

## 10 Influencia del triptófano en el desarrollo de lesión intraepitelial escamosa cervical

Pedro Perea-García  
María del Carmen Colín-Ferreyra  
Julieta Castillo-Cadena  
María del Socorro Romero-Figueroa  
Jerónimo Amado López Arriaga  
Laura Verónica Reyes Gómez  
Patricia Cerecero Aguirre

### 10.1 Introducción

El triptófano es un aminoácido esencial que deriva de proteínas animales y vegetales. Participa en la síntesis de proteínas y en diferentes funciones metabólicas que regulan el bienestar biopsicológico, la respuesta al estrés, el comportamiento y el metabolismo de los alimentos (Asociación Francesa de Medicina Ortomolecular, 2009: 1-6, Muns, Cirera, 2012: 1-4).

El cáncer cervical (CC) es la tercera causa de muerte en mujeres a nivel mundial, se debe a la progresión y persistencia de una lesión intraepitelial escamosa cervical (LIE), generalmente en infecciones por papilomavirus humano (VPH) y *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), que estimulan la expresión de IFN- $\gamma$ . En el continente americano, hay reporte de aumento de la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) en mujeres de 25 a 40 años de edad y un predominio de la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) a la edad de 20 años. Si se diagnostica oportunamente, la mortalidad asociada con esta patología podría reducirse, principalmente la relacionada con infección por VPH (Globocan, 2012, Ting et al, 2010: 1244-1249, Colín-Ferreyra, Smith, 2015: 105-109, Dickson et al, 2013: 1295-1302).

El objetivo de esta revisión fue investigar el metabolismo del triptófano, la indoleamina dioxigenasa



(IDO) y su posible interacción en la respuesta inmunitaria, asociada con el desarrollo de lesión intraepitelial escamosa cervical en presencia de una infección por VPH.

## 10.2 Material y métodos

Se realizó una revisión de la literatura publicada entre 1998 y 2017 en la base de datos de NCBI (PubMed), CONRICyT, EBSCO HOST y Google Academic, utilizando palabras clave y enlaces como HPV "AND" types "OR" tipos, prevalence "OR" prevalencia, high-grade squamous intraepithelial lesion "OR" lesión intraepitelial escamosa de alto grado, low grade squamous intraepithelial lesion "OR" lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, risk factors "OR" factores de riesgo, cervical intraepithelial neoplasia "OR" neoplasia intraepitelial de cuello uterino, symptom "OR" síntomas, treatment "OR" tratamiento, diet "OR" dieta, tryptophan "OR" triptófano.

