



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Ginecología y
Obstetricia

**En mujeres con diagnóstico de endometriosis, ¿la vitamina D mejora el dolor
pélvico y la fertilidad?**

Flor Leticia Barradas Echeverría

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Bernardo Antonio Arauz Basurto
Profesor titular de Ginecología y Obstetricia

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dra. Ma. del Pilar Fonseca Leal
Maestría en Investigación Clínica

No. de CVU del CONAHCYT 271596; Identificador de ORCID: 0000-0001-5612-1256

Febrero 2026



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Ginecología y
Obstetricia

**En mujeres con diagnóstico de endometriosis, ¿la vitamina D mejora el dolor
pélvico y la fertilidad?**

Flor Leticia Barradas Echeverría

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Bernardo Antonio Arauz Basurto
Profesor titular de Ginecología y Obstetricia

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dra. Ma. del Pilar Fonseca Leal
Maestría en Investigación Clínica

No. de CVU del CONAHCYT 271596; Identificador de ORCID: 0000-0001-5612-1256

SINODALES

Dr. Daniel De la Rosa Mosqueda
Presidente

Dra. Alma Olivia De la Cruz Ortiz
Sinodal

Dr. Mario Alberto Banda Barbosa
Sinodal

Dr. Gilberto Olivares Vargas
Sinodal suplente

Febrero 2026



En mujeres con diagnóstico de endometriosis ¿la vitamina D mejora el dolor pélvico y la fertilidad? © 2026 por Flor Leticia Barradas Echeverría se distribuye bajo Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

RESUMEN

Introducción: La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica dependiente de estrógenos, caracterizada por la presencia de tejido endometrial ectópico, que se asocia principalmente con dolor pélvico e infertilidad. Dado que los tratamientos convencionales se basan en la supresión hormonal y pueden presentar limitaciones en cuanto a efectos adversos y deseo reproductivo, ha surgido interés en terapias no hormonales. La vitamina D, por sus efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y antiproliferativos, ha sido propuesta como posible alternativa terapéutica.

Objetivo principal: Analizar el impacto del uso de vitamina D sobre el dolor pélvico y los desenlaces reproductivos en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de endometriosis.

Diseño de estudio: Revisión sistemática.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas, con el uso de descriptores Mesh y operadores booleanos, sin límite de temporalidad, hasta noviembre de 2025. Se incluyeron estudios clínicos y observacionales en mujeres en edad fértil con diagnóstico confirmado de endometriosis que evaluaran niveles séricos de vitamina D o suplementación y reportaran desenlaces relacionados con dolor pélvico y fertilidad. Se evaluó la calidad metodológica mediante la escala OPMER y el sistema GRADE.

Resultados: Se incluyeron siete estudios publicados entre 2016 y 2023, con predominio de ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. En cinco estudios se documentaron concentraciones séricas significativamente menores de 25(OH)D en mujeres con endometriosis en comparación con controles. En relación con el dolor pélvico, algunos estudios observacionales mostraron asociación entre deficiencia de vitamina D y mayor severidad sintomática; sin embargo, no demostraron de manera consistente un beneficio significativo tras la suplementación. Respecto a los desenlaces reproductivos, se observó en un estudio una mayor proporción de embriones de alta

calidad en pacientes con niveles adecuados de vitamina D, aunque sin evidencia uniforme en todos los trabajos.

Conclusiones: Las pacientes con endometriosis presentan con frecuencia niveles séricos reducidos de vitamina D, si bien, existe plausibilidad biológica y algunos hallazgos sugieren asociación con dolor y calidad embrionaria, la evidencia clínica disponible es heterogénea y limitada, por lo que no es posible establecer recomendaciones definitivas sobre el uso terapéutico de vitamina D en el manejo del dolor pélvico o la fertilidad en esta población.

Palabras clave: Endometriosis; vitamina D; dolor pélvico; fertilidad.

ÍNDICE

Página

Resumen	5
Índice.....	7
Lista de cuadros	8
Lista de abreviaturas y símbolos	9
Lista de definiciones	11
Agradecimientos	12
Antecedentes.....	13
Justificación	24
Pregunta de investigación	26
Objetivo general	27
Objetivos específicos	27
Metodología	28
Resultados	33
Discusión.....	49
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	54
Conclusiones	55
Bibliografía.....	56
Anexos	60
ANEXO 1. Clasificación de endometriosis por la ASRM	60
ANEXO 2. Guía metodológica OPMER.....	61
Anexo 3. Sistema GRADE	62
Anexo 4. Declaración PRISMA	63

LISTA DE CUADROS

Página

Cuadro 1. Pregunta PICO	26
Cuadro 2. Descriptores	29
Cuadro 3. Estrategia de búsqueda	30
Cuadro 4. Resultados de búsqueda	33
Cuadro 5. Flujograma de búsqueda	35
Cuadro 6. Resumen de los artículos seleccionados.	41

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **AINE:** Antiinflamatorios no Esteroideos
- **aGnRH:** agonistas de GnRH
- **AMPc:** Adenosin Monofosfato cíclico
- **AOC:** Anticonceptivos Orales Combinados
- **ASRM:** Sociedad Americana de Medicina Reproductiva
- **β:** Coeficiente beta
- **BVS:** Biblioteca Virtual en Salud
- **COX:** Ciclooxygenasa
- **DME:** Diferencia media estandarizada
- **EGE:** Endometriosis genital externa
- **ENSANUT:** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
- **EPAC:** Proteína de intercambio activada mediada por AMPc
- **EVA:** Escala Visual Análoga
- **FIV:** Fertilización In vitro
- **GnRH:** Hormona liberadora de gonadotropinas
- **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- **HGF:** Factor de crecimiento de hepatocitos
- **HSD17B2:** 17B- Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2
- **hs-CRP:** proteína C reactiva ultrasensible
- **IGF-1:** factor de crecimiento similar a la insulina-1
- **IL:** Interleucina
- **IC95%:** Intervalo de confianza de 95%
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **LF:** Líquido folicular
- **LP:** Líquido peritoneal
- **MCP-1:** proteína quimioatrayente de monocitos-1
- **MHC II:** Complejo mayor de histocompatibilidad clase II
- **MKP-1:** proteína quinasa fosfatasa-1 activada por mitógenos

- **MMP:** Metaloproteinasas de matriz
- **µg:** microgramos
- **ng/ml:** nanogramos/ mililitro
- **OR:** Odds ratio
- **PG:** Prostaglandina
- **PKA:** Proteína cinasa A
- **PTD:** Proteína transportadora de vitamina D
- **PTH:** Hormona paratiroidea
- **SP:** Sangre periférica
- **TNF:** Factor de necrosis tumoral
- **UVB:** Ultravioleta B
- **VDR:** Receptor de vitamina D
- **VS:** Versus
- **25(OH)D:** 25-hidroxivitamina D
- **25(OH)D3:** 25-hidroxivitamina D3

LISTA DE DEFINICIONES

- **Endometriosis:** Patología crónica con presencia de tejido endometrial funcional fuera de la cavidad uterina, asociado a inflamación crónica y síntomas como dolor pélvico e infertilidad.
- **Dolor pélvico crónico:** Dolor localizado en pelvis de duración mayor a 6 meses, continuo o intermitente, que interfiere con la calidad de vida.
- **Dismenorrea secundaria:** Dolor asociado al periodo menstrual asociado a una patología preexistente.
- **Dispareunia:** Dolor genital recurrente relacionado con la actividad sexual, sin origen psicógeno o uso de medicamentos.
- **Escala Visual Análoga (EVA):** Instrumento de medición subjetiva del dolor en el que la paciente califica la intensidad en una escala de 0 (ausencia de dolor) a 10 (máximo dolor imaginable).
- **Vitamina D:** Hormona secosteroidea liposoluble cuyo metabolito circulante principal es la 25-hidroxivitamina D, utilizada como marcador del estado nutricional.
- **Deficiencia de vitamina D:** Concentración sérica de 25(OH)D menor a 20 ng/mL.
- **Insuficiencia de vitamina D:** Concentración sérica entre 21-29 ng/mL.
- **Fertilidad:** Capacidad de lograr embarazo clínico y/o recién nacido vivo.
- **Embarazo clínico:** Visualización ecográfica de saco gestacional.
- **Líquido folicular:** Fluido que rodea al ovocito dentro del folículo ovárico, utilizado para evaluar biomarcadores reproductivos.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, que son mi pilar y mi motivación, por acompañarme en cada paso de esta travesía.
Todo es por ellos y para ellos.

A mi novio, por sus palabras de aliento y su apoyo constante, por caminar de la mano conmigo en este proceso.

A todas las personas que estuvieron conmigo en este camino y aportaron su granito de arena para convertirme en quien soy.

ANTECEDENTES

La endometriosis se define como tejido endometrial ectópico, fuera de la cavidad uterina, con células glandulares y estroma activo, que se acompaña de respuesta inflamatoria. Pese a que es una enfermedad benigna, por su evolución crónica y la gran variedad de síntomas, tiene un alto impacto en el sistema de salud per se, en el ámbito social, en la calidad de vida y el aspecto económico individual y colectivo. (1)

Esta patología es sensible a esteroides, estrógeno dependiente, por lo que se caracteriza por encontrarse predominante en el grupo en edad reproductiva, es decir, entre los 25-45 años de edad, afectando del 10-15% de las mujeres y aproximadamente al 30-50% de las mujeres con dolor pélvico crónico e infertilidad (1). En pacientes cuya indicación quirúrgica es el dolor pélvico crónico, se reportan hallazgos de endometriosis del 0.1 al 53%, de las cuales solo cede el síntoma en 10-60%, no siendo la solución al trastorno crónico. (1) Se estima que aproximadamente 23,400 hospitalizaciones en este grupo de mujeres son secundarias a las manifestaciones clínicas de la endometriosis, teniendo un impacto económico de \$9.3 billones cada año secundario a la disminución de la calidad de vida y el ausentismo laboral. (2)

La etiología de la endometriosis aún no está bien definida, y están descritas múltiples teorías, en las que múltiples factores genéticos, ambientales, hormonales e inmunológicos tienen un rol crucial. (2) Se reporta que en un 7% de las mujeres se encuentra predisposición genética por antecedentes familiares. (1)

Dentro de las teorías respecto al origen fisiopatológico de la endometriosis, la más aceptada es la descrita por Sampson, publicado en 1927 (1,3), que se soporta en la menstruación retrograda a través de salpinges permeables que llega hasta la cavidad peritoneal, como ocurre más frecuentemente en pacientes con alteraciones müllerianas, que limitan la salida del tejido a través del orificio cervical y canal vaginal (4), sin embargo, esta teoría no representa a la totalidad del origen de las pacientes con endometriosis, ya que se reporta que el 80% de las mujeres con salpinges permeables presentan

menstruación retrograda (1), sin que la totalidad de ellas presenten implantes ectópicos endometriales, lo que señala que existen múltiples factores que determinan la proliferación y supervivencia de los implantes fuera de la cavidad endometrial dentro de las que se encuentra más comúnmente la presencia del gen PIK3CA en el endometrio eutópico, asimismo una expresión aumentada de KRAS, que podría participar en la formación de endometriomas a partir de un cuerpo lúteo o del desarrollo de quistes de inclusión. Otra de las mutaciones es la expresión de 17-B hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSD17B2), cuya función es la conversión de estradiol, la forma activa más potente de los estrógenos, en otras formas menos potentes como la estrona, dado que la actividad del tejido endometriósico depende directamente de la actividad estrogénica, se ha encontrado que presenta un estado de hiperactividad tisular por presentar concentraciones disminuidas de esta enzima, lo que aunado a la resistencia a los efectos de la progesterona, que en un estado fisiológico crearía la decidualización del endometrio, lo que no sucede en el tejido ectópico, esta resistencia es mediada por alteraciones genéticas como la hipermetilación en el gen HOXA10 (4).

