

Relación entre genotipo y carga viral de virus del papiloma humano y la gravedad de presentación de la papilomatosis respiratoria recurrente en niños

Enrique G. Ortiz-Hernández*, Ariadna Vallejo, Diego Guzmán, Melissa León y Natalia Calderón

Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jal., México

Resumen

Introducción: La papilomatosis respiratoria recurrente es un padecimiento que se presenta mayormente en la población pediátrica con una tasa de 3.62 a 4.3 por cada 100,000 menores. La manifestación clínica más frecuente es la disfonía; sin embargo, la enfermedad puede progresar a formas más graves, generando obstrucción grave de las vías respiratorias. **Métodos:** Se realizó un estudio transversal en el cual se incluyeron pacientes diagnosticados con papilomatosis laríngea confirmado por medio de análisis histopatológico y reacción en cadena de la polimerasa; se determinó el genotipo del virus y su carga viral mediante su búsqueda en los expedientes clínicos, por medio de un formulario estructurado se capturaron las variables clínicas y genéticas de cada caso. **Resultados:** Se incorporaron 32 pacientes, con prevalencia del genotipo 6 del 41% y la misma prevalencia en el genotipo 11, con un porcentaje de coinfección con ambos subtipos del 18%. El genotipo 11 se encontró asociado a un mayor número de resecciones ($p = 0.004$), un puntaje mayor en la escala de Derkay ($p = 0.02$) y una gravedad mayor al presentar ≥ 4 cirugías por año o ≥ 10 cirugías totales ($p = 0.04$). **Conclusiones:** El genotipo 11 del virus del papiloma humano se asoció a mayor gravedad de papilomatosis respiratoria recurrente en los pacientes pediátricos, por lo tanto, dicha población resulta más susceptible a una peor evolución (lo que incrementa la demanda de atención a los servicios médicos), así como a afectación en la calidad de vida de los menores.

Palabras clave: Papilomatosis respiratoria recurrente. Virus del papiloma humano. Reacción en cadena de la polimerasa. Ácido desoxirribonucleico.

Relationship between genotype and viral load of human papillomavirus, and presentation severity of recurrent respiratory papillomatosis in pediatrics

Abstract

Background: Recurrent respiratory papillomatosis is a condition that occurs mainly in the pediatric population with a rate of 3.62 to 4.3 per 100,000 children. The most common clinical manifestation is dysphonia; however, the disease can progress to more severe forms, generating serious obstruction of the airway. **Methods:** A cross-sectional study was conducted in which patients diagnosed with laryngeal papillomatosis confirmed by histopathological analysis and polymerase chain reaction were included. The genotype of the virus and its viral load were determined through a search in the clinical records, and the clinical and genetic variables of each case were captured through a structured form. **Results:** A total of 32 patients were enrolled, of which the prevalence of genotype 6 was found in 41% and the same prevalence in the case of genotype 11,

*Correspondencia:

Enrique G. Ortiz-Hernández
E-mail: drenriquegoh@gmail.com

Fecha de recepción: 13-11-2024

Fecha de aceptación: 26-06-2025

DOI: 10.24875/BMHIM.24000145

Disponible en internet: 04-09-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(5):282-288

www.bmhim.com

1665-1146/© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

with a percentage of coinfection with both subtypes of 18%. Genotype 11 was found to be associated with a greater number of resections ($p = 0.004$), a higher score on the Derkey scale ($p = 0.02$) and greater severity when presenting ≥ 4 surgeries per year and/or ≥ 10 total surgeries ($p = 0.04$). **Conclusions:** Human papillomavirus genotype 11 showed a greater association with the presentation of greater severity of recurrent respiratory papillomatosis in pediatric patients; therefore, this population is more susceptible to a poor outcome (which increases the demand for medical services), as well as impact on the quality of life of minors.

Keywords: Recurrent respiratory papillomatosis. Human papillomavirus. Polymerase chain reaction. Deoxyribonucleic acid.