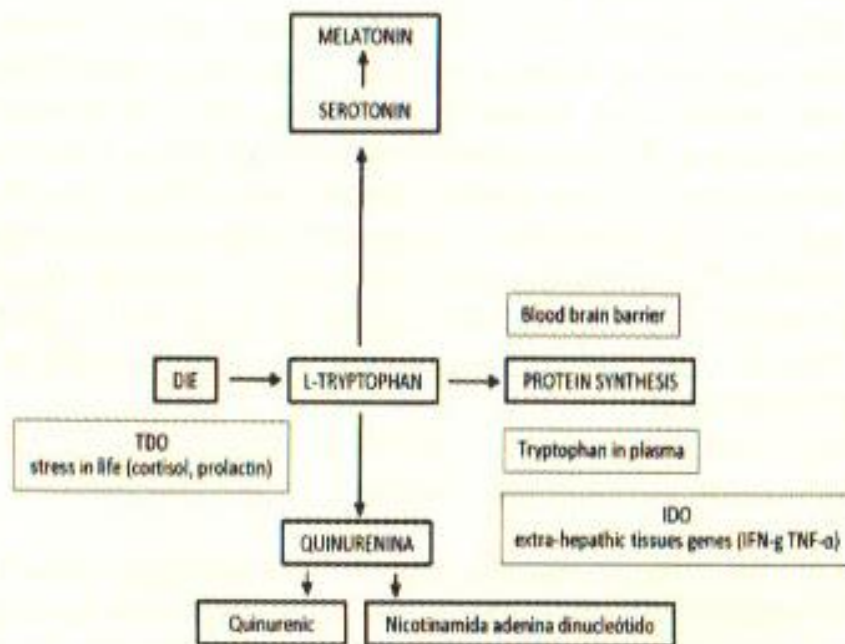
## 10.3 El triptófano y su metabolismo

El triptófano se ha descrito como un aminoácido esencial que debe ingerirse a través de la dieta y que, de acuerdo con su metabolismo, tiene un carácter inhibitor en el sistema nervioso central (SNC). Se debe modificar previamente para cruzar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro. Es necesario para la producción de serotonina, melatonina y vitamina B3 (niacina). La figura 1 muestra las diferentes vías metabólicas que el triptófano puede tomar para generar los metabolitos mencionados anteriormente.

El triptófano absorbido que no está incorporado a las proteínas del tejido puede degradarse por dos vías metabólicas: la vía de síntesis de serotonina y melatonina mediada por la enzima triptófano hidroxilasa y la vía de la kinurenina, en la que el triptófano puede ser un sustrato de la enzima triptófano dioxigenasa (TOO) producida en el hígado para regular el nivel de triptófano e IDO plasmáticos (Le, Seve, 2007: 23-32, Funakoshi et al, 2011: 7-18, Oxenkrug..., 2010: 1-14).



Figura 1. Vías metabólicas de triptófano



Fuente: Elaboración a partir de Hiroshi, 2011 y Gregory, 2010.

La serotonina es un importante regulador del SNC, presente en las plaquetas y en las células cromafines del intestino, su deficiencia está asociada a la depresión y la ansiedad, ya que participa en los procesos de regulación del sueño, el apetito, la temperatura, el comportamiento sexual, la agresividad y la sensación de dolor (Asociación Francesa..., 2009: 1-6, Muns, Cirera, 2012: 1-4). La melatonina desempeña una función hipoinductora en la regulación del ciclo circadiano, además de tener una función antioxidante para la protección del ADN nuclear y mitocondrial, actuando paracrina (hipocampo, retina, pituitaria) y endocrina (gónada, intestinos, sistema inmunológico (Asociación Francesa..., 2009: 1-6, Muns, Cirera, 2012: 1-4). El cuerpo puede sintetizar niacina / ácido nicotínico (vitamina B3) a partir de triptófano (equivalente a niacina, 1mg de niacina=60 mg de triptófano); el 30% se puede usar para la síntesis de vitamina B3, lo que constituye un proceso en el que compete con la síntesis de serotonina y melatonina (Muns, Cirera, 2012: 1-4, Pérez-Lizaur, García-Campos, 2014: 251).

#### 10.4 Método para la estimación del triptófano

En la actualidad, las técnicas de cromatografía líquida de alto rendimiento para cuantificar y monitorear los aminoácidos periféricos libres son capaces de identificar las necesidades de los pacientes de la suplementación con L-triptófano. Reporta niveles séricos normales de 0,5-2,5 mg/dL y en muestras de orina de 5-39 mg/dL, además de la cantidad de ingesta diaria recomendada varía de 2-5mg/kg/día en diferentes etapas de la vida (Asociación Francesa..., 2009: 1-6, González-Torres, 2007: 7, Lazaris-Bruner et al, 1998: 303-310).

#### 10.5 Lesión intraepitelial escamosa

La lesión intraepitelial escamosa es una alteración glandular del cuello uterino capaz de desarrollar una lesión infiltrante. Debido a su ubicación del canal endocervical, requiere una prueba citológica para su evaluación, además de una posible biopsia dirigida, en la cual se considera que el sistema de Bethesda clasifica las lesiones cervicales en grado alto y bajo (Solomon et al., 2001: 293-299, A.C. S.M..., 2014: 102, Pelea, 2003: 5-10, Arbelaez et al., 2008: 271-283, Aull et al., 2011: 1344-1353).

