



ARTÍCULO ORIGINAL

## Papilomas y papilomatosis laríngea. Tratamiento con láser CO<sub>2</sub>. Nuestra experiencia en 15 años

Carmen Gutiérrez Castillo<sup>a,\*</sup>, Enrique Moneris García<sup>a</sup>, María Dolores Duran<sup>b</sup>,  
Manuela Sancho Mestre<sup>a</sup> y Juan Ramón Gras<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Otorrinolaringología, Hospital General Universitario (HGU), Alicante, España

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía P. y Citología, Hospital General Universitario (HGU), Alicante, España

Recibido el 11 de mayo de 2010; aceptado el 19 de julio de 2010

Disponible en Internet el 20 de octubre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Papiloma;  
Laríngea;  
HPV;  
Láser CO<sub>2</sub>

### Resumen

**Objetivo:** Mostrar la experiencia con microcirugía láser CO<sub>2</sub> como tratamiento de la papilomatosis laríngea. Analizamos parámetros diversos, entre ellos: edad media, género, tasa de recidiva, serotipo viral.

**Material y método:** Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo, recogiendo 29 casos diagnosticados y tratados de papiloma laríngeo mediante microcirugía asistida con láser CO<sub>2</sub>, entre 1995 y 2010.

**Resultados:** Esta patología es más prevalente en el sexo masculino, 65,5%; con leve predominio de única localización laríngea frente a multilocalización de lesiones. Se detectó DNA vírico del Virus del Papiloma Humano (HPV) en el 75,8% de los casos, predominaron los subgrupos 6 y 11, entre otros. Presentaron recidiva el 44,8% de los casos, con una media de recidiva de 2–3 episodios por paciente. Se encuentran en remisión (sin recidiva en últimos 2 meses) el 20,7% de casos; en aclaramiento (sin recidiva aparente en últimos 3 años) el 34,5% y en curación (sin recidiva en últimos 5 años) el 41,3%. Presentó malignización un caso.

**Conclusión:** La papilomatosis se caracteriza por ser una patología de curso impredecible, con probabilidad baja de malignizar y en la que la microcirugía láser carbónico ha supuesto una revolución con respecto a su tratamiento sintomático, porque aún no se ha descubierto el tratamiento curativo.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcgc\_1981@hotmail.com (C. Gutiérrez Castillo).

**KEYWORDS**

Papilloma;  
Larynx;  
HPV;  
CO<sub>2</sub> laser

## Papillomas & laryngeal papillomatosis. Treatment with CO<sub>2</sub> laser surgery. Our experience over 15 years

**Abstract**

**Objectives:** The study goal was to evaluate the efficacy of CO<sub>2</sub> laser surgery in the treatment of laryngeal papillomatosis. We analysed several parameters such as gender, average age, relapse rate and viral serotype.

**Material and methods:** A total of 26 diagnosed patients were included in this retrospective descriptive review. All of them were treated with CO<sub>2</sub> laser for laryngeal papillomas between 1995 and 2010.

**Results:** This pathology was more prevalent in males (65.5%), with a slight predominance of a single larynx localisation over multiple lesion locations. Human papillomavirus (HPV) DNA was detected in 75.8% of the cases; genotypes 6 and 11 prevailed. Of the patients in this review, 44.8% relapsed; the relapse average was 2–3 episodes per patient. A total of 20.7% of cases were in remission (no relapse in the last 2 months); 34.5%, clearing (no apparent relapse in the last 3 years); and 41.3% in the healing stage (without relapse in the last 5 years). There was only one case that showed malignancy.