Introducción

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es la afección tumoral laríngea más frecuente en la población pediátrica¹; aunque se trata de un padecimiento benigno que rara vez maligniza, es una enfermedad que frecuentemente tiene diseminación a lo largo de la vía aérea, y es agresiva en términos de recurrencia y extensión². El virus del papiloma humano (VPH) es un agente infeccioso epiteliotrópico ubicado dentro de su propia familia *Papillomaviridae*, taxonómicamente hablando, y en la cual se han identificado hasta 170 variantes genómicas diferentes, las cuales son llamadas genotipos y que se han agrupado en tipos cutáneos y mucosos con base en las células basales que infectan^{3,4}. La PRR es causada por infección del VPH, incorporando diferentes genotipos entre sus causantes, siendo principalmente identificados los genotipos 6 y 11 en el 90% de los casos estudiados en series^{1,5}; sin embargo, es posible la presencia de uno o más genotipos del virus en la misma lesión. Se estima que la prevalencia de la PRR es de 1.45 a 2.93 casos por cada 100,000 niños y el grupo etario con mayor susceptibilidad es aquel entre 2 a 4 años⁶.

En la evidencia médica publicada se ha encontrado una asociación positiva de una situación socioeconómica precaria, así como una presentación y diagnóstico en edades tempranas (≤ 4 años) con una mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes pediátricos^{7,8}. La infección por el genotipo VPH-11 se ha visto asociada a mayor gravedad de la enfermedad, afectación de múltiples sitios anatómicos, frecuencia en la necesidad de procedimientos quirúrgicos, extensión hacia el tracto respiratorio inferior, así como duración^{9,10}. Sin embargo, otros estudios discrepan, mencionando no haber encontrado relación significativa entre gravedad y genotipo viral, habiéndose estudiado los genotipos 6, 11, 16, 31, 33, 35 y 39^{11,12}. Así mismo, se ha descartado relación entre carga viral y duración, extensión de la enfermedad, edad de presentación, tiempo requerido entre la necesidad de nuevo tratamiento quirúrgico o seropositividad al virus¹⁰.

La manifestación clínica más frecuente de la PRR es la disfonía crónica; sin embargo este padecimiento es importante debido a que su progresión puede llevar a una obstrucción de la vía aérea (Fig. 1); de acuerdo con la literatura, muchos estudios han identificado que entre los factores de riesgo que se asocian a la gravedad están una edad menor de presentación inicial y la presencia de determinados genotipos, principalmente el VPH-11; aunque otros autores lo asocian a la presencia del VPH-6, por lo tanto, se tiene una variabilidad de los resultados en este aspecto¹³.

El diagnóstico de la papilomatosis respiratoria se realiza mediante la exploración laríngea con ayuda de un fibroscopio, localizando lesiones exofíticas que pueden ser pediculadas, en racimo o sésiles, de color grisáceas, rosadas o aperladas, aunque a medida que la enfermedad avanza el aspecto macroscópico puede cambiar debido a la presencia de fibrosis y cicatrices laríngeas¹⁴. Sin embargo, el estudio histopatológico procedente de una biopsia o cepillado celular confirma la sospecha diagnóstica clínica por la aparición de proyecciones de epitelio escamoso estratificado queratinizado, así como los coilocitos, que son células con aspecto vacuolado y citoplasma claro. Finalmente, la identificación del genoma viral y su tipificación por medio de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son el método de referencia diagnóstico¹⁵.

El tratamiento estándar para la PRR involucra la excisión quirúrgica por medio de laringoscopia y anestesia general, con el fin de asegurar adecuadamente la vía aérea y mantener una calidad vocal⁴. Los criterios más aceptados para indicar terapias adyuvantes debido a la gravedad son necesidad de ≥ 4 procedimientos quirúrgicos por año o ≥ 10 resecciones en total, así como diseminación de las lesiones fuera de vía respiratoria¹⁶.