La LIEBG también se reconoce como una displasia leve o CIN-I (neoplasia intraepitelial cervical), se ha asociado con varios factores y diferentes tipos de VPH, como 6, 11, 53, 54, 61, 62, 66, 67, 67, 81, 83, 84 y CP6108. La LIEAG corresponde a displasia moderada y grave, o NIC-11, III e *in situ*, que se debe a una persistencia viral del VPH por los genotipos: 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 principalmente, ya su vez, constituyen auténticas lesiones premalignas (Oakeshott et al., 2012: e4148, Castle et al., 2010: 1067-1073, Einstein et al., 2007: 453-460, Siegel et al., 2012: 10-29).

#### 10.6 Signos y síntomas de lesión intraepitelial escamosa cervical

Aunque el LIE es asintomático, los síntomas pueden ocurrir a través de infecciones cervicales (condilomas y queratosis)



o erupciones, prurito e hinchazón (Arbelaez et al., 2008: 271-283, Einstein et al., 2007: 453-460). En el patrón arquitectónico del epitelio, se observa a través de la colposcopia, a través de cambios menores (grado 1): epitelio es Acabado plano, mosaico y punteado fino, Y cambios significativos (grado 2): el epitelio es acetowhite denso, mosaico, y la presencia de vasos atípicos y cambios que sugieren carcinoma según la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) (Arbelaez et al., 2008: 271-283, Siegel et al., 2012: 10-29, Baldur-Felskov et al., 2014: 460).

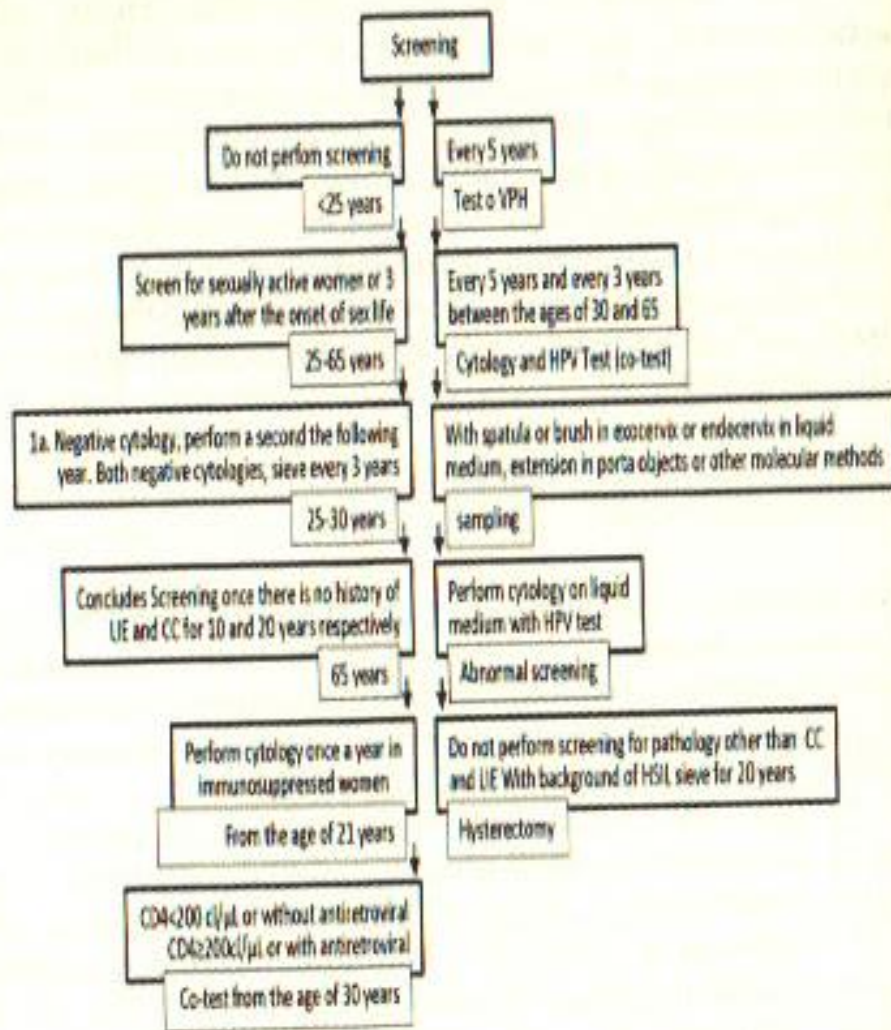
### 10.7 Consideración diagnóstica para la lesión intraepitelial escamosa cervical