Otras de las teorías sobre la formación de las lesiones en localizaciones remotas a la pelvis, es la transformación del mesotelio peritoneal, es decir, metaplasia celómica, a diferencia de la teoría de Mayer, que por influencia hormonal, contribuye a la conversión de remanentes de células embrionarias en células de tipo mülleriano (1,3); de igual manera, la teoría de Halban en 1924, sugiere la migración de células endometriales a través de vasos linfáticos o sanguíneos, implantándose en órganos extrapélvicos, como en pulmones, cerebro o piel (5).

Entre los factores de riesgo que aumentan la predisposición para la endometriosis, se encuentra la exposición prolongada a estrógenos endógenos, como la menarca temprana antes de los 11 años, así como familiares de primera línea con endometriosis, los ciclos menstruales cortos, de duración < 27 días, independientemente de la duración y de la metrorragia; las malformaciones anatómicas como el himen imperforado, así como un canal cervical estrecho, bajo índice de masa corporal, baja paridad, edad de 25-29 años, raza caucásica, consumo de alcohol superior a 10 gramos al día y la ingesta

de carne roja de más de dos veces a la semana, entre quienes se reporta más de 56% de aumento en el riesgo de endometriosis. (1,6)

El diagnóstico de la endometriosis representa un reto clínico, ya que se debe iniciar por considerarse como parte de la sospecha diagnóstica, tomando en cuenta que sus principales manifestaciones, como el dolor pélvico crónico o infertilidad, pueden atribuirse a otros diagnósticos diferenciales (3), siendo estos los que afectan de manera notable la calidad de vida de las pacientes. Otros de los síntomas que se pueden encontrar con el dolor premenstrual agudo, dolor en región sacra, dismenorrea, dolor durante la ovulación, a la defecación, a la micción, que puede aparecer en patrón cíclico, o durante la actividad sexual; movimientos peristálticos dolorosos, hematoquecia, hematuria, alteración en el patrón de evacuaciones con diarrea o estreñimiento, menstruación abundante, vulvodinia o fatiga crónica (1,6,7).

Dado el gran abanico de sintomatología que las pacientes con endometriosis pueden experimentar, es importante tomar en cuenta el contexto sociocultural de cada paciente, porque varía la percepción de la gravedad de los síntomas, además de que puede ser expresado por las mismas, de distinta manera. (6) Está descrito que el tiempo que toma en diagnosticar a una paciente, desde la aparición de sus síntomas hasta la identificación de la patología, es en promedio de 8-10 años. (1)

La endometriosis es una patología crónica donde se presenta un estado inflamatorio de manera persistente, las principales contribuyentes al dolor inflamatorio son las prostaglandinas, particularmente la Prostaglandina E2 (PGE2) en las células, debido a que en el tejido endometrial ectópico, se encuentran elevadas la ciclooxigenasa 2 (COX-2) principalmente, y la COX-1, lo que favorece la producción de PGE2, a través del ácido araquidónico. La PGE2 interactúa con los receptores acoplados a proteína G: EP2 y EP4, presentes en las terminaciones nerviosas o nociceptores, lo que conduce a la activación de la proteína cinasa A (PKA) y de EPAC (proteína de intercambio activada mediada por AMPc), generando así el dolor mediado por PGE2. Existen receptores espinales EP2, que a través de la activación de PKA, también contribuyen a la amplificación del estímulo

nociceptivo inducido por PGE₂, desde la médula espinal hacia áreas superiores del encéfalo donde el dolor es finalmente percibido. En el tejido endometriósico la PGE₂, además, estimula aromatización de los esteroides, promoviendo el estrado hiperestrogénico, lo cual estimula la expresión de COX-2, mediante la activación del receptor estrógeno beta y de la activación del factor de transcripción NF-KB, que a su vez aumenta la producción de PGE₂, convirtiéndose en un bucle de retroalimentación positiva a corto plazo. (4) La formación de nuevas terminaciones nerviosas se acompaña de neoangiogénesis, siendo esta un requisito indispensable para la supervivencia de los implantes peritoneales, por lo que se reportan niveles elevados de factor de crecimiento endotelial vascular en el líquido peritoneal y de NF-KB, y de metaloproteinasas de matriz, los cuales son directamente proporcionales a los estadios de la patología. (1)

Se encuentra un microambiente inflamatorio, donde predomina niveles elevados de citocinas proinflamatorias en el líquido peritoneal y en los implantes ectópicos, tales como TNF-alfa, Interleucinas (IL) 1beta e IL-6. (8)

La endometriosis puede clasificarse con base en la severidad o su localización. La clasificación de Sampson se divide entre la forma interna, limitada al miometrio, y la externa, que sucede fuera del músculo uterino. Otra clasificación es la desarrollada por Martius y por Kistner, que considera su localización entre genitales internos o externos, y extragenital, incluyendo compromiso peritoneal y extrapélvico. (1)

La escala ENZIAN se aplica en la endometriosis infiltrativa, la cual describe la localización de los focos, dividiendo cada clase según los compartimentos anatómicos pélvicos, (1) sin embargo, la severidad de los síntomas no necesariamente refleja la extensión de la patología. (7)

El sistema de clasificación más empleado en las publicaciones es el desarrollado por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), utilizando un sistema con base en las localizaciones de las lesiones, se asigna un puntaje, el cual se divide en cuatro estadios: estadio I: mínima, con pocos implantes superficiales (1-5 puntos); estadio II: leve, con implantes más grandes y profundos (6-15 puntos); estadio III: moderada, múltiples implantes profundos, quistes ováricos pequeños (unilaterales o bilaterales), con

presencia de adherencias laxas (16- 40 puntos); estadio IV: severo, con múltiples implantes profundos, quistes grandes en uno o ambos ovarios, múltiples adherencias densas (>40 puntos). (9)

La principal motivación para las pacientes para acudir a atención médica, es la repercusión en la calidad de vida que puede representar la sintomatología, por lo que el tratamiento va dirigido principalmente a disminución del dolor crónico y a la infertilidad asociada. La primera línea de tratamiento es predominantemente farmacológico, y se divide entre hormonal y sintomático, y se individualiza dependiendo de los deseos reproductivos, localización de las lesiones y severidad de los síntomas de cada paciente, sin embargo, el tratamiento quirúrgico es el de elección, ya sea mediante laparoscopia o laparotomía, que además contribuye a la confirmación histológica de la patología y su estadificación, sin embargo no constituye una solución definitiva al carácter crónico de la patología. (1) Hay tratamientos complementarios, como acupuntura, modificaciones en el estilo de vida y terapia física, que pueden contribuir a mejorar la calidad de vida. (7)

Al ser una patología principalmente estrógeno dependiente, se busca contrarrestar los efectos estrogénicos en los implantes endometriósicos mediante terapias hormonales, entre las más comunes están las progestinas solas o anticonceptivos orales combinados (AOC), así como los agonistas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (7), induciendo un estado hipoestrogénico, lo que reduce la inflamación y la actividad de los implantes. No obstante, estas terapias no se consideran curativas, ya que la recurrencia de los síntomas es frecuente tras la suspensión del tratamiento, además de que su uso puede verse limitado por el deseo reproductivo, así como por contraindicaciones, con base en los criterios de elegibilidad según la OMS y la tolerabilidad de efectos adversos. (10)

Los inhibidores de la aromatasa inhiben la conversión de testosterona y androstenediona en estrona y estradiol en las células de la granulosa del ovario, con los cuales se reporta una mejoría clínica de 50-70% en casos con endometriosis refractaria, no obstante, se señala una alta tasa de deserción derivada del impacto de los efectos secundarios. (7)

En este contexto, y considerando la recurrencia de los síntomas tras la suspensión del tratamiento farmacológico o posterior a la cirugía, surge la necesidad de explorar alternativas terapéuticas no hormonales o coadyuvantes que permitan el control del dolor y la mejoría de la calidad de vida, tales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), dirigidos a modular el ambiente inflamatorio, inhibiendo la COX-2 y COX-1, reduciendo la síntesis de prostaglandina, sin embargo esta terapia tampoco se considera como curativa (12).

Debido a las desventajas que representa el uso de las terapias con blanco en el eje hipotálamo-hipófisis- ovario y la esteroidogénesis, tales como la recurrencia de los síntomas tras su suspensión, los efectos adversos asociados al hipoestrogenismo, las restricciones para su uso prolongado y la limitación en deseo reproductivo, cobra interés el estudio de terapia no hormonal con base en su acción sobre los mecanismos fisiopatológicos de la endometriosis, es por ello que ha cobrado relevancia el estudio de los efectos de suplementación con vitamina D, ya sea como monoterapia o como tratamiento coadyuvante.(3)

La vitamina D es un esteroide liposoluble, la cual tiene un papel crucial en múltiples procesos del metabolismo y la homeostasis, en su forma biológicamente activa, la cual es el calcitriol o 1,25(OH)₂D₃, a través de la unión con el receptor de vitamina D (VDR), cuyos genes se localizan en el cromosoma 12, con funciones no genómicas en su localización en la membrana celular, mientras que al activar el VDR que se encuentra en el citoplasma, lleva a cabo las funciones genómicas, a través de su activación forma un un complejo en conjunto con el receptor X de retinoide, el cual interactúa con regiones de ácido desoxirribonucleico (ADN) llamadas elementos de respuesta a vitamina D , que se relacionan con procesos para la homeostasis mineral y ósea; sin embargo en los últimos años, se ha desarrollado un gran interés en sus efectos extra esqueléticos, relacionados con la modulación del sistema inmune, muscular, gastrointestinal, hormonal, la angiogénesis y metabolismo de la glucosa. (13,14)

Alrededor del 90% de la vitamina D se sintetiza de manera endógena a través de la exposición solar, particularmente a los rayos UVB, en la forma D3, también conocida como colecalciferol, y el resto es a través de la ingesta de alimentos y de la suplementación externa, en forma de D2 (ergocalciferol), la cual tiene la tercera parte de la potencia metabólica que la vitamina D3. Se señala la forma D4 (22-dihidroergocalciferol), la cual se encuentra en ciertos hongos que se exponen a los rayos ultravioleta B (UVB), sin embargo, aún se encuentra en estudio. (15,16)

La vitamina D3, se produce en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol o provitamina D3, a través de la radiación UVB y su fotólisis, específicamente ubicada en la membrana plasmática de los queratinocitos, lo que resulta en la producción de su metabolito y marcador sistémico, 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), también conocido como calcifediol o calcidiol. También se encuentran niveles modestos de vitamina D3 en alimentos de origen animal, como pescado graso y aceite de hígado de pescado, yema de huevo y productos lácteos. (16) La prevalencia del uso de vitamina D suplementaria de 1000 UI (25 µg) o más por día en los Estados Unidos aumentó del 0,3% en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de 1999-2000 al 18,2% en la NHANES de 2013-2014. (17)