Hasta el momento no se cuenta con información sobre la existencia de una relación entre el genotipo viral con la carga viral del VPH, y entre esta relación y la gravedad de presentación en la población pediátrica de nuestro país. De igual manera hay discrepancia en la evidencia que relaciona el genotipo con la gravedad, por lo que son necesarios más estudios para confirmar



Figura 1. Laringoscopia diagnóstica en paciente de sexo masculino de 7 años que muestra lesiones exofíticas papilomatosas aperladas dependientes de ambas cuerdas vocales y comisura anterior.

o refutar con la información presente. De manera que este estudio es una vertiente para el conocimiento epidemiológico de la papilomatosis laríngea en pacientes pediátricos a nivel nacional. El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación del genotipo y carga viral del VPH con la gravedad de presentación de PRR en pacientes pediátricos.

Métodos

Selección de pacientes

Se realizó un estudio transversal analítico donde se incluyeron todos aquellos pacientes pediátricos que acudieron al Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Benemérito Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, desde el mes de agosto de 2017 a diciembre de 2021, que contaron con el diagnóstico confirmatorio en el expediente clínico de papilomatosis laríngea, y que cumplieron con el criterio de recurrencia (aparición de lesiones en más de dos ocasiones) y la gravedad de las lesiones, evaluada por medio de la escala de Derkay-Wiatrak¹⁷, con un puntaje ≥ 10 puntos; así como la presencia de criterios utilizados para terapia coadyuvante. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, incluyendo un total de 32 pacientes; estableciendo como criterios de inclusión: todo paciente menor de 18 años, sexo indistinto y con diagnóstico de papilomatosis laríngea confirmado

mediante análisis histopatológico y PCR en el expediente clínico. Se excluyó a los pacientes que no contaran con el expediente clínico completo, que no presentaran un grado de gravedad ≥ 10 puntos o cuya enfermedad había remitido, y que hubieran rechazado el procedimiento quirúrgico.

Muestras clínicas

Se tomaron muestras histopatológicas papilomatosas de tamaño menor a 2 mm de diámetro provenientes de la laringe de cada paciente por medio de una pinza en copa Chevalier-Jackson en técnica fría y se congelaron a -80°C para su conservación hasta el momento de su procesamiento.

Aislamiento de ADN y genotipificación de VPH

Las muestras se procesaron en el Laboratorio de microbiología y patología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara utilizando el kit de extracción de ADN genómico High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche) versión 2.0 (EE.UU., Ref.11796828001). Para la extracción de ADN proveniente del tejido papilomatoso, se colocó una porción de este con 200 μl de *buffer* de lisis y se incubó a 55°C durante una hora hasta la digestión completa del tejido. Se continuó añadiendo 200 μl de *buffer* de unión y 40 μl de proteasa K, mezclando e incubando a 70°C durante 10 minutos. Posterior a ello se añadieron 100 μl de isopropanol, se mezcló y depositó en un tubo Eppendorf para ser centrifugado 1 minuto a 8,000 rpm (revoluciones por minuto), desechando el tubo colector. Continuo a ello se agregaron 500 μl de removedor de *buffer* de inhibición y se centrifugó por el mismo tiempo y revoluciones. Después se desechó nuevamente el tubo colector y se agregó 500 μl de *buffer* de lavado con posterior centrifugación por el mismo tiempo y velocidad, repitiendo esto en dos ocasiones más. Finalmente se desechó el fluido y se centrifugó 10 segundos a 13,000 rpm, colocando un nuevo tubo colector junto con 200 μl de *buffer* de lavado a 70°C , resultando con el ADN purificado.

Posterior a la extracción de ADN de las muestras histopatológicas se realizó la detección de presencia o ausencia del genoma de VPH a manera de tamizaje mediante la PCR utilizando los primers GP5+ (TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC), GP6+ (GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATTC), MY09 (CGT CCM ARR GGA WAC TGA TC), MY11 (GCM CAG GGW CTA TAA YAA

TGG), L1C1 (CGT AAA CGT TTT CCCT ATT TTTT) y L1C2 (TAC CCT AAA TAC TCT GTA TTG), descritos y utilizados por Qu et al.¹⁸. Para realizar la tipificación del genotipo de VPH se realizó una PCR en tiempo real con el kit comercial Anyplex TM II HPV28 Detection de Seegene de acuerdo con las especificaciones del proveedor; y se utilizó el equipo CFX96™ Real-time PCR System de la marca Bio Rad, que detecta cinco diferentes colorantes fluorescentes simultáneamente, siendo de nuestro especial interés los genotipos 6 y 11 del VPH, además proporcionando una carga viral semi-cuantitativa expresada en cruces (+, positivo después de 40 ciclos de PCR; ++, positivo dentro de los ciclos 31-39; y +++, positivo antes de 31 ciclos).