Las mujeres pueden tener exámenes ginecológicos y pruebas citológicas, y la combinación de colposcopia y biopsia guiada permite confirmar oficialmente el comportamiento histológico del epitelio cervical (Arbelaez et al., 2008: 271-283, Siegel et al., 2012: 10-29).

La siguiente es una tabla (figura 2) al principio y al final de la detección cervical (Arbelaez et al., 2008: 271-283, Baldur-Felskov et al., 2014: 460, Bornstein et al., 2012: 166-172, Ibañez et al., 2012: 25, Rodríguez-Sales et al., 2013a: 7-13, Rodríguez-Sales et al., 2013b: 297, Ibañez et al., 2014b: 1511-1518).

La mayoría de las biopsias cervicales se realizan bajo visión colposcópica con el apoyo de pinzas especializadas, en las que se toman muestras del epitelio superficial y el estroma subyacente para confirmar el tipo de lesión o para descartar una posible invasión. Una biopsia con una diatermia es más práctica, ya que permite recolectar fragmentos más grandes de tejido; aunque, el mal uso del electrocauterio puede alterar el artefacto de termocoagulación al complicar la evaluación de la muestra (Ibañez et al., 2014a: 574, Gage et al., 2006: 254-272, Nam et al., 2010: 346-351, Pretorius et al., Stoler, Schiffman, 2001: 1500-1505).

Figura 2. Comienzo y término del cribado cervical



Fuente: Elaboración propia

### 10.8 Tratamiento de la lesión intraepitelial escamosa cervical

En pacientes con lesión de alto grado, un tratamiento eficaz, viable y bien tolerado resulta en el uso de supositorios vaginales de imiquimod (6,25mg/16 semanas); sin embargo, pueden aparecer síntomas parecidos a la gripe, fatiga y picazón local leve y dolor vulvar. Del mismo modo, la escisión (conización), que es un procedimiento invasivo realizado con un bisturí frío, un láser o un mango de diatermia, permite una importante colección de muestras de exocervix y endocervix; desde la extirpación de tejido enfermo, parte de la zona de transformación y parte



del canal endocervical. Por lo tanto, es el tratamiento de elección, pero principalmente cuando se lleva a cabo en edades reproductivas, puede afectar la fertilidad y los embarazos futuros de mujeres con intenciones de concepción, ya que la conización se realiza a menudo en mujeres con tal característica. Este riesgo para embarazos posteriores es de particular interés para mujeres jóvenes con lesiones de alto grado que aún desean concebir (Arbelaez et al., 2008: 271-283, Grimm et al., 2012: 152-159, Martin-Hirsch, 2010, Foley et al., 2011: 177-184, Insinga, 2004: 105-113).

Reconociendo este tipo de intervenciones, el uso de crema polihierbal (curcumina purificada, extracto de amia purificado, saponinas purificadas de reetha, aloe vera, agua de rosas) puede ser una opción como manejo conservador en la práctica clínica para el tratamiento de LIE (Basu et al., 2013: 5753-5759, Kietpeerakool, Srisomboon, 2009: 37-42). En un estudio en mujeres de 30 a 60 años de edad con PCR positiva para VPH 16 y 18 y biopsia cervical con alteración solo para la lesión de bajo grado, la infección por VPH desapareció en 4 de los 7 casos de LIE de bajo grado, después de la aplicación de crema polihierbal durante 14 días, con función antimicrobiana, antiinflamatoria, anti-HPV y anti-VIH, incluso capaz de inhibir el desarrollo de *Neisseria gonorrhoeae* (Basu et al., 2013: 5753-5759, Gupta et al., 2011: 939-949, Talwar et al., 2008: 180-185).

