

Papilomatosis respiratoria recurrente en población pediátrica y una nueva estrategia en el manejo médico coadyuvante a la cirugía

Libia Liliana Morales-Ayala,* Víctor Manuel Hernández-Bautista,** José Alonso Gutiérrez-Hernández,**
 Carlos Eduardo Martínez-Ruiz,* Luis Xochihua-Díaz,** José Luis Mayorga-Butrón*

* Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica, ** Servicio de Inmunología Pediátrica, *** Servicio de Infectología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría, México.

RESUMEN

La papilomatosis respiratoria recurrente es una proliferación múltiple de papilomas en el tracto respiratorio. Puede causar obstrucción de la vía aérea que pone en riesgo la vida y que afecta de manera importante la calidad de la voz y la calidad de vida de los pacientes. En México se han reportado 3,870 casos al año en niños. El curso de esta enfermedad es variable, algunos pacientes pueden experimentar una remisión espontánea y otros sufren un crecimiento agresivo de los papilomas, requieren múltiples cirugías para la resección de las lesiones que pueden conducir a cicatrización, sinequias, estenosis y pérdida de la función. Con el fin de reducir o eliminar la necesidad de recurrencia y al mismo tiempo los eventos quirúrgicos se ha recurrido a varias terapias adyuvantes, pero hasta el momento no existe evidencia científica de alta calidad que haya demostrado un adecuado perfil de eficacia y seguridad en las opciones existentes. El factor de transferencia tiene un efecto inmunomodulador que en ciertas circunstancias ha demostrado en estudios *in vitro* que modifica la respuesta inmunológica. Se presentan cinco casos de pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente tratados con factor de transferencia en nuestro hospital como tratamiento coadyuvante a la cirugía.

Palabras clave: Papilomatosis respiratoria recurrente, virus del papiloma humano, respuesta inmune, terapia adyuvante, factor de transferencia.

Recurrent respiratory papillomatosis in the pediatric population and a new strategy in the medical management adjuvant to surgery

ABSTRACT

Recurrent respiratory papillomatosis is characterized with multiple benign proliferative lesions of the respiratory tract. It can cause airway obstruction that threatens life, quality of the voice and Health Related Quality of Life (HRQoL). Some reports have established 3,870 new cases per year in children in Mexico. The course of the disease is variable, some patients may experience spontaneous remission and others suffer aggressive disease with requirement of multiple surgeries for debulking procedures, which can lead to scarring, stenosis and loss of function. In order to reduce or eliminate the need for surgery, surgeons have used various adjuvant therapies, but so far there is no high-quality evidence to demonstrate adequate efficacy and safety profile of those therapies. Transfer factor has an immunomodulatory effect, which in certain circumstances *in vitro*, has demonstrated to modify immune response. Five cases of patients with recurrent respiratory papillomatosis treated with transfer factor in our institution are presented.

Key words: Recurrent respiratory papillomatosis, human papilloma virus, immune response, adjuvant therapy, transfer factor.

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una proliferación múltiple de papilomas en el tracto respiratorio, a menudo múltiple y con gran frecuen-

cia altamente recurrente.¹ Es una enfermedad relativamente rara con un curso clínico difícil de predecir; a veces muestra una evolución benigna y con resolución espontánea y en muchas ocasiones un comportamiento muy agresivo que requiere múltiples eventos quirúrgicos. La PRR tiene como etiología el virus del papiloma humano, siendo los serotipos más frecuentes el 6 y 11.²⁻⁴ En Estados Unidos su incidencia se estima en 4.3/100,000 niños y 1.8/100,000 adultos.⁵ En México, Peñaloza

Financiamiento: Este artículo de casos clínicos de interés especial no requirió financiamiento.

