

Trabajo Fin de Grado

DIETA ANTIINFLAMATORIA EN EL MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ANTI-INFLAMMATORY DIET IN THE MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS: A LITERATURE REVIEW

AUTORA:

NEREA CIAURRIZ OJER

DIRECTORAS:

ROCÍO MATEO GALLEGO (Área de Enfermería)

CARMEN RODRIGO CARBÓ (Instituto de Investigación Sanitaria Aragón)

FECHA DE PRESENTACIÓN:

29/05/2025

RESUMEN:

La endometriosis se trata de una enfermedad ginecológica crónica benigna que se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. El dolor pélvico crónico, la infertilidad y el deterioro de la calidad de vida, son algunas de las consecuencias de esta enfermedad como respuesta a la inflamación. Hoy en día, todavía no se sabe con exactitud las diferentes causas y tratamientos para esta enfermedad. El objetivo de esta revisión fue revisar la evidencia científica sobre el efecto de la dieta antiinflamatoria en mujeres con endometriosis. Para ello, se llevó a cabo una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos científicos de los últimos diez años. Algunos compuestos dietéticos, como los ácidos grasos omega-3, la vitamina D, la N-acetilcisteína y el resveratrol, entre otros, han mostrado efectos beneficiosos sobre la disminución de los procesos inflamatorios derivados de la enfermedad, además de una disminución del dolor y el tamaño de los endometriomas. Igualmente, patrones dietéticos como la dieta mediterránea también se asocian con una menor incidencia de la enfermedad. A pesar de la información recogida de los últimos años, podemos concluir que la dieta antiinflamatoria podría ser una herramienta prometedora en el manejo de la endometriosis, aunque todavía queda mucho que investigar ya que la información es limitada, heterogénea y muy reducida en estudios humanos.

ABSTRACT:

Endometriosis is a chronic, benign gynecological disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. Chronic pelvic pain, infertility, and a reduced quality of life are some of the consequences of this condition as a result of inflammation. To date, the exact causes and treatments for this disease remain unclear. The aim of this review was to examine the scientific evidence regarding the effect of an anti-inflammatory diet in women with endometriosis. For this purpose, a literature review was conducted using various scientific databases from the last ten years. Certain dietary components, such as omega-3 fatty acids, vitamin D, N-acetylcysteine, and resveratrol, among others, have shown beneficial effects in reducing inflammatory processes associated with the disease, as well as in decreasing pain and the size of endometriomas. Similarly, dietary patterns like the Mediterranean diet have also been associated with a lower incidence of the disease. Despite the information gathered in recent years, we can conclude that the anti-inflammatory diet may be a promising tool in the management of endometriosis. However, further research is still needed, as the current evidence is limited, heterogeneous, and largely lacking in human studies.

Listado de abreviaturas:

IL: Interleucinas

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

miARN/microARN: tipo de ARN presente en las células y la sangre

COX-2: Ciclooxygenasa-2

IMC: Índice de Masa Corporal

EDC: Disruptores Endocrinos

FODMAP: Acrónimo de Fermentables, Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos, And y Polioles.

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno

NGF: Factor de Crecimiento Nervioso

SNC: Sistema Nervioso Central

AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Endometriosis	5
1.1.1. Prevalencia e incidencia	5
1.1.2. Fisiopatología	5
1.1.3. Tipos y clasificación	9
1.1.4. Factores de riesgo	11
1.1.5. Sintomatología y complicaciones	12
1.1.6. Mecanismos subyacentes a las complicaciones asociadas	14
1.1.7. Tratamiento de la endometriosis	18
1.2. Dieta y estilo de vida en la endometriosis	21
2. OBJETIVO	24
3. METODOLOGÍA	24
4. RESULTADOS	25
4.1 Manejo dietético en la endometriosis. Dieta antiinflamatoria	25
4.1.1 Ácidos grasos Omega-3	25
4.1.2 Vitamina D	26
4.1.3 Resveratrol	27
4.1.4 N-Acetilcisteína (NAC)	27
4.1.5 Curcumina	29
4.1.6 Microbiota intestinal y endometriosis	30
4.1.7 Dieta baja en FODMAP	31
4.1.8 Fibra dietética	33
4.1.9 Fitoestrógenos	33
4.1.10 Carne roja	34
4.1.11 Dieta Mediterránea	34
5. DISCUSIÓN	38
6. BIBLIOGRAFÍA	42

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Endometriosis

La endometriosis es una enfermedad ginecológica benigna que se caracteriza por la presencia de tejido similar al endometrio fuera de la cavidad uterina. Se trata de una de las causas más comunes de infertilidad en la mujer, y donde, en la mayoría de los casos, produce dolor crónico (1).

Además de ser una enfermedad crónica y suponer una serie de problemas médicos, la endometriosis también genera importantes dificultades a nivel social y económico.

1.1.1. Prevalencia e incidencia

La endometriosis afecta, a nivel mundial, al 10-15% de las mujeres en edad reproductiva (aproximadamente 176 millones de mujeres) y al 35-50% de mujeres que sufren dolores pélvicos y/o infertilidad (2).

Estudios con gemelas han demostrado que existe un riesgo relativo genético en el desarrollo de la endometriosis. A pesar de que estos datos se han visto limitados y no se han llegado a comprender bien sus mecanismos genéticos, los estudios de asociación genética, principalmente los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), han identificado 27 loci asociados con la enfermedad. Aunque sí que es cierto que solo el 10% de los genes identificados explican esta heredabilidad (3).

Entre 2009 y 2018 se realizó en Cataluña (España) un estudio utilizando datos de más de 2,4 millones de mujeres de entre 15 y 55 años obtenidos del Sistema de Información para la Investigación de Atención Primaria (SIDIAP). Los resultados mostraron que la prevalencia de la endometriosis aumentó durante el periodo de estudio llegando a alcanzar un 1,24% en 2018, donde la edad media de diagnóstico fue de 37 años, y la mayor incidencia se registró en mujeres de entre 35 y 44 años (4).

1.1.2. Fisiopatología

La endometriosis es una enfermedad compleja, ya que intervienen entre sí procesos hormonales, inmunológicos, inflamatorios y proangiogénicos. Debido a esto, aparece tejido endometrial en lugares donde no corresponde, como las trompas de Falopio, los ovarios o el peritoneo, entre otros (5).

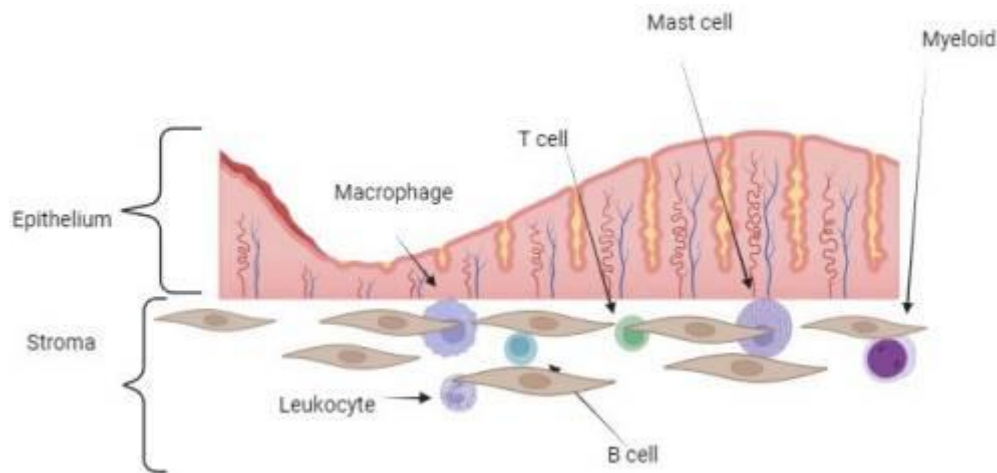
A pesar de la alta prevalencia e impacto significativo que supone en la calidad de vida de las mujeres la endometriosis, su etiopatogenia no está del todo clara. Existen varias hipótesis que explican su origen y desarrollo.

El endometrio:

El endometrio es la capa mucosa que recubre el útero. Se compone de dos capas principales. Por un lado, la capa basal, que permanece estable durante el ciclo menstrual, y, por otro lado, la capa funcional,

que prolifera y se descama durante la menstruación. En ésta última capa las células inmunitarias se ven modificadas por cambios hormonales (6) (**Figura 1**).

Figura 1. Representación esquemática de las células inmunitarias endometriales que sufren cambios en la endometriosis y dan lugar a la inflamación: la infiltración de macrófagos, mieloides y mastocitos durante el sangrado libera secundariamente citocinas proinflamatorias, especialmente mastocitos. Los macrófagos producen IL-6, IL-4, IL-10, IL-2 y TNF-alfa*



* Adaptado de Ioan Emilian Oală y colaboradores (6).

Para entender mejor la fisiopatología del endometrio, debemos tener claras las tres fases del ciclo menstrual y cómo se comporta éste en cada fase:

En la **fase proliferativa** los estrógenos actúan en el endometrio regenerándolo y engrosándolo. Aquí se forman agregados linfoides con linfocitos B, linfocitos T CD8+ y células mieloides (6).

En la **fase secretora** la progesterona producida por el cuerpo lúteo favorece la diferenciación celular y la preparación para una posible implantación.

Por último, en la **menstruación**, si no hay fecundación, se produce el desprendimiento del endometrio funcional. Durante la menstruación, el desprendimiento del endometrio genera una respuesta inflamatoria normal en la mujer donde tienen un papel crucial células inmunitarias como macrófagos, células mieloides, mastocitos, neutrófilos y linfocitos. Los macrófagos liberan citocinas como IL-6, IL-4, IL-10, IL-2 y TNF-alfa, las cuales regulan la inflamación y el proceso de regeneración. Los mastocitos están implicados en la inmunidad humoral y también liberan citocinas proinflamatorias. Los neutrófilos y otros leucocitos contribuyen a este entorno inflamatorio mediante la producción de citocinas. Además, durante la menstruación se observa un cambio en la relación Th1/Th2, con un aumento de la respuesta Th2, lo que favorece la producción de TNF-alfa, que es una citocina clave en la inflamación.

Este proceso es común en las mujeres, pero se intensifica y desregula en mujeres que padecen endometriosis, lo cual genera una inflamación crónica y un dolor persistente. Se ha encontrado que hay

una mayor infiltración de mastocitos y macrófagos, además de un aumento en la producción de citocinas como IL-6 y TNF-alfa, que contribuyen al dolor y al crecimiento de lesiones fuera del útero (7).

Patogénesis de la endometriosis. Mecanismos y factores etiopatogénicos que se han propuesto:

Los diferentes mecanismos etiopatogénicos descritos en la endometriosis se resumen en la **Figura 2**.

Teoría de la menstruación retrógrada (Sampson, 1927):

En 1927, Sampson describió la hipótesis de la menstruación retrógrada. Esta hipótesis sostiene que el flujo de sangre menstrual retrocede hacia las trompas de Falopio permitiendo así la implantación de células endometriales en la cavidad peritoneal (8).

Teoría metaplásica y de los remanentes müllerianos:

La teoría de los remanentes müllerianos sostiene que la endometriosis se origina por la migración de restos embrionarios originados en los conductos müllerianos durante la organogénesis (9).

Por otro lado, la hipótesis de la metaplasia mülleriana sugiere que ciertas células del epitelio germinal ovárico y/o del peritoneo pueden transformarse en tejido endometrial. Esto explica casos peculiares en los que no se puede aplicar la teoría de menstruación retrógrada debido a la ausencia de menstruación, como por ejemplo en mujeres sin menstruación (niñas, menopausia...) e incluso hombres (8).

Teoría de la diseminación hematogena y linfática:

Esta teoría sostiene que las células endometriales alcanzan órganos distantes por medio de la circulación sanguínea o linfática.

Teoría de las células madre:

Esta teoría sugiere que el desarrollo de la endometriosis puede deberse al desplazamiento irregular de células madre de la médula ósea. Estas células normalmente actúan regenerando el endometrio, pero se ha demostrado que están en mayor cantidad en mujeres con endometriosis (10).

Factores epigenéticos:

Cambios epigenéticos, como la metilación del ADN, la modificación de histonas y la desregulación de miARNs, desempeñan un papel importante en el desarrollo de la endometriosis. Estos mecanismos afectan la proliferación, inflamación y supervivencia de las células endometrióticas (8).

Por un lado, se han identificado patrones anormales de **hipermetilación de genes supresores de tumores**, como en HOXA10, necesario para la implantación embrionaria. Debido a la hipermetilación puede generar infertilidad en mujeres con endometriosis. Por el contrario, también puede generarse **hipometilación de genes proinflamatorios**. Esto se da en genes como ESR1 (receptor de estrógeno

alfa) y COX-2 (ciclooxigenasa-2) lo cual hace que aumente su expresión y se favorezca un ambiente inflamatorio crónico (11).

Por otro lado, se han observado **modificaciones en las histonas**. La enzima histona desacetilasa (HDAC) está sobreactivada en la endometriosis, lo que da lugar a la hipacetilación de histonas y el silenciamiento de genes supresores de tumores (12).

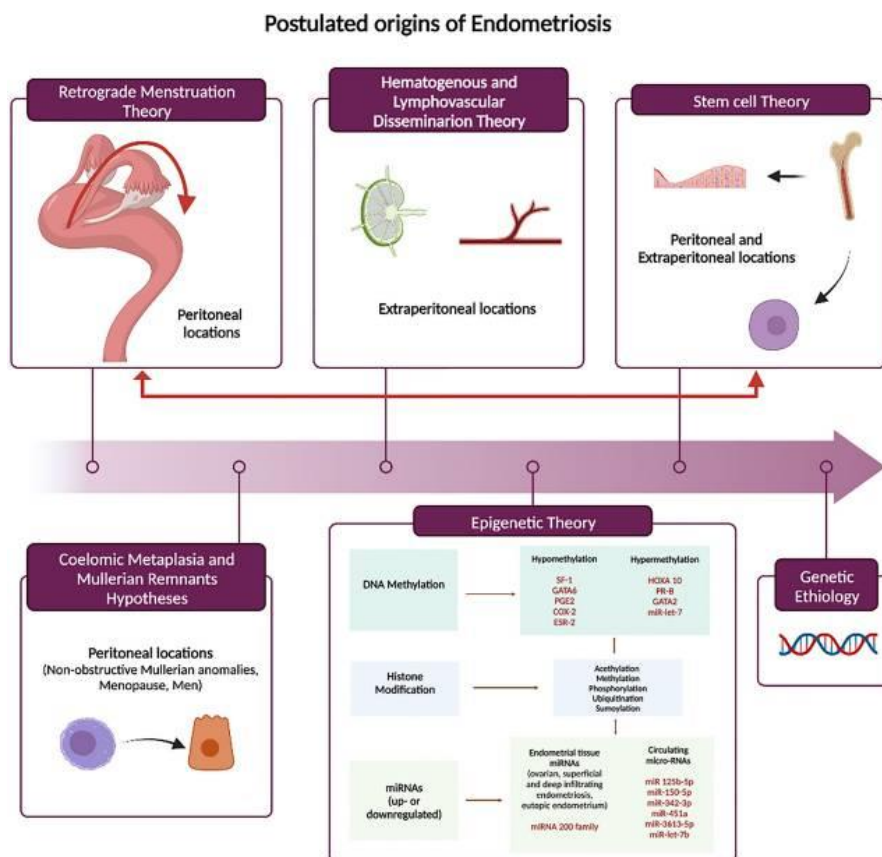
Los **miARNs** son pequeñas moléculas de ARN no codificante que se unen a los ARN mensajeros (ARNm) para degradarlos o inhibir su traducción. En la endometriosis, la desregulación de ciertos miARNs contribuye a su progresión. Algunos microARNs se consideran biomarcadores para el diagnóstico de la endometriosis por su mayor concentración en sangre cuando se padece la misma.