#### 10.9 Lesión intraepitelial escamosa cervical: factores asociados a su desarrollo

Se han descrito diferentes factores asociados al desarrollo de lesiones cervicales. El VPH de alto riesgo (considerado como uno de los más importantes factores asociados), la vida sexual prematura, las parejas sexuales múltiples, el uso de anticonceptivos, la multiparidad, las infecciones por enfermedades de transmisión sexual (*C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y el virus del herpes simple 2, entre otros), tratamiento inmunosupresor, tabaquismo, diabetes, alto índice de masa corporal, antecedentes familiares en primer grado y, a pesar de ser poco estudiados, otro de los factores asociados puede ser la dieta (Castle et al., 2010:



detener el crecimiento de microorganismos que podrían depender del triptófano.IDO puede entonces aumentar la degradación del triptófano, lo que lleva a la inmunosupresión, en células inmunes como las células fagocíticas, células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) y células del sistema nervioso central (astrocitos, microglía) en tejidos inflamados. Inhibiendo la activación y función de los linfocitos T, las células T que regulan los linfocitos NK (Munn, Mellor, 2013: 137-143, MacKenzie et al., 1999: 3254-3261, Mándi, Vécsei, 2012: 197-209, Nijman et al, 2011, Funakoshi et al., 2011: 7-18, Oxenkrug, 2010: 1-14), que en condiciones normales secretan IFN- $\gamma$ . Además de participar en la estimulación de fagocitos con efecto bactericida; se ha informado que en las neoplasias intraepiteliales graves, hay una mayor expresión de IFN- $\gamma$  (Pardo-Govea et al., 2005: 5-13).

Se ha observado que la disminución de triptófano puede modular la respuesta inmune, al activar la ruta de la quinurenina y la indoleamina dioxigenasa que es responsable de la activación de citoquinas como el interferón gamma, entre otros (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-4 e IL-23). Una de las defensas más importantes en la respuesta inmune del huésped cuando existe susceptibilidad a la infección por *C. trachomatis* y el VPH causa el SIL (Colin-Ferreyra et al., 2015: 105-109, Mándi, Vécsei, 2012: 197-209, Zdrodowska, Ostaszewska, 2003: 289-294, Morrison, 2000: 6038-6040). Diversos estudios han demostrado que el IFN- $\gamma$  puede aumentar su expresión por el VPH, compartiendo un efecto inhibitorio sobre el crecimiento del mismo virus (Pardo-Govea et al., 2005: 5-13, Morrison, 2000: 6038-6040, Rothfuchs et al., 2004: 6345-6353, Ishihara et al., 2005: 179-185).

### 10.11 Conclusiones

La lesión intraepitelial escamosa cervical ha sido poco estudiada a partir de biomarcadores dietéticos, que buscan identificar una posible interacción entre la ingesta de alimentos y el VPH o *C. trachomatis* por la presencia de LIE.

Con base en la literatura publicada, se sabe que el triptófano es un precursor de diferentes metabolitos. En la



ruta de kynurenina, participa en 2,3 IDO que trata con la expresión de IFN- $\gamma$  como parte de la respuesta inmune.

En este sentido, la enzima puede causar inmunosupresión en células inmunes y tejidos inflamados cuando existe una infección por VPH o *C. trachomatis* que causa el desarrollo de LIE.

Por lo tanto, es importante investigar el metabolismo del triptófano, 2,3 IDO, VPH y la fisiopatología del LIE como un problema crítico para el desarrollo de nuevas investigaciones y medidas de prevención.

Nuestro equipo realizó un estudio sobre el consumo de triptófano en mujeres con y sin lesión intraepitelial para ampliar y fortalecer las hipótesis que se presentaron para la dieta y el desarrollo del LIE.

