

Administración intracordal de fármacos en patologías laríngeas

A. Pau Parra¹, S. García-García¹, P. Lalueza-Broto¹,
A.G. Arévalo Bernabé¹, J. Fuentes Cabrera², M. Pujol Rodríguez²

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona)

RESUMEN

En el presente trabajo se realiza una revisión bibliográfica del tratamiento de las patologías laríngeas mediante la administración intracordal directa de diversos fármacos. La evidencia publicada muestra básicamente que los fármacos administrados por esta vía con los que se tiene mayor experiencia son los glucocorticoides, el ácido hialurónico, cidofovir, la toxina botulínica y los factores de crecimiento de fibroblastos. Estos fármacos mejoraron las variables clínicas evaluadas en las diferentes patologías laríngeas descritas.

La administración intracordal permite que el fármaco realice una acción terapéutica local, sin necesidad de alcanzar concentraciones sistémicas altas que conlleven un mayor riesgo de efectos adversos. Sin embargo, hacen falta más estudios que avalen su uso en la práctica clínica, y además en éstos deberían incluirse otros fármacos que también puedan ser útiles para las patologías laríngeas.

Palabras clave: Administración intracordal, glucocorticoides, cidofovir, toxina botulínica, factores de crecimiento de fibroblastos.

ABSTRACT

This paper presents a bibliographic review of the treatment of laryngeal pathologies using direct intracordal administration of various different drugs. The evidence published essentially shows that the most drugs for which the most experience is available that are administered by this route are glucocorticoids, hyaluronic acid, cidofovir, botulinum toxin, and fibroblast growth factors. These drugs improved the clinical variables evaluated in the different laryngeal pathologies described.

In conclusion, intracordal administration allows the drug to provide a local therapeutic action, without the need for high systemic concentrations that lead to an increased risk of adverse effects. However, more studies are required to support their use in clinical practice and to include other drugs that may also be beneficial in laryngeal pathologies.

Keywords: Intracordal administration, glucocorticoids, cidofovir, botulinum toxin, fibroblast growth factors.

Introducción

La administración intracordal de fármacos consiste en la inyección intralesional de diversos fármacos indicados en el tratamiento de diferentes patologías laríngeas que afectan a las cuerdas vocales, como son la papilomatosis respiratoria, la parálisis de las cuerdas vocales, los pólipos cordeales, los granulomas, el edema de Reinke y el *sulcus vocalis*, entre

otras. En general, estos trastornos se presentan en forma de disfonía o alteración de la voz.

Las cuerdas vocales están constituidas por una capa epitelial superficial bajo la cual se encuentra la lámina propia (LP), que a su vez se subdivide en 3 capas (superficial, intermedia y profunda), y más internamente se encuentra el músculo vocal, el ti-roaritenioideo (figura 1). La asociación entre el epitelio y la LP superficial (también denominada «espacio de Reinke») constituye la llamada «mucosa vocal», mientras que las capas intermedia y profunda de la LP forman el ligamento, que se encuentra en contacto directo con el músculo. Estas capas es-

Correspondencia:

A. Pau Parra. Servicio de Farmacia.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: albapauvh@gmail.com

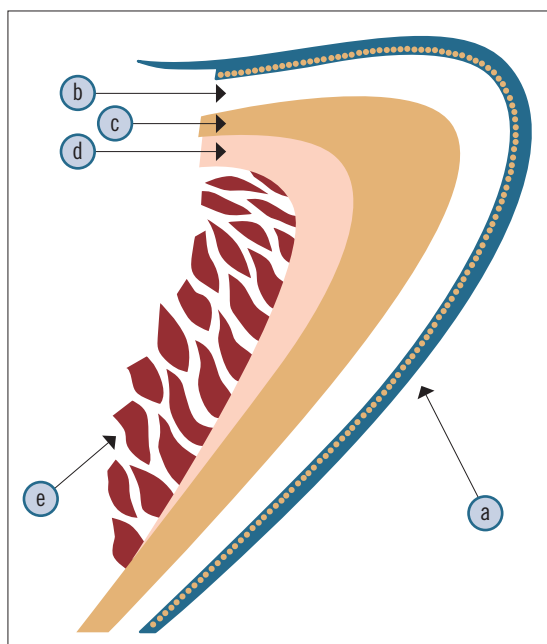


Figura 1. Cuerdas vocales. a: epitelio; b: LP superficial; c: LP intermedia; d: LP profunda; e: músculo vocal (tiroaritenoides)