Factores **ambientales** (como la exposición a disruptores endocrinos) y **hormonales** pueden influir también en las modificaciones epigenéticas aumentando el riesgo de desarrollar endometriosis (11).

Factores genéticos:

Sugiere que ciertas variantes genéticas predisponen a una persona a desarrollar endometriosis, es decir, que la genética influye en la susceptibilidad de una mujer a desarrollar endometriosis. Se ha demostrado que las hijas de madres con endometriosis confirmada por cirugía tienen más del doble de riesgo de desarrollar la enfermedad (13).

Figura 2. Teorías de la patogénesis de la endometriosis*



* *Adaptado de Giulia Bonavina y colaboradores (8)*. SF-1: factor esteroideogénico 1; GATA6, proteína de unión a GATA 6; PGE2, Prostaglandina E₂; COX2: ciclooxigenasa-2; ESR-2: receptor de estrógeno alfa; HOXA10, proteína A10; PR-B: isoforma B del receptor de progesterona; GATA2, proteína de unión a GATA 2.

1.1.3. Tipos y clasificación

La endometriosis se divide en 4 tipos diferentes: endometriosis ovárica, peritoneal, infiltrante profunda y endometriosis de otras localizaciones. La endometriosis ovárica consiste en lesiones superficiales y quistes endometriales. La endometriosis peritoneal se puede presentar como bandas blancas en el peritoneo, defectos en el peritoneo, focos rojos, marrones, negros-azules y negros, vesículas brillantes incoloras y vasos sanguíneos dilatados. La endometriosis infiltrante profunda puede llegar a ocupar espacios extraperitoneales como la vejiga, los uréteres, el intestino grueso, los ligamentos sacrouterinos o la vagina (2).

Podemos clasificar la endometriosis según diferentes sistemas. Los más comunes son ASRM (Sociedad Americana de Medicina Reproductiva), ENZIAN (Sistema de clasificación específico para la endometriosis infiltrativa profunda) y AAGL (Asociación Americana de Laparoscopistas Ginecológicos) (14).

La clasificación ASRM es la más utilizada. Clasifica la endometriosis en 4 estadios (I, II, III, IV) según la gravedad, el tamaño, la profundidad, la ubicación y la cantidad de lesión (**Figura 3**).

- Estadio I (enfermedad mínima): 1-5 puntos
- Estadio II (enfermedad leve): 6-15 puntos
- Estadio III (enfermedad moderada): 16-40 puntos
- Estadio IV (enfermedad grave): > 40 puntos

Figura 3. Sistema de puntuación ASRM utilizado para la clasificación de la endometriosis*

ENDOMETRIOSIS			<1 cm	1-3 cm	>3 cm
PERITONEUM	SUPERFICIAL		1	2	4
	DEEP		2	4	6
OVARY	R	SUPERFICIAL	1	2	4
		DEEP	4	16	20
	L	SUPERFICIAL	1	2	4
		DEEP	4	16	20
POSTERIOR CUL-DE-SAC OBLITERATION			PARTIAL 4		COMPLETE 40
ADHESIONS			<1/3 ENCLOSURE	1/3 – 2/3 ENCLOSURE	>2/3 ENCLOSURE
OVARY	R	FILMY	1	2	4
		DENSE	4	8	16
	L	FILMY	1	2	4
		DENSE	4	8	16
TUBE	R	FILMY	1	2	4
		DENSE	4*	8*	16
	L	FILMY	1	2	4
		DENSE	4*	8*	16

*if the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16

* Adaptado de Elma Pašalić y colaboradores (14).

La clasificación ENZIAN (15) utiliza 7 compartimentos que denomina P, O, T, A, B, C y F los cuales indican el lugar de afectación de la endometriosis (**Figura 4**):

- P= Peritoneo
- O= Ovarios
- T= Tubo ovárico
- A= Vagina
- B= Ligamentos uterosacos/ligamentos cardiales/pared lateral pélvica
- C= Recto
- F= Ubicaciones lejanas (FB= vejiga urinaria, FU= uréteres, FO= otras lesiones extragenitales...)

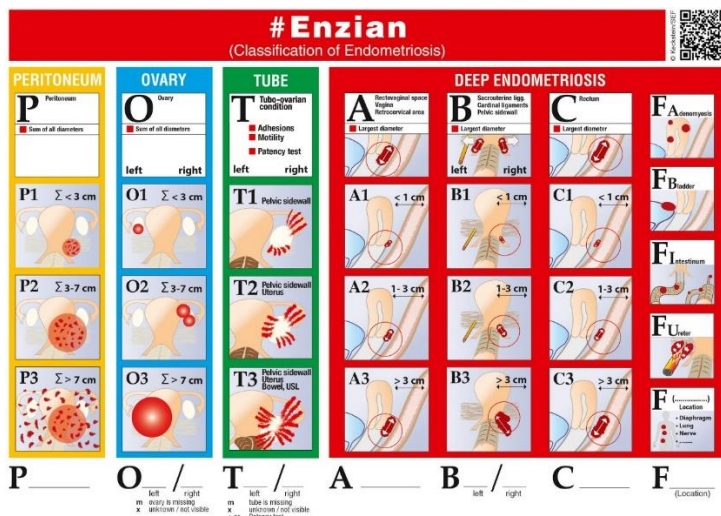
La extensión de la endometriosis se representa por los números 1, 2 y 3 en cada compartimento, los cuales indican respectivamente de menos a más extensión.

Para clasificar la gravedad de los órganos pares del cuerpo (ovarios, trompas de Falopio, ligamentos uterosacos y uréteres) se asigna la letra correspondiente a cada órgano y luego se especifica la severidad de la lesión de izquierda a derecha. Por ejemplo, un resultado de B2 izquierda y B3 derecha significaría que la endometriosis en el lado izquierdo es moderada, mientras que en el lado derecho es más severa.

En el caso de no poder visualizar algún órgano como los ovarios o las trompas, o en el caso de que éstos hayan sido extirpados, se utilizan los siguientes sufijos para indicarlo:

- m= faltante (extirpados)
- x= desconocido (no se visualizan)

Figura 4. Clasificación ENZIAN. Resumen con órganos y compartimentos potencialmente afectados *



* Adaptado de Jörg Keckstein y colaboradores (15).

La AAGL divide la endometriosis en 4 etapas. Es similar a la escala ASRM, pero aporta información más fiable sobre los síntomas o la complejidad de la extirpación en caso de tratamiento quirúrgico (14).

1.1.4. Factores de riesgo

La endometriosis sigue siendo una enfermedad en estudio. Todavía no se ha descubierto exactamente cuál es la causa y/o los factores de riesgo concretos que pueden contribuir a padecer la enfermedad.

El ciclo menstrual:

Algunos de los factores de riesgo investigados están relacionados con el ciclo menstrual. El haber presentado menarquia precoz (antes de los 11 años), así como una duración del ciclo menstrual de menos de 27 días y/o defectos genitales, se han asociado con el riesgo de padecer endometriosis (2).

El índice de masa corporal (IMC):

A pesar de no estar del todo demostrado, en los últimos años se ha investigado acerca de la relación entre el IMC y la endometriosis. Holdsworth-Carson, S. J. analizó una población australiana de 509 mujeres y encontró una asociación entre la obesidad y una mayor gravedad de la enfermedad, una menor frecuencia de la enfermedad en la etapa I y puntuaciones más altas en la AFS (16). En cambio, Yun K. Y. en su estudio con una muestra coreana de 134 casos de endometriosis y 282 controles de teratoma ovárico, no halló correlación entre el IMC y la gravedad de la endometriosis, aunque los casos presentaron un IMC medio significativamente menor en comparación con los controles (17). Los datos revelados hasta la actualidad son heterogéneos y no se pueden extraer conclusiones sólidas acerca de la asociación entre el IMC y el riesgo de endometriosis.

La microbiota:

Estudios realizados en los últimos años postulan que existe cierta relación entre la microbiota intestinal y la microbiota del trato reproductor femenino, lo cual puede tener una estrecha relación con el riesgo de padecer endometriosis. Todo esto es justificable ya que la disbiosis puede desregular el sistema inmunitario y el metabolismo de los estrógenos (18).

El estudio *Endobiota* de 2019 comparó la microbiota vaginal, cervical e intestinal entre mujeres con endometriosis en estadios avanzados (III y IV) y mujeres sanas. Se analizaron 14 pacientes con endometriosis y 14 controles. Los resultados mostraron que, aunque la composición de la microbiota era similar en ambos grupos, había diferencias en el género bacteriano. El género *Atopobium* estaba completamente ausente en la microbiota vaginal y cervical de las mujeres con endometriosis y además se observó un aumento significativo de bacterias potencialmente patógenas como *Gardnerella* y *Streptococcus*, entre otras, en estas mujeres (19).

Sustancias químicas. Disruptores endocrinos y alcohol:

Se han realizado diferentes estudios que demuestran cierta relación entre las sustancias químicas (como los disruptores endocrinos y el alcohol) y el riesgo de padecer endometriosis.

En cuanto al alcohol, se tienen en cuenta dos posibles circunstancias. La primera, es la utilización del alcohol como vía de escape en mujeres con endometriosis que sufren deterioro del bienestar psicológico y dolor. La segunda, es que el metabolismo del alcohol influye en las vías proinflamatorias y el estrés oxidativo (20).

En cuanto a los EDC, existe evidencia de que algunos metales, dioxinas, pesticidas y ftalatos pueden contribuir al desarrollo de la endometriosis, pero todavía hay cierto desconocimiento (21). La mayoría de estos compuestos presentan estructuras similares a las hormonas gonadales sexuales y alteran el sistema endocrino.

1.1.5. Sintomatología y complicaciones

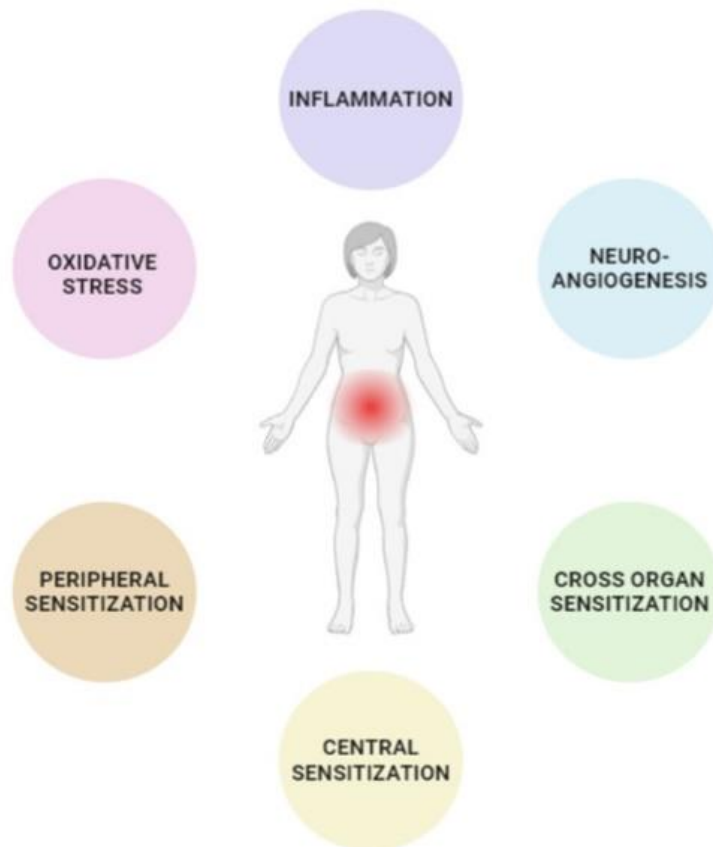
Además de los síntomas clínicos como el sangrado uterino irregular, la dismenorrea (periodos dolorosos), la dispareunia (relaciones sexuales dolorosas) y el dolor pélvico crónico, se han investigado procesos inflamatorios, el estrés oxidativo, la neuroangiogénesis y la sensibilización neurosensorial en la endometriosis, entre otros (22) (**Figura 5**).

Dismenorrea y dolor pélvico:

En cuanto a la dismenorrea, podemos diferenciar 2 tipos: la dismenorrea primaria y la dismenorrea secundaria. La primera es el síntoma más común en adolescentes y mujeres jóvenes. Consiste en dolor en la parte inferior del abdomen en la menstruación. Es un dolor leve-moderado. La dismenorrea secundaria se trata de dolor menstrual a causa de una enfermedad orgánica (por causas ginecológicas o no ginecológicas). Si se trata de dolor por causas ginecológicas, lo más común suele ser endometriosis, adenomiosis, miomas, síndrome de adhesión postoperatoria, enfermedad inflamatoria pélvica o quiste ovárico, entre otras. Si se trata de dolor por causas no ginecológicas, el dolor suele deberse a enfermedades del tracto gastrointestinal o urinario. El inicio de la dismenorrea secundaria suele comenzar unos años después de la menarquia y es más común después de los 20 años (23).

El dolor pélvico crónico es el síntoma más común en pacientes con endometriosis. Aproximadamente el 20-25% de las mujeres con endometriosis son asintomáticas (22).

Figura 5. Principales mecanismos implicados en la aparición del Dolor Pélvico Crónico *



* Adaptado de Francesca Cuffaro y colaboradores (24).

La mayoría de los estudios asocian el dolor de la endometriosis a las lesiones y adherencias endometriales. Además, se vio que el 20-28% de las pacientes no sienten alivio tras la cirugía. Las investigaciones más recientes destacan que el dolor crónico en la endometriosis se debe principalmente a la inflamación que se produce en la cavidad peritoneal y al sangrado de las lesiones. Esta inflamación activa los nervios sensoriales y altera las vías del dolor (25).

El dolor es independiente del momento de la enfermedad, pudiendo ser incluso más intenso en mujeres con endometriosis moderada (24).