### Bibliografía

- A.C. SM de O. (2014) "Primer consenso nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino", *Gaceta Mexicana de Oncología*, No. 102.
- Arbelaez, M.P., Grisales, H., Vanegas, A.P., et al. (2008) "Prevalencia de anomalías de células epiteliales y factores asociados en mujeres de un municipio rural colombiano", *Biomed*, No. 28, 271-283.
- Asociación Francesa de Medicina Ortomolecular (2009) Triptófano: aminoácido esencial uso terapéutico, AFMO, No. 32, 1-6.
- Ault, K.A., Joura, E.A., Kjaer, S.K., et al. (2011) "Adenocarcinoma in situ associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papilloma virus vaccine", *International Journal Cancer*, No. 6, 1344-1353.
- Baldur-Felskov, B., Dehlendorff, C., Munk, C., Kjaer, S.K. (2014) "Early Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Cervical Neoplasia-Nationwide Follow-up of Young Danish Women", *J. Natl. Cancer Inst.*, No. 3, 460.
- Basu, P., Dutta, S., Begum, R., et al. (2013) "Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection by Topical Application of Curcumin and Curcumin Containing



- Polyherbal Cream: A Phase II Randomized Controlled Study", *Asian Pac. J. Cancer. Prevo.*, No. 10, 5753-5759.
- Bornstein, J., Bentley, J., Bosze, P., et al. (2012) "Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy", *Obstet. Gynecol.*, No. 120, 166-172.
- Castle, P.E., Bulten, J., Confortini, M., et al. (2010) "Age-specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: data from two randomized clinical trials", *BJOG*, No. 117, 1067-1073.
- Castle, P.E., Rodríguez, A.C., Burk, R.O., et al. (2009) "Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study", *BMJ*, No. 339.
- Colín-Ferreira, M.C., Mendieta-Zerón, H., Romero-Figueroa, M.S., Martínez Madrigal, M., Martínez-Pérez, S., Domínguez-García, M.V. (2015) "Expresión de interferón gamma en la infección por el virus del papiloma humano y por *Chlamydia trachomatis* en muestras cervicales", *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, No. 2, 105-109.
- De Palo, G., Chanen, W., Oxeus, S. (2001) "Infección del cuello uterino por el papiloma virus humano", *Patología y tratamiento del tracto genital inferior*, Barcelona, Ed. Masson, 42-61.
- Dickson, E.L., Vogel, R.I., Bliss, R.L., Downs, L.S. (2013) "Multiple-type human papillomavirus (HPV) infections: a cross-sectional analysis of the prevalence of specific types in 309,000 women referred for HPV testing at the time of cervical cytology", *International Journal Gynecol. Cancer*, 23(7), 1295-1302.
- Einstein, M.H., Kadish, A.S., Burk, R.D., Kim, M.Y., Wadler, S., Streicher, H. (2007) Heat shock fusion protein-based immunotherapy for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 111, *Gynecol Oncol.*, No. 3, 453-460.
- Foley, G., Alston, R., Geraci, M., Brabin, L., Kitchener, H., Birch, J. (2011) "Increasing rates of cervical cancer in young women in England: an analysis of national data 1982-2006", *Br. J. Cancer*, No. 105, 177-184.
- Funakoshi, H., Kanai, M., Nakamura, T. (2011) "Modulation