tán constituidas por fibroblastos, que presentan una matriz extracelular (MEC) formada por glucosaminoglucanos, como el ácido hialurónico, las proteínas fibrosas (colágeno y elastina), la fibronectina y otras proteínas intersticiales, siendo esta composición más o menos definida la que confiere unas propiedades viscoelásticas adecuadas para el proceso de fonación¹. La capa superficial de la LP es rica en colágeno de tipo 3, que presenta una alta elasticidad, mientras que las capas más profundas tienen mayor proporción de colágeno de tipo 1 (menos capacidad de vibración)².

Las patologías laríngeas con afectación cordal presentan etiologías muy diversas, aunque la consecuencia común a la mayoría de ellas es una afectación en la funcionalidad de las cuerdas vocales y por tanto una alteración en la fonación (disfonía). Existen casos de disfonía asociada a procesos traumáticos (como ocurre en algunos pacientes tras una traqueotomía), a procesos infecciosos, a patologías autoinmunes y a una amplia variedad de lesiones inflamatorias, tanto malignas como benignas (un ejemplo son los nódulos debidos a un abuso crónico de la voz). En las lesiones cordales, como la

fibrosis, pueden producirse cambios en la composición de la MEC, dando lugar a un aumento del colágeno y a una disminución del ácido hialurónico en la lámina propia, lo que disminuye la elasticidad y condiciona la vibración cordal³.

Administración intracordal de fármacos

La vía intracordal constituye una alternativa de administración para algunos fármacos con la que se obtienen altas concentraciones del principio activo a nivel local (cuerdas vocales) con un bajo riesgo de reacciones adversas a nivel sistémico.

La utilización de la administración intracordal de medicamentos en la práctica clínica es poco frecuente y muy especializada, y para llevarla a cabo sólo se usa un grupo muy reducido de fármacos, aunque también existen datos de utilización de implantes de otros biomateriales, como es el caso del colágeno, la silicona y la grasa autóloga².

A continuación, se presenta una revisión de los grupos de medicamentos más utilizados por esta vía de administración.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son fármacos con un potente efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, pero con importantes efectos adversos si se administran de forma sistémica, lo que limita su uso, en general, a cortos periodos de tiempo y en dosis bajas.

Su administración intracordal en patologías laríngeas se debe principalmente a su acción antiinflamatoria, aunque también se ha demostrado que reducen la acumulación de colágeno en la lámina propia durante el proceso de cicatrización, y con ello se previene la formación de granulomas⁴.

En la tabla 1 se resumen los diferentes estudios realizados con distintos glucocorticoides administrados por vía intracordal.

Los glucocorticoides más utilizados se diferencian según su potencia y vida media de eliminación, lo que condiciona las dosis terapéuticas utilizadas en las principales vías de administración, como son la oral y la intravenosa. Sin embargo, en el caso de la vía intracordal no se han establecido claramente el volumen ni la dosis idónea, pudiendo