Análisis estadístico

Se seleccionaron pruebas no paramétricas por el tamaño muestral. Se utilizó para comparación de proporciones la prueba de χ^2 y para comparación de medianas para tres grupos la prueba de Kruskal-Wallis, y se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis se realizó en el programa de estadístico *Statistical Package of Social Sciences* (SPSS) versión 26.0.

Resultados

Para evaluar la asociación del genotipo, así como la carga viral del VPH, con la gravedad de la papilomatosis laríngea en la población de pacientes pediátricos se estudiaron 32 pacientes. El 69% de los participantes fueron de sexo masculino y el 31% del femenino. La edad promedio fue de 7 años, con un rango de edad mínima de 1 año y máximo de 16 años, siendo el grupo etario más frecuente el de 1 a 3 años en el 28% (Fig. 2).

La prevalencia de genotipo en el estudio se distribuyó de la siguiente manera: un 41% (13 pacientes) fueron positivos a genotipo VPH-6, al igual que el genotipo 11; mientras que la presencia de ambos genotipos en coinfección se reportó en un 18% (6 pacientes) de la población (Fig. 3). En relación con la carga viral, se encontró que la mayoría de los pacientes (69%) positivos a cada genotipo presentó una carga elevada (+++) tanto en el grupo de VPH-6 como en el de VPH-11, mientras que los pacientes que presentaron coinfección por ambos genotipos presentaron una carga viral variable, pero siendo más predominante la carga del genotipo 6 sobre el 11 (Fig. 4).

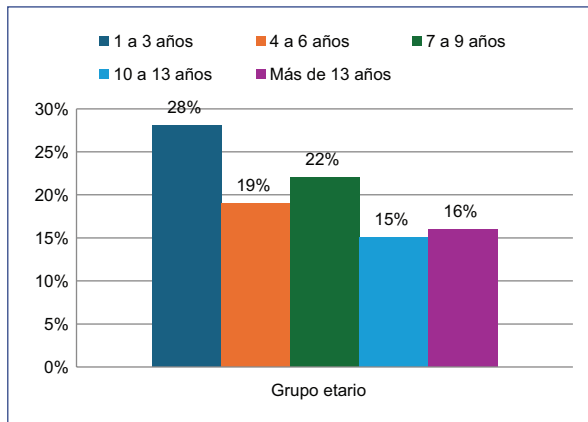


Figura 2. Distribución por grupo etario.

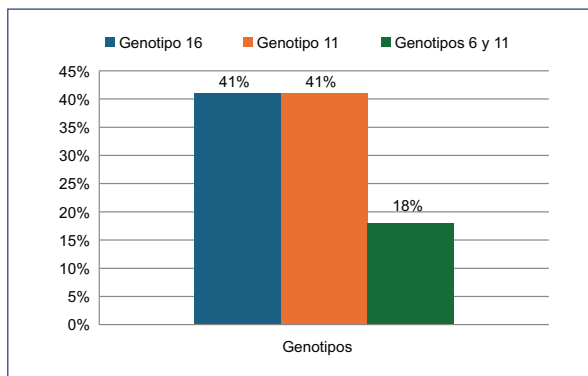


Figura 3. Distribución de genotipos detectados.