- of tryptophan metabolism, promotion of neurogenesis and alteration of anxiety-related behavior in tryptophan 2,3-dioxygenase-deficient mice", *International Journal of Tryptophan Research*, No. 4, 7-18.
- Gage, J.C., Hanson, V.W., Abbey, K., et al. (2006) "Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy", *Obstet. Gynecol.*, No. 108, 264-272.
- Galván, M.M.F., Barragán, F.M., Melendez, H.R.B. (2004) "Factores de riesgo asociados a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado", *Revista Salud Quintana Roo*, No. 225, 6-10.
- GLOBOCAN (2012) Cervical cancer, estimated incidence, mortality and prevalence worldwide, World Health Organization, [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
- Grimm, C., Polterauer, S., Natter, C., Rahhal, J., Hefler, L., Tempfer, C.B. (2012) "Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia With Topical Imiquimod A Randomized Controlled Trial", *Obstet. Gynecol.*, No. 1, 152-159.
- Gupta, N., Gupta, S.K. (2011) "Microbicides: a new hope for HIV prevention", *Ind. J. Med. Res.*, No. 134, 939-949.
- Ibañez, R., Autonell, J., Sarda, M., et al. (2014a) "Protecting the underscreened women in developed countries: the value of HPV test", *BMC Cancer*, No. 14, 574.
- Ibañez R, Felez-Sanchez M, Godínez JM, et al. (2014b) "Interlaboratory reproducibility and proficiency testing within the Human Papillomavirus Cervical Cancer Screening Program in Catalonia, Spain", *Journal Clin. Microbiol*, No. 52, 1511-1518.
- Ibañez, R., Moreno-Crespi, J., Sarda, M., et al. (2012) "Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ (CIN2+) using HPV DNA testing after a diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) in Catalonia, Spain", *BMC Infect. Dis.*, 12, 25.
- Insinga, R.P., Glass, A.G., Rush, B.B. (2004) "Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, No. 191, 105-113.
- Ishihara, T., Aga, M., Hino, K., et al. (2005) "Inhibition of Chlamydia trachomatis growth by human interferon-alpha: mechanisms and synergistic effect with



- interferongamma and tumor necrosis factor-alpha", *Biomed. Res.*, No. 26, 179-185.
- Kietpeerakool, C., Srisomboon, J. (2009) "Medical treatment of cervical intraepithelial neoplasia 11, 111: an update review", *International Journal Clin. Oncol.*, No. 14, 37-42.
- Lazaris-Bruner, G., Rafii, M., Ball, R.O., Pencharz, P.B. (1998) "Tryptophan requirement in young adult women as determined by indicator amino acid oxidation with L-[13C] phenylalanine", *Am. J. Clin. Nutr.*, No. 68, 303-310.
- Le, F.N., Seve, B. (2007) "Biological roles of tryptophan and its metabolism: Potential implications for pig feeding", *Livestock Science*, No. 112, 23-32.
- MacKenzie, C.R., Langen, R., Takikawa, O., Oaubener, W. (1999) "Inhibition of indoleamine 2,3-Oioxygenase in human macrophages inhibits interferon-gamma-induced bacteriostasis but does not abrogate toxoplasmatosis", *Eur. J. Immunol*, No. 29, 3254-3261.
- Mándi, Y., Vécsei, L. (2012) "The kynurenine system and immunoregulation", *J. Neural Transm.*, No. 119, 197-209.
- Martin-Hirsch, P.P., Paraskevaidis, E., Bryant, A., Dickinson, H.O., Keep, S.L. (2010) "Surgery for cervical intraepithelial neoplasia", *Cochrane Database Syst. Rev.*, No. 6.
- Mocarska, A., Staroslawska, E., Zelazowska-Cieslinska, I., Losicki, M., Stasiewicz, D., Kieszko, D. (2012) "Epidemiology and risk factors of the cervical squamous cell carcinoma", *J. Article Review.*, No. 194, 101-106.
- Moody, C.A., Laimins, L.A. (2010) "Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation", *Nat. Rev. Cancer*, No. 10, 550-560.
- Morrison, R.P. (2000) "Differential sensitivities of *Chlamydia trachomatis* strains to inhibitory effects of gamma interferon", *Infect. Immun.*, No. 68, 6038-6040.
- Muns R, Cirera M. (2012) *Repercusiones nutritivas del metabolismo del triptófano en el ganado porcino*, PV Albeitar, 1-4.
- Munn, O.H., Mellor, A.L. (2013) "Indoleamine 2,3 Oioxygenase and metabolic control of immune responses", *Trends Immunol*, No. 3, 137-143.