**Conclusion:** Papillomatosis is characterised as a pathology with an unpredictable course and with a low probability of malignancy. CO<sub>2</sub> laser surgery has meant a revolution in symptomatic treatment, but there is presently no curative treatment.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La papilomatosis laríngea se considera una neoplasia benigna, caracterizada por lesiones excrecentes y friables, pediculadas o sesiles, de coloración grisáceo-blancuzco o rosadas<sup>1</sup>. Microscópicamente se componen de ejes conjuntivos vasculares, revestidos de epitelio escamoso hiperplásico, con aspecto arborescente y queratosis mínima. El síntoma más frecuente es la disfonía. Se diferencian dos formas clínicas: la papilomatosis laríngea difusa (juvenil), múltiple, habitualmente en el niño; y el papiloma del adulto, generalmente único, casi exclusivo del adulto, cuya malignización es más frecuente. La separación entre ambos procesos es compleja, pues constituyen dos procesos distintos con la misma expresión morfológica que no permite distinguirlos en la mayoría de las ocasiones. Su tratamiento es sintomático, no curativo, por su carácter recidivante e impredecible. La relación con el virus del papiloma humano ya se sospechaba por Ullmann desde 1923<sup>2</sup>. Se demostró por la presencia de partículas virales en las lesiones, análogas a las observadas en verrugas cutáneas y condilomas genitales<sup>3</sup>, por lo que se confirmó que el HPV es el agente etiológico, demostrándose en muchos estudios la presencia de los grupos 6 y 11, con una frecuencia variable desde 50% hasta el 100%<sup>4-9</sup>. En los papilomas laríngeos predominan los subgrupos 6 y 11 (poco oncógenos). Su tratamiento mediante microcirugía láser CO<sub>2</sub> se basa en reseca las lesiones, para mantener la permeabilidad de la vía aérea. Se están experimentando otras terapias, con diversos fármacos de forma adyuvante a la cirugía, entre ellos el interferón y cidofovir; y las vacunas antivirales de reciente investigación<sup>10</sup>.

Con este estudio se pretende mostrar la eficacia del láser carbónico en el tratamiento de la papilomatosis laríngea (su repercusión sobre las recidivas y la baja tasa de complicaciones) y describir los aspectos epidemiológicos y serológicos de esta patología y su relación con la recidiva.

**Material y métodos**

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo de 29 pacientes intervenidos por papilomatosis laríngea, mediante microcirugía láser CO<sub>2</sub>, por el servicio de ORL del Hospital G.U. de Alicante, entre 1995 y 2010. Los criterios de inclusión en el estudio han sido los pacientes diagnosticados de papilomatosis laríngea, tratados con microcirugía láser carbónico y confirmados por dos especialistas de anatomía patológica (AP) distintos, como papiloma escamoso. Se han excluido las papilomatosis de vías aéreas superiores, tratadas mediante microcirugía convencional, cirugía externa o no confirmadas por AP. Se analizan diversos parámetros como la edad, género, localización, recidivas, serotipos víricos, entre otros.

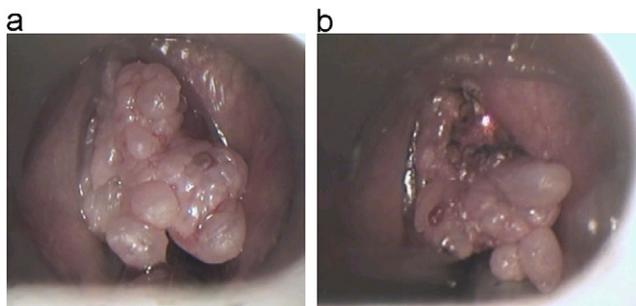
El tratamiento aplicado a todos los casos ha sido, bajo anestesia general e intubación con tubo protegido específico para láser, la microlaringoscopia directa autosuspendida, con laringoscopia rígida y aplicación de láser CO<sub>2</sub> (Zeis Omnitax<sup>®</sup> 5000), láser continuo con pulsor, con acuospot; con intensidad de 3–6 W y frecuencia de 100–200 Hz.

La técnica quirúrgica practicada es la exéresis-corte de la lesión, con vaporización del lecho (fig. 1a y b). Se empleó tratamiento médico adyuvante en 4 casos (13,8%): cidofovir solución en 2/29, mediante aplicación tópica en lecho quirúrgico (2,5 mg/ml) e interferón alfa en 2/29, mediante impregnación del lecho quirúrgico (3 × 10<sup>6</sup> UI), ambos tratamientos en dosis única.