Declaración de conflictos de interés: No se presentó ningún tipo de conflicto de interés.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rliip>

y colaboradores reportaron 3,870 casos al año en la población infantil.⁶

Aunque el mecanismo de transmisión aún no es claro, la transmisión vertical (intrauterino o durante el parto a través de un canal de parto infectado) se presume ser el mayor modo de transmisión en niños.¹

En la mayoría de los niños, la manifestación inicial de la enfermedad ocurre entre dos y cuatro años de edad, siendo los cambios de voz el síntoma más común.^{7,8}

El síntoma más común es la disfonía y el crecimiento progresivo de las lesiones da lugar a la obstrucción de la vía respiratoria, provocando disnea y estridor.^{2,8,9}

Los sitios predominantes son el *limen vestibuli*, la superficie nasofaríngea del paladar blando, la zona media de la superficie laríngea de la epiglotis, los márgenes superior e inferior del ventrículo, la cara interna de las cuerdas vocales, la carina y las divisiones bronquiales.³

En aproximadamente 30% de los casos la PRR afecta sitios extralaríngeos, en particular la cavidad oral y la tráquea.^{5,7} Las lesiones papilomatosas pueden ser sésiles o pediculadas y con frecuencia parecen racimos exofíticos.¹⁰

La biopsia es útil para la confirmación histológica de la PRR y para excluir la transformación maligna.¹¹ Muchos pacientes al inicio pueden ser diagnosticados con un problema respiratorio común como crup, asma o bronquitis crónica.¹⁰

El «estándar de oro» del tratamiento es la cirugía para remover la mayoría de los papilomas con el fin de mejorar la vía respiratoria y la calidad de la voz.^{1,12} Sin embargo, incluso con la eliminación completa de las lesiones el virus permanece latente, dando lugar a recaídas. En niños el promedio para el control de las recurrencias es cinco cirugías al año.^{7,8}

Se han propuesto varias terapias coadyuvantes con el fin de reducir o eliminar la necesidad de futuras cirugías. Entre 12.6 y 47.6% de los niños con PRR reciben terapias coadyuvantes^{8,13,14} que se recomiendan en casos de enfermedad agresiva, cuando la recaída es frecuente o existe compromiso de la vía aérea distal.¹⁵ De las numerosas terapias médicas coadyuvantes que fueron prometedoras en el pasado, ninguna ha demostrado un efecto duradero o curativo y muchas de ellas tienen efectos secundarios desfavorables o de toxicidad.¹⁶

Una revisión sistemática de Cochrane evaluó las modalidades de tratamiento coadyuvante en papilomatosis respiratoria recurrente y concluyeron que no hay evidencia suficiente que apoye la eficacia

de agentes antivirales como terapia adyuvante en el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente en niños y adultos. Una variedad de terapias antivirales se han usado para el tratamiento de papilomatosis respiratoria recurrente. Estos agentes administrados por vía sistémica incluyen el aciclovir y la rivabirina, además de otros agentes que se administran intralesionalmente, como el cidofovir. El mecanismo de acción de los agentes antivirales es predominantemente la inhibición en la síntesis de ácidos nucleicos. Se han asociado diversos efectos secundarios a estos agentes y no se ha evaluado la eficacia en estudios clínicos controlados. Los autores del estudio concluyen que no hay información que recomiende el uso de estos agentes antivirales como tratamiento coadyuvante de manera cotidiana en estos pacientes.¹¹

Lawrence estudió el factor de transferencia en 1949 y 1955, demostró que el lisado de leucocitos humanos purificados, aplicado a pacientes con depresión de la sensibilidad celular provocaba su estimulación.¹⁷

El extracto dializable de leucocitos es responsable de otras actividades biológicas como la conversión de la respuesta inmunitaria celular específica; la capacitación y proliferación de los linfocitos para la producción de citocinas como FNT alfa, IL-6 e IL-8; la expresión de la actividad linfotóxica de linfocitos, el incremento del IFN gamma y la expresión de los receptores Toll TLR2 y TLR4; la inhibición de la actividad del FNκB y el incremento de las concentraciones de AMP cíclico.^{18,19}

Tomando en cuenta el efecto inmunorregulador del factor de transferencia demostrado *in vitro* y en diversos estudios clínicos consideramos que puede ser benéfico para los pacientes con esta condición crónica para disminuir la actividad viral y, por lo tanto, la progresión de la enfermedad, la necesidad de eventos quirúrgicos y la recurrencia de las lesiones.