Ambas formas de vitamina D se metabolizan inicialmente en el hígado, la hidroxilación hepática la realizan las enzimas del citocromo P450, principalmente la enzima mitocondrial citocromo P450 2R1, la principal 25- hidroxilasa, la cual sintetiza la forma circulante de la vitamina D es la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), el cual resulta el marcador de los niveles séricos de vitamina D más confiable, que se transporta en la sangre junto con la proteína transportadora de vitamina D (PTD), la cual también es producida en el hígado e interviene a través de la endocitosis mediada por la vía de la megalina de la PTD; y a través su transporte desde el filtrado glomerular hacia el riñón, se lleva a cabo la conversión de la 25- hidroxivitamina D en 1,25(OH)2D3, la forma biológicamente activa, mediada por la enzima 1alfa- hidroxilasa o 2CYP27B1, la cual está regulada por los osteocitos y la hormona paratiroidea. (15)

La regulación de la enzima de la CYP27B1 esta dada por el calcitriol, inhibiendo su acción, mientras que la hormona paratiroidea (PTH), estimula su acción, esto sucede en un escenario de hipocalcemia, lo que da como resultado un aumento en la generación de calcitriol. El calcitriol actúa como mecanismo de retroalimentación negativa sobre la PTH, ya que inhibe su secreción por las glándulas paratiroides, mediante la regulación al alza de los receptores sensibles al calcio por aumento en los niveles séricos de calcio, asimismo, promueve la excreción renal de fosfato. (16)

Otros tejidos que expresan megalina también experimentan captura endocítica de 25(OH)D, por lo que la hidroxilación también se observa en estos tejidos diana, lo que se traduce en los diversos efectos biológicos que posee. (15) La enzima CYP24A1, la cual realiza 24- hidroxilación, es inducida por el aumento de las concentraciones plasmáticas de vitamina D, es encargada de mediar su inactivación al convertir el calcitriol en ácido calcitroico, una forma inactiva e hidrosoluble que se elimina por los riñones, el hígado y el intestino, previniendo niveles tóxicos. (13,15)

Los esteroides sexuales también intervienen en la regulación de la vitamina D, se ha demostrado que en las células hepáticas los estrógenos regulan a la baja a la CYP27A1, mientras que sucede lo contrario con la influencia de la testosterona. Cabe señalar, que durante la disminución de estrógenos que sucede durante la menopausia, se ha identificado la disminución en la expresión del VDR.(16)

En las funciones clásicamente descritas de la vitamina D, está su intervención en el metabolismo óseo, en su forma activa, la 1,25 (OH)2D3, la cual ejerce acciones directas e indirectas sobre la formación y mantenimiento del tejido óseo, a través del aumento de la absorción de calcio a nivel intestinal y renal influye directamente en los niveles de PTH, por lo tanto, si hay una deficiencia sérica de vitamina D, la PTH incrementará su nivel para acelerar la reabsorción renal de calcio, proveniente del tejido óseo, además de intervenir en la diferenciación osteoblástica y la mineralización ósea. (18)

Asimismo, está descrita su participación en la regulación del sistema inmunológico y viceversa, se ha señalado que varias células del sistema inmune expresan 1alfa-

hidroxilasa, enzima encargada de la activación de vitamina D. La vitamina D en su forma activa modula la respuesta inmunitaria adaptativa mediante efectos sobre células dendríticas y linfocitos T. En las células dendríticas, reduce la expresión de MHC II, de linfocitos CD40, CD80 y CD86, así como la producción de IL-12 e IL-23, mientras que en los linfocitos T CD4⁺ atenúa las respuestas Th1 y Th17, favorece la diferenciación hacia Th2 y promueve linfocitos T reguladores. Estos efectos se asocian con un aumento de citocinas antiinflamatorias, particularmente IL-10. Los linfocitos B expresan el receptor de vitamina D y la CYP27B1, y la forma activa de la vitamina D inhibe su diferenciación y maduración hacia células B de memoria y células plasmáticas, limitando la producción de autoanticuerpos. (19)

En cuanto a su función dentro del sistema vascular, en las células del músculo liso de los vasos, en cardiomiocito, plaquetas, macrófagos, se han encontrado VDR, en estudios en animales con supresión del VDR, se observa trombosis, calcificación vascular, así como hipertensión arterial e hipertrofia cardíaca, secundario a un aumento de renina y angiotensina. (20)

La influencia en función reproductiva de la vitamina D, como hormona secosteroidea derivada del colesterol, es debido a que se ha reportado presencia de VDR y de enzima 1alfa- hidroxilasa en órganos tales como ovario, más específicamente en las células de estroma, de la teca, de la granulosa y del cuerpo lúteo, en el epitelio de las salpinges, en el útero, como en endometrio y miometrio, en la placenta durante el embarazo, y a nivel central en la hipófisis, lo que sugiere una acción directa local. (21)

Se ha evidenciado que el tejido endometrial tiene la capacidad de convertir la 25(OH) D a su forma activa, la cual interfiere en el proceso de decidualización endometrial; también estimula la producción de progesterona y estrógenos por su influencia sobre la aromatasa en la granulosa, regula el transporte del calcio a través del epitelio de las salpinges, por lo que interfiere de esta manera en la fertilización. Además de aumentar la expresión del gen HOXA10 en el endometrio, que contribuye a la implantación y a la tolerancia inmunológica hacia el embrión; además, se encuentra expresión de CYP27B1

en la placenta. (13) En estudios en ratones con ausencia de VDR se ha observado hipogonadismo hipogonadotrópico con disminución en la acción de la aromatasa. (22)

La endometriosis es una patología compleja, cuyo comportamiento puede imitar al curso de un proceso neoplásico maligno e incluso de una enfermedad autoinmune, por lo que dadas las múltiples funciones que se describen acerca de la vitamina D, se plantea que es capaz de modular procesos fundamentales involucrados en la fisiopatología de la endometriosis.

La suplementación con vitamina D se correlaciona con una reducción en la proliferación, invasión y angiogénesis a través de la regulación a la baja de proteína quimioatrayente de monocitos-1(MCP-1), HGF (Factor de crecimiento de hepatocitos) y factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) en células mononucleares de sangre periférica, del fluido peritoneal y en células endometriales eutópicas y ectópicas. Además, la vitamina D potencia la adhesión celular y disminuye la proliferación e invasión de células endometriales estromales mediante la inhibición de la producción de IL-6, Bcl-2, Bcl-xL y VEGF- α , induciendo su apoptosis. Además, disminuye la expresión de CD44, esencial en la adhesión celular, y disminuye la síntesis de ADN y la expresión de citocinas y mediadores inflamatorios, tales como IL-1 β , IL-8, prostaglandinas, MMP-2 y MMP-9, y rutas vinculadas con la angiogénesis, invasión y motilidad celular. Asimismo, inhibe la activación de la NF- κ B, induce la expresión de la proteína quinasa fosfatasa-1 activada por mitógenos (MKP-1), con la subsecuente inhibición de p38 y JNK, interfiere con la ruta IGF-1R/PI3K/AKT, y regula el ciclo celular mediante la inducción de los inhibidores de CDK p21 y p27, y la regulación a la baja de ciclina D y CDK4/5. Esto resulta en la interrupción del ciclo celular en la fase G0/G1 y en un efecto proapoptótico en células endometriales estromales asociadas a la endometriosis. (13)

Se establece que la concentración de 25(OH)D, mayor a 30 ng/ml o 75 nmol/l, cumple con criterios de niveles adecuados y suficientes para que se puedan llevar a cabo de manera óptima sus funciones, mientras que con 20 mg/dl, es el nivel para que se mantengan sus acciones para mantener el balance sobre el calcio.(13) Clasificando los

niveles séricos como: rango óptimo o suficiencia: 30-60 ng/ml, deficiencia leve o insuficiencia: 21-29 ng/ml, deficiencia moderada o deficiencia: 10-20 ng/ml; deficiencia severa: < 10 ng/ml o riesgo de intoxicación: >100 ng/ml. (20,21)

La tendencia de la población actual es evitar la exposición directa a la luz solar, lo que ha tenido como consecuencia niveles bajos de vitamina D en sangre, volviendo la deficiencia de vitamina D un problema de salud pública. (16) Otras de las causas de la hipovitaminosis D son los trastornos de absorción intestinal y patologías que cursan con deficiencia enzimática de hidroxilasas, como sucede en la enfermedad renal crónica, el hipoparatiroidismo y el raquitismo, de igual manera otras patologías como el hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, enfermedades granulomatosas crónicas, linfomas y el síndrome nefrótico y alteraciones del VDR; asimismo con el uso de antiepilépticos, antirretrovirales, inmunosupresores, de igual manera la obesidad disminuye la biodisponibilidad de vitamina D.(20)

En el contexto nacional, diversos estudios han documentado una alta frecuencia de alteraciones en el estado de vitamina D, en adultos menores de 50 años residentes de la Ciudad de México, se ha reportado una prevalencia de deficiencia del 58.1% y de insuficiencia del 38.7%. Por su parte, los datos más recientes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) Continua 2022 indican una prevalencia de deficiencia de vitamina D del 37.7% en mujeres. (23)

En conjunto, los efectos pleiotrópicos atribuidos a la vitamina D se superponen con las bases fisiopatológicas de la endometriosis, lo que sugiere un posible papel modulador en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Además de que algunos estudios observacionales han sugerido una probable asociación entre niveles bajos de 25(OH) D y su posible relación con el grado de severidad, y si bien, la evidencia clínica es aún limitada y heterogénea.

JUSTIFICACIÓN

La endometriosis constituye una enfermedad inflamatoria crónica dependiente de los estrógenos. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, lo que provoca dolor pélvico, dismenorrea e infertilidad. Su origen multifactorial involucra mecanismos hormonales, inmunológicos y metabólicos que favorecen la proliferación ectópica del endometrio y la resistencia a la progesterona.

El tratamiento farmacológico habitual se centra en el uso de agentes hormonales, que buscan suprimir la ovulación y disminuir la producción de estrógenos circulantes. No obstante, su aplicación prolongada puede ocasionar efectos adversos importantes, además de la reaparición de los síntomas al interrumpirse la terapia. A ello se suma que dichas opciones no resultan apropiadas para mujeres con deseo gestacional en el corto plazo, dado que impiden la ovulación y, por ende, la concepción durante su uso.

En este contexto, la vitamina D ha surgido como una alternativa o coadyuvante potencial a las terapias hormonales tradicionales. Este fármaco, ha demostrado ejercer efectos antiinflamatorios, antiproliferativos y antiangiogénicos. Tales mecanismos podrían contribuir al control de la progresión de las lesiones endometriósicas y a la reducción del dolor, sin interferir con la ovulación ni comprometer la fertilidad.

A diferencia de las terapias hormonales, la vitamina D presenta un perfil de seguridad más favorable, con menor incidencia de efectos secundarios y menor costo económico, lo que la posiciona como una opción viable para pacientes que planean embarazo a corto plazo, además de que, a través de los mecanismos de acción descritos, puede representar una oportunidad para la disminución en la severidad de los síntomas y del dolor pélvico crónico. Adicionalmente, diversos estudios sugieren que su empleo podría mejorar los desenlaces obstétricos en caso de lograrse la concepción, al reducir riesgos asociados a procesos inflamatorios y metabólicos durante la gestación. Por estas razones, se considera pertinente realizar una revisión sistemática que reúna y analice de forma crítica la información existente sobre el uso de vitamina D como alternativa o complemento terapéutico en la endometriosis. Los resultados permitirán valorar su

eficacia e impacto sobre unos de los principales síntomas que repercuten en la calidad de vida de las pacientes, como lo es el dolor pélvico, contribuyendo a construir una base científica sólida para orientar decisiones clínicas y optimizar el manejo individualizado de las pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

A continuación, se presenta la pregunta con base en el sistema PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Outcome), que servirá como base para el desarrollo de la presente revisión sistemática:

Cuadro 1. Pregunta PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Mujeres en edad reproductiva con endometriosis	Vitamina D	Ninguna	Impacto en dolor pélvico y fertilidad

A partir del análisis descrito, se obtiene como resultado la formulación de la siguiente pregunta de investigación: En mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de endometriosis, ¿la vitamina D mejora el dolor pélvico y los resultados reproductivos?