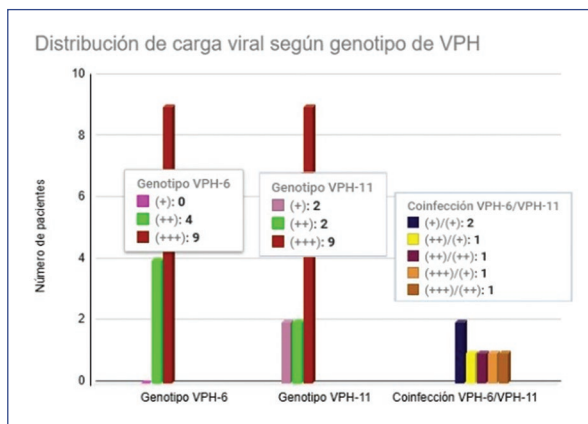


Figura 4. Representación del número de pacientes positivos a cada genotipo de VPH y la carga viral encontrada en ellos.

VPH: virus del papiloma humano.

Tabla 1. Comparación de los genotipos para la gravedad de los pacientes en el estudio*

Variables	Genotipo 6 (n = 13)	Genotipo 11 (n = 13)	Genotipo 6 y 11 (n = 6)	p
Edad, años	7 (1-14)	4 (2-16)	13 (2-16)	0.07
Masculino	8 (61)	11 (85)	3 (50)	0.24
Número de resecciones	1 (1-8)	6 (1-36)	3 (1-10)	0.004
Escala Derkay \geq 10 pts.	2 (15)	8 (62)	1 (17)	0.02
Gravedad [†]	0	5 (39)	1 (17)	0.04

*Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias (%) y las cuantitativas con medianas y rangos. Para la comparación de frecuencias se utilizó la prueba de chi cuadrada y para la comparación de medianas se usó la de Kruskal-Wallis.

[†]Definida como \geq 4 cirugías/año o \geq 10 cirugías totales.

El genotipo 11 fue estadísticamente más significativo (valor de p) que los otros genotipos en cuanto a las últimas tres variables (número de resecciones, escala de Derkay y gravedad), mientras que no se encontró diferencia de distribución por sexo ni edad según el genotipo.

Solo el 12% de los pacientes requirieron la realización de traqueostomía (Fig. 5). El promedio de resecciones realizadas en los pacientes incorporados al estudio fue cinco; el 40% de los pacientes tuvieron de una a dos resecciones, el 23% de tres a cuatro procedimientos y solo el 10% necesitaron más de 10 resecciones (Fig. 6).

En la tabla 1 se muestra la asociación de los genotipos de VPH con la presencia de gravedad en los pacientes pediátricos con PRR. El genotipo 11 se encontró asociado a un mayor número de resecciones (p = 0.004), un puntaje mayor en la escala de Derkay (p = 0.02) y una gravedad mayor al presentar \geq 4 cirugías por año o \geq 10 cirugías totales (p = 0.04) comparado con el genotipo 6 y los casos de coinfección con ambos genotipos. No se obtuvieron diferencias estadísticas entre genotipos por edad ni sexo.

Discusión

Tras buscar la asociación entre los genotipos del VPH con presentaciones más graves de papilomatosis laríngea en pacientes pediátricos, se evidenció que el genotipo 11 está asociado a un mayor grado de gravedad con mayor puntuación en la escala de Derkay (p = 0.02) y con el antecedente de \geq 4 cirugías por año o \geq 10 cirugías totales (p = 0.04), comparado con el resto de los genotipos evaluados.

En contraste con lo reportado por Wiatrak et al.¹⁹, quienes plantearon un estudio longitudinal de 10 años de seguimiento con una población pediátrica con una distribución por sexo similar a la nuestra, en donde se señaló que la infección con el genotipo 11 predice una clínica más agresiva y grave para niños con PRR. La

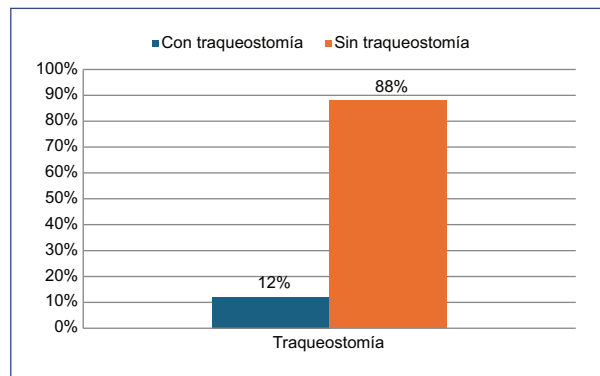


Figura 5. Distribución de la realización de traqueostomía.