Trastornos gastrointestinales:

A parte de los síntomas comunes de la endometriosis, los trastornos gastrointestinales como el dolor abdominal, hinchazón y diarrea son muy comunes y afectan a un gran porcentaje de las mujeres con la enfermedad, sobre todo durante la menstruación (23). La Universidad de Monash en Melbourne (Australia) llevó a cabo un ensayo de alimentación cruzada controlado, aleatorio y simple ciego entre junio de 2020 y febrero de 2023. El estudio incluyó a 35 mujeres desde los 18 años hasta la menopausia con diagnóstico de endometriosis confirmado por laparoscopia y/o ecografía, las cuales confirmaron trastornos gastrointestinales. Se les asignó aleatoriamente una dieta baja en FODMAP y una dieta control

(20g/día de FODMAPs). El objetivo del estudio era comprobar si la dieta baja en FODMAP mejoraba los síntomas gastrointestinales en comparación con la dieta control. Al final del estudio, se demostró que la dieta baja en FODMAP redujo significativamente los síntomas gastrointestinales asociados a la endometriosis en el 60% de las mujeres en comparación con el grupo control (26).

Cansancio crónico y fatiga:

La fatiga es uno de los síntomas comunes en mujeres con endometriosis. Se ha definido como una sensación de cansancio y agotamiento que no mejora con el descanso (23).

Se realizó un estudio piloto prospectivo en el Centro de Referencia de Endometriosis Terciaria de la Universidad Médica de Viena entre febrero de 2020 y noviembre de 2021. Se evaluó el nivel de fatiga a 30 pacientes con endometriosis y 28 controles con afectaciones ginecológicas benignas distintas a la endometriosis antes y seis meses después de someterlas a cirugía laparoscópica. El nivel de fatiga se midió con la Escala de Severidad de la Fatiga. Previamente a la operación, las pacientes con endometriosis confirmaron una puntuación en la escala mayor que las pacientes que el grupo control. Seis meses después de la cirugía, las pacientes con endometriosis mostraron una reducción significativa de la puntuación en la escala de la fatiga, a diferencia del grupo control, el cual no tuvo cambios significativos en la misma (27).

Problemas de fertilidad:

Alrededor de 50% de las mujeres con endometriosis padece infertilidad. A pesar de que los mecanismos no están claros del todo, la endometriosis puede afectar a la infertilidad debido a alteraciones anatómicas, inflamación crónica, reducción de la reserva ovárica, entre otras, que afectan en la implantación del embrión (8).

Los endometriomas (quistes en el ovario causados por la enfermedad) liberan una serie de sustancias tóxicas en el tejido ovárico sano. Esto genera un entorno que perjudica la maduración de los folículos afectando a la fertilidad. Además, se ha observado que tanto la presencia de los endometriomas como su extirpación quirúrgica afecta a la calidad y cantidad de ovocitos.

1.1.6. Mecanismos subyacentes a las complicaciones asociadas

Los diferentes mecanismos subyacentes a las complicaciones asociadas en la endometriosis se resumen en la **Figura 6**.

Figura 6. La influencia del estrés oxidativo, el microbioma y la inflamación en el dolor pélvico crónico en la endometriosis y su impacto en los trastornos psicológicos relacionados.



Adaptado de Francesca Cuffaro y colaboradores (24).

Estrés oxidativo y desequilibrio redox:

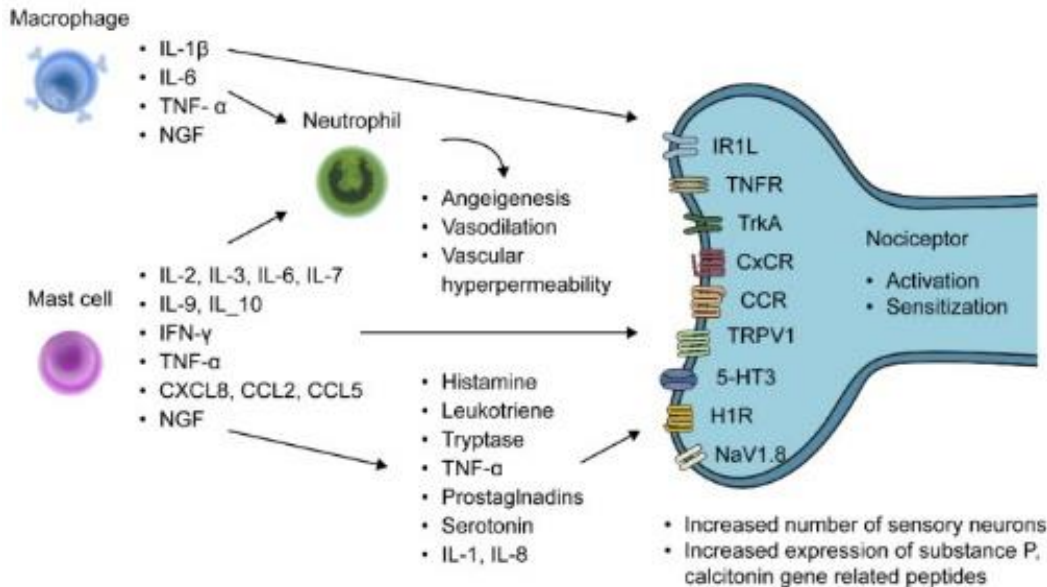
Se ha observado un aumento en las especies reactivas de oxígeno (ROS), en particular el superóxido y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), las cuales favorecen la proliferación de células endoteliales (24). Estos radicales libres son altamente reactivos debido a los electrones desapareados, los cuales pueden reaccionar con otros compuestos lipídicos, proteínas y ácidos nucleicos. Además, se produce una reducción de los mecanismos antioxidantes y enzimas de desintoxicación, lo cual incrementa la susceptibilidad del tejido endometrial ectópico al daño oxidativo. HSP70b', en particular, se ha utilizado como indicador de estrés oxidativo en la endometriosis (22).

Inflamación crónica:

Estudios han demostrado que las cavidades peritoneales de las mujeres con endometriosis incluyen niveles más altos de citocinas/quimiocinas inflamatorias, factores de crecimiento, neutrófilos y prostaglandinas (24).

En los casos de menstruación retrógrada, se produce la migración de células inmunitarias a las lesiones endometriósicas ectópicas. Entre estas células destacan macrófagos, mastocitos y neutrófilos, que liberan mediadores inflamatorios como interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-37), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento nervioso (NGF), prostaglandinas y la sustancia P, entre otros (28) **(Figura 7).**

Figura 7. Los macrófagos y mastocitos contribuyen al dolor en la endometriosis mediante la liberación de mediadores inflamatorios (como TNF- α , IL-6, NGF), citocinas y quimiocinas que promueven inflamación, angiogénesis y sensibilización neuronal. Estos mediadores activan receptores específicos en neuronas nociceptivas, aumentando la percepción del dolor. El NGF también favorece el crecimiento de neuronas sensoriales y la expresión de neuropéptidos como la sustancia P y el CGRP.



Adaptado de Soo Youn Song y colaboradores (28).

Los mediadores inflamatorios movilizan neutrófilos que dan lugar a la angiogénesis, vasodilatación e hiperpermeabilidad vascular. Los mastocitos liberan leucotrieno, histamina, tripsina, TNF- α , prostaglandinas y serotonina (28).

Estos mediadores contribuyen a la activación de neuronas nociceptivas al interactuar con receptores específicos (ILR, TNFR, TrkA, CXCR, CCR, TRPV1, entre otros), aumentando el número de neuronas sensoriales y la expresión de péptidos relacionados con el dolor.

Neuroangiogénesis:

Los fragmentos endometriales no poseen inervación sensorial intrínseca, por lo tanto, el dolor de la endometriosis está relacionado con la formación de nuevas vías nerviosas que transmiten señales dolorosas. A este proceso se le denomina neuroangiogénesis, en el cual se crean nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y fibras nerviosas (neurogénesis). Este proceso está regulado por estrógenos y células inmunitarias como los macrófagos, que liberan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento nervioso (NGF), los cuales facilitan el crecimiento de los nuevos vasos y fibras nerviosas (25).

Los factores angiogénicos facilitan la vascularización y el crecimiento de las lesiones, mientras que los factores neurotróficos facilitan la proliferación de neuronas sensoriales y autónomas (fibras C no mielinizadas) las cuales están implicadas en la transmisión del dolor (24).

Se ha observado que el endometrio de pacientes con endometriosis presenta una mayor densidad de estas fibras nerviosas, y que tratamientos hormonales como progestágenos y anticonceptivos orales reducen la densidad de estas fibras nerviosas en el endometrio ectópico, reduciendo así el dolor (24).

Sensibilización del dolor:

El dolor en la endometriosis está asociado con diferentes mecanismos de sensibilización.

- Sensibilización periférica: la sensibilización periférica tiene lugar cuando las neuronas encargadas de detectar el dolor se vuelven más reactivas y disminuyen su umbral de activación. El entorno inflamatorio del líquido peritoneal aumenta esta hipersensibilidad, ya que niveles elevados de TNF- α y glicodelina se asocian con un mayor dolor menstrual. Además, los mediadores inflamatorios pueden modificar la actividad de los canales iónicos, como TRPV1, que actúa como sensor del dolor ante estímulos como acidosis, estrés oxidativo e inflamación (24).

- Sensibilización interorgánica: La sensibilización interorgánica tiene lugar cuando el dolor en un órgano visceral aumenta la sensibilidad al dolor en otro. Este tipo de sensibilidad suele ser común en los órganos gastrointestinales, urinarios y ginecológicos, y es otra explicación de por qué el sistema nervioso periférico influye en el dolor asociado a la endometriosis (24).

- Sensibilización central: La sensibilización central se define como un aumento en la reactividad del sistema nervioso central (SNC) ante estímulos dolorosos. Estudios de neuroimagen han revelado disminución de materia gris en áreas cerebrales encargadas de procesar el dolor (tálamo e ínsula) en mujeres con endometriosis y dolor pélvico crónico. Esto no ocurre en mujeres con endometriosis asintomáticas. Muchas mujeres, a pesar de haber recibido tratamiento para la endometriosis e incluso la extirpación de estas, afirman seguir con dolor continuo. Esto se debe a cambios en el procesamiento de las señales de dolor en el SNC que favorecen la percepción continua del dolor (24).

Impacto psicológico y calidad de vida:

El dolor crónico y la inflamación en la endometriosis se asocian frecuentemente con trastornos psicológicos. Las pacientes reportan tasas elevadas de depresión (un 18,9% frente a 9,3% en controles) y ansiedad (un 29,7% frente a 7,0%) (29). Cada vez se apuesta más por un abordaje multidisciplinario que incluya tanto estrategias farmacológicas (como el uso de AINE y terapias hormonales), como intervenciones psicosociales para mejorar la calidad de vida de estas pacientes (24).

1.1.7. Tratamiento de la endometriosis

Al no saber con certeza el origen de la endometriosis, es complicado encontrar un tratamiento para la cura de esta enfermedad. Hoy en día, los tratamientos se centran principalmente en controlar la sintomatología, sobre todo el dolor pélvico crónico.

Cirugía:

Según las guías internacionales la extirpación laparoscópica se recomienda para prácticamente todos los subtipos de endometriosis, consiguiendo así una mejora del dolor. Sí que es cierto que a día de hoy no hay evidencias suficientes acerca de este método, e incluso puede haber un empeoramiento de los síntomas tras varias cirugías (1). Muchos de los casos recurrentes de endometriosis están relacionados con una mala calidad de la primera cirugía e incluso una extirpación incompleta de las lesiones (30). Se informó que el dolor abdominal continuó tras la cirugía en el 21,5% de los casos y tras 2 a 5 años de la cirugía el dolor continuó en el 40-50% de los casos (31). La laparoscopia, más que para tratar la endometriosis, se ha clasificado como diagnóstico principal de la misma (30).

Terapia hormonal:

Las terapias hormonales para la endometriosis incluyen: anticonceptivos orales combinados, anticonceptivos de progesterona sola, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), inhibidores de la aromatasa y danazol, entre otros (32) (**Tabla 1**).

Diferentes estudios confirman que hormonas (o combinaciones de las mismas) son el pilar del tratamiento para aliviar el dolor (dispareunia, disquecia e incluso molestias intestinales) y los síntomas de la endometriosis (30). Este tipo de tratamiento consiste en la supresión del estrógeno y la inhibición de la proliferación de los tejidos endometriales para conseguir disminuir la inflamación (33).

Este tipo de terapia no es viable para aquellas mujeres que busquen quedarse embarazadas, ya que actúan como anticonceptivos. Además, este tipo de tratamientos pueden desencadenar una serie de efectos secundarios derivados de la disminución de estrógenos entre los que se encuentran la densidad ósea, la atrofia mamaria y los cambios de humor (33).

Dentro de este grupo de tratamiento encontramos **anticonceptivos hormonales combinados** de progestina y estrógenos (píldoras orales, parches transdérmicos y anillos vaginales). Se ha demostrado que son efectivos para reducir el dolor y prevenir la reaparición de la endometriosis tras la cirugía. Su mecanismo consiste en la inhibición de la función ovárica y además provocan que las células estromales del endometrio sufran una transformación a nivel morfológico y funcional que evite el embarazo, lo que se conoce como decidualización.

Los **anticonceptivos a base de progestina** únicamente (anticonceptivos orales, sistemas intrauterinos, implantes...) son una alternativa interesante para aquellas mujeres que no toleran el estrógeno o

presentan contraindicaciones para su uso. En particular, el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel ha demostrado reducir el dolor.

Como tratamientos hormonales secundarios podemos destacar los **agonistas receptores de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)**. Se consideran tratamientos secundarios debido a los efectos adversos que generan, y, por ello, no deben tomarse por más de 6 meses.

Los **antagonistas de la GnRH** son una nueva clase de tratamientos, orales o inyectables, que provocan menos problemas que los agonistas de GnRH, ya que generan un estado hipoestrogénico.

El Elagolix oral (Orilissa) es el primer antagonista de la GnRH aprobado por la *United States Food and Drug Administration* para el tratamiento de la endometriosis. Otro tratamiento de interés que ha sido aprobado es relugolix.

El danazol es un agente androgénico que aumenta los niveles de testosterona e inhibe la secreción de gonadotropina hipofisaria y las enzimas ováricas, reduciendo así la producción de estrógenos. A pesar de todo ello, su uso no es habitual ya que genera efectos adversos molestos.

Los inhibidores de la aromatasas se utilizan exclusivamente en casos graves de endometriosis, ya que generan el bloqueo en la conversión de andrógenos a estrógenos, dando lugar a una serie de efectos adversos graves como la pérdida ósea y el desarrollo de quistes foliculares ováricos.