OBJETIVO GENERAL

Analizar el impacto del uso de la vitamina D en el dolor pélvico y los resultados reproductivos en pacientes con diagnóstico de endometriosis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los estudios publicados que describan el efecto en pacientes con diagnóstico de endometriosis en dolor pélvico y fertilidad relacionados con la vitamina D.
2. Seleccionar los estudios que cumplan con los criterios de inclusión.
3. Evaluar la calidad de la metodología de los estudios seleccionados.
4. Extraer y analizar los datos principales.
5. Sintetizar los resultados en términos de mejoría clínica.

METODOLOGÍA

La revisión sistemática es un estudio secundario, en la cual se realiza una revisión exhaustiva de la literatura científica de estudios primarios ya existentes, con el objetivo de responder una pregunta de investigación, a través de una sistematización del análisis de los datos descritos en cada estudio, se realiza la descripción de los resultados para la síntesis de evidencias científicas que apoyen a la toma de decisiones clínicas. (24)

Una vez establecida la pregunta PICO, se realizó la búsqueda de los descriptores en tesauros especializados en DeCS y MeSH, para establecer todos los descriptores específicos y sinónimos, posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda con operadores booleanos AND y OR.

Esta revisión sistemática está basada en el análisis de datos de artículos recuperados a través de la biblioteca digital Creativa, de las siguientes bases de datos bibliográficas, adscritas a la misma:

Una de las bases de datos que se utilizó para este protocolo fue Pubmed, la cual es administrada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, que permite recuperar literatura científica desde MEDLINE, a través de una estrategia de búsqueda con base en descriptores; otra base de datos empleada fue la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), la cual es producto de una colaboración entre la Organización Panamericana de la Salud, la Organización Mundial de la Salud y la Biblioteca Regional de Medicina, la cual recopila las publicaciones desarrollados por éstas y otras instituciones; del mismo modo, otro recurso utilizado fue Tripdatabase, un metabuscador, el cual permite realizar una búsqueda entre fuentes de información terciarias; Springer link es una base de datos que brinda acceso a publicaciones relacionadas al área de la salud, con series académicas publicadas por Springer Nature y editoriales asociadas; Ovid Technologies (Ovid) es una plataforma que permite la búsqueda avanzada de literatura científica, mediante vocabularios controlados, perteneciente a Wolters Kluwer, integra recursos bibliográficos como MEDLINE, Embase y otras colecciones; Wiley Online Library reúne publicaciones propias y de sociedades médicas internacionales; otro recurso es Medclatina, base de datos producida por EBSCO Information Services, que integra

revistas académicas, informes y literatura gris de diferentes editores y organizaciones científicas; así mismo Scopus, base de datos administrada por Elsevier.

Cuadro 2. Descriptores

Palabra clave	DECS	Sinónimos	MESH	Synonyms
Endometriosis	Endometriosis	Endometriosis	Endometriosis	Endometrioses
Vitamina D	Vitamina D	Ergosterol Calcitriol Colecalciferol	Vitamin D	Cholecalciferol Ergocalciferol 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 1,25(OH)2D3 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Calcitriol
Dolor pélvico	Dolor pélvico	Dolor pelviano	Pelvic pain	Endometriosis associated- pain
Fertilidad	Fertilidad	Fecundidad	Fertility	Fecundability Fecundity Pregnancy rate

Cuadro 3. Estrategia de búsqueda.

	ESPAÑOL	INGLÉS
BÁSICA	Endometriosis AND Vitamina D AND dolor pélvico AND fertilidad	Endometriosis AND Vitamin D AND pelvic pain AND fertility
AVANZADA	((((((endometriosis) AND (Vitamina D)) OR (Ergosterol)) OR (Colecalciferol)) OR (Calcitriol))) AND (Dolor pélvico)	((((((endometriosis) AND (vitamin D)) OR (ergosterol)) OR (cholecalciferol)) OR (calcitriol)) AND (pelvic pain)) ((((((((Endometriosis) OR (endometrioses)))) AND (Vitamin D)) OR (Calcitriol)) OR (Cholecalciferol)) OR (Ergosterol)) AND (Pelvic pain)) OR (Endometriosis-associated pain)) OR (Pain, menstrual)

Los siguientes criterios fueron utilizados para la selección de artículos: estudios clínicos y observacionales, que incluyan a mujeres en edad fértil, que abarca la edad de 15 a 49 años en promedio, con diagnóstico confirmado de endometriosis, ya sea mediante laparoscopia, laparotomía o métodos de imagen tales como el ultrasonido o la resonancia magnética, o por criterios clínicos, con suplementación con vitamina D en cualquier dosis,

pauta o duración, o su relación con niveles de vitamina D, así como descripción de resultados que incluyan dolor pélvico y resultados reproductivos, con artículos en inglés o español, con texto completo disponible. Excluyendo estudios que no cuenten con pacientes con diagnóstico confirmado de endometriosis, con poblaciones fuera del rango de edad, con insuficiencia ovárica prematura o menopausia quirúrgica; que no evalúen el papel de la vitamina D, que no reporten manifestaciones clínicas de endometriosis como resultado de la intervención, además de estudios en animales, modelos experimentales e investigaciones in vitro, estudios de tipo revisión sistemática o revisión bibliográfica. No se utilizaron límites de temporalidad.

Estrategia de búsqueda:

Pubmed:

(((((endometriosis) AND (vitamin D)) AND (pelvic pain)) OR (endometriosis-associated pain)) AND (fertility)

BVS:

(Endometriosis) AND (Vitamin D) AND (Pelvic pain) OR (endometriosis- associated pain) AND (fertility) OR (Fecundability)

Trip data base

vitamin d AND endometriosis AND pelvic pain AND fertility

Springer link

endometriosis AND vitamin D OR calcitriol OR cholecalciferol AND pelvic pain AND endometriosis- associated pain AND fertility

Ovid

(((((endometriosis and vitamin D) or calcitriol or cholecalciferol) and pelvic pain) or endometriosis- associated pain) and fertility) or fecundability)

Wiley

"endometriosis" anywhere and "vitamin D OR calcitriol OR vit D OR cholecalciferol" anywhere and "pelvic pain" anywhere and "fertility" anywhere

Mediclatina

endometriosis AND vitamin d AND (pelvic pain or chronic pelvic pain) AND fertility

Academic Search Ultimate

endometriosis AND vitamin d AND (pelvic pain or chronic pelvic pain) AND fertility

Scopus

endometriosis AND vitamin d AND pelvic pain AND fertility

La recopilación de datos se llevó a cabo hasta noviembre 2025, con empleo del software Zotero, la cual es una herramienta de gestión de referencias bibliográficas, los datos obtenidos de las publicaciones fueron registrados en Microsoft Excel.

Estos artículos fueron evaluados mediante la escala de OPMER, la cual evalúa cuatro rubros (Objetivo, Población, Metodología y Estadística), la cual otorga un puntaje máximo de 4 puntos por cada apartado, teniendo como resultado un puntaje de 0 a 20, estableciendo como artículos con calidad metodológica adecuada aquellos con calificación mayor a 15 puntos, el puntaje entre 14-11 refleja calidad metodológica dudosa, y menor a 10 puntos señala una calidad metodológica deficiente.

Otra herramienta para la evaluación de las publicaciones seleccionadas fue la escala de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), la cual clasifica la calidad de la evidencia en alta, moderada, baja y muy baja, con base en factores como el riesgo de sesgo, inconsistencia, indirectitud, imprecisión y sesgo de publicación.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 3553 registros, a través de la búsqueda en las bases de datos electrónicas, literatura gris y revisión secundaria, tras la aplicación de filtros, se obtuvieron 930 registros, los cuales son evaluados con base en su título y resumen. En esta etapa 887 artículos fueron excluidos, respecto a los 41 artículos restantes, fue revisado el texto completo, con base en los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales 23 fueron eliminados por este motivo, y 12 por duplicidad, se realizó la recuperación de 5 artículos, de los cuales tampoco cumplieron con los criterios. Finalmente, 7 estudios fueron incluidos para el análisis.

Los estudios incluidos fueron publicados entre 2016 y 2023, con predominio de ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo de igual manera estudios observacionales de tipo casos y controles y transversales.

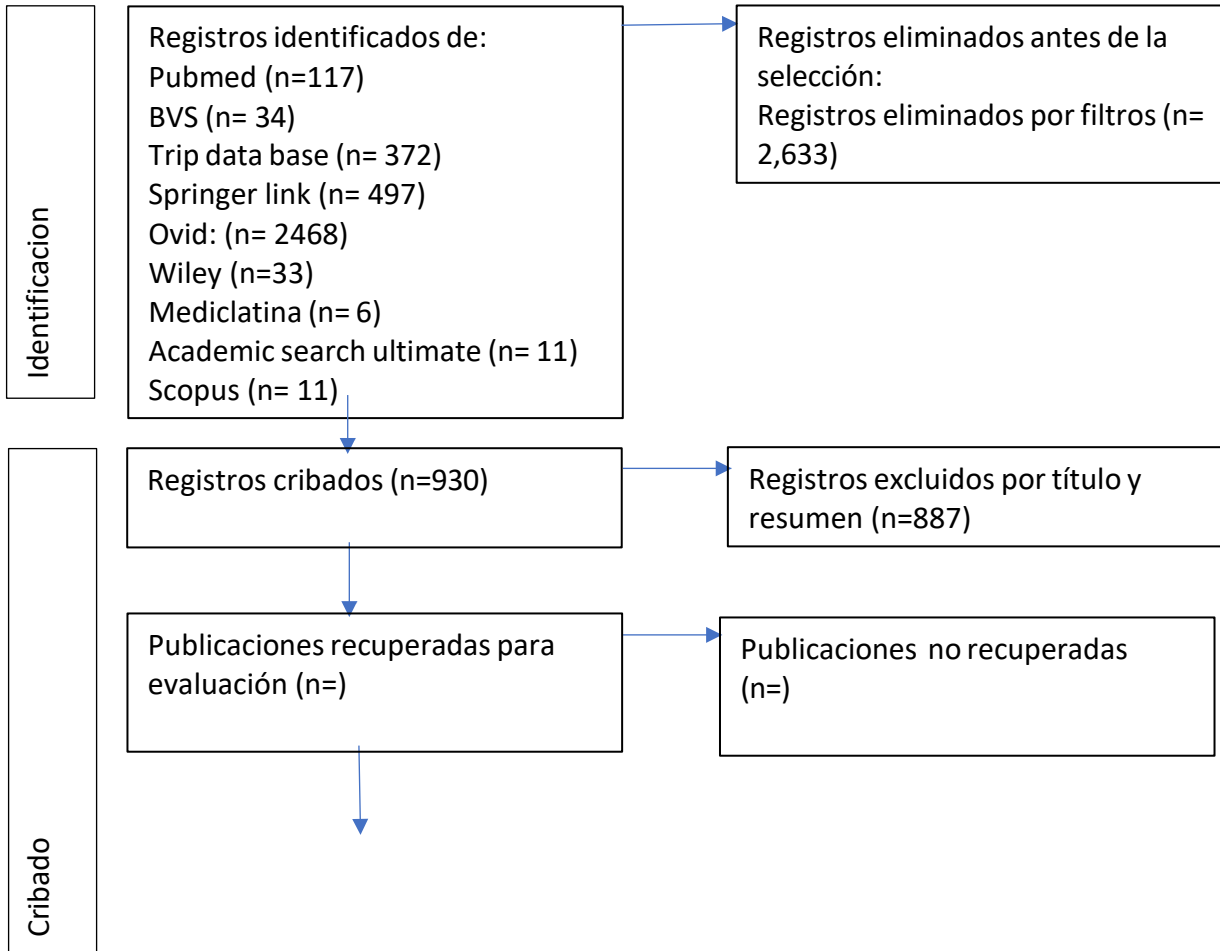
Con base en la escala de OPMER, la mayoría de los estudios fueron de calidad metodológica moderada, en cuanto al sistema GRADE, la certeza global de los estudios osciló entre moderada a baja.