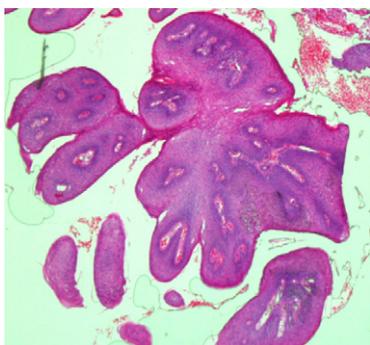
Uno de los casos requirió traqueotomía previa a la intervención quirúrgica con láser, por insuficiencia respiratoria debido a la extensión de la papilomatosis.

Estudio anatomopatológico: las muestras se incluyeron en parafina, realizando tinciones clásicas de hematoxilina y eosina (fig. 2).

El diagnóstico de HPV se realizó mediante *Qiagen kit*, obteniendo el ADN viral, que se amplificó mediante PCR, por



**Figura 1** a. Papiloma laríngeo. b. Resección del papiloma con láser CO<sub>2</sub>.



**Figura 2** Imagen microscópica de papiloma escamoso laríngeo. Tinción de hematoxilina y eosina. Se aprecia el aspecto digitiforme del papiloma, con los ejes conjuntivo-vasculares, cortados transversal y longitudinalmente.

un determinado programa, para ser posteriormente hibridado, y tras la aplicación del revelador, visualización de los serotipos.

## Resultados

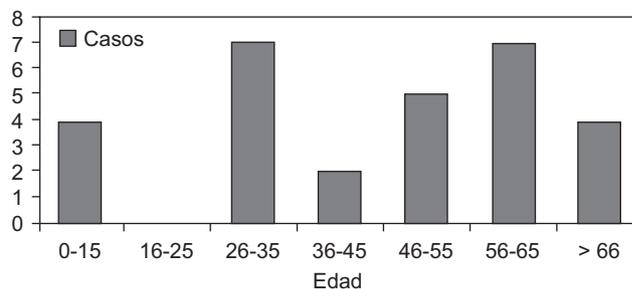
En la distribución por género, existe predominio de varones: 65,5% (19/29) frente a mujeres 34,5% (10/29), diferencia sin significancia estadística, dada la escasez de la muestra.

El rango de edad se distribuye entre el paciente más joven de 14 meses y el mayor de 84 años. Se obtiene una edad media de diagnóstico, en adultos, de 51,56 años. La distribución por edad muestra dos picos: uno de 26–35 años, con 6 casos y otro de 56–65 años, con 6 casos, siendo 4 casos mayores de 66 años (fig. 3).

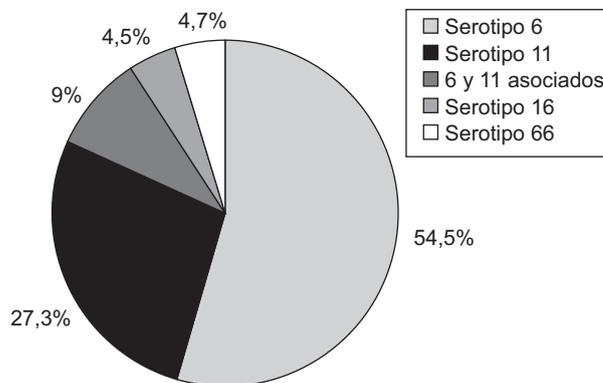
En la distribución topográfica, las lesiones solitarias 51,7% (15/29), predominaron en la cuerda vocal y las múltiples (48,3%), en cuerdas, bandas, comisura anterior y epiglotis, con un porcentaje de presentación similar.

La estancia hospitalaria (incluyendo ingreso, intervención y postoperatorio) ha sido de 2 días de media.