A continuación, se resume la información sobre las terapias hormonales en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Terapias hormonales. Tratamientos de primera línea (rosa) y de segunda línea (verde) *

Tratamiento	Mecanismo de acción	Fármaco	Características	Efectos adversos
Combinación de estrógeno-progestina (anticonceptivos combinados orales, parche, anillo)	Decidualización o atrofia de las lesiones, inhibición de la ovulación	Anticonceptivo monofásico de estrógeno-progestina (uso continuo)	<ul style="list-style-type: none"> - Económico - Alivio temporal - ↓ 52% dolor - Uso continuo 	Amenorrea, sangrado intermenstrual, sensibilidad mamaria, cefaleas, cambios de humor, náuseas, aumento de peso
Progestinas (orales, inyectables, implantes, dispositivo intrauterino)	Decidualización o atrofia de las lesiones, inhibición de la angiogénesis	Acetato de noretindrona (oral), Acetato de medroxiprogesterona (intramuscular), Implante de etonogestrel, Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel	<ul style="list-style-type: none"> - Económico - Alivio temporal - ↓ dispareunia profunda 	Acné, sangrado intermenstrual, sensibilidad mamaria, cefalea, cambios de humor, aumento de peso
Agonistas de GnRH	Inhibición de la secreción de gonadotropinas y posterior regulación a la baja de los receptores	Leuprolide depot (Lupron), Goserelina (Zoladex), Nafarelina (Synarel)	<ul style="list-style-type: none"> - Costoso - Alivio temporal - Uso limitado a un año con terapia complementaria 	Vaginitis atrófica, disminución de la densidad ósea, sofocos, cambios de humor

Tratamiento	Mecanismo de acción	Fármaco	Características	Efectos adversos
	hipofisarios de GnRH, causando un estado hipoestrogénico		- Mejora el dolor en un 60 - 100 %	
Antagonistas de GnRH	Inhibición de la secreción de gonadotropinas por unión competitiva y posterior regulación a la baja de los receptores de GnRH, causando un estado hipoestrogénico	Elagolix (Orilissa; oral)	- Costoso - Terapia a dosis más altas se limita a 6 meses debido al riesgo de ↓ de densidad ósea - Se recomienda anticoncepción - ↓ dispareunia y dismenorrea	Disminución de la densidad ósea, sofocos, alteraciones en los lípidos, cambios de humor, sequedad vaginal
Terapia de combinación con antagonista del receptor de GnRH	Inhibición de la ovulación, reducción de los efectos hipoestrogénicos	Relugolix/estradiol/noretindrona (Myfembree)	- Comprimido único diario	Aumento del riesgo de trastornos trombóticos o tromboembólicos, contraindicado en: >35 años que fuman, con hipertensión no controlada, neoplasias sensibles a hormonas, embarazo, enfermedad hepática; riesgo de pérdida ósea, cambios de humor, prolapso uterino o exposición de la malla vaginal, alopecia, elevación de transaminasas, aumento del colesterol, disminución de la tolerancia a la glucosa
Terapia androgénica	Inhibición de la actividad de la aromatasas, inhibición de la secreción de gonadotropinas hipofisarias, inhibición del crecimiento local	Danazol (oral o vaginal diariamente)	Eficacia establecida en el tratamiento de la endometriosis, pero con efectos secundarios significativos	Acné, caída del cabello, hirsutismo, aumento de peso

Tratamiento	Mecanismo de acción	Fármaco	Características	Efectos adversos
Inhibidores de la aromatasa (reservado para enfermedad grave)	Bloqueo local de la conversión de andrógenos en estrógenos	Letrozol (Femara; oral diariamente), Anastrozol (Arimidex; oral diariamente)	<ul style="list-style-type: none"> - Se usa cuando otras terapias han fallado - Duración no establecida - No aprobado por la FDA 	Disminución de la densidad ósea

* Adaptado de Rina Edi y colaboradores (33)

Analgésicos (AINE):

Como citaba anteriormente, una de las causas por la que las pacientes con endometriosis sufren de dolor es la inflamación a causa de niveles elevados de mediadores inflamatorios (prostaglandinas, interleucinas y citocinas). Un tipo de tratamiento para manejar los síntomas de la endometriosis consiste en la toma de AINEs (Antiinflamatorios no esteroideos) que reducen la inflamación y el dolor. Este tipo de analgésicos es interesante principalmente en los casos de dismenorrea primaria y pueden combinarse con los anticonceptivos orales (33).

Los AINE bloquean la enzima COX, la cual es necesaria para la producción de los mediadores inflamatorios. Existen dos tipos de COX (COX-1 y COX-2), aunque los estudios han demostrado que el tejido endometrial ectópico posee una mayor concentración de COX-2 (32).

Se utilizan inhibidores selectivos de COX-2 (rofecobix) y no selectivos. Además, se ha visto que no solo alivian el dolor, sino que también reducen el crecimiento del tejido endometrial.

El principal inconveniente que presenta el uso de AINEs es que puede generar problemas gastrointestinales, pero a pesar de ello, son el tratamiento inicial más común para el dolor en la endometriosis.

Otros:

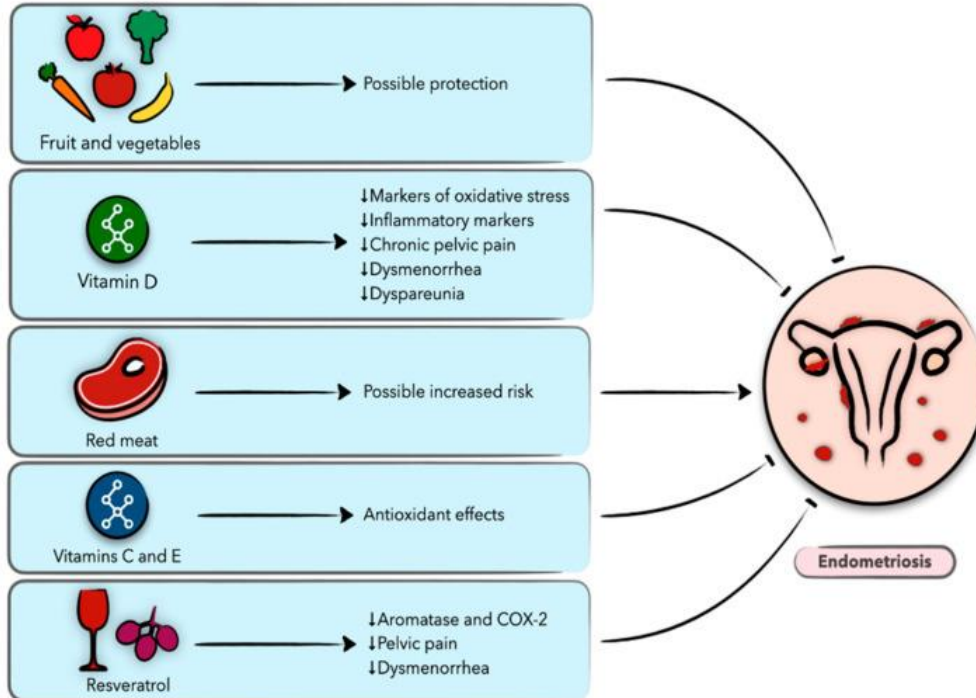
De manera más secundaria y de forma coadyuvante al resto de tratamientos, se han visto mejoras en la calidad de vida de las pacientes con endometriosis a través de sesiones de ejercicio físico, electroterapia (tratamientos con corrientes eléctricas controladas) y ajustes en la dieta (33).

1.2. Dieta y estilo de vida en la endometriosis

Como se mencionaba en el apartado anterior, la dieta y el estilo de vida cobran un papel interesante en el tratamiento de la endometriosis.

Alimentación:

Figura 8. Esquema del papel de la dieta en la endometriosis y los posibles mecanismos biológicos subyacentes *



* Adaptado de Sadia Afrin y colaboradores (34).

Existen ciertos patrones dietéticos, como por ejemplo la dieta mediterránea, que presenta propiedades antiinflamatorias y podría tener un papel interesante en la prevención y manejo de la endometriosis.

Tras un análisis de 10 estudios diferentes, se observó que ciertos alimentos y nutrientes pueden influir en el riesgo de desarrollar endometriosis. Dentro de los alimentos y nutrientes con efectos protectores nos encontramos frutas y verduras, productos lácteos, pescados y mariscos, patatas, legumbres, Vitaminas A, C, D y B12, ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados y minerales como el calcio, potasio y magnesio. Muchos de estos alimentos destacan por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Los ácidos grasos w-3, algunos ácidos orgánicos, algunos aminoácidos, la maltosa y el gluten han demostrado posibles efectos beneficiosos, pero no hay evidencias suficientes. Las vitaminas pueden desempeñar un papel clave en la prevención de la endometriosis al neutralizar los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno, los cuales están implicados en el desarrollo de la enfermedad (35).

La reducción del riesgo de endometriosis asociada a los productos lácteos se debe a la presencia de calcio y vitamina D en los mismos, los cuales reducen la inflamación y el estrés oxidativo. Por otro lado, se han encontrado resultados contrarios en otro tipo de alimentos como alimentos ricos en grasas trans y saturadas, la carne roja y las dietas altamente inflamatorias. Estas últimas se ha visto que generan un

incremento de la inflamación elevando marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La quercetina, que es un flavonoide que se encuentra en cebollas, manzanas, naranjas, semillas, pimientos, aceite de oliva y té verde entre otros. Posee efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antiproliferativos e inmunomoduladores. Se ha demostrado los efectos beneficiosos de la quercetina en la endometriosis, como la disminución de la inflamación y la mejora de la función ovárica (36).

Un estudio realizado en Italia comparaba a un grupo de mujeres que consumían grandes cantidades de frutas y verduras con respecto a otro grupo de mujeres que consumían menos cantidades, y se observó que el consumo de verduras y frutas está inversamente relacionado con el riesgo de padecer endometriosis (34).

Un estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo analizó los efectos de las vitaminas C y E en 34 mujeres con endometriosis durante 6 meses. Los resultados mostraron que la suplementación con estas vitaminas reducía los marcadores de estrés oxidativo (37).

Actividad física:

Una revisión sistemática evaluó ensayos controlados aleatorios sobre el impacto de la actividad física y el ejercicio en los síntomas de la endometriosis, identificando seis estudios con 251 participantes donde se muestra que la actividad física mejora la calidad de vida, reduce la intensidad del dolor, favorece la salud mental, mejora la función del suelo pélvico y contribuye a la densidad ósea en mujeres con endometriosis (38).

Uno de los retos que nos encontramos a la hora de ver cómo influye la actividad física en el dolor es que cada estudio mide a este de diferente forma. Esto hace que sea más complicado sacar una conclusión general, además de que la endometriosis comparte síntomas con otras enfermedades inflamatorias.

Physio-EndeEA se trata de una intervención multimodal de ejercicio supervisada de nueve semanas que se realizó para evaluar su efectividad sobre la calidad de vida, dolor, y deficiencias lumbopélvicas en mujeres con endometriosis que no respondían al tratamiento convencional. Este ensayo incluyó a 31 mujeres con endometriosis de las cuales 16 se sometieron a la intervención y 15 fueron el grupo control, el cual recibió únicamente el tratamiento habitual para la endometriosis. Cuatro participantes abandonaron el estudio por causas no relacionadas con la intervención. Los resultados se midieron al inicio, después de la intervención y un año después. El programa consistía en una fase de aprendizaje de estabilización lumbopélvica de 1 semana y después 8 semanas de ejercicios de estiramiento, aeróbicos y de resistencia centradas en esta área. Fue instruido y supervisado por un fisioterapeuta cualificado. Las mujeres que se sometieron a la intervención mostraron mejoras en la calidad de vida, disminución de la dispareunia, aumento de la fuerza abdominal y de la espalda, aumento del umbral del dolor pélvico, entre otros, tras la intervención y un año después (39).

La actividad física y el ejercicio estimulan la producción de citocinas antiinflamatorias y pueden mejorar significativamente la calidad de vida en mujeres con endometriosis, reduciendo el dolor y promoviendo el bienestar emocional. También se ha demostrado que mejoran la función del suelo pélvico y la reconstrucción ósea en mujeres tratadas con análogos de la GnRH (38).

Alcohol:

La revisión sistemática y metaanálisis de Li Piani evaluó la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar endometriosis. Para ello, se analizaron 23 estudios observacionales, donde se encontró que el consumo de alcohol se asocia con un aumento significativo en el riesgo de padecer endometriosis, sobre todo en aquellas mujeres que consumen cantidades moderadas-altas de alcohol (40).

Muchas de las pacientes utilizan el consumo de alcohol como automanejo del dolor, aunque realmente puede contribuir a la evolución de la enfermedad por medio de mediadores antiinflamatorios y estrés oxidativo.

2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto de la alimentación antiinflamatoria sobre los síntomas de las mujeres que padecen endometriosis, recopilando las evidencias científicas desarrolladas hasta la actualidad. De forma específica, se analizarán aquellos patrones alimentarios, alimentos o compuestos de éstos que, a través de un mecanismo antiinflamatorio, hayan demostrado un beneficio sobre el manejo de la endometriosis. Para ello, se llevará a cabo una revisión bibliográfica en las principales bases de datos científicas de acuerdo con la metodología que se expondrá en el siguiente apartado.

3. METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda en diferentes bases de datos científicos, la mayor parte en inglés, relacionadas con la ciencia y la nutrición. Las bases de datos consultadas han sido PubMed, Elsevier y Scielo (Scientific Electronic Library Online), ScienceDirect, entre otros artículos de revistas científicas secundarias.

Para ello, se procedió a la búsqueda bibliográfica de diferentes estudios científicos relacionados con el tema expuesto, priorizando estudios en humanos, de intervención, ensayos y revisiones científicas con la acotación de los últimos 10 años.

La búsqueda de los artículos se llevó a cabo mediante palabras clave: “Endometriosis”, “Endometriosis e Inflamación”, “Dieta antiinflamatoria”, “Nutrición y endometriosis”, “Dieta y endometriosis”, “Dolor y endometriosis”, entre otras, con el objetivo de encontrar aquellos artículos que aportaran la información suficiente y verídica que respondieran a los objetivos establecidos.

Se excluyó desde el principio aquellos artículos que no respondían a los objetivos buscados y estudios que habían sido probados en animales, como ratones y/o ratas, pero no en humanos.

4. RESULTADOS

4.1 Manejo dietético en la endometriosis. Dieta antiinflamatoria

Como se mencionaba anteriormente, se ha visto que las intervenciones dietéticas pueden ser prometedoras a la hora de tratar los síntomas relacionados con la endometriosis.

Debido a que los procesos inflamatorios juegan un papel muy importante en la enfermedad, se han realizado diferentes estudios centrados en alimentos y compuestos antiinflamatorios y su impacto en la misma.

4.1.1 Ácidos grasos Omega-3

Los tres ácidos grasos omega-3 son el ácido alfa-linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). El ALA se encuentra principalmente en aceites vegetales como el aceite de linaza, de soja y de canola; y DHA y EPA se encuentran en pescados como el salmón, la caballa, el atún, las sardinas, entre otros y mariscos. Además, podemos encontrar omega-3 en alimentos como las nueces, semillas de chía, y suplementos como el aceite de pescado, entre otros (41).