Tabla 1

Administración intracordal de glucocorticoides en patologías laríngeas					
Estudio	Pacientes (n)	Indicación	Glucocorticoide	Dosis	Resultado
Yanagihara (1967) ⁵	49	• Nódulos (19) • Laringitis crónica (16) • Pólipos cordales (14)	Dexametasona	2 mg	Efectos notables en el 79% de los pacientes
Bouchayer y Cornut (1998) ⁵	NC	• Nódulos • <i>Sulcus vocalis</i> • Cicatrices iatrogénicas	Hidrocortisona (dosis no conocida)	NC	NC
Tateya et al. (2003) ⁶	44	• Edema de Reinke	Triamcinolona acetónido 40 mg/mL	0,2-0,3 mL	Desaparición en el 33% y mejoría en el 64%
Tateya et al. (2004) ⁷	28	• Nódulos	Triamcinolona acetónido 40 mg/mL	0,2-0,3 mL	Desaparición en el 63% y disminución en el 37%
Mortensen y Woo (2006) ⁸	34	• Fibrosis iatrogénica • Granulomas (sarcoidosis, tuberculosis) • Pólipos • Nódulos	Metilprednisolona 40 mg/mL	0,1-1 mL	Mejoría en el 82% de los pacientes
Woo et al. (2011) ⁹	115	• Nódulos (33) • Pólipos (31) • Edema de Reinke (38) • Cicatrices (13)	Triamcinolona acetónido 40 mg/mL	0,15-0,2 mL	Remisión completa en un 34,8% y remisión parcial en un 49,6%
Cho et al. (2017) ¹⁰	211	• Pólipos (132) • Nódulos (49) • Quistes (30)	Triamcinolona acetónido 10 mg/mL	0,1-0,5 mL	Mejores resultados en el grupo tratado respecto al control (no inyección)
Bertelsen et al. (2018) ¹¹	24	• Estenosis laríngea (idiopática, reumatológica y traumática)	Triamcinolona 40 mg/mL	1-2 mL	Un 70,8% de los pacientes no necesitaron cirugía tras la inyección
Hsu et al. (2019) ¹²	25	• Fibrosis posquirúrgica	Dexametasona 5 mg/mL + triamcinolona acetato 10 mg/mL en relación 1:1	NC	Resolución en un 44% y disminución en un 32%

NC: no conocida.

administrarse en la lámina propia de forma aislada o asociados a una cirugía local.

Los esteroides también pueden resultar de utilidad en el tratamiento de la fibrosis cordal asociada a procesos traumáticos, como ocurre en pacientes que han estado intubados o que han sido sometidos a radioterapia. Además, se ha descrito su apli-

cación intralesional en patologías autoinmunes en las que aparece una afectación laríngea, como el lupus eritematoso y la granulomatosis de Wegener, así como en la sarcoidosis y la estenosis laríngea⁵.

Pueden aparecer algunos efectos adversos locales derivados de la administración intralesional de corticoides, como cierto grado de fibrosis residual

que acostumbra a resolverse espontáneamente. Varios autores recomiendan intervalos de administración de aproximadamente 4 semanas para reducir este riesgo de fibrosis, y también se ha estudiado la posible coadministración de mitomicina-C por su efecto antifibrótico¹³.

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido de tipo glucosaminoglucano que constituye un elemento clave de la MEC, en la que se distinguen dos grandes grupos de proteínas, las fibrosas (colágeno y elastina) y las intersticiales, entre las que se encuentra el AH. El tratamiento farmacológico con AH está enfocado a modificar la composición de esta MEC, ya que la viscosidad y elasticidad que confiere favorece la correcta vibración y funcionalidad de las cuerdas vocales, además de tener un importante papel en la proliferación celular y la reparación tras una lesión cordal.

Se trata de un compuesto de fácil inyección, bioactivo, biocompatible (ya que se encuentra ampliamente distribuido en el organismo), no tóxico y con capacidad de modificación fisicoquímica para poder aumentar su semivida (tiene una vida media de 3-5 días) y con ello el tiempo de permanencia en el tejido^{14,15}.

Existe una importante variabilidad interindividual en la distribución y concentración de AH a nivel cordal, siendo en la mayoría de los casos superior en hombres que en mujeres, lo que se asocia a una mayor incidencia de lesiones¹⁶. Las lesiones en las cuerdas vocales pueden provocar una alteración en las propiedades viscoelásticas debido a cambios histológicos en la LP¹. A diferencia de los corticoides, que deben administrarse en las capas superficiales, el AH debe inyectarse en las capas más profundas. Existen varias presentaciones de AH comercializadas (debe destacarse que algunas de ellas no son especialidad farmacéutica), aunque la más utilizada en la práctica clínica ha sido Restylane®.

La parálisis cordal puede tener etiologías muy variadas, pero principalmente se debe a lesiones derivadas de una cirugía, a alteraciones neurológicas y a causas idiopáticas.