CASO 1

Niña de un año dos meses quien cinco meses antes presentó disfonía, dificultad respiratoria progresiva y estridor inspiratorio, fue referida por probable estenosis laríngea. A la exploración presentó lesiones papilomatosas en glotis que obstruían totalmente la luz glótica, sugestivas de PRR. Se confirmó el diagnóstico histopatológico de PRR. En el siguiente año y medio se realizaron siete cirugías, las cuales confirmaron histopatológicamente el diagnóstico de PRR, encontrándose lesiones en supraglotis, glotis y subglotis, el periodo entre cada cirugía era cada

vez más corto. Debido a la agresividad de la PRR se indicó factor de transferencia, una dosis dos veces por semana y se descartó deficiencia de linfocitos CD4 y defectos en anticuerpos por el Servicio de Inmunología Clínica. Un mes después requirió otra cirugía por lesiones en glotis. Durante tres meses las revisiones no mostraban papilomas. Tres meses después una revisión reveló pequeñas lesiones en supraglotis. Después de año y medio con factor de transferencia, una dosis dos veces por semana, se requirieron dos cirugías más, siete meses entre una y otra por escasas lesiones en supraglotis y subglotis.

CASO 2

Niño de cuatro años cinco meses, inició 18 meses antes con disfonía y dificultad respiratoria progresiva. Se diagnosticó clínicamente PRR y se realizaron dos cirugías, dos meses entre una cirugía y otra, por lesiones en supraglotis, glotis y subglotis. Se confirmó el diagnóstico histopatológico de PRR. En las revisiones no presentó papilomas durante un año y tres meses. Permaneció en vigilancia por dos años y tres meses, sólo con lesiones en supraglotis. Se realizó otra cirugía por lesiones en comisura anterior y subglotis. Debido a la persistencia de papilomas se inició factor de transferencia una dosis dos veces por semana y se descartaron inmunodeficiencias. En una revisión un año después presentó sólo una lesión en cuerda vocal izquierda y permaneció con discreta disfonía y sin dificultad respiratoria.

CASO 3

Niño de seis años dos meses, inició a los cuatro años con disfonía y dificultad respiratoria progresivas. En la exploración se confirmó la PRR y se realizó una cricotiroidotomía de urgencia, seguida de traqueostomía para asegurar la vía aérea, después se reseca lesiones de supraglotis, glotis y subglotis. Se confirmó el diagnóstico histopatológico de PRR. En un periodo de tres meses se realizaron dos cirugías más con la misma extensión de lesiones, por lo cual se indicó factor de transferencia con una dosis dos veces a la semana y se descartaron inmunodeficiencias. Un mes después, en otra cirugía presentó las mismas lesiones. A los ocho meses, otras dos cirugías, las lesiones ocupaban supraglotis y glotis. Durante cuatro meses no presentaron lesiones, por lo que se suspendió el factor de transferencia. Requirió después cuatro cirugías más por lesiones en laringe y periostoma-

les, pero el tiempo entre una cirugía y otra fue cada vez más prolongado. Debido a la presencia de lesiones en comisura anterior, cuerdas vocales y bandas ventriculares, se reinició factor de transferencia un ciclo de dos dosis a la semana por nueve semanas, requiriendo dos cirugías de resección de lesiones bilaterales en supraglotis y glotis de predominio izquierdo, seis meses entre una y otra. El paciente suspendió el factor de transferencia durante un año, en el que reaparecieron lesiones en cuerda vocal derecha que gradualmente obstruyeron 90% de la luz glótica. Se reinició otro esquema con factor de transferencia, una dosis dos veces a la semana, a partir de entonces se requirieron tres cirugías de resección a los 4, 11 y 17 meses. En este transcurso de tiempo se iniciaron ejercicios de oclusión de la cánula de traqueostomía hasta lograr la decanulación. Hasta el momento no ha presentado recidiva de lesiones papilomatosas ni a nivel laríngeo ni traqueal, la movilidad y coaptación de cuerdas vocales es normal, así como la intensidad de la voz.

CASO 4

Niña de cuatro años de edad, inició cinco meses antes de forma gradual con disfonía, estridor inspiratorio, dificultad respiratoria y disfagia a sólidos; ingresó por dificultad respiratoria intensa en otro hospital durante tres días por laringotraqueobronquitis. En la revisión inicial se diagnosticó PRR y requirieron dos cirugías, dos meses entre una cirugía y otra, por lesiones que ocupaban supraglotis y glotis, obstruyendo luz glótica. Se confirmó el diagnóstico histopatológico de PRR. Se le indicó factor de transferencia una dosis dos veces por semana y se descartaron inmunodeficiencias primarias. Durante tres meses permaneció sin lesiones, luego se realizaron tres cirugías, un mes entre cada una, por papilomas en supraglotis, glotis y subglotis. El factor de transferencia se modificó a una dosis diaria hasta nueva cirugía, siguiendo después el esquema previo, de una dosis dos veces por semana. Durante once meses se realizaron seis cirugías más, en las que las lesiones abarcaron una superficie cada vez menor en supraglotis y glotis. Permaneció sin lesiones por seis meses y en la última revisión sólo mostró lesión en comisura anterior (*Figura 1*).