Existe asociación entre la ingesta de ácidos grasos omega 3 en la dieta y la reducción de la inflamación a nivel general. Por lo tanto, nos da pistas de que puede ser también un componente interesante en la dieta de mujeres que padecen endometriosis.

Los AGPI omega-3 (sobre todo EPA y DHA), inhiben procesos de inflamación y desplazan los AGPI W-6 y el colesterol. Además, se ha demostrado que tienen un papel importante en la regulación y la reducción de prostaglandinas inflamatorias y citocinas, como IL-1, IL-2, IL-6 y TNF- α (42).

Los AGPI omega-6 son precursores de las prostaglandinas proinflamatorias PGE2 y PGF2 α , las cuales pueden generar calambres uterinos y causar síntomas dolorosos de la endometriosis. Lo contrario ocurre con las prostaglandinas PGE3 y PGE3 α derivadas de los ácidos grasos n-3, las cuales se han relacionado con la reducción de la inflamación y el dolor.

Se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo a 69 mujeres entre 12 y 25 años que padecían endometriosis y dolor pélvico en un rango ≥ 3 en la escala visual analógica. El objetivo de este ensayo era determinar si la suplementación con omega-3 o vitamina D remediaba el dolor, cambiaba la frecuencia de uso de analgésicos o afectaba a la calidad de vida de estas mujeres. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente para recibir cada día durante 6 meses 2000 UI de vitamina D₃ (27 mujeres), 1000 mg de aceite de pescado (ω -3) (20 mujeres) y placebo (22 mujeres). Los resultados indicaron que la suplementación con vitamina D en adolescentes con endometriosis confirmada

quirúrgicamente mejoraba estadísticamente el dolor pélvico y el pensamiento catastrófico; sin embargo, no hubo diferencias significativas con el grupo placebo. Se observó una mejoría en el dolor entre las mujeres expuestas al aceite de pescado, pero fue de aproximadamente la mitad de la magnitud de los de los otros 2 grupos y no fue una tendencia estadísticamente significativa a lo largo de los 6 meses de seguimiento (43).

4.1.2 Vitamina D

La vitamina D desempeña un papel muy interesante en la regulación de la concentración de calcio en sangre y en la modulación del sistema inmunológico. Las principales fuentes de esta vitamina son el pescado azul, las grasas del pescado y suplementos, aunque la mejor manera de obtenerla es a través de la síntesis dérmica que se produce gracias a la radiación ultravioleta B. Se ha investigado a la vitamina D como un posible componente interesante en el manejo de la endometriosis (44).

La suplementación con vitamina D ha demostrado disminuir el dolor pélvico en este tipo de pacientes. Se realizó un estudio a 60 pacientes entre 18 y 40 años con endometriosis a las cuales se dividió en 2 grupos (placebo y suplemento de 50,000 UI de vitamina D cada 2 semanas durante 12 semanas). Se demostró que la dosis de vitamina D en las pacientes que se sometieron a ésta mejoró significativamente el dolor pélvico en comparación con las mujeres que tomaron placebo (45).

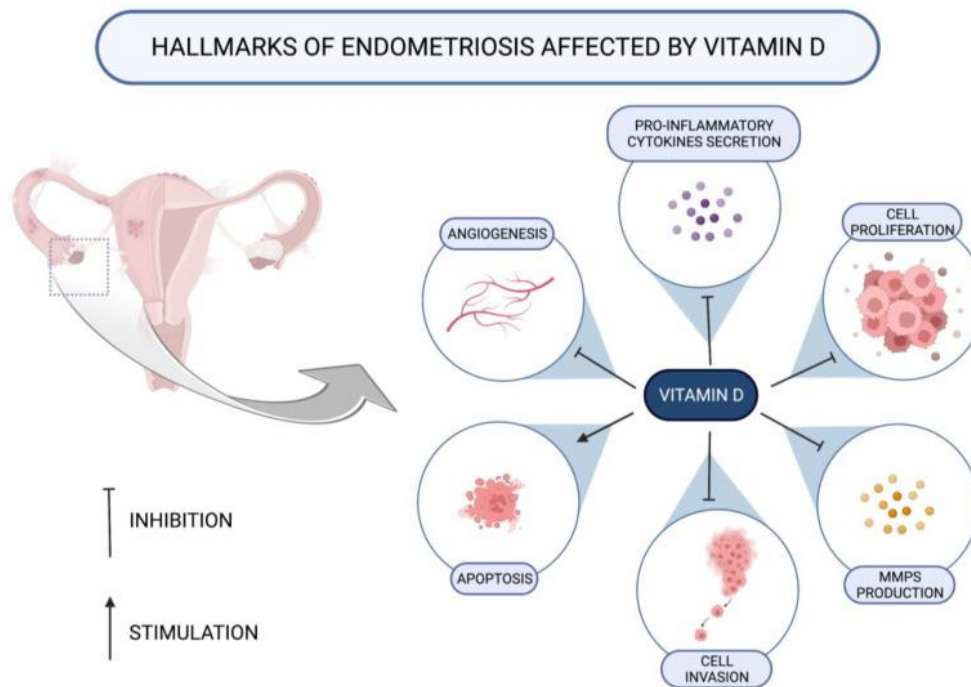
El exceso de prostaglandinas en el útero puede generar dismenorrea. Debido a que el útero posee receptores de vitamina D y se conoce cómo ésta reduce la síntesis de prostaglandinas, es posible un efecto beneficioso en la disminución del dolor (46).

Se realizó un estudio de 2 meses en el que se reclutaron 40 mujeres con dismenorrea primaria a las cuales se las dividió aleatoriamente en 2 grupos formados por 20 mujeres cada uno. 20 mujeres recibieron una dosis oral única de colecalciferol (300.000 UI/1 mL [Abiogen Pharma S.P.A.]) 5 días antes del comienzo de su próximo ciclo menstrual, mientras que otras 20 mujeres recibieron placebo.

El resultado del estudio demostró una reducción significativa del dolor en las mujeres que tomaron vitamina D en comparación con el grupo placebo durante los 2 meses de duración del estudio, sobre todo en aquellas que presentaban dolor intenso al inicio del estudio. Además, estas mujeres no tomaron AINEs durante los meses del estudio, a diferencia de las mujeres que tomaron placebo las cuales, el 40%, tomaron al menos una vez AINEs.

Como se muestra en la **Figura 9**, en varios estudios realizados a animales se encontró que la vitamina D reduce el tamaño y/o volumen de lesiones endometriósicas. Se ha observado que disminuye la producción de IL-17, IL-6, IL-8, ARNm de COX-2 y prostaglandinas, entre otros.

Figura 9. Mecanismos de acción de la vitamina D sobre las lesiones endometriósicas *



* Adaptado de Monika Abramiuk y colaboradores (47).

4.1.3 Resveratrol

El resveratrol es un tipo de polifenol que se encuentra en una gran variedad de plantas, fresas, uvas y otras. Posee características antiproliferativas, antiinflamatorias, antineoplásicas y antioxidantes (48).

Un ensayo clínico que incluyó a 12 mujeres, las cuales sufrían dolor debido a la endometriosis, a pesar de tomar anticonceptivos orales, demostró que al añadir 30 mg de resveratrol a esta toma reducía el dolor hasta en el 82% de las pacientes tras 2 meses de uso. Sí que es cierto que una de las limitaciones más importantes es el pequeño número de participantes, por lo que es necesario más investigación acerca de este componente.

Su principal mecanismo de acción consiste en la inhibición de la aromatasa y la ciclooxigenada-2 (Cox-2), las cuales son clave para la síntesis de estrógenos y prostaglandinas proinflamatorias del endometrio. Además, el resveratrol también bloquea el factor nuclear kappa beta (NF-kB), lo que conlleva una disminución de la expresión de genes involucrados en la inflamación (49).

4.1.4 N-Acetilcisteína (NAC)

La N-Acetilcisteína (NAC) se trata de la forma acetilada del aminoácido cisteína. Se encuentra mayormente en las especies *Allium* (en la cebolla y el ajo).

Se realizó un estudio a mujeres que padecían endometriomas ováricos, secundarios a un proceso de endometriosis. El estudio se dividía en 2 grupos, el grupo control (no toma NAC) y el grupo tratado (sí

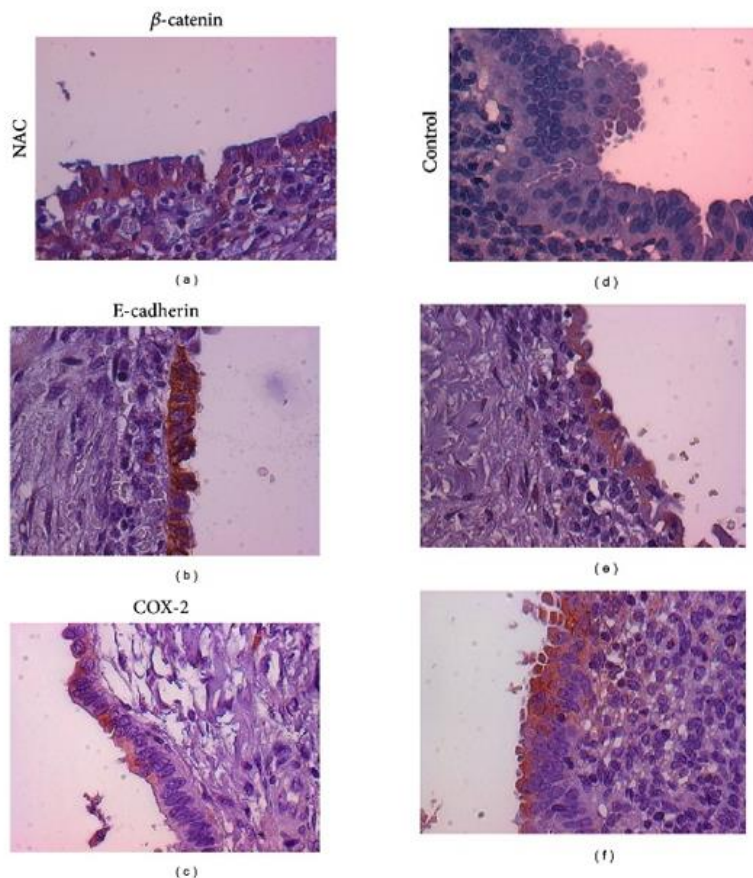
toma NAC). Consistía en suministrar por vía oral 600 mg de NAC 3 veces al día durante 3 días consecutivos en un periodo de 3 meses. El grupo tratado con NAC lo constituían 47 mujeres las cuales sumaban en total 73 endometriomas. El grupo no tratado con NAC se formaba por 45 mujeres las cuales sumaban en total 72 endometriomas (50).

Como resultados se observó que las mujeres tratadas con NAC experimentaban una disminución del tamaño de los endometriomas y, al contrario, las mujeres no tratadas sufrían un aumento del tamaño de éstos. También se demostró una disminución del 62% de la cantidad de endometriomas en las pacientes tratadas frente a un 28% en las pacientes no tratada.

El dolor se vio también disminuido considerablemente en las pacientes que tomaron NAC, disminuyendo la dismenorrea un 55%, la dispareunia un 50% y el dolor pélvico crónico un 59%. Todo esto, además de la mejora de calidad de vida de las pacientes tratadas, supuso una significativa cancelación de cirugías (24 pacientes).

Todo esto se debe, en gran parte, a los mecanismos de acción de la N- Acetilcisteína, como el aumento de glutatión lo cual desemboca en una disminución de la inflamación en el tejido endometriósico; y la disminución de COX-2 lo cual da lugar a una reducción de prostaglandinas inflamatorias (50).

Figura 10. Comparación inmunohistoquímica del tejido de endometrioma tratado y no tratado con NAC obtenido por laparoscopia *



* Adaptado de María Grazia Porpora y colaboradores (50). Ejemplos representativos de muestras de tejido tratadas (a, b y c) y no tratadas (d, e y f) con NAC que muestran un mayor marcaje de las proteínas que pertenecen a los complejos de adhesión célula-célula, β -catenina (a) frente a (d) y E-cadherina (b) frente a (e) y una disminución de la COX-2 (c) inflamatoria frente a (f). Aumento original 40x.

Otro estudio que se realizó a 120 mujeres entre 18 y 45 años que padecían endometriosis reveló una disminución significativa del dolor (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico crónico), disminución de la toma de analgésicos, disminución del tamaño de los endometriomas ováricos y disminución de los niveles séricos de CA125 (un marcador inflamatorio en la endometriosis) tras la toma de 600 mg de NAC oral repartida en 3 comprimidos al día durante 3 días consecutivos durante 3 meses (51).

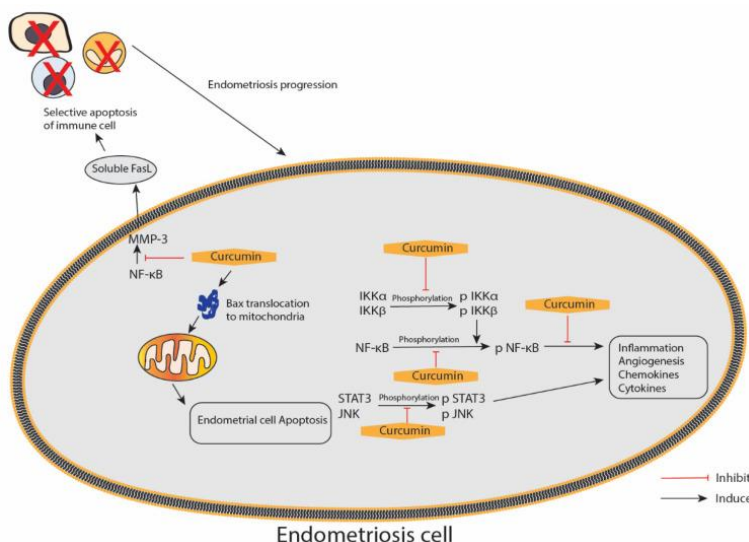
4.1.5 Curcumina

La curcumina se trata de un tipo de polifenol que se encuentra en la cúrcuma. Actualmente se estudian sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antiangiogénicas y antineoplásicas.

En las células endometriales, la activación de la vía NF- κ B genera un complejo que a su vez activa la IL-6 y la IL-8. Todo esto desemboca en una mayor proliferación celular y procesos inflamatorios, entre otros (52).

En el estudio de Chowdhury, y colaboradores, que se realizó mediante un cultivo de células de mujeres con endometriosis, se observó que al aplicar a estas células diferentes dosis de curcumina (hasta 40 μ g/ml) en diferentes tiempos (hasta 72h), se anulaba la activación de quimiocinas, citocinas y vías de señalización relacionadas con la inflamación en la endometriosis. Por lo tanto, se baraja la opción de que la curcumina pueda ser un componente interesante para disminuir la inflamación en las pacientes que padecen endometriosis (53).