Con respecto al seguimiento existe una amplia variación entre unos casos y otros, desde 2 meses de seguimiento hasta 15 años, 8/29 se encuentran en el grupo de seguimiento de 10–15 años; de 4–9 años de seguimiento, el 27,56% (8/29); de 1–4 años, el 37,93% (11/29) y un seguimiento menor de 12 meses, 2/29.



**Figura 3** Distribución etaria (en años).



**Figura 4** Porcentaje de presentación de los serotipos.

El 13,8% (4/29) de casos presentaron lesiones concomitantes con las laríngeas: un caso de papiloma en suelo de boca, un caso, condilomas genitales; otro papiloma en úvula y otros papilomas en fosas nasales y tráquea.

En todos los pacientes el resultado anatomopatológico fue de papiloma escamoso. Se detectó DNA vírico del HPV en el 75,9% (22/29 casos), con la siguiente distribución de serotipos: grupo 6 en 63,6% (14/22 casos); el grupo 11 en 36,4% (8/22 casos); ambos grupos en 9% (2/22 casos); el grupo 66 en 4,5% (un caso), y el grupo 16 en otro caso (fig. 4); otros serotipos detectados en la misma muestra que 6 y 11 fueron 42, 66, 31, 26, 16, 56 (tabla 1). En las recidivas se detectó el mismo serotipo vírico que en las lesiones previas. No se detectó el grupo vírico en 24,1% (7/29), en 4 casos por problemas con la muestra, y en 3 porque no existía DNA vírico.

El caso que requirió traqueotomía previa cirugía, posteriormente no presentó recidiva periestomal ni traqueal.

Presentaron recidiva 44,8% pacientes (13/29), de los cuales eran mujeres 7 (53%) y hombres 6 (48%). Con una media de recidiva de 2–3 por paciente; excluyendo un paciente que recidivó en 12 ocasiones, presentaba papilomatosis laríngea desde la infancia.

Los casos con la tasa de recidiva más alta se relacionan con los serotipos 6 y 11, asociados algunos con el 66.

En este estudio, se pueden clasificar (según Dedo et al y Clarós et al)<sup>11,12</sup> como en remisión 20,7% pacientes (6/29); en aclaramiento 34,5% pacientes (10/29) y como curación 41,3% pacientes (12/29). Un caso sigue en estudio por sospecha de recidiva.

Recibieron tratamiento tópico adyuvante al quirúrgico, con cidofovir tópico 2 casos, no presentando recidiva

**Tabla 1** Distribución serotipos víricos

Casos	Serotipos HPV
1	6, 42, 66
2	11
3	66
4	6, 42, 66
5	6, 11, 66
6	11
7	6, 66
8	16
9	6, 66
10	6, 66
11	11
12	6, 31
13	11
14	6, 56, 66
15	6, 66
16	6, 26, 66
17	6, 66
18	11
19	11, 6, 66
20	6, 16, 66
21	6
22	11

HPV: virus del papiloma humano.

posteriormente; y 2 casos con interferón tópico, que han alargado el periodo entre recidiva (más de 1 año).

Se presentaron complicaciones posquirúrgicas en 10,3% (3/29 casos); sinequias sin repercusiones respiratorias ni fonatorias. No se requirió traqueotomía posterior al tratamiento quirúrgico; ni ha habido éxitus a causa directa de la patología o su tratamiento.

Un caso del estudio malignizó, un año y medio posterior al diagnóstico y tratamiento quirúrgico repetido de papilomatosis, a carcinoma escamoso verrucoso. En este caso no se detectó DNA vírico, a pesar de varias determinaciones en la muestra.

## Discusión

La prevalencia estimada de papilomatosis en España es baja, con 6–7 casos de cada 100.000 pacientes atendidos en un servicio de otorrinolaringología<sup>13</sup>, porcentaje coincidente con la revisión de autores españoles en los últimos 100 años<sup>14,15,16</sup>. Frente a prevalencias más altas en países de clima frío, como Alemania (Biesalski<sup>17</sup>: 0, 15–6,7% de los niños estudiados en ORL), Dinamarca (Bomholt<sup>18</sup>: 0,6/100.000 habitantes/año), y el norte de EE.UU. (Derkay et al<sup>18</sup>: 4,3/100.000 niños y 1,8/100.000 adultos<sup>19</sup>).