Existen estudios que demuestran la aplicabilidad de Restylane® 20 mg/mL (en un intervalo de volumen de 0,7-1,5 mL) como alternativa a la tiroplastía en la disfonía causada por una parálisis cordal unilateral asociada a una insuficiencia glótica, derivada en la mayoría de los casos de una cirugía tiroidea. Además de la mejora subjetiva de la voz, existen parámetros que miden de forma objetiva esta mejora, como es el tiempo máximo de fonación¹⁷. La insuficiencia glótica puede deberse, además de a la parálisis cordal, a defectos en el cierre de las cuerdas con movilidad conservada y a la atrofia de las cuerdas vocales debida a un deterioro por la edad, como es el caso de la denominada presbifonía. En estos casos también resulta de utilidad la inyección de AH (se describe la utilización de 0,2-1,9 mL de Restylane® 20 mg/mL)¹⁸.

Un estudio en el que se inyecta por vía intracordal otra presentación de AH (Juvéderm®), utilizando entre 0,15 y 0,25 mL por cada cuerda, también muestra efectos beneficiosos en la atrofia de cuerdas vocales asociada o no a *sulcus vocalis*¹⁹.

Aunque no está clara la etiología, existen casos en los que, tras la administración de AH, se producen reacciones de hipersensibilidad asociadas a edema, disfagia, disfonía y disnea. Estas reacciones inflamatorias podrían deberse a la compresión extravascular de los vasos del pliegue vocal, por lo que podría ser útil la administración de corticoides para reducir el edema y las manifestaciones clínicas asociadas²⁰. También se han documentado casos puntuales de abscesos laríngeos tras la inyección, aunque en general se puede concluir que la administración intracordal de AH es una vía de administración segura²¹.

También se han descrito casos de administración intracordal de hialuronidasa, la enzima proteolítica encargada de la degradación del AH. Esto puede resultar de utilidad en casos en los que se haya realizado una inyección excesiva de AH, así como en la corrección del edema de Reinke, en pólipos cordales con hiperproducción de AH y en las hemorragias cordales. Se utiliza la presentación Vitrase®, que presenta una concentración de 200 U/mL, y se administran dosis de 20 a 100 unidades, utilizando

diferentes rutas de inyección, como son la transcervical, la transoral y la transnasal²².

Cidofovir

Cidofovir es un análogo de la citosina con actividad antivírica contra los virus ADN. El mecanismo por el que actúa contra el virus del papiloma humano (VPH) no se conoce muy bien, pero se postula que sea mediante una inducción de la apoptosis celular y un aumento de la respuesta inmune (figura 2). No tiene autorizado su uso en la indicación de papilomatosis respiratoria, y su utilización está basada en datos clínicos que avalan el posible beneficio clínico, ya que se trata de una patología poco frecuente y sin interés comercial suficiente que justifique una búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas²³⁻²⁵.

Actualmente no existe un protocolo aceptado de dosis, frecuencia de administración o concentración del fármaco. Algunos estudios describen que se puede obtener el mayor beneficio cuando se realizan inyecciones repetidas de cidofovir a intervalos cortos de 2 a 4 semanas en los casos de enfermedad agresiva. Sin embargo, el número de inyecciones necesarias para lograr una respuesta clínicamente relevante no está claro^{24,26}.

La dosis de cidofovir también ha sido muy debatida. En la bibliografía se recogen regímenes de dosificación con concentraciones de cidofovir que oscilaban entre 2,5 y 7,5 mg/mL, con una dosis total que no excedía los 3 mg/kg. El aumento de la dosis de cidofovir de manera secuencial en las administraciones repetidas mediante un aumento de la

concentración de 5 a 10 mg/mL demostró que también podía mejorar la respuesta. La administración de cidofovir suele utilizarse como adyuvante a la cirugía, con la posología descrita, pero debe realizarse seguimiento de las posibles recaídas futuras^{25,26}.

En cuanto a los posibles efectos adversos, la administración sistémica de cidofovir puede dar lugar con cierta frecuencia a la aparición de nefrotoxicidad, neutropenia, debilidad, náuseas y diarrea. En cuanto a la administración local, sólo se han documentado casos de displasia en la mucosa, se cree que por inducción de alteraciones en la expresión génica y por respuesta inflamatoria local. Podría afirmarse que es un medicamento seguro en su administración tópica, pero se recomienda que los papilomas sean examinados histopatológicamente para excluir cualquier transformación maligna. Así, se recomienda realizar una biopsia tras cada intervención quirúrgica²⁴⁻²⁶.