CASO 5

Niña de dos años nueve meses, referida de otro hospital por el diagnóstico de laringotraqueitis donde

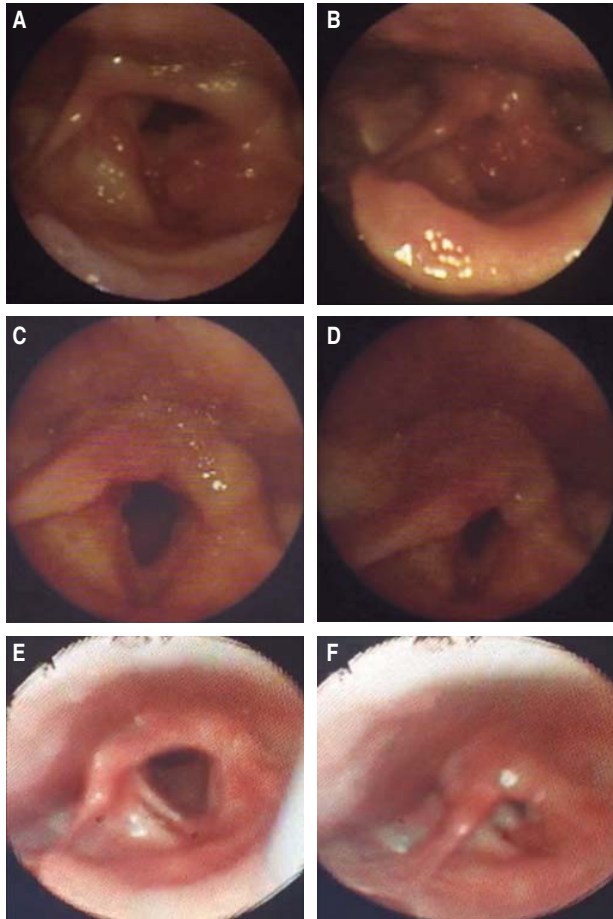


Figura 1. Evaluación nasofaringoscópica de la laringe. Caso clínico 4. **A)** Imagen prequirúrgica sin factor de transferencia de las cuerdas vocales en posición de abducción. **B)** Cuerdas vocales en posición de aducción. **C)** Imagen postquirúrgica a los 12 meses con factor de transferencia de las cuerdas vocales en posición de abducción. **D)** Cuerdas vocales en posición de abducción. **E)** Imagen postquirúrgica a los 24 meses con factor de transferencia de las cuerdas vocales en posición de abducción. **F)** Cuerdas vocales en posición de aducción.

ingresó con dificultad respiratoria aguda y disfonía de dos meses de evolución. En su valoración se llegó al diagnóstico de PRR, requirió una resección de urgencia de las lesiones en ambas cuerdas vocales y a las dos semanas por lesiones en cuerda vocal izquierda. A los siete meses se realizó una tercera resección de lesiones y la liberación de sinequia en comisura anterior dos meses después. Al año se realizó otra resección de lesiones en banda ventricular izquierda, por lo que dos meses después inició tratamiento con factor de transferencia, ya que presentaba pequeñas lesiones en bordes libres de ambas cuerdas vocales durante el tratamiento con factor de transferencia.

Durante este periodo, sólo requirió otra resección de lesiones debido a que suspendió el tratamiento durante un mes, requirió además otro procedimiento de urgencia por dificultad respiratoria, reinició el esquema de factor de transferencia y hasta el momento no ha presentado lesiones.