La baja incidencia de esta enfermedad junto con la ausencia de una comisión nacional de control y seguimiento, hacen difícil determinar la prevalencia y morbilidad de la papilomatosis de vía aérea, en nuestro país. Esta comisión, propuesta ya en la ponencia oficial de 2004<sup>13</sup>, favorecería la evaluación de los resultados de los distintos tipos de tratamiento empleados, fomentando un protocolo de actuación generalizado.

La edad media de nuestra serie, en los adultos, ha sido 51,56 años, no se ha realizado la media en la infancia debido a la escasez de la muestra, dificultando la comparativa con otras series. La distribución muestra dos picos, uno entre 26 y 35 años y otro entre 56 y 65, difiriendo de otras series como Derkay et al<sup>19</sup>, en la que los picos de edad se encuentran entre la primera infancia (2–5 años) y adultos jóvenes (20–30 años). Aunque se asemeja a la serie de Bartual et al<sup>13</sup> (2002), donde los picos de edad se acumulan entre los 60 y los 70 años; y también en la distribución por género, predominando el sexo masculino (65,5%).

La transmisión de esta enfermedad no está todavía clara<sup>20</sup>. En los niños, se apuesta por la transmisión vertical durante el parto, en madres que presentan condilomas genitales, pero no todos los niños nacidos de madres portadoras de condilomas presentan papilomatosis en vía aérea, ni todas las madres de niños con papilomatosis de vía aérea tenían condilomas genitales en el momento del parto. En EE.UU. se estima un 1,5–5% de embarazadas con infección evidente de HPV por condilomas<sup>21,22</sup> y se detectaron condilomas genitales en el 50% de las madres de niños diagnosticados de papilomatosis de vía aérea<sup>23</sup>. En los casos más recientes de nuestra serie no presentaban antecedentes maternos de papilomas genitales, en los más anteriores ha sido difícil su investigación. En los adultos aún existe mayor incertidumbre con respecto al contagio.

En la distribución topográfica, los resultados de nuestra serie difieren de otras<sup>15,16,24,25</sup> al ser más frecuente la unilocalización frente los casos con afectación de varias regiones; predominando la ubicación glótica (27/29).

La confirmación de la sospecha etiológica del HPV, fue en 1990 con la presentación de la investigación molecular; detectándose el DNA vírico en las lesiones papilomatosas. Los serotipos más comunes identificados en la serie fueron el 6 y 11, resultados coincidentes con los de otros autores<sup>27,28</sup>; los mismos que en los condilomas genitales<sup>25,26</sup>. Se describe que los niños infectados por el tipo 11 del HPV se relacionaban con alto riesgo de obstrucción de vía aérea y necesidad de traqueotomía<sup>26,28,29</sup>. La malignidad del HPV genital y de vía aéreo digestiva viene representada por los tipos 16 y 18; mientras los tipos 31 y 33 se consideran potencialmente malignos<sup>30–32</sup>.

En 1982<sup>10</sup> se establece una clasificación según el estado de la patología: «en remisión» cuando no existe evidencia de papilomas en los 2 últimos meses tras la exéresis; «aclaramiento» cuando no existen signos de recidiva en los últimos 3 años y «curación» cuando han pasado 5 años. Se consideran «curados» cuando han transcurrido 5 años libres de enfermedad siguiendo el concepto de cáncer en cabeza y cuello, que se consideran curados tras 5 años; aunque pueden recurrir 1–2% tras ese tiempo<sup>34,35</sup>.