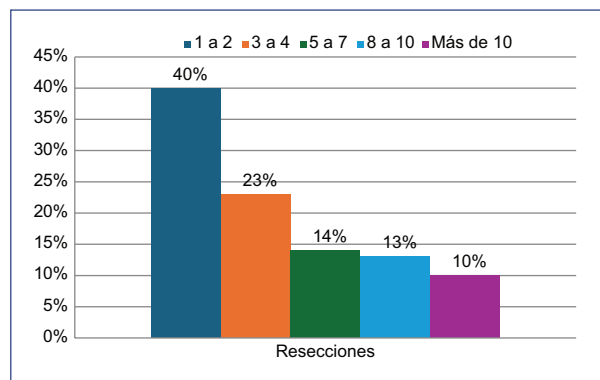


Figura 6. Frecuencia de resecciones realizadas en los pacientes.

diferencia con nuestro estudio es que su población era más joven y evaluaron la asociación con factores de riesgo prenatal. Dicho resultado concuerda con lo

mostrado por Pavinee y Sonswan²⁰, en donde la puntuación media de gravedad de la enfermedad de la infección por VPH-11 fue significativamente mayor que la de la infección por VPH-6 ($p = 0.013$).

Un resultado diferente fue el publicado por Padayachee et al.²¹, quienes evaluaron 20 casos de papilomatosis laríngea y encontraron que la enfermedad causada por el VPH-6 tendía a ser más agresiva que la causada por el VPH-11, pese a que esta última fue más frecuente. La población incluida también tenía un rango de edad inferior al nuestro y su población era principalmente del sexo femenino.

En nuestro trabajo la frecuencia de genotipos fue del 41%, tanto para genotipo 6 como para genotipo 11; Pavinee y Sonswan²⁰ obtuvieron el 40% de genotipo de VPH-6 y el 60% de VPH-11. No se encontró coinfección entre VPH 6 y 11, mientras que en nuestro caso la tasa fue del 18%.

Por otra parte, es importante señalar que en nuestro estudio se encontró que aquellos pacientes con coinfección por ambos genotipos virales presentaron menor gravedad que aquellos con un solo genotipo, pese a tener presencia del genotipo 11. Esto podría deberse a que la carga viral predominante durante la coinfección pertenecía al genotipo 6, lo cual concuerda con los resultados del estudio de Cardoso Figueiredo et al.²², quienes mostraron una frecuencia del genotipo de VPH-6 del 34.1% y del 17.1% de VPH-11, así como coinfección por VPH-6 y VPH-11 en el 48.8% de sus pacientes. Bajo la premisa de que el genotipo VPH-11 provoca mayor gravedad en las lesiones papilomatosas, al ser este abatido por el genotipo 6 provocaría por consiguiente una progresión más moderada en extensión y gravedad al verse controlado por un sistema inmunitario más preparado debido al «entrenamiento» favorecido por la predominancia de un genotipo menos virulento; aunque también debe tomarse en cuenta la edad de los pacientes como elemento importante en una relación tripartita con el cuadro clínico y el genotipo, tal y como Buchinsky et al. han descrito⁸.

Parte de las limitaciones de este estudio fueron la falta de incorporación de variables asociadas con el control prenatal y la presencia de vacunación contra VPH previa o posterior al diagnóstico de la enfermedad. De igual manera se requiere realizar un estudio cuantitativo de la carga viral y que involucre mayor cantidad de genotipos junto con un mayor tamaño de muestra para corroborar la asociación, así como estudios longitudinales para determinar si la gravedad de presentación en esta entidad se relaciona con otros factores al realizar un análisis multivariante.