DISCUSIÓN

El factor de transferencia fue estudiado por Lawrence en 1949 y 1955 y demostró que aplicado en pacientes con depresión de la sensibilidad celular provocaba su estimulación, ya que es responsable de actividades biológicas como la conversión de la respuesta inmunitaria celular específica; la capacitación y proliferación de linfocitos para la producción de citocinas como FNT α , IL-6 e IL-8; el incremento del IFN γ , la expresión de los receptores Toll TLR2 y TLR4 y el incremento de las concentraciones de AMP cíclico.¹⁷⁻¹⁹

De las múltiples enfermedades clínicas en las que se utilizó factor de transferencia como inmunomodulador, al parecer con resultados favorables, destacan: enfermedades infecciosas virales,²⁰ enfermedades neoplásicas,²¹ epilepsia,²² asma¹⁸ y dermatitis atópica,²³ entre otros muchos padecimientos que cursan con un común denominador: la deficiencia de la función de la inmunidad celular.²⁴ También se ha usado en síndrome de Wiskott-Aldrich, candidiasis mucocutánea, coccidiomicosis y enfermedades malignas como sarcoma osteogénico y melanoma maligno.^{25,26}

El tratamiento inmunológico de los papilomas laríngeos con factor de transferencia se inició en la Universidad de Minnessota en mayo de 1973. Quick y colaboradores realizaron en 1975 el reporte del efecto de factor de transferencia en dos niños con una significativa respuesta en su estado clínico.²⁷ Ortiz y su grupo trataron en 1981 otros dos niños con factor de transferencia, con antecedente de 18 y 24 laringoscopias previas; reportaron disminución en el número de procedimientos quirúrgicos y, al igual que Quick, sugirieron que el factor de transferencia podría proporcionar la erradicación de papilomas, ya que se requiere la acción sinérgica de la inmunidad humoral para prevenir la reinfección y la inmunidad celular para suprimir las células.²⁸ Borkowsky y asociados describieron en 1984 un caso PRR y extensión pulmonar progresiva, presentó mejoría clínica con factor de transferencia y a los cuatro meses la resolución de sus lesiones pulmonares; concluyeron que el factor de transferencia induce o aumenta la función inmunológica celular en una manera antígeno específica y no específica.²⁹

Cuadro I. Cirugías 12 meses antes y después del uso de factor de transferencia.

Pacientes	Cirugías después	
	Cirugías antes FT	FT
1	7	3
2	3	0
3	3	12*
4	2**	9
5	4	2

FT = Factor de transferencia.

* El caso 3 recibió el FT en tres periodos, ya que el paciente suspendía el esquema y reaparecían las lesiones con una amplia extensión en la laringe.

** El caso 4 recibió el FT a los cinco meses de la primera cirugía y del diagnóstico confirmatorio y requirió modificar el esquema de tratamiento por la severidad de las lesiones.

En los cinco casos presentados hemos observado mejoría clínica significativa en cuanto a la disminución en el número de cirugías realizadas, un aumento en el periodo entre una cirugía y otra, así como una disminución progresiva de las lesiones en la superficie de la vía aérea y, por lo tanto, una mejoría de los síntomas de obstrucción respiratoria principalmente (*Cuadro I*). Lo anterior modificó la severidad y recurrencia de la enfermedad, evitando secuelas y complicaciones como formación de sinequias, cicatrices, estenosis y mala calidad de voz, debido a que las lesiones crecen en los sitios de la resección y en áreas que previamente no estaban afectadas (*Figura 1*).

Ya que hasta el momento no existen estudios clínicos controlados que hayan evaluado la eficacia y seguridad de las diferentes alternativas coadyuvantes a la cirugía en los pacientes con PRR, es necesario realizar un estudio clínico aleatorio, doble ciego, y controlado con placebo con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del factor de transferencia para establecer una opción segura como terapia adyuvante a la cirugía en esta enfermedad que afecta tanto la calidad de vida de los pacientes que la presentan y que puede ser también causa de muerte infantil.