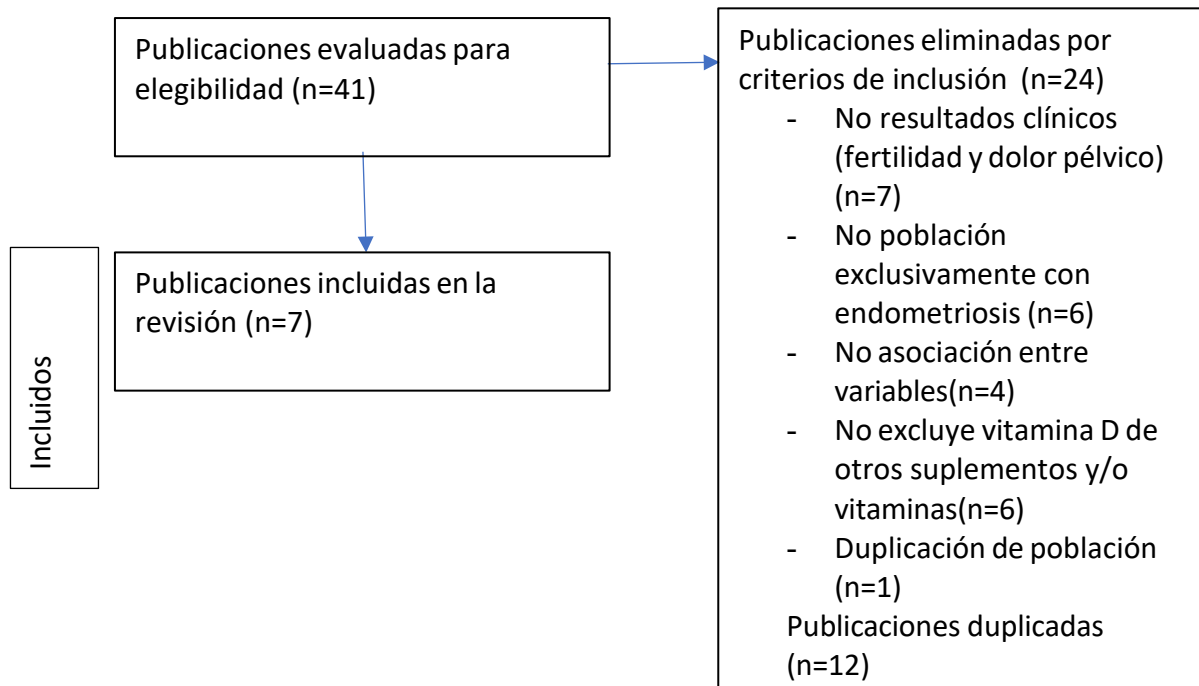
Cuadro 4. Resultados de búsqueda

Fuente de información	Resultados	Filtros	Título y resumen	Recuperados	Criterios de inclusión	Repetidos	Total
Pubmed	117	91 (Inglés, humanos)	12	1	5	0	5
BVS	34	34 (No filtros)	7	-	5	5	0

Trip data base	372	372 (No filtros)	9	2	3	3	0
Springer link	497	312 (Article, Research Article, Protocol, English)	2	-	1	1	0
Ovid	2468	57 (Original articles, English, humans)	6	1	4	4	0
Wiley	33	28 (Journals)	0	-	-	0	0
Mediclatina	6	6 (No filtros)	1	-	-	1	0
Academic Search Ultimate	11	11 (No filtros)	-	-	-	-	0
Scopus	11	11 (No filtros)	-	-	-	-	0
Búsqueda secundaria y literatura gris	4	4	4	1	-	-	2
Total	3,553	926	41	5	-	-	7

Cuadro 5. Flujograma de búsqueda





Tras la evaluación a texto completo, se efectuó la extracción sistemática de la información de interés de cada estudio. Con el fin de optimizar la exposición de la evidencia, los hallazgos se estructuraron conforme a las variables reportadas por los estudios incluidos, integrando los niveles séricos de vitamina D, la intensidad del dolor pélvico y sus manifestaciones asociadas, los desenlaces reproductivos y, de forma complementaria, los marcadores inflamatorios, oxidativos y metabólicos.

Niveles séricos de vitamina D

Cinco estudios evaluaron las concentraciones de 25(OH)D en sangre periférica. Dentro de los resultados, destaca que en las pacientes con endometriosis se presentaron niveles inferiores en comparación con los grupos de control. Anastasi et al. (25) reportaron valores promedios de 21.3 ± 8.9 ng/mL para las pacientes con endometriosis, en comparación con 32.3 ± 2.67 ng/mL en el grupo control con pacientes sin patología ginecológica ($p < 0.001$), observándose deficiencia o insuficiencia en el 80% de los casos.

Del mismo modo, Tuten *et al.* (26) en 2019, realizaron un estudio donde documentaron cifras de 10.1 ± 4.8 ng/mL en el grupo con endometriosis frente a 19.3 ± 7.8 ng/mL en controles ($p < 0.001$). Al clasificar por severidad según los estadios de la ASRM, los niveles persistieron disminuidos tanto en enfermedad leve como en moderada-severa, sin diferencias entre estadios ($p = 0.290$). Asimismo, las pacientes con endometrioma bilateral también presentaron valores menores que aquellas con presentación unilateral (8.4 ± 2.7 vs 11.1 ± 5.6 ng/mL; $p = 0.047$).

En el estudio transversal realizado por Bihun en 2021 (27) se reportó que en pacientes con endometrioma asociado a enfermedad inflamatoria pélvica crónica el nivel medio de vitamina D fue de 22.19 ± 1.84 ng/mL y de 24.37 ± 2.12 ng/mL en endometrioma aislado, mientras que el grupo control presentó niveles de 29.12 ± 2.64 ng/mL. La deficiencia se detectó en el 38.63% del grupo principal.

Por su parte, Denisova *et al.*, encontraron una mediana sérica de 22.1 (17.1-28.0) ng/mL en endometriosis genital externa (EGE) y de 36.0 (19.6-52.8) ng/mL en controles ($p < 0.001$). No se encontraron diferencias entre estadios I-II y III-IV ($p = 0.267$). En el subgrupo con líquido peritoneal, la concentración fue de 6.9 (3.7-9.1) ng/mL, observándose asociación con la prevalencia de la enfermedad ($p = 0.004$). (28)

Por otro lado, Hue y colaboradores, realizaron un estudio observacional en mujeres con endometriosis en comparación con pacientes con infertilidad por factor tubario, donde se determinaron los niveles séricos de vitamina D tanto en sangre periférica como en líquido folicular mediante ELISA. Los niveles séricos de 25(OH)D3 fueron 15.688 ± 4.568 ng/mL en el grupo con endometriosis frente a 41.050 ± 54.010 ng/mL en el grupo control ($p < 0.05$), y en LF, los valores fueron 15.900 ± 8.783 ng/mL versus 33.570 ± 29.183 ng/mL, respectivamente ($p < 0.001$). (29)

Dolor pélvico y síntomas asociados

La intensidad del dolor fue evaluada principalmente mediante Escala Verbal Análoga (EVA), con puntuaciones que van del 0 al 10, en algunos estudios mostrándose como mejoría significativa una disminución mayor o igual a 1.6 puntos en la escala, así como tomando de referencia un puntaje mayor o igual a 5 como un dolor clínicamente relevante. En el estudio realizado por Anastasi et al., se reportó dismenorrea severa en el 61.7%, la dispareunia en 17.3% y el dolor pélvico crónico en 10.6%. La presencia de dolor ≥ 5 se asoció con deficiencia de vitamina D (OR 4.4; IC95% 1.12-16.84; $p = 0.033$). (25)

Por otra parte, dentro de los resultados reportados por Tuten y colaboradores (26), la frecuencia de dismenorrea fue mayor en el grupo con endometriosis ($p = 0.003$), al clasificar las evaluaciones, de acuerdo a los estadios de severidad de endometriosis, se registraron puntuaciones de 4.0 ± 1.4 en estadios I-II y 4.9 ± 1.4 en III-IV ($p = 0.039$). No se observó correlación entre 25(OH)D y EVA ($r = -0.157$; $p = 0.267$). Los valores medios de 25(OH)D no difirieron entre mujeres con y sin dismenorrea, tanto en el grupo con endometriosis como en el grupo control. Tampoco se evidenció correlación entre 25(OH)D y la puntuación de dismenorrea en EVA ($r = -0.157$; $p = 0.267$).

Bihun, en su estudio, describió que dentro del grupo con endometriosis, se presentó dolor leve en 22.7%, moderado en 40.9% y severo en 25% del grupo principal, mientras que en el grupo control no se reportaron casos de dolor severo, reportándose correlación inversa entre los niveles séricos y la intensidad del dolor ($r = -0.412$; $p < 0.05$). (27)

Respecto a la intervención terapéutica, el grupo de Almassinokiani realizó un estudio en el que las participantes fueron asignadas a recibir suplementación con 50,000 IU de vitamina D o placebo administradas de manera semanal por 12 semanas, el cual no identificaron diferencias entre vitamina D y placebo en la segunda menstruación posterior a cirugía ni a las 24 semanas, tanto para dolor pélvico como para dismenorrea ($p > 0.05$ en todas las comparaciones). Dentro de lo más destacable de los resultados reportados, la puntuación media de dolor pélvico antes de la laparoscopia fue de 4.05 ± 3.45 en el grupo vitamina D y 4.82 ± 4.1 en el grupo placebo ($p = 0.513$). La dismenorrea presentó

valores de 7.37 ± 2.61 y 6.42 ± 3.04 , respectivamente ($p = 0.325$). A las 24 semanas después de la laparoscopia, el dolor pélvico medio fue de 0.84 ± 1.74 en el grupo vitamina D y 0.68 ± 1.70 en el grupo placebo ($p = 0.513$), mientras que la dismenorrea fue de 2.10 ± 2.33 frente a 2.73 ± 2.84 , respectivamente ($p = 0.45$). (30)

El-Shabrawy reportó resultados comparables en su estudio realizado en Egipto, fue un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego realizado entre 2018 y 2020, enfocado a exponer cómo la suplementación con vitamina D puede mejorar el dolor en pacientes posoperadas de laparoscopia, quienes reportaron ausencia de diferencias significativas entre grupos en la segunda menstruación y a los 6 meses de seguimiento para dolor pélvico y dismenorrea ($p > 0.05$). Las características basales fueron comparables entre los grupos, antes de la laparoscopia, el dolor pélvico medio fue 3.76 ± 2 en el grupo vitamina D y 4.8 ± 2.25 en el grupo placebo ($p=0.09$) y la dismenorrea basal fue 4 ± 2.25 y 4.52 ± 1.75 , respectivamente ($p=0.36$), mientras que a los 6 meses, el dolor pélvico medio fue 2.96 ± 2 con vitamina D y 3.3 ± 2 con placebo ($p=0.55$) y la dismenorrea fue 2.44 ± 1.5 y 2.5 ± 1.3 , respectivamente ($p=0.88$). (31)