En estudios prospectivos realizados en pacientes tratados con inyecciones intralesionales de cidofovir en el momento de la cirugía, se observó una regresión parcial o completa de los papilomas, así como una disminución en la frecuencia de las cirugías. En estos casos, no se evidenciaron toxicidad sistémica o efectos adversos locales^{24,25,27}.

Toxina botulínica

La toxina botulínica (TXA) bloquea la liberación de acetilcolina desde las terminales nerviosas de manera transitoria y no destructiva, fundamentalmente limitada al área en la que se administra. El efecto clínico está relacionado con la dosis administrada, lo que permite individualizar el tratamiento en función de las necesidades del paciente. Además de las indicaciones registradas en la ficha técnica, la TXA se utiliza en otras indicaciones «*off label*», como la disfonía espasmódica laríngea, la disfagia orofaríngea, la parálisis de las cuerdas vocales y el movimiento paradójico de las cuerdas vocales (PVFM), también llamado «disfunción de las cuerdas vocales»²⁸⁻³⁰.

Cabe destacar que tras la administración de TXA en dosis bajas la toxicidad sistémica es excepcional. El tiempo medio para que aparezca el efecto es de 2-3 días, con un efecto máximo a los 5-6 días después de la inyección. La duración de acción va-



Figura 2. Infección por el VPH en cuerdas vocales. *Imágenes reales del servicio de Otorrinolaringología del HUVH

Tabla 2**Administración intracordal de toxina botulínica**

Estudio	Pacientes (n)	Indicación	Toxina botulínica	Dosis	Resultado
Montejo et al. (2015) ³⁰	1	PVFM	BTX-A	7 U/cuerda vocal	Resolución: 5-6 meses*
De Silva et al. (2018) ²⁸	13	PVFM	BTX-A	1,75-5,5 U/cuerda vocal	Mejoría de síntomas: 11/13 (84,6%) Resolución: 2/11 (18,2%)

*Dos periodos de remisión tras la inyección de TXA, asintomática durante 6 y 5 meses en cada uno de ellos.

riará entre 2 semanas y 8 meses, tiempo atribuido al proceso de unión, internalización y regeneración de la unión neuromuscular. Las dosis utilizadas son muy bajas y pueden incrementarse en sucesivas infiltraciones según la respuesta obtenida³¹.

Existen varias técnicas de administración de la TXA: la «transcutánea» es la vía más sencilla de abordaje y también la más antigua, mediante la infiltración del músculo, y la «transoral» es más compleja y puede realizarse bajo anestesia local o general³¹.

La administración intracordal se utiliza principalmente con indicación en PVFM, patología caracterizada por una aducción episódica inapropiada de la voz, generalmente durante la inspiración, que causa disnea y estridor. Las dosis utilizadas y los resultados obtenidos en algunos de los estudios revisados se presentan en la tabla 2^{28,30}.

La inyección de TXA en las cuerdas vocales es una opción de tratamiento segura y eficaz, por lo que podría considerarse en pacientes con síntomas de disnea refractaria después de una terapia médica adecuada y protocolos de reentrenamiento respiratorio.

Factores de crecimiento de fibroblastos

Los factores de crecimiento de fibroblastos (bFGF) actúan promoviendo la proliferación de queratinocitos y células mesodermes, incluidas las células endoteliales vasculares, los fibroblastos y las células vasculares del músculo liso. Todas estas células aceleran la cicatrización de heridas, la angiogénesis, la granulación y la formación de la epidermis³².