Figura 11. Una ilustración del efecto propuesto de la curcumina sobre las vías inflamatorias y apoptóticas en la endometriosis *



* Adaptado de Datu Agasi Mohd Kamal y colaboradores (54). IKK α/β : inhibidor de la subunidad α/β del factor nuclear κ -B quinasa; JNK—c-Jun N-terminales quinasa; NF- κ B: potenciador de la cadena ligera del factor nuclear κ del B activado; STAT3: transductor de señal y activador de la transcripción 3; p: forma fosforilada; MMP-3: metaloproteinasa 3 de la matriz; FasL: ligandos de Fas; La flecha representa una promoción, y la flecha roma representa la inhibición.

Es importante señalar que, a pesar de la investigación que se está realizando, los estudios clínicos en mujeres con endometriosis son limitados. La mayor parte se han basado en animales o células, como los que se han mencionado en este apartado.

4.1.6 Microbiota intestinal y endometriosis

La endometriosis es una enfermedad que, como se ha expuesto anteriormente, todavía no se conoce con exactitud su origen. Sí que se ha demostrado que los estrógenos tienen un papel importante en enfermedades proliferativas, como es el caso de la endometriosis.

La microbiota intestinal tiene un papel importante en el metabolismo de los estrógenos gracias a la producción de enzimas como la β -glucuronidasa, la cual aumenta su concentración sistémica generando así un ambiente favorable para el desarrollo de la endometriosis. *Bacteroides*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son algunas de las bacterias que han demostrado estar involucradas en este proceso.

También se ha visto que un desequilibrio en la microbiota intestinal genera un aumento en la permeabilidad intestinal, lo cual facilita el paso de toxinas y compuestos proinflamatorios al torrente sanguíneo.

Por tanto, en este caso, se debe actuar en el origen: la disbiosis intestinal. La alimentación puede ser una herramienta interesante para tratar la disbiosis intestinal. Los estudios sugieren una dieta antiinflamatoria y la utilización de probióticos y prebióticos (55).

El estudio realizado por Agnes Svensson y colaboradores en 2021 donde se analizó la microbiota de 66 mujeres con endometriosis y 198 mujeres sanas a través de secuencias de ARN ribosomal 16S, observó que el número de bacterias alfa y beta era significativamente menor en las pacientes con endometriosis y, además, se identificaron mayores cantidades significativas de 12 géneros bacterianos (*Bacilli*, *Bacteroidia*, *Clostridia*, *Coriobacteriia* y *Gammaproteobacteria*) en los controles con respecto a las mujeres con endometriosis. Los resultados indican que la diversidad microbiana intestinal es significativamente mayor en los controles en comparación con las pacientes con endometriosis (56).

Se realizó un estudio aleatorizado doble ciego y controlado con placebo a 65 mujeres con endometriosis, las cuales se dividieron en 2 grupos (placebo e intervención con un probiótico). La mitad de las pacientes tomó durante 12 semanas 100 mg de *Lactobacillus Gasseri OLL2809*. Se observó una mejora

significativa en la intensidad del dolor menstrual y la dismenorrea en estas pacientes a diferencia del grupo placebo (57).

Otro estudio realizado a 37 mujeres con endometriosis diagnosticada en etapas 3 y 4 proporcionó a la mitad de éstas la toma oral de *Lactobacillus (LactoFem®)* durante 8 semanas una vez al día. Cada cápsula de LactoFem® contiene 10⁹ colonias de cuatro cepas diferentes de lactobacillus (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum* y *Lactobacillus gasseri*). La otra mitad de las mujeres tomaron placebo. Se midió el dolor mediante la Escala Visual Analógica al inicio del tratamiento, al finalizarlo (a las 8 semanas) y a las 12 semanas. Los resultados mostraron una disminución del dolor significativa tras las 8 semanas en las pacientes que tomaron *LactoFem®* a diferencia de las pacientes que tomaron placebo (58).

4.1.7 Dieta baja en FODMAP

Los FODMAPS son carbohidratos de cadena corta presentes en los grupos de alimentos, como frutas y verduras, lácteos, edulcorantes, entre otros. Éstos, debido a su osmolaridad, llegan al intestino y pueden fermentarse generando hinchazón, gases, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento en algunas personas.

FODMAP es un acrónimo de: Fermentables, Oligosacáridos (fructanos y galacto-oligosacáridos), Disacáridos (lactosa), Monosacáridos (fructosa en exceso respecto a la glucosa) And, Polioles (sorbitol, manitol, xilitol, maltitol).

En un estudio que se realizó a 62 mujeres con endometriosis diagnosticada se quiso valorar si la dieta baja en FODMAPs y un patrón dietético recomendable para la endometriosis podían mejorar los síntomas de la enfermedad (59).

La dieta para la endometriosis es un tipo de dieta desarrollada por mujeres que padecen la enfermedad. Ésta incluye aquellos nutrientes que muchas mujeres notaron que aumentaban o daban lugar a sus síntomas, como son la carne roja, el gluten, la leche de vaca, los azúcares añadidos, soja, sésamo, judías negras, linaza y cafeína (**Tabla 2**).

Tabla 2. Nutrientes y grupos de nutrientes que deben evitarse en la dieta para la endometriosis *

Grupos de nutrientes	Ejemplos
Carne roja	Carne de res, cerdo, cordero, cordero, ternera, caballo, hígado
Gluten	(Jorasán) trigo, centeno, espelta, cebada
Leche de vaca	Azúcar que se encuentra, por ejemplo, en la leche, el queso para untar, los refrescos a base de suero de leche, los helados
Azúcares	Todos los azúcares añadidos. Azúcares refinados (azúcar de caña, azúcar en polvo), azúcares naturales (miel, azúcar de palma, jarabe de arce, azúcar de flor de coco) y edulcorantes (aspartamo, ciclamato, sacarina, sucralosa, polioles)
Nutrientes ricos en estrógeno	Soja (leche de soja, tofu, brotes de soja, miso, tempeh, salsa de soja, natto), linaza, semillas de sésamo, judías negras
Cafeína limitada (máx. 200 mg al día)	Café, té (té negro, té verde, té blanco), refrescos (coca cola, té helado, bebidas energéticas/chupitos, leche con chocolate), otros (chocolate negro y/o con leche, analgésico con cafeína añadida)

** Adaptado de A P van Haaps y colaboradores (59).*

Este estudio dividió a las 62 mujeres en 3 grupos de la siguiente manera: 22 mujeres optaron por una dieta baja en FODMAPs, 21 mujeres tomaron la dieta para la endometriosis y 19 mujeres se asignaron al grupo control, es decir, no siguieron ningún tipo de dieta concreta.

Tras 6 meses de duración del estudio, se observó que los grupos que habían optado por una dieta baja en FODMAPs y la dieta para la endometriosis mostraron una reducción significativa de los síntomas a diferencia del grupo control. La toma de una dieta baja en FODMAPs disminuye la fermentación de estos carbohidratos en el colon y por lo tanto genera una disminución de la inflamación intestinal y los síntomas digestivos.

Se realizó otro estudio cuyo objetivo fue evaluar el efecto de una dieta baja en FODMAP sobre los síntomas intestinales como estreñimiento e hinchazón, dolor y calidad de vida en pacientes con endometriosis (60).

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo. Incluyó a pacientes que padecían endometriosis, eran mayores de 18 años y tenían síntomas intestinales como dolor abdominal, hinchazón, flatulencias, estreñimiento, diarrea, gorgoteo o náuseas.

Las pacientes pasaron por una consulta con un dietista especializado en dietas bajas en FODMAP, quien les facilitó información sobre este tipo de dieta, recetas, consejos y planes entre otros. Las pacientes tomaron una dieta baja en FODMAPs 4 semanas y durante este periodo el dietista contactaba con las pacientes para monitorear el progreso y responder dudas. Tras este periodo de eliminación se reintrodujeron los FODMAPs de nuevo gradualmente y se siguieron realizando consultas para evaluar el progreso. El estudio completo tuvo una duración mínima de 14 semanas.

Tras el periodo de estudio, el dietista se puso en contacto con las pacientes y realizó diferentes cuestionarios y preguntas para valorar los síntomas intestinales, el dolor, si recomendarían la dieta a otras pacientes con endometriosis, el grado de adherencia a la dieta, con qué alimentos habían experimentado más síntomas, entre otros.

De las 34 pacientes que realizaron finalmente el estudio, 24 completaron la dieta y 10 interrumpieron la dieta en varios momentos. Las participantes que completaron el estudio aseguraron una reducción significativa del estreñimiento tras la dieta. Además, el 65% de ellas experimentó menos dolor pélvico crónico, el 84% experimentó una disminución de los síntomas intestinales y el 53% experimentó menos hinchazón. El 63% de las participantes que comenzaron la dieta, estuvo de acuerdo en que la dieta era fácil de mantener. En cambio, las participantes que no completaron el estudio no notaron mejoría en los síntomas gastrointestinales y sintieron frustración.

4.1.8 Fibra dietética

Como se ha comentado anteriormente, la endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica que depende de estrógenos, por lo tanto, es de especial interés factores dietéticos que puedan modificar la actividad de estos. La fibra dietética se encuentra principalmente en frutas y verduras (61).

Estudios previos han demostrado que una dieta basada en alimentos de origen vegetal puede dar lugar a niveles más altos de globulina fijadora de hormonas sexuales en sangre, lo que da lugar a una disminución de los niveles de estrógeno. Además, las dietas basadas en plantas han demostrado tener propiedades antiinflamatorias que pueden disminuir el dolor al tener propiedades antiinflamatorias.

Se realizó un estudio a 2840 mujeres de entre 20 y 54 años, de las cuales 241 presentaban endometriosis y 2599 no la padecían con el objetivo de examinar la relación entre el consumo de fibra dietética y la probabilidad de desarrollar endometriosis, utilizando datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición. Cada participante debía realizar dos encuestas de recuerdo de 24 horas, una presencial y la otra telefónica entre 3 y 10 días después, para estimar la ingesta de fibra de estas mujeres. Según la cantidad de fibra que consumían, se dividió a las encuestadas en 4 grupos. El grupo 1 tomaba entre 0 y 10,9 g de fibra al día, el grupo 2 entre 10,9 y 18,12 g/día, el grupo 3 entre 18,12 y 27,95 g/ día y el grupo 4 entre 27,95 y 111,40 g/día. Se comprobó que las mujeres que tomaban más fibra (grupo 4) la prevalencia de endometriosis se redujo significativamente en un 41,2% por cada aumento de 1g de fibra dietética en comparación con el grupo que tomaba menos (grupo 1).

4.1.9 Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos (lignanos, estilbenos y flavonoides) son compuestos vegetales que se encuentran en las verduras, las frutas, el té, cereales, brotes, la soja, las semillas y el repollo, entre otros. Su particularidad es que tienen una estructura muy similar al estrógeno, y debido a esto, pueden “engañar” al cuerpo y funcionar como factores estrogénicos que interfieren en la señalización molecular y hormonal.

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles con 156 mujeres iraníes entre 15 y 45 años. El grupo de casos lo formaban 78 mujeres con endometriosis confirmada y el grupo control 78 mujeres infértiles y sin endometriosis. Cada mujer respondió primero a un cuestionario socioeconómico, y después se realizó una evaluación de su alimentación mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria con 147 alimentos. Se registró con qué frecuencia comían cada alimento (diario, semanal o mensual) y se calcularon los niveles de fitoestrógenos (isoflavonas, lignanos y coumestrol) a partir de bases de datos del USDA y otros estudios. Se excluyeron participantes con ingestas energéticas anormales (<670 o >4300 kcal/día). El estudio concluyó que un mayor consumo de fitoestrógenos está relacionado con un menor riesgo de padecer endometriosis (62).

4.1.10 Carne roja

Se ha demostrado que la carne roja disminuye la globulina fijadora de hormonas sexuales y aumenta las concentraciones de estradiol.

A. Yamamoto realizó un estudio de cohorte prospectivo sobre el consumo de carne y pescado y su asociación con el riesgo de padecer endometriosis, en el cual se analizaron datos de 81.908 mujeres entre 26 y 42 años, de las cuales 3.800 padecían endometriosis, durante 22 años. El estudio consistía en que cada 4 años, por medio de cuestionarios semicuantitativos de frecuencia alimentaria, se evaluaba el consumo de carnes y pescado de estas mujeres. Las mujeres que consumían más de 2 porciones al día de carne roja presentaban un 56% más de riesgo de padecer endometriosis frente a las mujeres que consumían menos de 1 porción de carne roja por semana. Esta asociación fue más alta para las carnes rojas no procesadas (63).

El ácido palmítico de la grasa del animal eleva la producción de estrógenos y se ha demostrado que una menor ingesta de esta grasa reduce las concentraciones de estas hormonas. Por otro lado, se puede dar el caso de un exceso de hormonas exógenas en el animal al haber sido tratado con esteroides. Esto ha demostrado que el consumo de esta carne manipulada genera una disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales y un aumento del estradiol.

El incremento de estrógenos endógenos, a su vez, da lugar a la síntesis de prostaglandinas y libera la aromatasas P450, lo que da lugar a la producción de estrógenos y prostaglandinas y, por lo tanto, se favorece el estado inflamatorio de la endometriosis.

4.1.11 Dieta Mediterránea

La dieta mediterránea es uno de los patrones dietéticos más saludables que se ha estudiado hasta el momento. Se basa principalmente en alimentos como verduras, frutas, legumbres, frutos secos, aceite de oliva, una ingesta moderada de lácteos y pescado, una ingesta baja de carne roja y vino y la disminución del consumo de bebidas azucaradas, grasa animal y dulces. Sus beneficios se han visto en enfermedades cardiovasculares, cáncer e incluso enfermedades ginecológicas (64).

Se realizó un estudio cuyo objetivo era evaluar el efecto de la dieta mediterránea sobre la percepción del dolor en la endometriosis y su relación con el estrés oxidativo (65).

Se incluyeron 35 mujeres con endometriosis y se valoró la intensidad del dolor que padecían debido a la enfermedad mediante la Escala Visual Analógica (de 0 a 10, donde 10 es el máximo dolor y 0 nada de dolor), el perfil vitamínico y el estrés oxidativo al inicio del estudio, tras 3 meses y tras 6 meses. 35 mujeres completaron la primera fase (hasta los 3 meses) y 26 el estudio completo (hasta los 6 meses).