En adolescentes y mujeres jóvenes, Nodler y colaboradores, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado en 2020, donde se evaluaron 147 mujeres, de las cuales 69 fueron aleatorizadas: 27 al grupo vitamina D, 20 al grupo de aceite de pescado y 22 al grupo placebo. Al grupo 1: se le administró diariamente 2000 UI de vitamina D3, al grupo 2: 1000 mg de aceite de pescado y al 3er grupo: placebo, todos los esquemas durante 6 meses. Observaron modificaciones intragrupo en las puntuaciones EVA; donde las puntuaciones EVA cambiaron de 6.0 a 4.4 en el grupo placebo ($p=0.07$), de 7.0 a 5.5 en vitamina D ($p=0.02$) y de 5.9 a 5.2 en aceite de pescado ($p=0.39$). Al analizar un cambio clínicamente significativo (una disminución de ≥ 1.6 puntos en EVA), la probabilidad fue mayor en el grupo de vitamina D en comparación con placebo; sin embargo, no se identificaron diferencias significativas entre brazos al comparar vitamina D frente a placebo (OR 1.9; IC95% 0.5-6.5; $p = 0.32$). (32)

Por otro lado, Denisova et al., en 2021 realizaron un estudio con el fin de analizar la eficacia clínica del uso de colecalciferol, donde tras el tratamiento quirúrgico y terapéutico de EGE, se inició un esquema de colecalciferol con terapia hormonal estándar, dividiendo a la población en subgrupos: Un total de 104 mujeres utilizaron colecalciferol junto con agonistas de GnRH (3.75 mg), 113 lo recibieron con dienogest 2 mg y 23 como monoterapia. El subgrupo comparativo incluyó 200 pacientes tratadas únicamente con terapia hormonal. La dosis diaria de colecalciferol fue ajustada según 25(OH)D basal siguiendo el algoritmo GrassrootsHealth, con objetivo de 25(OH)D 40-60 ng/mL, y se evaluó dolor por escala visual análoga McGill y estado psicoemocional antes y tras 6 meses.

Reportaron ausencia de dolor en 92.3% de las pacientes tratadas con aGnRH más colecalciferol frente a 77.7% con monoterapia, y en 90.3% con dienogest más colecalciferol frente a 74.2% con dienogest solo. En el componente psicoemocional, se reportaron síntomas de ansiedad/depresión en el 59.6% de las mujeres con EGE; la mejoría de los síntomas se observó en 67.3% con agonistas de GnRH + colecalciferol y en 80.5% con dienogest + colecalciferol, frente a 42.7% con agonistas de GnRH y 72.2% con dienogest, ambos en monoterapia; en colecalciferol como monoterapia, la ausencia de síntomas se reportó en 66.7%.

Mehdizadehkashi *et al*, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 2021, en mujeres con diagnóstico confirmado de endometriosis por evaluación clínica y/o quirúrgica, con IMC < 30 kg/m², sin suplementación con vitamina D, con el objetivo de evaluar los efectos de la suplementación con colecalciferol en los parámetros clínicos, el control de la glucemia y el perfil lipídico, así como biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo. (33)

Las participantes fueron asignadas a recibir 50,000 UI de vitamina D cada 2 semanas o placebo durante 12 semanas. Durante el seguimiento se registraron 5 pérdidas por grupo, por lo que 50 pacientes completaron el estudio (25 vitamina D y 25 placebo). En relación con los síntomas clínicos, la intervención produjo una disminución significativa

del dolor pélvico ($\beta = -1.12$; IC95% -2.1 a -0.09 ; $p = 0.03$). No se observaron diferencias significativas entre grupos en dispareunia ni disquencia. (33)

Desenlaces reproductivos

En el 2023, Hu et al., evaluaron a mujeres sometidas a fertilización in vitro, con diagnóstico de endometriosis en estadio II según la ASRM comparada con infertilidad por factor tubárico. Donde resalta la tasa de embarazo clínico, la cual fue de 58.6% en el grupo con endometriosis y 71.2% en el grupo control ($p < 0.05$). Se realizó un subgrupo entre las pacientes con endometriosis, y se clasificaron por niveles en líquido folicular, siendo el punto de corte 20 ng/mL, el grupo ≥ 20 ng/mL presentó mayor proporción de embriones de alta calidad y mayor tasa de embarazo clínico ($p < 0.05$). La tasa de recién nacido vivo fue de 49.3% en endometriosis y de 54.7% en el grupo control; en el análisis multivariado, se reportó OR 0.250 (IC95% 0.071-0.886; $p = 0.032$). (29) En contraste, en el estudio llevado a cabo por Anastasi et al. no se identificó correlación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina D y la presencia de infertilidad ($p > 0.05$). (25)

Marcadores inflamatorios, oxidativos y metabólicos

Otros resultados relevantes fueron aportados por Mehdizadehkashi y su grupo de colaboradores, en 2021 evaluaron parámetros bioquímicos tras suplementación, observándose disminución significativa de proteína C reactiva ultrasensible (hs-CRP) ($\beta = -0.64$; $p < 0.001$) y aumento de la capacidad antioxidante total ($\beta = 47.54$; $p = 0.001$). Se registró reducción del dolor pélvico ($\beta = -1.12$; $p = 0.03$) y de la relación colesterol total/HDL ($\beta = -0.29$; $p = 0.04$), sin cambios significativos en otros marcadores. (33)

Cuadro 6. Resumen de los artículos seleccionados

Autor/ Año	Título	Diseño	Población	Objetivo principal	Resultados	OPMER	GRADE
------------	--------	--------	-----------	--------------------	------------	-------	-------

Almassino kiani <i>et al.</i> , 2016	Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial	Estudio clínico aleatorizado doble ciego	39 Grupo con vitamina D 50,000 UI (n:19) versus grupo control con 1 cápsula de placebo (n:20)	Analizar la relación entre la suplemen tación de vitamina D con la disminuci ón del dolor en pacientes con endometri osis	Dolor pélvico y dismenorre a: La suplement ación con vitamina D posterior a la laparoscop ia mostró reducciones en las puntuaciones EVA en ambos grupos; sin embargo, no se identificaron diferencias significativas frente a placebo en ninguno de los momentos evaluados durante el seguimiento.	15/2 0	Moder ada
Nodler <i>et al.</i> , 2020	Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized,	Ensayo clínico aleatorizado	69. Grupo vitamina D (n=27), grupo de aceite de pescado (n=20) y grupo placebo (n=22)	Evaluar si la suplemen tación con vitamina D da como resultado una mejora en el dolor y la calidad de vida, y	La vitamina D mostró disminución significativa a intragrupo en EVA a los 6 meses; sin embargo, no se observaron diferencias	17/2 0	Moder ada

	placebo-controlled trial			reduce la frecuencia del uso de analgésicos en adolescentes con endometriosis en comparación con placebo.	significativas frente a placebo. Grupo placebo: concentraciones séricas de 25(OH)D] al inicio del estudio :31.2 ng/mL (IC95%: 26.2-36.2) y a los 6 meses de 33.5 ng/mL (IC95%: 28.2-38.8). En el grupo vitamina D, los valores basales de 25(OH)D fueron de 33.8 ng/mL (IC95%: 29.3-38.3), mientras que a los 6 meses se registraron concentraciones de 42.5 ng/mL (IC95%: 37.7-47.3).		
Mehdizadehkashi et al., 2021	The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in	Ensayo clínico aleatorizado	60	Evaluar los efectos de la suplementación con vitamina	La suplementación con vitamina D durante 12 semanas incrementó significativ	15/20	Moderada

	patients with endometriosis			D en los parámetros clínicos, control glucémico, perfil lipídico y biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo en mujeres con endometriosis	amente las concentraciones séricas de 25(OH)D. Se observó reducción significativa del dolor pélvico y de hs-CRP, así como aumento de la capacidad antioxidante total, sin cambios en dispareunia, disquecia, glucosa ni otros parámetros lipídicos.		
Denisova <i>et al.</i> , 2021	Assessment of 25(OH)D status in patients with genital endometriosis and clinical efficacy of cholecalciferol in the treatment of the disease	Ensayo clínico cuasiexperimental, no aleatorizado	440 pacientes con endometriosis genital y 30 mujeres sanas como grupo control; en 49 pacientes se midieron niveles de 25(OH)D en	Determinar el estado de 25(OH)D en pacientes con endometriosis genital externa y analizar la eficacia clínica de usar colecalciferol dentro de un régimen	Las mujeres con endometriosis mostraron concentraciones séricas de 25(OH)D inferiores a las del grupo control. La combinación de colecalciferol con aGnRH o dienogest	16/20	Baja

			líquido peritoneal.	de tratamiento combinado y como monoterapia	se asoció con mayor proporción de pacientes sin dolor y con mejoría del estado psicoemocional en comparación con la terapia hormonal aislada		
Hu et al., 2023	25(OH)D3 improves granulosa cell proliferation and IVF pregnancy outcomes in patients with endometriosis by increasing G2M+S phase cells	Observacional transversal	294 pacientes. 75 casos de pacientes con endometriosis y 219 con infertilidad por factor tubario	Evaluar la asociación entre los niveles de 25(OH)D3 y los resultados de FIV en mujeres con endometriosis, y analizar su efecto sobre la proliferación y el ciclo celular de las células de la granulosa	Las pacientes con endometriosis presentaron menores niveles de 25(OH)D3 en suero y fluido folicular respecto a controles. Los niveles ≥ 20 ng/mL en fluido folicular se asociaron con mayor tasa de embriones de alta calidad, mayor número de embriones transferibles y mayor tasa de	18/20	Baja

					embarazo clínico. En el análisis multivariado, concentraciones adecuadas de 25(OH)D3 actuaron como factor protector para nacido vivo.		
Anastasi <i>et al.</i> , 2017	Low levels of 25-OH vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain	Observación analítica tipo casos y controles, transversal	194 pacientes (104 pacientes con endometriosis, 90 pacientes de grupo control)	Evaluar la relación entre los niveles de vitamina D, la presencia de endometriosis y la intensidad del dolor pélvico	Las mujeres con endometriosis presentaron menor concentración sérica de 25-OH vitamina D en comparación con controles (21.3 vs 32.3 ng/mL; $p < 0.001$). La presencia de dolor ≥ 5 en EVA se asoció de forma independiente con deficiencia de vitamina	17/20	Baja

					D (OR 4.4; p=0.033). No hubo asociación con estadio ni infertilidad.		
Bihun, 2021	Vitamin D effect on the severity of chronic pelvic pain in patients with ovarian endometriosis combined with pelvic inflammatory diseases	Estudio observacional transversal analítico.	90 pacientes con endometriosis ovárica. Grupo 1: (n= 44) endometrioma con enfermedad pélvica inflamatoria. Grupo 2 : (n=46) endometrioma aislado. Grupo control: (n=30) sin patología ginecológica.	Estudiar la relación entre los niveles de vitamina D y la intensidad del dolor pélvico en pacientes con endometrioma de ovario asociado con enfermedad inflamatoria pélvica crónica.	Las pacientes con endometrioma asociado a enfermedad inflamatoria pélvica presentaron mayor frecuencia de deficiencia de vitamina D (38.6%). Se observó correlación inversa moderada entre niveles séricos de vitamina D e intensidad del dolor (r=-0.412; p<0.05).	14/20	Muy baja
Tuten et al., 2019	Is There a Role of 25-Hydroxy Vitamin D in the Pathogenesis of Mild and Moderate-to-Severe	Estudio de casos y controles, transversal	90 pacientes. 53 mujeres con endometriosis. 37 mujeres sin	Evaluar las posibles asociaciones entre los niveles séricos de 25-	Las mujeres con endometriosis presentaron niveles séricos de 25(OH)D	15/20	Muy baja