Todavía no se ha establecido cuál es la administración intracordal idónea de bFGF: aún no se conoce la duración de los efectos de una sola inyección, ni cuál debe ser la frecuencia de administración y duración del tratamiento. En la bibliografía se describe su utilización en distintas indicaciones³²⁻³⁴. Un estudio evaluó la administración de una única inyección (concretamente bFGF 2-4 µg en cada cuerda, y específicamente en la lámina propia superficial) a una concentración de 20 µg/mL en pacientes con cierre glótico insuficiente (n= 6), determinándose la duración del tratamiento mediante exámenes de seguimiento. Este estudio analizó la respuesta al tratamiento con la escala GRBAS, constatándose que el tiempo máximo de fonación se prolonga (cambios significativos a los 12 meses después de la inyección). La inyección intracordal del bFGF demostró mejorar el cierre glótico sin reducir las vibraciones de los márgenes de las cuerdas vocales. Este efecto permaneció presente a los 12 meses después de la inyección, por lo que se podría esperar que la inyección produzca un efecto a largo plazo suficiente y persistente³³.

En lesiones graves de las cuerdas vocales, como *sulcus vocalis*, cicatrices y atrofia, se inducen trastornos en la comunicación, problemas para los que no se ha establecido todavía un tratamiento. Terapias básicas como pueden ser los bFGF han mostrado resultados favorables. En un estudio en el que se incluyeron 35 pacientes con las afectaciones descritas, se administraron 50 µg de bFGF disueltos en 0,5 mL de solución salina (inyección en la LP superficial). A los 2 y 3 meses después de la inyección, se evaluaron distintos parámetros (tasa promedio de

flujo de aire, rango de tono, frecuencia fundamental del habla, relación ruido-harmonía, nivel de presión acústica e índice de incapacidad vocal), observándose una notable mejoría en todos ellos³⁴.

En otro estudio en el que se incluyeron 6 pacientes con atrofia de cuerdas vocales, la administración intracordal de bFGF mostró resultados evaluados después de 1, 3 y 6 meses tras la inyección mediante el índice de incapacidad vocal, la escala GRBAS, el tiempo de fonación máximo y los cocientes de perturbación de amplitud y tono. Los resultados mostraron en todos ellos mejoría durante al menos 6 meses³².

La presentación utilizada en toda la bibliografía revisada fue Trafermin® (Fiblast Spray 250; Kaken Co., Tokio, Japón), diluida a una concentración de 20 µg/mL para la inyección.

Otros

Además de los fármacos ya mencionados, se han realizado estudios preclínicos en animales que demuestran la actividad terapéutica de diferentes sustancias al inyectarse directamente en las cuerdas vocales. Un ejemplo es la fenitoína, que ha demostrado favorecer la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno, lo que acelera la curación de las lesiones que alteran la composición de la LP³⁵.

También se ha visto que la inyección de plasma rico en plaquetas (enriquecido a su vez con factores de crecimiento, como el EGFR, producidos por las propias plaquetas) incrementa la angiogénesis y favorece la regeneración tisular en modelos animales³⁶.

Por otro lado, el antineoplásico mitomicina-C³⁷ y el antifúngico citosporona-B³⁸ han demostrado presentar efectos antifibróticos sobre las cuerdas vocales *in vitro*.

Aunque no se ha descrito el uso de estos fármacos en pacientes, podrían ser estrategias terapéuticas futuras para el manejo de las lesiones cordales de etiología diversa.

Conclusiones

La principal ventaja que ofrece la vía de administración intralesional consiste en que el fármaco

presenta una acción terapéutica local, sin necesidad de alcanzar concentraciones sistémicas altas que conlleven un mayor riesgo de efectos adversos. Debe destacarse que se trata de una forma de administración novedosa, con escasa evidencia, con utilización en indicaciones no autorizadas («*off label*») y con pautas de dosificación no bien establecidas. Además, también hay dudas en cuanto a las características galénicas y fisicoquímicas que deben presentar los medicamentos que se administran directamente en las cuerdas vocales. Por tanto, estamos ante un escenario en el que es necesario generar más conocimiento para conseguir una terapia segura y efectiva en esta vía de administración.

Así, se requieren más estudios de toxicidad local y de formulación para garantizar la idoneidad de las formas farmacéuticas administradas por esta vía, teniendo en cuenta la farmacocinética, el volumen máximo, el pH de la solución, el tamaño de partícula y otros aspectos galénicos que garanticen su uso de forma segura.