REFERENCIAS

- Hermann JS, Pontes P, Weckx LL, Fujita R, Avelino M, Pignatari SS. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2012; 58 (2): 204-208.
- Bauman NM, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Clin North Am*. 1996; 43 (6): 1385-1401.
- Kashima H, Mounts P, Levanthal B, Hruban HR. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993; 102: 580-583.
- Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012; 45 (3): 671-694.
- Derkey CS. Task Force on recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121 (12): 1386-1391.
- Peñaloza-Plascencia M, Montoya-Fuentes H, Flores-Martínez SE, Fierro-Velasco FJ, Peñaloza-González JM, Sánchez-Corona J. Molecular identification of Human Papillomavirus Types in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126: 1119-1123.
- Armstrong LR, Derkey CS, Reeves WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 125: 743-748.
- Reeves WC, Ruparella SS, Swanson KI, Derkey CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129 (9): 976-982.
- Derkey CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006; 115 (1): 1-11.
- Derkey CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2001; 111 (7): 57-69.
- Chadha NK, James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis. [Serie en Internet] *Cochrane Database Syst Rev* 2010 [Acceso 10 noviembre de 2014]; (1): 14. Available in: <http://www.thecochranelibrary.com>
- Pontes P, Weckx LL, Pignatari SS, Fujita RR, Avelino MA, Sato J. Local application of cidofovir as an adjuvant therapy for recurrent laryngeal papillomatosis in children. *Rev Assoc Med Bras*. 2009; 55 (5): 581-586.
- Schraff S, Derkey CS, Burke B, Lawson L. American Society of Pediatric Otolaryngology Members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130 (9): 1039-1042.
- Tasca RA, McCormick M, Clarke RW. British Association of Paediatric Otorhinolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70 (7): 1183-1187.
- Derkey CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*. 2008; 118: 1236-1247.
- Alharbi A, Drummond D, Pinto A, Kirk V. Recurrent respiratory papillomatosis causing chronic stridor and delayed speech in an 18-month-old boy. *Can Respir J*. 2006; 13 (7): 381-383.
- Kirckpatrick C. Transfer factor. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 81 (5 Pt 1): 803-813.
- Di Prisco MA, Jimenez JC, López-Saura P. Clinical and immunological evaluation of asthmatic patient in double blind treatment protocol with transfer factor. *Biología Aplicada*. 1995; 12 (1): 16-22.
- Ojeda MO, van't Veer C, Fernández-Ortega CB, Arana-Rosainz J, Buurman WA. Dializable leukocyte extract differentially regulates the productum of TNFalpha, IL 6, and IL 8, in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 54 (2): 75-81.
- Konlee M. New treatments for hepatitis B and C (antigenspecific transfer for A, B, and C). *Posit Health News*. 1998; 17: 19-21.

21. Fujisawa T, Yamaguchi Y. Postoperative immunostimulation after complete resection improves survival of patient with stage I non small cell lung carcinoma. *Cancer*. 1996; 78 (9): 1892-1898.
22. Mokrán V, Simko M, Nyulassy S. Epileptic seizures and immune disorders. *Bratisl Lek Listy*. 1997; 98 (4): 229-233.
23. García-Ángeles J, Flores-Sandoval G, Orea-Solano M, Serrano E, Estrada Parra S. Lymphocyte apoptosis in atopic dermatitis treated with transfer factor. *Rev Alerg Mex*. 2003; 50 (1): 3-7.
24. Flores SG, Gómez VJ, Orea SM, López TJ, Serrano E, Rodríguez A et al. Factor de transferencia como inmunomodulador específico en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa. *Rev Alerg Mex*. 2005; 52 (6): 215-220.
25. Splitter LE, Levin AS, Stites DP, Fudenberg HH, Pirofsky B, August CS et al. The Wiskott-Aldrich syndrome: the results of the transfer factor therapy. *J Clin Invest*. 1972; 51 (12): 3216-3224.
26. Fudenberg HH, Levin AS, Splitter LE et al. The therapeutic uses of transfer factor. *Hosp Pract*. 1974; 9: 95-104.
27. Quick CA, Behrens HW, Brinton-Darnell M, Good RA. Treatment of papillomatosis of the larynx with transfer factor. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1975; 84: 607-613.
28. Ortiz A, Delgado O, Rojas Z. El factor de transferencia en el tratamiento de la papilomatosis laríngea. A propósito de 2 casos tratados en el HUC. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 1981; VIII (4): 289-294.
29. Borkowsky W, Martin D, Lawrence HS. Juvenile laryngeal papillomatosis with pulmonary spread Regression following Transfer factor therapy. *Am J Dis Child*. 1984; 138: 667-669.

Correspondencia:

José Luis Mayorga-Butrón

Otorrinolaringología Pediátrica,

Instituto Nacional de Pediatría.

Insurgentes Sur Núm. 3700-C,

Insurgentes Cuicuilco, 04530,

Coyoacán Distrito Federal, México.

Tel. (55) 1084 0900, extensión 1266

E-mail: jose.luis.mayorga@oidosnarizygarganta.com.mx