Conclusiones

Al evaluar la asociación del genotipo del VPH con la gravedad de presentación de PRR en pacientes pediátricos, el presente trabajo observó que el genotipo 11 se asoció a una mayor gravedad de presentación en esta población, lo cual concuerda con reportes de estudios anteriores a nivel mundial. La prevalencia de este es similar a la que presenta el genotipo 6 y no se muestra diferencia significativa con el sexo ni la edad.

Financiamiento

Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Riihkanen H, Aaltonen LM, Syrjanen SM. Human papillomavirus in laryngeal papillomas and in adjacent normal epithelium. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1993;18(6):470-4.
- Glynn M, Kinsey W, Sanford PHDT, Dobbs L, Hoover L, Bruegger D. Characterization of human papillomavirus in airway papillomas by histologic and biochemical analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(11 Pt 1):1073-7.
- Raj P. Classification of medically important viruses II: RNA viruses. *Clin Microbiol Newsl.* 1994;16(17):129-34.
- Bernard HU. Genome diversity and evolution of papillomaviruses. En: Domingo E, Parrish CR, Holland JJ (editores). *Origin and Evolution of Viruses.* Elsevier; 2008. pp. 417-429.
- Labeledz G, Scatolini ML, Ruvinsky S, Rodriguez HA. Factors related to extralaryngeal spread in juvenile recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 2021;131(7):1652-6.
- Marsico M, Mehta V, Chastek B, Liaw KL, Derkey C. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis.* 2014;41(5):300-5.

7. Yang Q, Li Y, Ma L, Xiao Y, Wang H, Ding Y, et al. Long-term outcomes of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement. *Laryngoscope*. 2021;131(7):EE2277-E2283. doi: 10.1002/lary.29376
8. Buchinsky FJ, Donfack J, Derkay CS, Choi SS, Conley SF, Myer CM 3rd, et al. Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One*. 2008;3(5):e2263. doi: 10.1371/journal.pone.0002263
9. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope*. 2004;114(S104):1-23.
10. Maloney EM, Unger ER, Tucker RA, Swan D, Karem K, Todd NW, et al. Longitudinal measures of human papillomavirus 6 and 11 viral loads and antibody response in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(7):711-5.
11. Penaloza-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.
12. Sanchez GI, Jaramillo R, Cuello G, Quintero K, Baena A, O'Byrne A, et al. Human papillomavirus genotype detection in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in Colombia. *Head Neck*. 2013;35(2):229-34.
13. Moreddu E, Lambert E, Kacmarynski D, Nicollas R, Triglia JM, Smith RJ. Risk factors for severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis at first endoscopy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019;136(1):25-8.
14. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, Neto CAA, Zanetti G, Hochegger B, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a state-of-the-art review. *Respir Med*. 2017;126:116-21.
15. Wilcox LJ, Hull BP, Baldassari CM, Derkay CS. Diagnosis and management of recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(12):1283-4.
16. Derkay CS, Blucher AE. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):669-79.
17. Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatrak BJ, Kashima HK, Coltrera MD. A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscop*. 1998;108(6):935-7.
18. Qu W, Jiang G, Cruz Y, Chang CJ, Ho GY, Klein RS, et al. PCR detection of human papillomavirus: comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. *J Clin Microbiol*. 1997;35(6):1304-10.
19. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: A longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope*. 2004;114(11 II):1-23.
20. Pavinee I, Sonsuwan N. Human papillomatosis genotyping and severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(Suppl 6):S136-S141.
21. Padayachee A, Prescott CA. Relationship between the clinical course and HPV typing of recurrent laryngeal papillomatosis: The Red Cross War Memorial Children's Hospital experience 1982-1988. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993;26:141-7.
22. Figueiredo MC, Justino MC, Delmonico L, Silvestre RT, de Castro TL, dos Santos Moreira A, et al. Prevalence and clinical implications of low-risk human papillomavirus among patients with recurrent respiratory papillomatosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Auris Nasus Larynx*. 2019;46(4):570-5.