Por lo tanto, se trata de una vía de administración muy prometedora y con aplicación en múltiples patologías, pero que todavía requiere diferentes estudios que avalen su uso en la práctica clínica y que permitan la futura utilización de un grupo más amplio de fármacos, además de los ya mencionados. ■

Bibliografía

1. Thibeault SL, Gray SD, Bless DM, Chan RW, Ford CN. Histologic and rheologic characterization of vocal fold scarring. *J Voice*. 2002; 16(1): 96-104.
2. Tamura E, Fukuda H, Tabata Y. Intracordal injection technique: materials and injection site. *Tokai J Exp Clin Med*. 2008; 33(3): 119-123.
3. Kumai Y. Pathophysiology of fibrosis in the vocal fold: current research, future treatment strategies, and obstacles to restoring vocal fold pliability. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(10): pii: E2551. doi: 10.3390/ijms20102551.
4. Rafii B, Sridharan S, Taliencio S, Govil N, Paul B, Garabedian MJ, et al. Glucocorticoids in laryngology: a review. *Laryngoscope*. 2014; 124(7): 1.668-1.673.
5. Campagnolo AM, Tsuji DH, Sennes LU, Imamura R. Steroid injection in chronic inflammatory vocal fold disorders, literature review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008; 74(6): 926-932.
6. Tateya I, Omori K, Kojima H, Hirano S. Steroid injection for Reinke's edema using fiberoptic laryngeal surgery. *Acta Otolaryngol*. 2003; 123(3): 417-420.