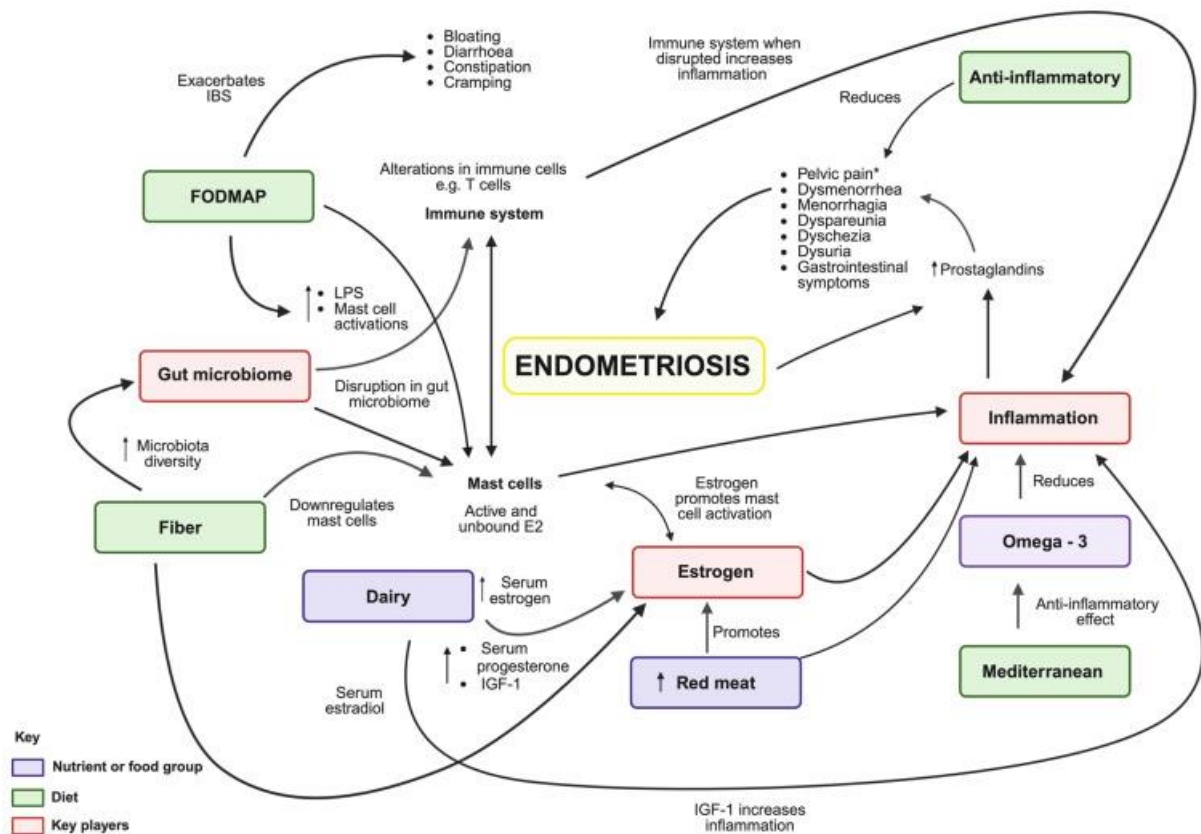
En la primera visita se les administró un cuestionario para evaluar la adherencia a la dieta mediterránea (0-18 puntos) y se desarrolló un plan de nutrición personalizado y adaptado acordado con la paciente. A

cada una de ellas se les dio un menú de 1 semana e información sobre los grupos de alimentos que les recomendaban comer o evitar. Se calcularon las necesidades energéticas de cada una de ellas y la dieta consistía en un 50-55% de hidratos de carbono, un 25-30% de grasas totales ($\leq 10\%$ de grasas saturadas) y un 15-20% de proteínas.

Los resultados mostraron una disminución significativa del dolor (pélvico, menstrual, dispareunia, disuria y disquecia). Todo ello se debe a varios mecanismos, como un efecto antiinflamatorio. En particular, se recomendaron los pescados ricos en ácidos grasos omega-3 y los aceites de oliva virgen extra por su efecto antiinflamatorio. Además, antes de la intervención, las mujeres tomaban una ingesta diaria de fibra por debajo de las recomendaciones.

De forma global, el efecto de los diferentes compuestos y patrones dietéticos sobre la endometriosis se resume en la **Figura 12**.

Figura 12. Papel que juegan la dieta y los nutrientes en la fisiopatología de la endometriosis *



* Adaptado de Nour Abulughod y colaboradores (48).

Tabla 3. Resumen de los principales componentes y patrones dietéticos cuyo efecto se ha estudiado en la aparición y/o manejo de la endometriosis y que se han expuesto en los apartados anteriores *

COMPUESTO / DIETA	FUENTES	ESTUDIOS DESTACADOS	MECANISMOS PROPUESTOS	REFERENCIAS
Ácidos grasos Omega 3	Pescado azul, semillas de chía, nueces, aceite de linaza, suplementos, etc.	Estudio en 69 mujeres: mejora leve del dolor, no significativamente frente a placebo	Reduce inflamación, disminuye prostaglandinas proinflamatorias, suprime citocinas inflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6 y TNF- α)	(41) (42) (43)
Vitamina D	Pescado azul, grasas de pescado, exposición solar, suplementos, etc.	Estudio en 60 mujeres: mejora significativa del dolor; estudios en animales: reducción de tamaño de lesiones	Modula inmunidad, reduce dolor pélvico y prostaglandinas inflamatorias, disminuye volumen de lesiones	(45) (46) (47)
Resveratrol	Uvas, fresas, plantas, suplementos, etc.	Estudio en 12 mujeres: 82% reducción del dolor al añadir resveratrol a anticonceptivos orales	Inhibe aromatasa, COX-2 y NF-kB, disminuye inflamación y dolor	(48) (49)
N-Acetilcisteína (NAC)	Ajo, cebolla	Estudio en 47 mujeres: disminución de endometriomas y cancelación de cirugías; confirmación en estudio en 120 mujeres con disminución del dolor (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico crónico) y disminución de la toma de analgésicos.	Aumento de glutatión y disminución de COX-2, disminución de prostaglandinas. Disminución de los niveles séricos de CA125.	(50) (51)

COMPUESTO / DIETA	FUENTES	ESTUDIOS DESTACADOS	MECANISMOS PROPUESTOS	REFERENCIAS
Curcumina	Cúrcuma, suplementos, etc.	Estudios <i>in vitro</i> en células endometriales: anulación de vías inflamatorias	Inhibe NF-kB, reduce citocinas inflamatorias y proliferación celular	(52) (53)
Probióticos	<i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>acidophilus</i> , <i>fermentum</i> , <i>plantarum</i>	Estudio en 65 mujeres: mejora de la intensidad del dolor menstrual y dismenorrea con <i>Lactobacillus Gasseri</i> ; estudio con <i>LactoFem®</i> : reducción significativa del dolor pélvico tras 8 semanas.	Mejora de la diversidad de la microbiota intestinal, lo que se asoció con la mejora de la sintomatología (disminución del dolor menstrual).	(55) (56) (57) (58)
Dieta baja en FODMAPs	Patrón dietético bajo en carbohidratos de cadena corta presente en alimentos como frutas, verduras, lácteos, edulcorantes, etc. Acrónimo de: Fermentables, Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos, And y Polioles.	Estudio en 62 mujeres: disminución de inflamación intestinal y síntomas digestivos con dieta FODMAP y dieta endometriosis frente a grupo control; confirmación en otro estudio con disminución de estreñimiento, dolor pélvico crónico, síntomas intestinales e hinchazón.	Disminución de la fermentación de hidratos de carbono FODMAP en colon.	(59) (60)
Fibra dietética	Frutas, verduras, legumbres, frutos secos, cereales integrales, etc.	Estudio en 2840 mujeres: disminución significativa de la prevalencia de endometriosis en mujeres que toman más fibra	Disminución de los niveles de estrógeno por niveles más altos de globulina fijadora de hormonas sexuales; reducción de inflamación	(61)

COMPUESTO / DIETA	FUENTES	ESTUDIOS DESTACADOS	MECANISMOS PROPUESTOS	REFERENCIAS
Fitoestrógenos	Soja, tofu, semillas de lino, legumbres, etc.	Estudio en 156 mujeres: un mayor consumo de fitoestrógenos disminuye el riesgo de padecer endometriosis	Actividad antiestrogénica	(62)
Carne roja	Carne de res, cerdo, embutidos, etc.	Estudio en 81.908 mujeres: mayor riesgo de padecer endometriosis al consumir más de 2 porciones al día de carne roja	Aumento de estrógenos endógenos, síntesis de prostaglandinas, liberación de aromatasa P450, aumento de la inflamación	(63)
Dieta mediterránea	Patrón dietético rico en frutas, verduras, legumbres, aceite de oliva, pescado, etc.	Estudio en 35 mujeres: reducción del dolor (pélvico, menstrual, dispareunia, disuria y disquecia) tras la toma de dieta mediterránea y mayor consumo de fibra.	Efecto antiinflamatorio general con disminución de las prostaglandinas.	(64) (65)

5. DISCUSIÓN

La revisión realizada ha demostrado que la dieta antiinflamatoria podría tener un papel interesante en el manejo de la endometriosis. Se han identificado ciertos compuestos y patrones dietéticos, como los ácidos grasos omega-3, la vitamina D, el resveratrol, la N-Acetilcisteína y la dieta mediterránea, que han mostrado resultados positivos en la mejora de los síntomas y la inflamación. A pesar de que los resultados obtenidos son prometedores, la evidencia hasta el momento es bastante limitada y no se pueden establecer con exactitud unas recomendaciones dietéticas para estas pacientes.

La **N-acetilcisteína (NAC)** es uno de los compuestos más interesantes para la disminución de la inflamación en la endometriosis. Se trata de la forma acetilada del aminoácido cisteína. Su gran interés se debe a los mecanismos que establece, como el aumento de glutatión, lo cual genera una disminución de la inflamación en el tejido endometriósico y la disminución de COX-2, la cual da lugar a la reducción de prostaglandinas inflamatorias.

Los estudios revisados han demostrado que la administración de 600 mg de N-Acetilcisteína tres veces al día, durante tres días a la semana, por tres meses, puede reducir el tamaño de los endometriomas secundarios a la endometriosis, mejorar la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pélvico crónico. Además, se ha asociado con la reducción de la necesidad de cirugía y de los niveles de CA-125, un marcador inflamatorio (50).

El **resveratrol** es un polifenol presente en frutas y verduras, posee propiedades antiproliferativas y antiinflamatorias. En un pequeño ensayo clínico se observó una mejora tras administrar conjuntamente con anticonceptivos una dosis de 30 mg de resveratrol. Su mecanismo incluye la inhibición de la aromatasas, de COX-2 y del factor NF- κ B. Sin embargo, la escasa evidencia clínica y el pequeño tamaño de la muestra son limitantes (49).

La suplementación con **vitamina D** también ha demostrado efectos positivos en el manejo del dolor asociado a la endometriosis por su capacidad para modular la respuesta inmune y reducir la síntesis de prostaglandina (46).

Las dosis estudiadas han sido variables, desde 50.000 UI cada 2 semanas durante 12 semanas, hasta 300.000 UI/1 mL 5 días antes del ciclo menstrual durante 2 meses. En ambos estudios se ha registrado una mejora del dolor pélvico (45) (46).

Los **ácidos grasos omega-3** (EPA y DHA) son los compuestos más estudiados por su efecto antiinflamatorio. Los AGPI omega-3 inhiben los procesos de inflamación y desplazan los AGPI W-6 y el colesterol. Además, se ha demostrado que tienen un papel importante en la regulación y la reducción de prostaglandinas inflamatorias y citocinas, como IL-1, IL-2, IL-6 y TNF- α (42). Además, las prostaglandinas PGE3 y PGE3 α derivadas de los ácidos grasos w-3 se han relacionado con la reducción de la inflamación y del dolor (42).

Tras la revisión bibliográfica de varios estudios, se destaca un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo a 69 mujeres con endometriosis, donde se determina que la suplementación con ácidos grasos omega-3 (1000 mg de aceite de pescado) ha mostrado mejoras en el dolor pélvico y la consecuente reducción del uso de analgésicos. No obstante, los resultados no han sido estadísticamente significativos (43).

En cuanto a los mecanismos implicados de los distintos compuestos analizados, se ha visto que comparten una serie de acciones fisiopatológicas. La mayoría de ellos tienen la capacidad de reducir la producción y liberación de mediadores proinflamatorios, como la IL-6, TNF- α y las prostaglandinas tipo E2 (PGE2) (28).

Además, estos compuestos poseen un efecto antioxidante interesante, lo que permite disminuir el exceso de ROS, las cuales han sido relacionadas con una mayor proliferación celular, estrés celular, disfunción inmunitaria y resistencia a la apoptosis en las células endometriales ectópicas (22).

Otro aspecto interesante y común de la mayoría de los compuestos mencionados en esta revisión es la modulación de rutas de señalización intracelular que se ven afectadas en las mujeres con endometriosis. El factor nuclear kappa B (NF- κ B) está implicado en la inflamación, la proliferación celular y la resistencia a la muerte celular. Inhibir esta vía reduce significativamente la expresión de genes inflamatorios y proangiogénicos (49). También destaca la inhibición de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), la cual favorece la síntesis de prostaglandinas inflamatorias (50).

Como conclusión, podemos definir que la intervención dietética mediada por los compuestos bioactivos citados en la revisión, puede ser una medida terapéutica coadyuvante para mejorar los síntomas y ralentizar el curso de la enfermedad.

Hoy en día se siguen investigando nuevos compuestos y patrones dietéticos que puedan tener beneficios para la endometriosis. Entre ellos cabe destacar la curcumina, la quercetina, y la dieta baja en FODMAPs, la cual podría ser útil para reducir la sintomatología gastrointestinal asociada a la enfermedad. Sí que es cierto que la mayor parte de estudios realizados hasta la fecha se han llevado a cabo en animales o en cultivos celulares, pero sugieren efectos esperanzadores en la reducción de la inflamación, el estrés oxidativo y la proliferación de tejido ectópico. No obstante, es fundamental fomentar la investigación en humanos para poder validar estos hallazgos y determinar si realmente pueden ser de utilidad para el manejo de la endometriosis.

Más allá de la intervención dietética, es importante considerar otros factores acerca del estilo de vida que pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres que padecen endometriosis.

Uno de los pilares fundamentales es la práctica regular de ejercicio físico. Se ha demostrado que el ejercicio físico, especialmente cuando incluye actividades aeróbicas moderadas combinadas con ejercicios de fortalecimiento muscular y estiramientos, estimula la producción de citocinas antiinflamatorias y puede mejorar significativamente la calidad de vida en mujeres con endometriosis, reduciendo el dolor y promoviendo el bienestar emocional (38).

Otro aspecto relevante es la composición corporal. La obesidad y el sobrepeso han sido asociados con un aumento de los procesos inflamatorios (16), por lo tanto, mantener un peso saludable puede contribuir a mejorar el estado inflamatorio general.

En cuanto al alcohol, se tienen en cuenta dos posibles circunstancias. La primera, es la utilización del alcohol como vía de escape en mujeres con endometriosis que sufren deterioro del bienestar psicológico y dolor. La segunda, es que el metabolismo del alcohol influye en las vías proinflamatorias y el estrés oxidativo (20). Por lo tanto, el consumo de alcohol debería ser prácticamente eliminado y, si fuera necesario, solicitar ayuda psicológica.