La malignización de esta enfermedad ocurre en el 2% de los casos<sup>33</sup>, según la bibliografía revisada; según nuestros resultados, se presenta un caso de malignización (3,4%, 1/29) a carcinoma escamoso verrucoso, tras dos años de evolución y varios episodios de exéresis quirúrgica de papilomas en glotis. Este resultado no es extrapolable debido al reducido tamaño de la muestra. Otros autores refieren porcentajes del 3 al 14%<sup>16</sup>.

El tratamiento con láser de CO<sub>2</sub> permite preservar la anatomía de las cuerdas vocales y disminuye la necesidad de realización de traqueotomía en las papilomatosis laríngeas.

En 1976, Strong et al<sup>33</sup>, en una serie de 110 pacientes tratados con láser CO<sub>2</sub>, informó que requirió traqueotomía en el 2,7% de los mismos. En 2002, Bartual, en una serie de 33 casos, el porcentaje de traqueotomía fue de 21,21%. En nuestra casuística se realizó solo una traqueotomía (3,45%), previa al tratamiento con láser CO<sub>2</sub>, lo que corrobora una de las ventajas de este tipo de tratamiento. Aunque la necesidad de una traqueotomía previa al tratamiento viene condicionada por la extensión y gravedad de las lesiones, representando un factor de riesgo para la recidiva traqueal y periestomal. Los inconvenientes del láser carbónico son la necesidad de anestesia general y la experiencia en el manejo del láser para evitar lesiones en zonas sanas o explosión al contacto con gases anestésicos.

Es difícil hablar de curación en la papilomatosis, debido a que los intervalos entre las recidivas pueden presentarse tras un periodo de remisión de 47 años<sup>24</sup>. En nuestra serie hemos obtenido, con láser carbónico, curación en 41,3%. Estos resultados se obtienen tras múltiples y sucesivas intervenciones, pudiendo oscilar entre 1 y 100 intervenciones. En nuestra casuística existe gran variabilidad con respecto al intervalo de recidiva de las lesiones: cada 6 meses, en los casos con alta tasa de recidiva (un caso 12 y otro 6); a un 1–2 años y a largo plazo, existen dos casos, uno a los 10 años y otro a los 15 años.

Existe acuerdo de la mayoría de los autores con respecto a la baja frecuencia de complicaciones con este tipo de cirugía, siendo las más frecuentes la sinequia a nivel de comisura anterior y estenosis diversas. En nuestra serie coinciden estos resultados, en el 10,34%, con sinequias sin repercusión funcional.

La diversidad de los tratamientos médicos empleados, que aboga por una eficacia dudosa, y la evolución inesperada de la patología dificultan la valoración de los resultados<sup>36–39</sup>. El cidofovir e interferón son los más utilizados actualmente según las revisiones<sup>40–42</sup>. La escasez de casuísticas de papilomatosis laríngea y la respuesta individual al medicamento, hacen que sea difícil protocolizar un tratamiento. Se acepta como indicación de tratamiento médico adyuvante, la necesidad de más de 4 intervenciones quirúrgicas por año, la rápida recidiva con compromiso de vía aérea y la diseminación distal. De los casos de nuestra serie que recibieron tratamiento tópico adyuvante al quirúrgico, con cidofovir, no han presentado recidiva y con interferón han alargado el periodo entre recidiva, aunque estos resultados no sabemos atribuirlos al tratamiento médico o a la propia evolución de la enfermedad. Se considera que el tratamiento médico complementario de la cirugía no tiene una eficacia demostrada, debido a la escasez de las muestras estudiadas.

## Conclusiones

Según los resultados obtenidos en el estudio realizado, se deducen:

- La distribución etaria tiene un comportamiento bimodal en la edad adulta.
- La distribución topográfica única ha sido levemente predominante, frente a la afectación de varias regiones.
- La tasa de recidiva no sigue un patrón determinado,

caracterizando a esta patología como de curso impredecible.

- La transformación maligna, aunque de baja frecuencia, se ha presentado en 1 caso de la serie.

El tratamiento médico se ha indicado como complementario al quirúrgico; no estando totalmente demostrada la eficacia de los fármacos empleados y serán necesarios más estudios antes de incluirlo en el esquema terapéutico.