7. Tateya I, Omori K, Kojima H. Steroid injection to vocal nodules using fiberoptic laryngeal surgery under topical anesthesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004; 261(9): 489-492.
8. Mortensen M, Woo P. Office steroid injections of the larynx. *Laryngoscope.* 2006; 116(10): 1.735-1.739.
9. Woo J, Kim D, Kim J, Oh E, Lee S, Woo J, et al. Efficacy of percutaneous vocal fold injections for benign laryngeal lesions: prospective multicenter study. *Acta Otolaryngol.* 2011; 131(12): 1.326-1.332.
10. Cho J, Kim S, Joo Y, Park Y, Hwang W, Sun D. Efficacy and safety of adjunctive steroid injection after microsurgical removal of benign vocal fold lesions. *J Voice.* 2017; 31(5): 615-620.
11. Bertelsen C, Shoffel-havakuk H, Dell KO, Iii MMJ, Reder LS. Serial in-office intralesional steroid injections in airway stenosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 144(3): 203-210.
12. Hsu Y, Liao L, Huang T, Wang C. Assessment of patient outcomes after adjuvant vocal fold steroid injection for fibrosis after microlaryngeal surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 145(9): 811-816.
13. Shi LL, Giráldez-Rodríguez LA, Johns MM. The risk of vocal fold atrophy after serial corticosteroid injections of the vocal fold. *J Voice.* 2016; 30(6): 762.
14. Ward PD, Thibeault SL, Gray SD, Ward PD, Al ET. Hyaluronic acid: its role in voice. *J Voice.* 2002; 16(3): 303-309.
15. Walimbe T, Panitch A, Sivasankar PM, Lafayette W. A review of hyaluronic acid and hyaluronic acid-based hydrogels for vocal fold tissue engineering. *J Voice.* 2017; 31(4): 416-423.
16. Butler JE, Hammond TH, Gray SD. Gender-related differences of hyaluronic acid distribution in the human vocal fold. *Laryngoscope.* 2001; 111(5): 907-911.
17. Reiter R, Brosch S. Laryngoplasty with hyaluronic acid in patients with unilateral vocal fold paralysis. *J Voice.* 2012; 26(6): 785-791.
18. Dorbeau C, Marmouset F, Lescanne E, Bakhos D, Morinière S. Functional assessment of glottal insufficiency treated by hyaluronic acid injection: retrospective 20-case series. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017; 134(3): 145-149.
19. Van den Broek EMJM, Heijnen BJ, Hendriksma M, Langeveld APM, Van Benthem PPG, Sjögren EV. Bilateral trial vocal fold injection with hyaluronic acid in patients with vocal fold atrophy with or without sulcus. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 276(5): 1.413-1.422.
20. Domínguez LM, Tibbetts KM, Simpson CB. Inflammatory reaction to hyaluronic acid: a newly described complication in vocal fold augmentation. *Laryngoscope.* 2017; 127(2): 445-449.
21. Enver N, Asya O, Abuzaid G, Gürol E. A very rare complication of hyaluronic acid injection for medialization laryngoplasty: a case with laryngeal abscess. *J Voice.* 2019; pii: S0892-1997(19)30067-0. DOI: 10.1016/j.jvoice.2019.03.011. [Epub ahead of print].
22. Woo P. Hyaluronidase injection in the vocal folds for vocal hemorrhage, Reinke edema, and hyaluronic acid overinjection: a novel application in the larynx. *J Voice.* 2018; 32(4): 492-498.
23. Jackowska J, Wojnowski W, Hashimoto A, Małaczewska B, Piersiala K, Świdziński P. Voice improvement in patients with recurrent respiratory papillomatosis after combined treatment with cidofovir and CO2 laser surgery. *Lasers Med Sci.* 2019; 34(7): 1.433-1.440.
24. Avelino MA, Zaiden TC, Gomes RO. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013; 79(5): 636-642.
25. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 731-738.
26. Wierzbicka M, Jackowska J, Bartochowska A, Józefiak A, Szyfter W, Kędzia W. Effectiveness of cidofovir intralesional treatment in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268(9): 1.305-1.311.
27. Lee SW, Park KN. Long-term efficacy of percutaneous steroid injection for treating benign vocal fold lesions: a prospective study. *Laryngoscope.* 2016; 126(10): 2.315-2.319.
28. De Silva B, Crenshaw D, Matrk L, Forrest LA. Vocal fold botulinum toxin injection for refractory paradoxical vocal fold motion disorder. *Laryngoscope.* 2018; 129(4): 808-811.
29. Cha W, Jang JY, Wang SG, Kang JH, Jo MG. Liquid-type botulinum toxin type A in adductor spasmodic dysphonia: a prospective pilot study. *J Voice.* 2017; 31(3): 378.e19-378.e24.
30. Montojo J, González R, Hernández E, Zafra M, Plaza G. Office-based laryngeal injection of botulinum toxin for paradoxical vocal fold motion in a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79(7): 1.161-1.163.
31. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope.* 2001; 111(2): 218-226.
32. Ohno S, Hirano S, Yasumoto A, Ikeda H, Takebayashi S, Miura M. Outcome of regenerative therapy for age-related vocal fold atrophy with basic fibroblast growth factor. *Laryngoscope.* 2016; 126(8): 1.844-1.848.
33. Suzuki H, Makiyama K, Hirai R, Matsuzaki H, Furusaka T, Oshima T. Efficacy of a single dose of basic fibroblast growth factor: clinical observation for 1 year. *J Voice.* 2016; 30(6): 761.e11-761.e17.
34. Kanazawa T, Komazawa D, Indo K, Akagi Y, Lee Y, Nakamura K, et al. Single injection of basic fibroblast growth factor to treat severe vocal fold lesions and vocal fold paralysis. *Laryngoscope.* 2015; 125(10): E338-E344.
35. Tokgöz SA, Saka C, Akin I, Köybaşıoğlu F, Kiliçaslan S. Effects of phenytoin injection on vocal cord healing after mechanical trauma: an experimental study. *Turk J Med Sci.* 2019; 49(5): 1.577-1.581.
36. Özgürsoy SK, Tunçkaşık F. Histopathologic evaluation of hyaluronic acid and plasma-rich platelet injection into rabbit vocal cords: an experimental study. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 56(1): 30-35.
37. Szabó D, Kovács D, Endrész V, Igaz N. Antifibrotic effect of mitomycin-C on human vocal cord fibroblasts. *Laryngoscope.* 2019; 129(7): 255-262.
38. Hiwatashi N, Mukudai S, Bing R, Branski RC. The effects of cytosporone-B, a novel antifibrotic agent, on vocal fold fibroblasts. *Laryngoscope.* 2018; 128(12): 425-428.