El descanso es muy importante en las pacientes con endometriosis, ya que muchas mujeres sufren de fatiga, cansancio y agotamiento. A pesar de ello, se ha visto que algunas pacientes no mejoran con el descanso, pero un estudio realizado en la Universidad médica de Viena demostró una mejora de esta complicación en pacientes con endometriosis sometidas a laparoscopia (27).

Destacaría varias limitaciones en esta revisión. La primera, la escasez de estudios. Existen muchas intervenciones sobre el papel de algunos compuestos y alimentos en la endometriosis, pero muchos de ellos no presentan conclusiones firmes. Uno de los problemas más comunes es que el número de participantes suele ser muy reducido, lo que hace que los resultados no sean representativos.

Además, los estudios aplican diferentes dosis, formas de administración y duración del tratamiento, lo cual dificulta mucho la comparación de resultados y cuál es realmente la cantidad de compuesto o alimento efectiva.

Por otro lado, un gran número de investigaciones son in vitro o en modelos animales.

En base a todo lo expuesto anteriormente, se podría concluir que la dieta, muy especialmente aquella que induce efectos antiinflamatorios, es de especial interés en el manejo de la endometriosis. No obstante, sería necesario realizar más estudios clínicos sobre compuestos nuevos, seguir investigando en compuestos ya existentes, realizar estudios en humanos, con una mejor metodología y tamaños muestrales adecuados que valoren con precisión su eficacia. De esta manera, se podrían establecer recomendaciones nutricionales claras y personalizadas para mejorar los mecanismos inflamatorios y los síntomas en la endometriosis.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. 27 de mayo de 2021;184(11):2807-24.
2. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 29 de septiembre de 2021;22(19):10554.
3. Giacomini E, Minetto S, Li Piani L, Pagliardini L, Somigliana E, Viganò P. Genetics and Inflammation in Endometriosis: Improving Knowledge for Development of New Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci*. 21 de agosto de 2021;22(16):9033.
4. Medina-Perucha L, Pistillo A, Raventós B, Jacques-Aviñó C, Munrós-Feliu J, Martínez-Bueno C, et al. Endometriosis prevalence and incidence trends in a large population-based study in Catalonia (Spain) from 2009 to 2018. *Womens Health Lond Engl*. 2022;18:17455057221130566.
5. Cano-Herrera G, Salmun Nehmad S, Ruiz de Chávez Gascón J, Méndez Vionet A, van Tienhoven XA, Osorio Martínez MF, et al. Endometriosis: A Comprehensive Analysis of the Pathophysiology, Treatment, and Nutritional Aspects, and Its Repercussions on the Quality of Life of Patients. *Biomedicines*. 4 de julio de 2024;12(7):1476.
6. Oală IE, Mitranovici MI, Chiorean DM, Irimia T, Crișan AI, Melinte IM, et al. Endometriosis and the Role of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Pathophysiology: A Narrative Review of the Literature. *Diagnostics*. 31 de enero de 2024;14(3):312.
7. Qi H, Zhang H, Zhao X, Qin Y, Liang G, He X, et al. Integrated analysis of mRNA and protein expression profiling in tubal endometriosis. *Reprod Camb Engl*. 2 de marzo de 2020;159(5):601-14.
8. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol*. 26 de octubre de 2022;13:1020827.
9. Batt RE, Smith RA, Buck Louis GM, Martin DC, Chapron C, Koninckx PR, et al. Müllerianosis. *Histol Histopathol*. octubre de 2007;22(10):1161-6.
10. Mints M, Jansson M, Sadeghi B, Westgren M, Uzunel M, Hassan M, et al. Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient. *Hum Reprod Oxf Engl*. enero de 2008;23(1):139-43.
11. Monnin N, Fattet AJ, Koscinski I. Endometriosis: Update of Pathophysiology, (Epi) Genetic and Environmental Involvement. *Biomedicines*. 22 de marzo de 2023;11(3):978.
12. Samartzis EP, Noske A, Samartzis N, Fink D, Imesch P. The Expression of Histone Deacetylase 1, But Not Other Class I Histone Deacetylases, Is Significantly Increased in Endometriosis. *Reprod Sci*. diciembre de 2013;20(12):1416-22.
13. Dalsgaard T, Hjordt Hansen MV, Hartwell D, Lidegaard O. Reproductive prognosis in daughters of women with and without endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. agosto de 2013;28(8):2284-8.
14. Pašalić E, Tambuwala MM, Hromić-Jahjefendić A. Endometriosis: Classification, pathophysiology, and treatment options. *Pathol - Res Pract*. 1 de noviembre de 2023;251:154847.
15. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(7):1165-75.

16. Holdsworth-Carson SJ, Dior UP, Colgrave EM, Healey M, Montgomery GW, Rogers PA, et al. The association of body mass index with endometriosis and disease severity in women with pain. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 1 de junio de 2018;10(2):79-87.
17. Yun KY, Hwang SY, Lee HJ, Kim SC, Joo JK, Suh DS, et al. The association of body mass index with incidence, stage and recurrence of endometriosis: case-control study in Korean women. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 15 de febrero de 2020;47(1):53-6.
18. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 26 de mayo de 2021;22(11):5644.
19. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Brocal VP, Dinleyici EC, Moya A, et al. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci Rep.* 18 de febrero de 2019;9:2204.
20. Li Piani L, Chiaffarino F, Cipriani S, Viganò P, Somigliana E, Parazzini F. A systematic review and meta-analysis on alcohol consumption and risk of endometriosis: an update from 2012. *Sci Rep.* 9 de noviembre de 2022;12:19122.
21. Smarr MM, Kannan K, Louis GMB. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil Steril.* 15 de septiembre de 2016;106(4):959-66.
22. Clower L, Fleshman T, Geldenhuys WJ, Santanam N. Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain. *Biomolecules.* 29 de julio de 2022;12(8):1055.
23. Martire FG, Piccione E, Exacoustos C, Zupi E. Endometriosis and Adolescence: The Impact of Dysmenorrhea. *J Clin Med.* 29 de agosto de 2023;12(17):5624.
24. Cuffaro F, Russo E, Amedei A. Endometriosis, Pain, and Related Psychological Disorders: Unveiling the Interplay among the Microbiome, Inflammation, and Oxidative Stress as a Common Thread. *Int J Mol Sci.* 12 de junio de 2024;25(12):6473.
25. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci.* 6 de octubre de 2020;14:590823.
26. Google NotebookLM | Note Taking & Research Assistant Powered by AI [Internet]. [citado 22 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://notebooklm.google.com/>
27. Reischer T, Sklenar C, Perricos-Hess A, Husslein H, Kuessel L, Wenzl R, et al. Can Laparoscopic Surgery Reduce Fatigue in Women with Endometriosis?—A Pilot Study. *J Clin Med.* 28 de mayo de 2024;13(11):3150.
28. Song SY, Jung YW, Shin W, Park M, Lee GW, Jeong S, et al. Endometriosis-Related Chronic Pelvic Pain. *Biomedicines.* 23 de octubre de 2023;11(10):2868.
29. Cavaggioni G, Lia C, Resta S, Antonielli T, Benedetti Panici P, Megiorni F, et al. Are Mood and Anxiety Disorders and Alexithymia Associated with Endometriosis? A Preliminary Study. *BioMed Res Int.* 2014;2014:786830.
30. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research.* 23 de abril de 2019;8:F1000 Faculty Rev-529.
31. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 1 de julio de 2009;15(4):441-61.

32. Rafique S, DeCherney AH. MEDICAL MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS. *Clin Obstet Gynecol.* septiembre de 2017;60(3):485-96.
33. Edi R, Cheng T. Endometriosis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician.* octubre de 2022;106(4):397-404.
34. Afrin S, AlAshqar A, El Sabe M, Miyashita-Ishiwata M, Reschke L, Brennan JT, et al. Diet and Nutrition in Gynecological Disorders: A Focus on Clinical Studies. *Nutrients.* 21 de mayo de 2021;13(6):1747.
35. Zaragoza-Martí A, Cabrera-González K, Martín-Manchado L, Moya-Yeste AM, Sánchez-Sansegundo M, Hurtado-Sánchez JA. [The importance of nutrition in the prevention of endometriosis - Systematic review]. *Nutr Hosp.* 29 de agosto de 2024;41(4):906-15.
36. Jian X, Shi C, Luo W, Zhou L, Jiang L, Liu K. Therapeutic effects and molecular mechanisms of quercetin in gynecological disorders. *Biomed Pharmacother.* abril de 2024;173:116418.
37. Mier-Cabrera J, Genera-García M, De la Jara-Díaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernández-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet.* 2008;100(3):252-6.
38. Xie M, Qing X, Huang H, Zhang L, Tu Q, Guo H, et al. The effectiveness and safety of physical activity and exercise on women with endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 13 de febrero de 2025;20(2):e0317820.
39. Artacho-Cordón F, Salinas-Asensio M del M, Galiano-Castillo N, Ocón-Hernández O, Peinado FM, Mundo-López A, et al. Effect of a Multimodal Supervised Therapeutic Exercise Program on Quality of Life, Pain, and Lumbopelvic Impairments in Women With Endometriosis Unresponsive to Conventional Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 1 de noviembre de 2023;104(11):1785-95.
40. Li Piani L, Chiaffarino F, Cipriani S, Viganò P, Somigliana E, Parazzini F. A systematic review and meta-analysis on alcohol consumption and risk of endometriosis: an update from 2012. *Sci Rep.* 9 de noviembre de 2022;12:19122.
41. Office of Dietary Supplements - Ácidos grasos omega-3 [Internet]. [citado 21 de abril de 2025]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-DatosEnEspañol/>
42. Marcinkowska A, Górnicka M. The Role of Dietary Fats in the Development and Treatment of Endometriosis. *Life.* 27 de febrero de 2023;13(3):654.
43. Nodler JL, DiVasta AD, Vitonis AF, Karevicius S, Malsch M, Sarda V, et al. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* julio de 2020;112(1):229-36.
44. Markowska A, Antoszczak M, Markowska J, Huczyński A. The Role of Selected Dietary Factors in the Development and Course of Endometriosis. *Nutrients.* 16 de junio de 2023;15(12):2773.
45. Mehdizadehkashi A, Rokhgireh S, Tahermanesh K, Eslahi N, Minaeian S, Samimi M. The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* julio de 2021;37(7):640-5.
46. Lasco A, Catalano A, Benvenga S. Improvement of Primary Dysmenorrhea Caused by a Single Oral Dose of Vitamin D: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Arch Intern Med.* 27 de febrero de 2012;172(4):366-7.

47. Abramiuk M, Mertowska P, Frankowska K, Świechowska-Starek P, Satora M, Polak G, et al. How Can Selected Dietary Ingredients Influence the Development and Progression of Endometriosis? *Nutrients*. 2 de enero de 2024;16(1):154.
48. Abulughod N, Valakas S, El-Assaad F. Dietary and Nutritional Interventions for the Management of Endometriosis. *Nutrients*. 21 de noviembre de 2024;16(23):3988.
49. Maia H, Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health*. 10 de octubre de 2012;4:543-9.
50. Porpora MG, Brunelli R, Costa G, Imperiale L, Krasnowska EK, Lundeberg T, et al. A Promise in the Treatment of Endometriosis: An Observational Cohort Study on Ovarian Endometrioma Reduction by N-Acetylcysteine. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2013;2013:240702.
51. Efficacy of N-Acetylcysteine on Endometriosis-Related Pain, Size Reduction of Ovarian Endometriomas, and Fertility Outcomes - PMC [Internet]. [citado 8 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10048621/#sec2-ijerph-20-04686>
52. Curcumin and Endometriosis - PMC [Internet]. [citado 8 de abril de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7177778/#sec5-ijms-21-02440>
53. Chowdhury I, Banerjee S, Driss A, Xu W, Mehrabi S, Nezhat C, et al. Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF- κ B signaling pathway. *J Cell Physiol*. mayo de 2019;234(5):6298-312.
54. Kamal DAM, Salamt N, Yusuf ANM, Kashim MIAM, Mokhtar MH. Potential Health Benefits of Curcumin on Female Reproductive Disorders: A Review. *Nutrients*. 7 de septiembre de 2021;13(9):3126.
55. Qin R, Tian G, Liu J, Cao L. The gut microbiota and endometriosis: From pathogenesis to diagnosis and treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 24 de noviembre de 2022;12:1069557.
56. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, Orho-Melander M, Ohlsson B. Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota. *Reprod Sci*. 3 de marzo de 2021;28(8):2367-77.
57. Itoh H, Uchida M, Sashihara T, Ji ZS, Li J, Tang Q, et al. Lactobacillus gasseri OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cytotechnology*. marzo de 2011;63(2):153-61.
58. Khodaverdi S, Mohammadbeigi R, Khaledi M, Mesdaghinia L, Sharifzadeh F, Nasiripour S, et al. Beneficial Effects of Oral Lactobacillus on Pain Severity in Women Suffering from Endometriosis: A Pilot Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(3):178-83.
59. van Haaps AP, Wijbers JV, Schreurs AMF, Vlek S, Tuynman J, De Bie B, et al. The effect of dietary interventions on pain and quality of life in women diagnosed with endometriosis: a prospective study with control group. *Hum Reprod Oxf Engl*. 24 de octubre de 2023;38(12):2433-46.
60. Keukens A, Veth VB, van de Kar MMA, Bongers MY, Coppus SFPJ, Maas JWM. Effects of a low-FODMAP diet on patients with endometriosis, a prospective cohort study. *BMC Womens Health*. 12 de abril de 2025;25:174.

61. Zheng YF, Guo YM, Song CJ, Liu GC, Chen SY, Guo XG, et al. A cross-sectional study on the relationship between dietary fiber and endometriosis risk based on NHANES 1999–2006. *Sci Rep.* 18 de noviembre de 2024;14:28502.
62. Youseflu S, Sadatmahalleh SJ, Mottaghi A, Kazemnejad A. Dietary Phytoestrogen Intake and The Risk of Endometriosis in Iranian Women: A Case-Control Study. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):296-300.
63. YAMAMOTO A, HARRIS HR, VITONIS AF, CHAVARRO JE, MISSMER SA. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol.* agosto de 2018;219(2):178.e1-178.e10.
64. Piecuch M, Garbicz J, Waliczek M, Malinowska-Borowska J, Rozentryt P. I Am the 1 in 10—What Should I Eat? A Research Review of Nutrition in Endometriosis. *Nutrients.* 11 de diciembre de 2022;14(24):5283.
65. Cirillo M, Argento FR, Becatti M, Fiorillo C, Coccia ME, Fatini C. Mediterranean Diet and Oxidative Stress: A Relationship with Pain Perception in Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 27 de septiembre de 2023;24(19):14601.