Los serotipos detectados más frecuentes han sido el grupo 6 y 11, concordante con la literatura revisada; y también se han relacionado con los casos de mayor tasa de recidiva de papilomatosis, pero se precisa un estudio a más largo plazo, para confirmar esta relación y valorar el coste/eficacia con perspectiva a emplearlo como pronóstico de la patología.

La elección del tratamiento quirúrgico apoyado por el láser carbónico ha supuesto una revolución en la papilomatosis laríngea porque:

- simplifica la técnica de exéresis de lesiones;
- permite respetar las estructuras, manteniendo intacta la funcionalidad de las cuerdas vocales;
- reduce las secuelas y complicaciones;
- permite realizar una revisión inmediata de la zona tratada, porque la cicatrización tras esta técnica es rápida;
- pero no cambia la evolución ni el índice de curaciones de la enfermedad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope*. 1987;97:678–85.
2. Ullmann EV. On the aetiology of laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngol*. 1923;5:317.
3. Hayjek EF. Contribution to the ethiology of laryngeal papilloma in children. *J Laryngol Otol*. 1956;70:166–7.
4. Gabbot M, Cossart YE, Kan A, Konopka M, Chan R, Rose BB. Human papillomavirus and host variables as predictor of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *J Clin Microbiol*. 1997;35:3098–103.
5. Pou AM, Rimell FL, Jordan JA, Shoemaker DL, Johnson JT, Barua P, et al. Adult respiratory papillomatosis: human papillomavirus type and viral coinfections as predictors of prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104:758–62.
6. Duggan MA, Lim M, Gill MJ, Inoue M. HPV DNA typing of adult-onset respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 1990;100:639–42.
7. Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnürch HG, Zur Hausen H. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983;80:560–3.
8. Mounts P, Shah KV, Kashima H. Viral etiology of juvenile- and adult-onset, squamous papilloma of the larynx. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79:5425–9.