	Endometriosis?		endometriosis (grupo control)	hidroxivitamina D (25-OH-D) y los parámetros clínicos y de laboratorio en la endometriosis.	significativamente menores que los controles. No se observaron asociaciones con infertilidad, endometriosis infiltrante profunda ni obliteración del fondo de saco. Los valores fueron inferiores en endometrioma bilateral, sin correlación con dismenorrea ni con EVA.		
Aml El-Shabrawy / 2021	Designing a Pragmatic Dose-Escalation for Vitamin-D to Reduce Endometriosis-Related Pain after Laparoscopy in Vitamin-D Deficient Women	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	50 mujeres con endometriosis deficientes en vitamina D: 25: vitamina D; 25: placebo	Señalar la relación entre la vitamina D y la endometriosis y el efecto de la suplementación con vitamina D en el alivio del dolor	La suplementación con colecalciferol durante 6 meses después de la laparoscopia no mostró diferencias significativas frente a placebo en ninguno de	15/20	Moderada

				después del diagnósti co y tratamient o laparoscó picos.	los puntos de seguimient o en dolor pélvico y dismenorre a.		
--	--	--	--	---	---	--	--

DISCUSIÓN

Para la realización de esta revisión sistemática se analizaron 2 estudios clínicos aleatorizados doble ciego, 2 ensayos clínicos aleatorizados, un ensayo clínico cuasiexperimental, no aleatorizado, 4 estudios observacionales analíticos transversales.

Todos los estudios analizados en esta revisión sistemática muestran de manera consistente que en las mujeres con diagnóstico de endometriosis, se presentan menores concentraciones séricas de vitamina D, en comparación con la población sana.

Sin embargo, como señala Anastasi *et al.* (25), no se demostró una relación directa entre dichos niveles y los grados de severidad con base en el sistema de clasificación de la ASRM, lo que se también fue reportado por Tuten *et al.* (26) donde persiste disminuido el nivel de vitamina D en pacientes con endometriosis, no obstante, los niveles entre los estadios agrupados como I y II en comparación con los grados III y IV, no mostraron

diferencias entre ellos, de igual manera, no se encontró relación entre los niveles y la presencia de endometriosis infiltrante profunda ni con la obliteración del saco de Douglas; en contraste, sí señala como significativa la relación entre las concentraciones séricas y la lateralidad de los endometriomas ováricos, siendo mayores en la presentación bilateral.

Con respecto a la sintomatología dolorosa, se identificó en varios estudios observacionales que se presentó mayor intensidad del dolor pélvico en pacientes con concentraciones menores de vitamina D. Anastasi et al. (25) documentaron que la presencia de puntuaciones elevadas en la EVA se asoció de forma independiente con un incremento en la probabilidad de deficiencia, además de que a mayor intensidad del dolor, menores eran sus concentraciones séricas; mientras que Bihun (27) describió una correlación inversa moderada entre los niveles séricos de vitamina D y la severidad del dolor.

Estos hallazgos sugieren la posible participación de la vitamina D en la fisiopatología de la endometriosis, tal como en mecanismos inmunomoduladores y en la regulación de la respuesta inflamatoria. No obstante, los resultados fueron heterogéneos al evaluar esta hipótesis en ensayos clínicos mediante la administración de suplementos de vitamina D. Investigaciones como las de Almassinokiani (30), El-Shabrawy (31) y Nodler (32) mostraron que, aunque se observó mejoría del dolor durante el seguimiento, no hubo diferencias significativas en la mayoría de los reportes entre los grupos que recibieron vitamina D y los asignados a placebo.

Esta diferencia entre la asociación observacional y el efecto terapéutico directo pone de manifiesto la complejidad de establecer una relación causal, ya que podrían contribuir a esta variabilidad diversos factores como el tamaño reducido de las muestras, la duración limitada de la intervención y la presencia de tratamientos concomitantes, particularmente el manejo quirúrgico previo, que por sí mismo puede generar mejoría en la sintomatología y dificultar la identificación del impacto adicional de la suplementación; asimismo, la alta

prevalencia de hipovitaminosis D en determinadas regiones podría reducir el contraste entre grupos y limitar la magnitud del efecto observable.

De igual manera, en los estudios que analizaron los resultados reproductivos, como el de Hue *et al.*, en el que se plantea una posible asociación entre concentraciones adecuadas de vitamina D en líquido folicular y sérico, y mejores resultados en fertilización in vitro, ya que pese a que en el grupo de endometriosis se reportó una menor tasa de recién nacidos vivos y de embarazos clínicos en comparación con el grupo control, los niveles de vitamina D sí se relacionaron positivamente con la tasa de embriones de alta calidad y transferibles, lo cual representa un elemento clave en el éxito de este tipo de terapia de reproducción asistida. Además, este hallazgo se sustenta de manera molecular, señalando el efecto de la vitamina D a nivel de las células de la granulosa, favoreciendo la regulación del ciclo celular y el índice proliferativo. En contraste, Anastasi *et al.* no demostraron una asociación entre las concentraciones de vitamina D y la infertilidad. (25)

Los hallazgos reportados por Mehdizadehkashi *et al.* en relación con los marcadores inflamatorios, oxidativos y metabólicos, muestran que la suplementación con vitamina D puede acompañarse de modificaciones en la disminución de la proteína C reactiva ultrasensible y el incremento de la capacidad antioxidante total, lo que puede interpretarse como un impacto directo sobre la cascada inflamatoria que perpetúa el ciclo de la endometriosis. De manera paralela se observó una mejoría en la relación colesterol total/HDL. Sin embargo, la ausencia de cambios significativos en otros indicadores bioquímicos sugiere que el efecto de la vitamina D podría ser selectivo y no necesariamente generalizable a todos los componentes del perfil inflamatorio y metabólico. (33)

Diversos estudios señalaron la ausencia de diferencias en variables clínicas basales entre los grupos evaluados, como los realizados por Hu *et al.* (29) y Anastasi *et al.* (25), en los que no se observaron variaciones en edad, IMC, perfil hormonal ni en el número de ovocitos recuperados respecto a las concentraciones séricas de vitamina D. Por su

parte, Tuten *et al.* (26) también reportaron que la edad, el IMC, la gravidez, la paridad y el tiempo de infertilidad fueron similares entre los grupos, sin diferencias estadísticamente significativas, lo que sugiere que el posible efecto de la vitamina D aparece de forma independiente a estas características demográficas.

Los hallazgos observados en esta revisión coinciden con estudios anteriores que describen una alta prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con endometriosis; Ursache *et al.* en 2020 señalaron que el 80% de las mujeres con endometriosis presentaron un déficit de vitamina D en comparación con controles sanos. (34) Asimismo, un meta-análisis informó que las mujeres con endometriosis tenían niveles más bajos de vitamina D en comparación con controles (SMD -0.97 ng/mL; $p = 0.02$), y observó asociación entre deficiencia de vitamina D y endometriosis. (35)

Por otro lado, algunos autores, como Ciavattini y colaboradores (36) describieron en un estudio observacional la relación entre la presencia de valores más bajos de vitamina D y mayor tamaño de los endometriomas ováricos ($r = -0.3$, $p = 0.03$), lo que refuerza la hipótesis de su posible participación en la fisiopatología de este trastorno.

Dentro de la evidencia disponible sobre intervenciones dirigidas al componente inflamatorio y oxidativo de la endometriosis, Sesti *et al.* (37) mostraron que, tras cirugía conservadora en estadios III-IV, tanto la supresión hormonal como la terapia dietética basada en vitaminas y antioxidantes lograron reducciones significativas del dolor pélvico no menstrual y de la dismenorrea a los 12 meses de seguimiento, sin embargo, el estudio no evaluó de forma aislada la vitamina D, lo que implica la imposibilidad de atribuir el efecto a un nutriente específico.

Un estudio que evaluó de manera aislada los efectos de la suplementación con vitamina D en relación con los mecanismos moleculares implicados en la endometriosis, fue realizado por Pazhohan *et al.* (38) demostró que la suplementación con vitamina D produjo una disminución significativa de la forma activa de la β -catenina y del cociente β -catenina activa/total, lo que sugiere un efecto regulador post-traducciona sobre la vía

Wnt/ β -catenina, relevante en procesos de proliferación, adhesión e invasión celular asociados a la fisiopatología de la endometriosis. No obstante, la magnitud de su impacto clínico sobre dolor o fertilidad permanece incierta por tratarse de un estudio con tamaño muestral reducido y centrado en desenlaces bioquímicos.

Las diferencias entre los estudios incluidos en esta revisión sistemática podrían estar influenciadas por diversos factores metodológicos, como tamaños de muestra poblacional reducidos, la variabilidad en las dosis empleadas de suplementación, la duración heterogénea del tratamiento y principalmente las diferencias en los niveles basales de vitamina D. Otro punto por resaltar es que, en investigaciones realizadas después de la intervención quirúrgica, la mejoría derivada del procedimiento podría dificultar la identificación del efecto aislado de la suplementación. Por otra parte, cuando la vitamina D fue implementada como parte de esquemas combinados con terapia hormonal, se observaron mayores proporciones de mejoría clínica, lo que sugiere la posibilidad de interacciones terapéuticas que requieren exploración adicional.

En conjunto, la evidencia respalda que la deficiencia de vitamina D es frecuente en esta población, por lo que su determinación podría considerarse dentro de la valoración integral de las pacientes, sin embargo, también se debe tomar en cuenta la alta prevalencia de hipovitaminosis D en la población en general, probablemente atribuible a diversos factores independientes de la endometriosis. Dado lo anterior, no se respaldan los niveles de vitamina D como marcador de severidad clínica ni topográfica, sin embargo, podría implementarse como una opción terapéutica adyuvante en el manejo del dolor pélvico, mas no se ha establecido una dosificación estándar, por la variabilidad en los valores basales individuales, ya que la información disponible aún no permite establecer con certeza el beneficio de la suplementación como estrategia terapéutica independiente. En el campo reproductivo, los datos sugieren que el microambiente folicular podría verse influido por el estado de la vitamina D, aunque estos hallazgos requieren confirmación mediante estudios específicamente diseñados para tal fin.

Los resultados deben interpretarse considerando la heterogeneidad entre diseños, la diversidad en los criterios diagnósticos, las diferencias en las definiciones de deficiencia y la variabilidad en los desenlaces evaluados. Asimismo, varios ensayos contaron con un número limitado de participantes, lo que reduce la potencia estadística para detectar diferencias clínicamente relevantes.