- Nam, K., Chung, S., Kwak, J., et al. (2010) "Random biopsy after colposcopy-directed biopsy improves the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse", *J. Low. Genit. Tract. Dis.*, No. 14, 346-351.
- Nijman, R.A., Boezen, H.W., Volmer, H.M., et al. (2011) "Serum tryptophan and kynurenine concentrations as parameters for indoleamine 2,3-Oioxygenase activity in patients with endometrial, ovarian, and vulvar cancer", *Int. J. Gynecol. Cancer*, 21(1).
- Oakeshott, P., Aghaizu, A., Reid, F., et al. (2012) "Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papillomavirus infection in sexually active women: community based cohort study", *BMJ*, No. 344, e4168.
- Oxenkrug, G.F. (2010) "Metabolic syndrome, age-associated neuroendocrine disorders, and dysregulation of tryptophan-kynurenine metabolism", *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, No. 1199, 1-14.
- Pardo-Govea, T., Callejas, O., Nunez-Troconis, J., et al. (2005) "Gamma interferon (IFN $\gamma$ ), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukins 2,4 and 6 (IL-2, IL-4, IL-6) in cervical-uterine cells of intraepithelial neoplasia: A preliminary report", *Invest. Clin.*, No. 46, 5-13.
- Pelea, C.L. (2003) "Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001)", *Revista Española Patol.*, 36(1), 5-10.
- Pérez-Lizaur, A.B., García-Campos, M. (2014) *Dietas normales y terapéuticas. Los alimentos en la salud y la enfermedad*, México, McGraw-Hill, 6 edc.
- Pretorius, R.G., Zhang, W.H., Belinson, J.L., et al. (2004) "Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia 11 or worse", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, No. 191, 430-434.
- Rodríguez-Sales, V., Roura, E., Ibañez, R., et al. (2013a) "Coverage of cervical cancer screening in Catalonia, Spain (2008-2011)", *Gac. Sanit.*, No. 28, 7-13.
- Rodríguez-Sales, V., Roura, E., Ibañez, R., Peris, M., Bosch, F.X., de Sanjose, S. (2013b) "Coverage of Cervical Cancer Screening in Catalonia for the Period 2008-2011 among



- Immigrants and Spanish-Born Women", *Front. Oncol.*, No. 3, 297.
- Rothfuchs, A.G., Trumstedt, C., Wigzell, H., Rottenberg, M.E. (2004) "Intracellular bacterial infection-induced IFN-gamma is critically but not solely dependent on Toll-like receptor 4-myeloid differentiation factor 88-IFN-alpha beta-STAT1 signaling", *J. Immunol*, No. 172, 6345-6353.
- Siegel, R., Naishadham, O., Jemal, A. (2012) "Cancer Statistics", *C.A. Cancer J. Clin.*, No. 62, 10-29.
- Solomon, D., Schiffman, M., Tarone, R. (2001) "Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial", *J. Nat. Cancer Inst.*, No. 93: 293-299.
- Stoler, M.H., Schiffman, M. (2001) "Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study", *JAMA*, No. 285, 1500-1505.
- Talwar, G.P., Dar, S.A., Rai, M.K., et al. (2008) "A novel polyherbal microbicide with inhibitory effect on bacterial, fungal and viral genital pathogens", *Int. J. Antimicrob. Agents.*, No. 32, 180-185.
- Ting J, Kruzikas DT, Smith JS. (2010) "A global review of the age-specific and overall prevalence of cervical lesions", *International Journal Gynecol Cancer*, No. 7, 1244-1249.
- Vahedpoor, Z., Jamilian, M., Bahmani, F., et al. (2017) "Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial", *Horm. Cáncer*, No. 1, 58-67.
- Zdrodowska, S.B., Ostaszewska (2003) "PIPK. The immunology of Chlamydia trachomatis", *Arch. Immunol Ther Exp.*, No. 51, 289-294.
- Zhao, W., Hao, M., Wang, Y., et al. (2016) "Association between status and cervical intraepithelial neoplasia", *Eur. J. Clin. Nutr.*, No. 70, 837-842.
- Zur Hausen, H. (2002) "Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application", *Nat. Rev. Cancer*, No. 2, 342-350.