9. Major T, Szarka K, Sziklai I, Gergely L, Czeglédy J. The characteristics of human papillomavirus DNA head and neck cancers and papillomas. *J Clin Pathol.* 2005;58:51–5.
10. Freed GI, Derkay CS. Prevention of recurrent respiratory papillomatosis: role of HPV vaccination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:1799–803.
11. Dedo HH, Sackler RK. Laryngeal papilloma: result of treatment with the Laser CO<sub>2</sub> and Podophyllum. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1982;91:425–30.
12. Clarós A, Clarós P. Tratamientos médicos de la papilomatosis laringotraqueal juvenil recidivante. En: Aguirregavria JL, Videgan Aristegui J, Clarós A, Clarós P, Arias Camisón I, editores. *Papilomatosis laríngea*. San Sebastián: 1.ª Ponencia Oficial de la Sociedad Vasca de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial; 1991. p. 186–232.
13. Bartual J, Roquete J, Sierra G. Papilomatosis laríngea. Estado actual del tratamiento con láser carbónico. *Cirugía con láser CO<sub>2</sub> en la vía aérea digestiva superior*. Ponencia Oficial SEORL y PCF, 2004, p. 99–125.
14. Bartual R. Contribución al estudio de la papilomatosis laríngea. *Medicina española* 42. 1942.
15. Bartual R, Roca de Viñals R. Papilomatosis laríngea. Ponencia Oficial de la Sección de Otorrinolaringología de las Jornadas Médicas de Sevilla. *Actas de las Jornadas Médicas de Sevilla* 1945; II; 1–37.
16. Henríquez Alarcón M, Altuna Mariezkurrena X, Goiburu Minués M, Veá Orté JC, Cama Arrioga JJ, Algaba Guimerá J. Papilomatosis respiratoria recurrente. *Anales ORL Iber.-Amer.* 2003;30(2):179–91.
17. Aaltonen LM, Auvinen E, Dillner J, Lehtinen M, Paavonen J, Rihkanen H, et al. Poor antibody response against human papillomavirus in adult-onset laryngeal papillomatosis. *J Med Microbiol.* 2001;50:468–71.
18. Bomholdt A. Juvenile Laryngeal papillomatosis. *Acta Otolaryngol.* 1988;105:367–71.
19. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task force. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Jul;125(7):743–8.
20. Kosko JR, Derkay CS. Role of caesarean section in prevention of recurrent respiratory papillomatosis: is there one? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996;35:31–8.
21. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102:3–8.
22. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figs.* 2006. Atlanta: American Cancer Society; 2006.
23. Hallden C, Majmudar B. The relationship between juvenile laryngeal papillomatosis and maternal condylomata acuminata. *J Reprod Med.* 1986;31:804–7.
24. Cabanne F, Bonenfant JL. *Anatomie pathologique* 2<sup>ème</sup> Edition. Maloine Editeurs (Paris)-Quebec Les presses de l'université Laval; 1986, p. 951–952.
25. Kashima HK, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102:580–3.
26. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral type 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope.* 2004;114:1–23.
27. Sun JD, Weatherly RA, Koopmann Jr DF, Carey TE. Mucosal swabs detect HPV in laryngeal papillomatosis but not family members. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000 Jun 30;53(2):95–103.
28. Rimell FL, Shoemaker DL, Pou AM, Jordan JA, Post CJ, Ehrlich GD. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. *Laryngoscope.* 1997;107:915–8.
29. Bower CM, Waner M, Flock S, Schaeffer R. Flash pump dye laser treatment of laryngeal papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998;107:1001–5.
30. Chhetri DK, Blumin JH, Shapiro NL, Berke GS. Office-based treatment of laryngeal papillomatosis with percutaneous injection of cidofovir. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2002;126:642–8.
31. Draganow P, Todorov S, Todorov I, Karchev T, Kalvatchev Z. Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset RRP using SYBR real-time PCR. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:469–73.
32. Aaltonen LM, Wahlstrom T, Rihkanen M, Vaheri A. A novel method to culture laryngeal human papillomavirus-positive epithelial cells produces papillomas-types cytology on collagen rafts. *Eur J Cancer.* 1998;34:1111–6.
33. Strong MS, Vaughan CW, Healy GB, Cooperband SR, Clemente M. Recurrent respiratory papillomatosis. Management with the CO<sub>2</sub> laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85:508–16.
34. Sakakura A, Yamamoto Y, Takasaki T, Makimoto K, Nakamura M, Takahashi H. Recurrent Laryngeal papillomatosis developing into laryngeal carcinoma with human papilloma virus (hVP) type 18: a case report. *J Laryngol Otol.* 1996;110:75–7.
35. Grau JJ, Cuchi A, Traserra J, Firvida L, Arias C, Blanch JL, et al. Follow-up study in head and neck cancer; cure rate according to tumor location and stage. *Oncology.* 1997;54:38–42.
36. Baumann NM, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43:1385–401.
37. Avidano MA, Singleton CT. Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112:197–202.
38. Biesalski P. *Die Hals-Nasen-Ohren Krankheiten im Kindesalter*. Stuttgart: Georg Thieme; 1960. p. 13–15.
39. Coll DA, Rosen CA, Auburn K, Postic WP, Bradlow HL. Treatment of respiratory papillomatosis with indole-3-carbinol. *Am J Otolaryngol.* 1997;18:283–5.
40. Schraff S, Derkay CS, Burke B, Lawson L. American Society of Pediatric Otorhinolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:1039–42.
41. Leventhal BG, Kashima HK, Weck PW, Mounts P, Whisnant JK, Clark KL, et al. Randomized surgical adjuvant trial of interferon alfa-n1 in recurrent papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114:1163–9.
42. Healy GB, Gelber RD, Trowbridge AL, Grundfast KM, Ruben RJ, Price KN. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon. Results of a multicenter randomized clinical trial. *N Engl J Med.* 1988 Aug;319:104–7.