Se requieren ensayos clínicos aleatorizados con muestras mayores, criterios homogéneos de suplementación y seguimiento prolongado que permitan determinar con mayor precisión el papel de la vitamina D sobre el dolor y la fertilidad como monoterapia y además explorar su interacción con terapias hormonales y su impacto sobre mecanismos inflamatorios implicados en la fisiopatología de la endometriosis, así como tomar en cuenta los niveles basales de la población a analizar, para valorar el umbral terapéutico de la vitamina D.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

La presente revisión sistemática presenta limitaciones por el número reducido de estudios disponibles y la heterogeneidad de la metodología entre ellos, además de tamaños muestrales limitados, lo cual limita la comparación y generalización de los resultados, y la solidez de las conclusiones, por lo que se requieren ensayos clínicos aleatorizados con muestras más amplias, esquemas de suplementación estandarizados y seguimiento prolongado que permitan evaluar desenlaces clínicamente relevantes. Futuras investigaciones deberán determinar si las modificaciones bioquímicas descritas se traducen en beneficios clínicos sostenidos en el manejo del dolor y la fertilidad en mujeres con endometriosis.

CONCLUSIONES

Los hallazgos muestran resultados heterogéneos y una certeza de evidencia limitada, por lo que, si bien la plausibilidad biológica es consistente, aún no es posible establecer recomendaciones definitivas sobre el uso terapéutico de la vitamina D en el manejo del dolor o la fertilidad en mujeres con endometriosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Crump J, Suker A, White L. Endometriosis: A review of recent evidence and guidelines. *Aust J Gen Pract.* 1 de febrero de 2024;53(1-2):11-8.
3. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell.* mayo de 2021;184(11):2807-24.
4. Bulun SE. Endometriosis and ovulatory menstruation: beyond the Sampson principle. *J Clin Invest.* 1 de julio de 2025;135(13):e188787.

5. Huang QF, Jiang B, Yang X, Yu B, Hu XP. Primary versus secondary cutaneous endometriosis: Literature review and case study. *Heliyon*. 26 de septiembre de 2023;9(10):e20094.
6. NICE guideline. Endometriosis: diagnosis and management. 11 de noviembre de 2024;
7. Al Hussaini HA deen, Alatawi ESE, Shabani JAJ, Edhrabooh MIH, Alhawaj SAA, Almahfoodh MS, et al. Management of Endometriosis-Related Pain: Comparing the Effectiveness of Hormonal Therapy, Surgical Interventions, and Complementary Therapies. *Cureus*. 16(12):e75590.
8. Nie P, Wang M, Mo Y, Zhou H, Zha Q, Lash GE, et al. Metformin in gynecological disorders: pathogenic insights and therapeutic implications. *Front Pharmacol*. 22 de abril de 2025;16:1526709.
9. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*. 7 de agosto de 2020;38(1):10-8.
10. Organización Mundial de la Salud. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos – Resumen ejecutivo [Internet]. 2015 [citado 27 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-RHR-15.07>
11. Alonso A, Gunther K, Maheux-Lacroix S, Abbott J. Medical management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. octubre de 2024;36(5):353-61.
12. Yang Y, Lai H, Li Z, Zhang J. Endometriosis and aspirin: a systematic review. *Front Endocrinol*. 27 de agosto de 2024;15:1409469.
13. Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. *Reprod Health*. 2 de mayo de 2024;21(1):61.
14. Cermisoni GC, Alteri A, Corti L, Rabellotti E, Papaleo E, Viganò P, et al. Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research. *Int J Mol Sci*. 8 de agosto de 2018;19(8):2320.
15. Jennings BS, Hewison M. Vitamin D and Endometriosis: Is There a Mechanistic Link? *Cell Biochem Funct*. enero de 2025;43(1):e70037.
16. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, Silva DD da, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 17 de noviembre de 2022;59(8):517-54.
17. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 12 de julio de 2024;109(8):1907-47.

18. Driel M van, Leeuwen JPTM van. Vitamin D and Bone: A Story of Endocrine and Auto/Paracrine Action in Osteoblasts. *Nutrients* [Internet]. 16 de enero de 2023 [citado 26 de enero de 2026];15(3). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/3/480>
19. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 3 de noviembre de 2021;11(11):1624.
20. El sistema endocrino de la vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 1 de mayo de 2022;22:1-7.
21. Grundmann M, von Versen-Höynck F. Vitamin D - roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol*. 2 de noviembre de 2011;9(1):146.
22. Simpson S, Pal L. Vitamin D and infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1 de agosto de 2023;35(4):300-5.
23. Hernández JM, Ramírez NAP, Atilano M de los ÁG, Villar ABM, Cortés M de LB. Deficiencia de Vitamina D en México: posicionamiento de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 17 de junio de 2025;63(Supl 1):e6507-e6507.
24. Organización Panamericana de la Salud. Acceso y uso de la información científica. 2020
25. Anastasi E, Fuggetta E, Vito CD, Migliara G, Viggiani V, Manganaro L, et al. Low levels of 25-OH vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 de diciembre de 2017;55(12):e282-4.
26. Tuten N, Acikgoz S, Mammadov Z, Malik E, Tuten A, Guralp O. Is There a Role of 25-Hydroxy Vitamin D in the Pathogenesis of Mild and Moderate-to-Severe Endometriosis? *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2 de agosto de 2021;27(2):132-7.
27. Bihun R. Vitamin D Effect on the Severity of Chronic Pelvic Pain in Patients with Ovarian Endometriosis Combined with Pelvic Inflammatory Diseases. *Arch Clin Med*. 2021;27(2):13-6.
28. Denisova AS, Сепреевна ДА, Yarmolinskaya MI, Игоровна ЯМ, Tkachenko NN, Николаевна ТН. Assessment of 25(OH)D status in patients with genital endometriosis and clinical efficacy of cholecalciferol in the treatment of the disease. *J Obstet Womens Dis*. 5 de octubre de 2021;70(4):125-33.
29. Hu R, Li L, Liang L, Qi Y, Ma X, Yang Y. 25(OH)D3 improves granulosa cell proliferation and IVF pregnancy outcomes in patients with endometriosis by increasing G2M+S phase cells. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 5 de diciembre de 2023;21(1):115.
30. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial. *Med Sci Monit*. 17 de diciembre de 2016;22:4960-6.

31. El-Shabrawy A. Designing a Pragmatic Dose-Escalation for Vitamin-D to Reduce Endometriosis-Related Pain after Laparoscopy in Vitamin- D Deficient Women. Clin Mother Child Health. 26 de agosto de 2021;18(1000002).
32. 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.
33. 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 [Internet]. Gynecological Endocrinology; 2021 [citado 6 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2021.1878138?scroll=top&needAccess=true>
34. Ursache A, Lozneau L, Bujor IE, Mandici CE, Boiculese LV, Bausic AIG, et al. Vitamin D- The Iceberg in Endometriosis-Review and Meta-Analysis. J Pers Med. 20 de enero de 2024;14(1):119.
35. Qiu Y, Yuan S, Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. julio de 2020;302(1):141-52.
36. Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G, Morini S, Clemente N. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. febrero de 2017;33(2):164-7.
37. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. Fertil Steril. diciembre de 2007;88(6):1541-7.
38. Pazhohan A, Danaei-Mehrabad S, Mohamad-Rezaei Z, Amidi F, Khodarahmian M, Shabani Nashtaei M, et al. The modulating effects of vitamin D on the activity of β -catenin in the endometrium of women with endometriosis: a randomized exploratory trial. Gynecol Endocrinol. 4 de marzo de 2021;37(3):278-82.

ANEXOS

ANEXO 1. Clasificación de endometriosis por la ASRM



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5
 Stage II (Mild) - 6-15
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - > 40
 Total _____
 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Recommended Treatment _____
 Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
OVARY	Deep	2	4	6
	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Deep	4	16	20
		Partial	Complete	
		4	40	

ANEXO 2. Guía metodológica OPMER

OPMER

Guía metodológica para el análisis de la literatura médica



Dr. Mauricio Pierdant-Pérez

I

Objetivo

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Patología/Pacientes/fenómeno a estudiar	¿El objetivo describe de forma adecuada a los pacientes, su patología y la condición clínica en estudio?	
Variable de salida y su medición	¿Se describe de forma adecuada la variable de resultado y se especifica cómo será medida?	
Acción del objetivo	¿El verbo del objetivo permite distinguir el tipo de diseño metodológico?	

II

Población

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Obtención de la población a estudiar	¿Existe una explicación y se justifica la obtención de la muestra en relación al universo de estudio?	
Criterios de selección	¿Se describen de forma adecuada los criterios de inclusión, no inclusión, y en su caso eliminación, de la muestra?	
Cálculo del tamaño muestral	En caso de ser necesario, ¿se describen de forma adecuada los parámetros y la fórmula para calcular el número de pacientes o de repeticiones requeridas?	

III

Metodología

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Variables y su escala de medición	¿Se describen de forma adecuada las variables y la manera en cómo se medirán?	
Calidad de la medición de las variables	¿Se describen de forma adecuada las evaluaciones de repetibilidad inter e intraobservador para las diferentes variables (Kappa, coeficientes de correlación intraclase y límites de Bland y Altman)?	
Control de sesgos	¿Se describen de forma adecuada los métodos de aleatorización, de regresión o de ajuste de variables utilizados?	

IV

Estadística

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Normalidad de los datos	¿Se describe de forma adecuada el análisis de la normalidad, o en su caso, el uso de análisis no paramétricos?	
Concordancia de los métodos estadísticos con el objetivo	¿Existe coherencia entre el objetivo (diseño) y las pruebas estadísticas utilizadas?	
Planteamiento de modelos para el control de confundidores	En caso de requerir control de confundidores, ¿se describen de forma adecuada los modelos de regresión empleados y su utilidad para contestar el objetivo y controlar la confusión de las covariables?	

V

Resultados

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Estimador y medición de la precisión	¿Se describe de forma adecuada la diferencia entre los grupos en comparación y se agregan intervalos de confianza?	
Adecuada representación gráfica de los resultados	¿Las gráficas y los cuadros incluidos permiten una fácil interpretación de las características y de las diferencias encontradas; incluyen límites de confianza?	
Concordancia de los resultados con el objetivo	¿La descripción de los resultados resuelven de forma coherente las preguntas y los objetivos planteados en el estudio?	

Para el adecuado llenado de esta guía, se recomienda consultar el manual operativo de la guía OPMER.

PUNTAJE
TOTAL:

Anexo 3. Sistema GRADE

Niveles de calidad	Definición actual	Concepto anterior
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado	La confianza en la estimación del efecto no variará en posteriores estudios
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado	Posteriores estudios pueden tener un importante impacto en nuestra confianza en la estimación del efecto
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado	Es muy probable que posteriores estudios cambien nuestra confianza en la estimación del efecto
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado	Cualquier estimación es muy incierta

Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Desciende si	Sube si	Nivel de calidad a posteriori
Estudios aleatorizados	Alta	<i>Riesgo de sesgo</i>	<i>Efecto</i>	Alta
		-1 importante	+1 grande	
		-2 muy importante	+2 muy grande	
		<i>Inconsistencia</i>	<i>Dosis-respuesta</i>	
		-1 importante	+1 gradiente evidente	
		-2 muy importante		
Estudios observacionales	Baja	<i>No evidencia directa</i>	<i>Todos los factores de confusión:</i>	Baja
		-1 importante	+1 reducirían el efecto	
		-2 muy importante	observado	
		<i>Imprecisión</i>	+1 sugerirían un efecto	
		-1 importante	espurio si no hay efecto observado	
		-2 muy importante		
		<i>Sesgo de publicación</i>		
		-1 probable		
		-2 muy probable		

Anexo 4. Declaración PRISMA

Tabla 1
Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA

Sección/tema	Número	Ítem
Título Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
Resumen Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
Introducción Justificación Objetivos	3 4	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
Métodos Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios piloto, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
Resultados Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas

Tabla 1 (continuación)

Sección/tema	Número	Ítem
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
Discusión Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
Financiación Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.