISTRO PARA:

