

Identification of Early Biomarkers for the Diagnosis of Endometriosis
Identificación de Biomarcadores Precoces para el Diagnóstico de Endometriosis

Autores:

Rodriguez-Linares, Angie Ibeth
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Egresada de la carrera de Medicina
Ambato – Ecuador



arodriguez8184@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0002-1508-4190>

Bustillos-Solorzano, Marcos Edison
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Hospital General Docente Ambato
Ambato – Ecuador



dr.marcos.bustillos.s@gmail.com



<https://orcid.org/0000-0001-6310-530X>

Fechas de recepción: 06-FEB-2025 aceptación: 06-MAR-2025 publicación: 15-MAR-2025



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

La endometriosis es una enfermedad ginecológica progresiva caracterizada por la migración de células endometriales fuera del útero, asociada con inflamación crónica y una patogénesis incierta. Este estudio tuvo como objetivo identificar biomarcadores precoces para el diagnóstico de la endometriosis mediante una revisión sistemática de la literatura científica. Siguiendo la metodología PRISMA, se formularon preguntas de investigación centradas en los aspectos inmunológicos y de angiogénesis, los biomarcadores más relevantes en estudio y los desafíos en su validación. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como Scopus, PubMed y Web of Science, abarcando publicaciones entre 2018 y 2024. Los resultados muestran que, aunque se han identificado numerosos biomarcadores potenciales, incluyendo glicoproteínas, citocinas inflamatorias, marcadores de estrés oxidativo, factores de crecimiento, autoanticuerpos, miRNAs y lncRNAs, ninguno ha alcanzado una sensibilidad y especificidad adecuadas para su uso clínico universal. La heterogeneidad de la enfermedad y la variabilidad en los estudios dificultan la implementación de un biomarcador único. No obstante, la combinación de múltiples biomarcadores podría mejorar la precisión diagnóstica. En conclusión, la identificación de biomarcadores precoces es esencial para desarrollar herramientas diagnósticas no invasivas y efectivas, transformando el manejo clínico de la endometriosis, reduciendo la necesidad de procedimientos invasivos y permitiendo intervenciones terapéuticas personalizada.

Palabras clave: Biomarcadores; Endometriosis; Diagnóstico; Disfunción; inmunológica; Inflamación



Abstract

Endometriosis is a progressive gynecological disease characterized by the migration of endometrial cells outside the uterus, associated with chronic inflammation and an uncertain pathogenesis. This study aimed to identify early biomarkers for the diagnosis of endometriosis through a systematic review of scientific literature. Following the PRISMA methodology, research questions were formulated focusing on immunological and angiogenesis aspects, the most relevant biomarkers under study, and the challenges in their validation. An exhaustive search was conducted in databases such as Scopus, PubMed, and Web of Science, covering publications from 2018 to 2024. The results show that although numerous potential biomarkers have been identified, including glycoproteins, inflammatory cytokines, oxidative stress markers, growth factors, autoantibodies, miRNAs, and lncRNAs, none have achieved adequate sensitivity and specificity for universal clinical use. The heterogeneity of the disease and variability in studies hinder the implementation of a single biomarker. However, the combination of multiple biomarkers could improve diagnostic accuracy. In conclusion, the identification of early biomarkers is essential to develop non-invasive and effective diagnostic tools, transforming the clinical management of endometriosis, reducing the need for invasive procedures, and allowing personalized therapeutic interventions.

Keywords: Biomarkers; Endometriosis; Diagnosis; Immune dysfunction; Inflammation



Introducción

La endometriosis, una condición ginecológica progresiva caracterizada por la migración de células similares al endometrio fuera del útero (1-3). Está asociada con inflamación crónica y una patogénesis incierta, donde el papel de los procesos inflamatorios como causa o consecuencia sigue siendo objeto de debate (4,5). La endometriosis afecta considerablemente el bienestar psicológico, relaciones sociales, sexualidad y economía, reforzando su estatus como una condición de vulnerabilidad (6,7).

Investigaciones científicas vinculan esta inflamación con el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, y sugieren que la disfunción inmunológica podría iniciar la enfermedad (8). Además, la inflamación puede alterar la regulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal e influir en la expresión de los receptores de estrógeno, correlacionándose con un aumento de citoquinas inflamatorias en los macrófagos (9). Aunque existen múltiples teorías sobre la etiología de la endometriosis, ninguna ha logrado explicar completamente su patogénesis (10). La teoría más conocida es la de la menstruación retrógrada de Sampson, propuesta en 1921 (11,12), que sugiere que el reflujo menstrual contribuye a la enfermedad. Sin embargo, esta teoría enfrenta críticas, ya que, aunque el 90% de las mujeres experimentan reflujo menstrual, solo el 10% desarrolla endometriosis. La comprensión de los mecanismos moleculares y la fisiopatología de la endometriosis, que involucra una serie de procesos biológicos complejos, sigue siendo limitada (13).

Los sitios más frecuentes de implantación de endometriosis ectópica incluyen los ovarios, el peritoneo y el tabique rectovaginal. Esta afección se clasifica en tres variantes: peritoneal, ovárica y profundamente infiltrante (14). Se estima que entre el 6% y el 10% de las mujeres en edad reproductiva padecen endometriosis, mientras que esta condición afecta a entre el 21% y el 47% de las mujeres con problemas de infertilidad y al 71-87% de aquellas que sufren de dolor pélvico crónico (15,16).

La endometriosis se manifiesta clínicamente con una variedad de síntomas que pueden incluir dolor pélvico crónico, dismenorrea (dolor menstrual intenso), dispareunia (dolor durante el coito) y disuria (dolor al orinar), además de infertilidad inexplicada (13,17). Estos síntomas no son específicos y pueden ser similares a los de otros trastornos como el síndrome del intestino irritable y la enfermedad inflamatoria pélvica, lo que dificulta un diagnóstico



temprano y preciso (18). De hecho, la endometriosis puede permanecer sin diagnóstico durante 8 a 12 años desde la aparición de los primeros síntomas (19,20). Este retraso en el diagnóstico y la falta de correlación entre la etapa de la enfermedad y la severidad de los síntomas pueden llevar a tratamientos inadecuados y una disminución significativa en la calidad de vida de las pacientes (20). Además, se asocian síntomas no clínicos como depresión y fatiga, que agravan el impacto emocional y social de la enfermedad (21).

La laparoscopia continúa siendo el estándar dorado para el diagnóstico de endometriosis, generalmente precedida por ecografías transvaginales y resonancias magnéticas pélvicas (18). No obstante, la investigación actual se centra en el desarrollo de biomarcadores no invasivos como herramientas diagnósticas alternativas, con el potencial de transformar el manejo clínico de la enfermedad al permitir una evaluación más eficaz de su progresión y la respuesta al tratamiento (22,23). Un biomarcador es una molécula biológica que puede ser “medida y evaluada objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica” (24).

Los biomarcadores que demuestren una sensibilidad del 94% y una especificidad del 79% podrían ofrecer una alternativa clínica viable a los métodos invasivos, mejorando así la calidad de vida de los pacientes y optimizando los costos sanitarios (25,26). Este enfoque cobra especial importancia en un contexto donde la incidencia de endometriosis en poblaciones más jóvenes está incrementando, relacionada con la disminución de la edad de menarquia (27).

Un amplio cuerpo de investigación busca identificar biomarcadores no invasivos para la endometriosis que proporcionen alternativas diagnósticas menos riesgosas y económicas en comparación con los procedimientos quirúrgicos. A pesar de evaluar más de 122 posibles biomarcadores en 15,000 pacientes en una revisión Cochrane de 2016, los resultados mostraron que ninguno cumplió con los criterios para su aplicación clínica debido a inconsistencias entre los estudios, fallos metodológicos y falta de especificidad. Factores como hormonas, citoquinas y marcadores de estrés oxidativo, implicados en la patogénesis de la enfermedad, han sido estudiados; sin embargo, sus niveles a menudo son influenciados por otras condiciones, lo que lleva a posibles falsos positivos. La heterogeneidad de la endometriosis complica la identificación de biomarcadores efectivos universalmente, ya que

diferentes fenotipos de la enfermedad podrían requerir marcadores diagnósticos distintos (26,28,29).

A pesar de las investigaciones en curso, muchos mecanismos del desarrollo de la enfermedad aún están por comprenderse completamente (9,30). Por lo tanto, el objetivo del estudio es identificar los biomarcadores precoces para el diagnóstico de la endometriosis mediante una revisión bibliográfica y sistemática de la literatura científica, proporcionando una visión integral de los avances más recientes de la investigación y práctica médica. Al emplear esta metodología, el estudio tiene el potencial de consolidar los conocimientos fragmentados sobre los biomarcadores y sus aplicaciones clínicas, estableciendo bases para una práctica médica más precisa. Además, el estudio podría sentar precedentes para futuras investigaciones que exploren intervenciones terapéuticas personalizadas basadas en perfiles biomarcadores específicos.

Material y métodos

Método

El presente estudio se basa en la metodología PRISMA para llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre la identificación de biomarcadores precoces para el diagnóstico de endometriosis. Esta metodología, reconocida por su rigurosidad y reproducibilidad, organiza de manera estructurada la evidencia recolectada sobre este trastorno (31,32).

Preguntas de investigación

Se establecieron tres preguntas de investigación (ver Tabla 1) que se alinean estrechamente con el objetivo principal, sirviendo como guía durante la fase exploratoria. Estas cuestiones abordan aspectos inmunológicos y de angiogénesis en la endometriosis, biomarcadores más relevantes actualmente en estudio para la detección temprana de la enfermedad y los desafíos asociados a la validación de estos biomarcadores.

Tabla 1. Preguntas de investigación

N.	Pregunta	Motivación
RQ1	¿Cuáles son los aspectos inmunológicos y de angiogénesis en la endometriosis?	Identificar y analizar los aspectos inmunológicos y de angiogénesis que intervienen en la patogénesis de la endometriosis.



RQ2	¿Cuáles son los biomarcadores más relevantes actualmente en estudio para la detección temprana de la endometriosis?	Identificar los biomarcadores más relevantes actualmente en estudio para la detección temprana de la endometriosis.
RQ3	¿Cuáles son los desafíos asociados a la validación de los biomarcadores para la detección de la endometriosis?	Analizar los desafíos asociados a la validación de biomarcadores para la detección de la endometriosis.

Sistematización de la búsqueda y recolección de datos

La búsqueda de información se realizó en bases de datos que incluyeron Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Springer, PubMed, y Scielo, entre los años 2018 y 2024. En la tabla 2 se presentan los criterios de inclusión y exclusión.

Los términos de búsqueda MeSH seleccionados incluyeron: “Endometriosis” para el diagnóstico de la condición, “Biomarkers” para identificar las moléculas específicas, “Diagnosis” y “Early Diagnosis” para centrarse en la detección temprana, “Blood Proteins” y “Proteomics” para los biomarcadores basados en sangre, y “Noninvasive Diagnostic Techniques” para los métodos de diagnóstico no invasivos. Además, “Inflammation Mediators” y “Genetic Markers” son importantes para explorar los marcadores inflamatorios y genéticos, respectivamente.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

N.	Inclusión	Exclusión
C1	Artículos publicados en los últimos años (2018 – 2024).	Artículos publicados en idiomas distintos al inglés y español.
C2	Artículos que investigan específicamente biomarcadores para la detección temprana de la endometriosis.	Estudios no disponibles en texto completo o solo presentados como resúmenes.
C3	Artículos en el idioma inglés y español.	Investigaciones centradas únicamente en modelos animales o estudios in vitro.
C4	Investigaciones realizadas en sujetos humanos.	Artículos que representen duplicados de investigaciones ya incluidas.

Selección de la información

Durante el proceso de revisión sistemática, se establecieron y aplicaron criterios detallados para la codificación y selección de estudios. Esto incluye los criterios utilizados para la

identificación, el cribado, la determinación de la elegibilidad y, finalmente, la inclusión de los estudios. Para una comprensión más detallada, se puede consultar la Figura 1.

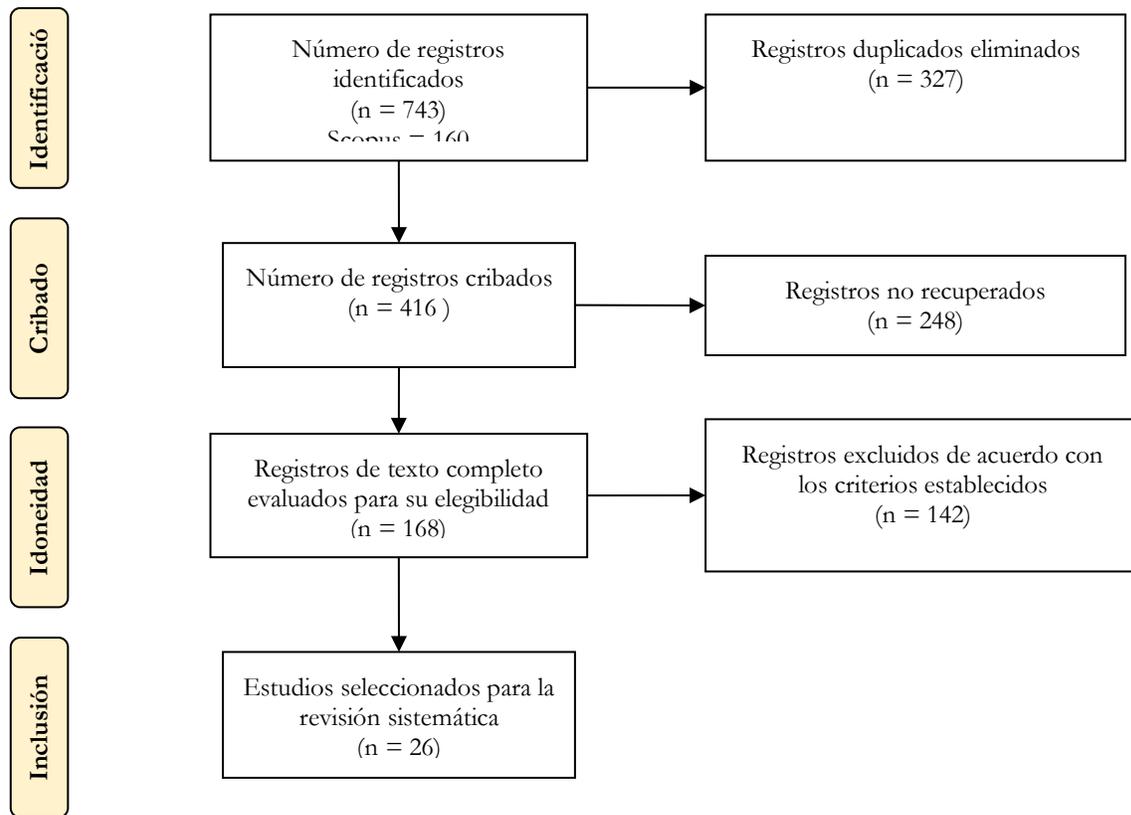


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

Extracción de datos

El Apéndice A presenta los resultados de los 26 artículos seleccionados durante la búsqueda de literatura. La información extraída de cada documento está orientada a responder a las preguntas de investigación. El resumen de los documentos analizados se presenta de acuerdo a las directrices PRISMA, enfocándose en los biomarcadores para el diagnóstico temprano de la endometriosis.

Resultados

Análisis de los Resultados

A continuación, se presentan los resultados obtenidos y el análisis producto de las encuestas aplicadas.

Endometriosis: una enfermedad inflamatoria

La endometriosis, es una enfermedad crónica caracterizada por síntomas variables e inespecíficos como dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico crónico e infertilidad, y solo

puede ser diagnosticada definitivamente mediante cirugía laparoscópica, lo que frecuentemente retrasa su diagnóstico y tratamiento (13). La enfermedad se asocia con alteraciones en la respuesta y producción hormonal tanto en el endometrio ectópico presente en las lesiones como en el eutópico del útero. A pesar de que estudios en gemelos sugieren un componente genético, los estudios de asociación del genoma completo indican una susceptibilidad multigénica con una significativa influencia ambiental (33,34). Factores de riesgo reportados incluyen bajo peso al nacer, exposición prenatal a químicos como el dietilestilbestrol, menarquia temprana, ciclos menstruales cortos y bajo índice de masa corporal, mientras que el parto y la lactancia parecen tener un efecto protector. Los factores de estilo de vida, como la dieta y el ejercicio, también tienen un efecto limitado en el desarrollo de la enfermedad (35).

Patogénesis

Para que las lesiones de endometriosis se desarrollen, es necesario que las células iniciadoras estén presentes en el sitio ectópico, puedan implantarse, diferenciarse en tejido similar al endometrio y evadir el sistema inmunológico (36). Las moléculas y células involucradas en estas etapas son potenciales biomarcadores detectables en fluidos corporales accesibles como sangre, orina, saliva y líquido cervicovaginal (CVF), siendo este último más sensible y específico para la detección de endometriosis (37). La teoría más aceptada sobre el origen de estas células es la menstruación retrógrada, aunque también se considera su transporte a través de vasos linfáticos o sanguíneos y la transdiferenciación de tejidos en el sitio de la lesión (38). Las células deben adherirse, implantarse y diferenciarse mientras evaden el sistema inmune, con niveles anormales de moléculas de adhesión y metaloproteinasas, y una transición epitelio-mesenquimal facilitada por factores como TGF β 1. Las lesiones establecidas pueden infiltrarse por células neuronales, endoteliales e inmunes, asociadas con marcadores como VEGF y NGF, contribuyendo al dolor crónico (35).

La patogénesis de la endometriosis implica una disfunción en la producción y receptores de hormonas esteroides, con dependencia del estrógeno y resistencia a la progesterona. Estudios en modelos animales y humanos muestran alteraciones en la expresión de receptores hormonales y enzimas metabólicas, con regresión de la enfermedad tras la menopausia u ooforectomía (36). Además, la endometriosis se asocia con respuestas inmunitarias locales y sistémicas alteradas, con defectos en las células NK y una respuesta polarizada de macrófagos y linfocitos T y B, junto con cambios en quimiocinas y citoquinas en el fluido peritoneal y suero, lo cual aporta posibles biomarcadores para la enfermedad (35).

Fisiopatología

La patogénesis y características fisiopatológicas de la endometriosis pélvica son complejas, y diversas teorías han intentado explicar su origen histológico desde 1870, aunque ninguna



ha logrado una explicación completa (39). Las teorías más prominentes incluyen la metaplasia celómica, que sugiere que células madre mesenquimales se reprograman para diferenciarse en células epiteliales endometriales en sitios ectópicos bajo la influencia de disruptores endocrinos y factores inmunológicos (13). La teoría mulleriana postula que células de los conductos de Müller se diferencian y proliferan desordenadamente, migrando a sitios ectópicos y desarrollándose en lesiones endometriósicas bajo la influencia de estrógenos. La teoría de la metástasis linfática y vascular sugiere que células endometriales se transportan a través de vasos sanguíneos o linfáticos a sitios distantes como los pulmones o el cerebro (40). La teoría de la menstruación retrógrada, la más aceptada, plantea que fragmentos de tejido endometrial regresan a la cavidad peritoneal durante la menstruación, implantándose en el tejido peritoneal o en los órganos pélvicos, aunque no todas las mujeres con menstruación retrógrada desarrollan endometriosis, sugiriendo la intervención de otros factores que favorecen la supervivencia e invasión de las lesiones endometriósicas (13,41). Otra teoría importante es la implantación de células madre endometriales, que se basa en la diseminación de células madre derivadas del endometrio uterino o de la médula ósea. Estas células, bajo la influencia de hormonas y factores del microambiente tisular, se adhieren, invaden, inflaman, inducen angiogénesis y evaden la inmunovigilancia, estableciendo la endometriosis (42,43). La diseminación puede ocurrir por menstruación retrógrada, vías linfáticas y vasculares, o migración directa, iniciando la proliferación en el sitio de implantación, dependiente de ciclos hormonales, especialmente de estrógenos. Esta teoría no solo se ajusta al modelo de menstruación retrógrada, sino que también explica la patogénesis de la endometriosis infiltrante profunda y fuera de la cavidad abdominal, integrando diversos mecanismos de diseminación y factores influenciadores aún no completamente dilucidados (13).

Aspectos inmunológicos

La disfunción inmune en la endometriosis se caracteriza por macrófagos peritoneales hiperactivos con capacidad fagocítica alterada, mediada por metaloproteinasas de matriz (MMP) y receptores de superficie de macrófagos (44). Los macrófagos se clasifican en M1, con actividad proinflamatoria, y M2, con actividades antiinflamatorias y profibróticas, observándose un aumento progresivo de M2 en etapas avanzadas de endometriosis (45). Los macrófagos expresantes de Tie-2 promueven el crecimiento tumoral y la angiogénesis, sugiriendo un vínculo entre la endometriosis y el cáncer de ovario (46). La actividad de las células NK está disminuida en pacientes con endometriosis, asociada a niveles elevados de receptores inhibidores de células asesinas (KIR). Además, se ha identificado una nueva subpoblación de células T, las células T invariantes NK (iNKT), que combinan características inmunológicas innatas y adaptativas. La citocina IL-10, elevada en pacientes con endometriosis, disminuye la actividad de linfocitos T citotóxicos y CD4+, promoviendo la polarización de macrófagos de M1 a M2. En modelos murinos, la mucina 1 (MUC1) y los

linfocitos Tregs están sobre expresados en lesiones ectópicas, sugiriendo un papel de los Tregs en la enfermedad (47). Además, se han observado niveles elevados de células Th2 y Th17 en tejidos endometriósicos, con IL-4 estimulando la proliferación de células estromales e IL-17A induciendo la migración de neutrófilos y la secreción de IL-8 y CCL-20, evidenciando la cooperación entre inflamación y respuesta inmune Th17 (48). Estos factores inmunológicos representan potenciales biomarcadores y objetivos terapéuticos para la endometriosis (30).

Angiogénesis en la endometriosis

La endometriosis, una enfermedad poligénica y multifactorial, se ve favorecida por la angiogénesis y la proteólisis (49). Factores como la vía de señalización Delta-like 4 (Dll4)-Notch, la angiopoyetina, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR) juegan roles esenciales en este proceso. VEGF y VEGFR regulan la proliferación, migración y permeabilidad celular, mientras que IL-17A, identificado como un potente factor angiogénico, puede aumentar VEGF e IL-8, promoviendo la angiogénesis intraperitoneal para mantener y desarrollar focos ectópicos (50). Las áreas hipóxicas en el crecimiento de células endometriósicas aumentan la producción de TNF- α , VEGF, IL-8, bFGF y TGF- β , que fomentan la hiperpermeabilidad vascular, la liberación de proteínas plasmáticas y la formación de fibrina. Interleucinas como IL-8 y IL-1 α aumentan la angiogénesis, mientras que IL-4 la inhibe (51). Además, los focos de endometriosis rojos y blancos muestran diferentes niveles de expresión de factores pro-angiogénicos, siendo los focos rojos los más vascularizados y con mayor actividad proliferativa. Macrófagos desempeñan un papel central al incrementar la expresión intranuclear de VEGF y COX-2, conduciendo a una mayor angiogénesis y un entorno inflamatorio (30,52).

Biomarcadores

Un biomarcador no invasivo para el diagnóstico de endometriosis podría ser extraído y cuantificado a partir de suero, plasma u orina, lo que sería beneficioso para pacientes con dolor pélvico crónico, infertilidad y dismenorrea, en el contexto de una ecografía regular. La sangre y la orina son fuentes ideales de biomarcadores debido a su reproducibilidad, facilidad de acceso y medición (9,30). A continuación, se describen los más relevantes dentro del campo de estudio. Sin embargo, aún no se ha identificado un biomarcador único ni un panel de biomoléculas que sea lo suficientemente específico y sensible para ser utilizado como prueba diagnóstica para la endometriosis.

Glicoproteínas

CA-125, la glicoproteína más representativa utilizada como biomarcador para la endometriosis, carece de especificidad y sensibilidad cuando se usa por sí sola (37). Sin embargo, la combinación de CA-125 con otras moléculas ha mostrado diferentes

sensibilidades y especificidades para la endometriosis. Por ejemplo, Mihalyi et al. (53) informaron que la combinación de CA-125 con IL-8 y TNF- α durante la fase secretora del ciclo menstrual resultó en una sensibilidad del 89.7% y especificidad del 71.1%. De manera similar, Agic et al. (54) demostraron que un panel que incluye CA-125, CCR1, mRNA y MCP1 logró una sensibilidad del 92.2% y especificidad del 81.6%. Además, la combinación de VEGF, CA-125, Annexina V y glicodelina de Vodolazkaia produjo sensibilidades entre 74% y 94% y especificidades entre 55% y 75% (30).

Otras glicoproteínas investigadas como biomarcadores incluyen CA-19-9, que muestra niveles elevados en mujeres con endometriosis, pero con una sensibilidad menor en comparación con CA-125. La glicodelina, otra glicoproteína, promueve la proliferación celular y la neovascularización, y tiene niveles séricos más altos en mujeres con endometriosis. Estudios de Mosbah et al. (55) y Kocbek et al. (56) destacaron que IL-6 y glicodelina A mostraron niveles altos en suero y líquido peritoneal en sujetos afectados, con sensibilidades y especificidades para glicodelina A e IL-6 que van del 58.3% al 93.8% y especificidades del 60% al 90%. ICAM-1, involucrado en las reacciones inflamatorias e inmunológicas, también mostró ser un biomarcador prometedor. A pesar de la variabilidad en los resultados, CA-125 sigue siendo el marcador más utilizado, y la investigación continúa explorando combinaciones de biomarcadores para mejorar la precisión diagnóstica de la endometriosis (30).

Citocinas inflamatorias y Moléculas inmunológicas

Entre los más representativos se encuentran IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ , MCP-1 y TNF- α . Othman et al. (57) concluyeron que IL-6, MCP-1 e IFN- γ se incrementaron significativamente en el suero de mujeres afectadas, mientras que Borrelli et al. (58) encontraron niveles elevados de IL-8, MCP-1 y RANTES en sangre periférica de pacientes afectadas. Además, Martínez et al. (59) indicaron que IL-6 mostró una sensibilidad del 75% y especificidad del 83.3% para la endometriosis en etapas I-II. Sin embargo, estudios como el de Socolov et al. (60) no encontraron diferencias significativas en los niveles de IL-6 entre casos y controles.

Las investigaciones también han evaluado el potencial de las células NK como biomarcadores. Kikuchi et al. (61) observaron una disminución en el subconjunto de células NK (CD57+ CD16-) en endometriosis, con niveles elevados tras cirugía. Copeptina, una molécula con valores aumentados en condiciones inflamatorias, mostró niveles significativamente más altos en mujeres con endometriosis. Además, las células macrófagas, responsables de la adhesión y crecimiento de células endometriales ectópicas, secretan sustancias como VEGF y MIF, este último elevado en etapas avanzadas de la enfermedad. Combinaciones de biomarcadores como IL-32 y CA-125 han mostrado promesa, alcanzando

una especificidad del 60% y una sensibilidad del 82.9%, lo que sugiere la necesidad de más investigaciones para mejorar la precisión diagnóstica de la endometriosis (30).

Marcadores de estrés oxidativo

La fisiopatología de la endometriosis, aunque aún inconclusa, parece estar basada en varias teorías, incluida la descompensación entre especies reactivas de oxígeno (ROS) y antioxidantes (8). Este desequilibrio provoca una respuesta inflamatoria en la cavidad peritoneal, modulando la proliferación de células endometriósicas. Estudios encontraron niveles elevados de malondialdehído (MDA), un marcador de estrés oxidativo, en el suero de pacientes con endometriosis. Además, se observó una mayor actividad enzimática del superóxido dismutasa (SOD) y la anhidrasa carbónica en estos pacientes, sugiriendo una capacidad antioxidante disminuida (62). El estrés oxidativo tiene un papel significativo en la respuesta inflamatoria de la endometriosis, estimulando citocinas proinflamatorias y células inmunes como granulocitos y macrófagos, productores de ROS. Marcadores como tioles y carbonilos, así como la paraoxonasa-1 (PON-1), han mostrado potencial diagnóstico en la detección de la endometriosis. No obstante, se requieren más estudios para establecer metodologías consistentes que validen estos hallazgos (9,63).

Factores de crecimiento y Moléculas de angiogénesis

Los estudios sobre factores de crecimiento y péptidos como biomarcadores para la endometriosis presentan resultados controversiales. El factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) aumenta en etapas avanzadas de la enfermedad, pero otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre pacientes y controles (8,9). La proteína IGFBP3, que transporta el IGF-1, no muestra diferencias consistentes entre ambos grupos. El péptido nesfatina-1 está significativamente disminuido en mujeres con endometriosis, aunque los niveles no cambian tras ajustar por índice de masa corporal. La urocortina muestra niveles similares en pacientes y controles, pero aumenta en mujeres con endometriosis ovárica (19). El factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) está significativamente reducido en pacientes con endometriosis, correlacionándose con la severidad de los síntomas. Otros factores como VEGF-A, FGF-2 y angiogenina han mostrado resultados mixtos, mientras que EGF y PDGF no presentan diferencias relevantes (52).

Autoanticuerpos

Se han propuesto varios anticuerpos como biomarcadores no invasivos, incluyendo los anticuerpos contra la α 2-HS glicoproteína, lipoproteína de baja densidad modificada por malondialdehído, laminina-I, peróxidos lipídicos, albúmina sérica modificada de conejo, cardioplipina, anhidrasa carbónica y transferrina. Ozhan et al. (64) encontraron niveles significativamente elevados de sintaxina-5 en suero de pacientes con endometriosis en comparación con controles. Gajbhiye et al. observaron mayores niveles de autoanticuerpos

contra TMOD3, TPM3 y SLP2 en pacientes con endometriosis (6). Además, Yi et al. (65) reportaron niveles elevados de autoanticuerpos contra IMP1 en mujeres con endometriomas. Los anticuerpos Anti- α -enolasa también mostraron alta utilidad diagnóstica, con sensibilidad y especificidad comparables a las de CA125. IgG se encontró en un porcentaje significativo de mujeres afectadas, sugiriendo su potencial como biomarcador (66).

MiRNAs y lncRNAs

Los microARNs (miRNA) son moléculas de ARN no codificantes de aproximadamente 21-25 nucleótidos que regulan la expresión génica y tienen potencial como biomarcadores para diversas patologías, incluida la endometriosis. Aunque la investigación sobre miRNAs en endometriosis ha mostrado resultados prometedores, la especificidad y sensibilidad de los biomarcadores aún no son definitivas (67). Entre los miRNAs más estudiados están los miembros de la familia miR-200 (miR-200a, miR-200b, y miR-141), que muestran sensibilidad del 84.4% y especificidad del 66.7%. MiR-199a también ha mostrado una sensibilidad del 76% y especificidad del 78.33%, y miR-145 se encuentra regulado en etapas avanzadas de la enfermedad (47,68). Los estudios han identificado diferentes paneles de miRNAs, como miR-155, miR574-3p, y miR139-3p, con sensibilidad del 83% y especificidad del 51%, y hsa-miR-125b-5p, hsa-miR-28-5p, y hsa-miR-29a-3p, con sensibilidad del 78% y especificidad del 37% (5).

Por otro lado, los ARN largos no codificantes (lncRNAs), que tienen más de 200 nucleótidos y no codifican proteínas, también están emergiendo como biomarcadores en la endometriosis (69). Los estudios han identificado lncRNAs como NR_038395, NR_038452, y ENST00000393610, que muestran una expresión significativamente desregulada en pacientes con endometriosis (35). El lncRNA TC0101441 se ha asociado con la infertilidad, el dolor pélvico crónico y la recurrencia de la enfermedad. Aunque tanto los miRNAs como los lncRNAs presentan un alto potencial como biomarcadores debido a su estabilidad y especificidad, se requiere más investigación para validar su utilidad diagnóstica en la práctica clínica (30,70).

Biomarcadores urinarios

La orina, debido a su fácil acceso y composición líquida, es una muestra biológica prometedora para el diagnóstico no invasivo de endometriosis. Entre los biomarcadores urinarios estudiados, el sFlt-1 corregido por creatinina ha mostrado niveles elevados en mujeres con endometriosis en las etapas I y II, indicando su potencial como marcador diagnóstico (71). Otros estudios han investigado diversas proteínas y péptidos en la orina, como la enolasa I (NNE) y la vitamina D-binding protein (VDBP). Aunque el VDBP mostró una sensibilidad del 58% y una especificidad del 76%, su utilidad clínica está limitada por su variabilidad en el ciclo menstrual (29). Además, el NNE mostró niveles elevados en

endometriosis, pero no es efectivo como biomarcador independiente y puede tener valor cuando se combina con CA-125 en el suero (72).

A pesar de los avances, muchos biomarcadores urinarios requieren más validación. El análisis proteómico mediante MALDI-TOF MS ha identificado perfiles de péptidos en la orina de mujeres con endometriosis, mostrando promisorios resultados de sensibilidad y especificidad, como los péptidos con masas de 1433.9 Da y 3217.2 Da, con una sensibilidad del 91% y especificidad del 93%. Sin embargo, estudios sobre citoqueratina 19 (CK19) y moléculas de adhesión celular como sVCAM-1 y sICAM-1 no han mostrado diferencias significativas entre mujeres con y sin endometriosis. Histone 4 ha sido identificado como un posible biomarcador con sensibilidad del 70% y especificidad del 80%, abriendo nuevas vías para el diagnóstico de endometriosis (73,74). La investigación continua es esencial para confirmar y mejorar la precisión de estos biomarcadores en diferentes etapas de la enfermedad.

Discusión

La investigación sobre biomarcadores para la detección temprana de la endometriosis ha avanzado significativamente, con estudios que exploran una variedad de enfoques y tecnologías. Estudios recientes han identificado una serie de microRNAs (miRNAs) como posibles biomarcadores no invasivos. Por ejemplo, la familia mir-200 y otros miRNAs como miR-125b-5p y miR-150-5p han mostrado potencial diagnóstico en el suero de pacientes con endometriosis (47,75). Además, el análisis de miRNAs en saliva ha revelado una firma diagnóstica con una alta sensibilidad y especificidad, lo que sugiere un método accesible y no invasivo para el diagnóstico de la endometriosis (76). Estos hallazgos resaltan la promesa de los miRNAs en la mejora del diagnóstico temprano, aunque se necesita una validación clínica adicional.

Los estudios de proteómica y metabolómica también han aportado valiosos conocimientos sobre biomarcadores potenciales. El perfil metabolómico del endometrio ha identificado metabolitos como la hipoxantina y el ácido úrico, los cuales podrían ser utilizados para diagnosticar la endometriosis en etapas mínimas a leves (77). Además, la identificación de proteínas específicas en la orina, como las involucradas en la invasión y migración celular, muestra un enfoque prometedor para el diagnóstico no invasivo (78). Asimismo, la combinación de biomarcadores proteómicos y genéticos, como TGFBI y CA-125, ha demostrado mejorar la precisión diagnóstica comparada con los métodos tradicionales (79). Estos estudios subrayan la importancia de los análisis multi-ómicos para descubrir biomarcadores fiables que faciliten la detección temprana y precisa de la endometriosis.

Además de los avances mencionados en el uso de miRNAs y perfiles metabolómicos para el diagnóstico temprano de la endometriosis, la identificación de proteínas específicas en la orina también ha mostrado un gran potencial como biomarcador no invasivo. Por ejemplo, el



análisis proteómico ha revelado 17 proteínas involucradas en procesos como invasión celular, migración y proliferación, lo que podría ofrecer un enfoque alternativo para la detección de la enfermedad en sus primeras etapas (78). Asimismo, los estudios que han investigado la expresión del gen *Zac1* y sus microARN y LncRNA relacionados en pacientes con endometriosis han identificado una disminución significativa en la expresión de *Zac1* y los LncRNA, y un aumento en los niveles de ciertos miRNAs, lo que sugiere que estos marcadores podrían ser útiles para evaluar la presencia de endometriosis (70).

Por otro lado, la investigación sobre genes relacionados con el macrófago M2 ha revelado que estos genes están asociados con funciones clave en el ciclo celular y la respuesta inmune, lo que resalta su importancia en la patogénesis de la endometriosis y su potencial como biomarcadores diagnósticos (80). Además, la firma de microRNAs en la saliva ha demostrado ser una herramienta prometedora, con una sensibilidad del 96.7% y especificidad del 100%, lo que ofrece un método no invasivo y altamente preciso para el diagnóstico temprano (68). Estas investigaciones, junto con los estudios sobre otros ARN no codificantes transportados por exosomas, refuerzan la idea de que la combinación de biomarcadores de diferentes tipos podría mejorar el diagnóstico de la enfermedad (69).

La bioinformática y el aprendizaje automático han sido herramientas clave en la identificación de biomarcadores y la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes en la endometriosis. Por ejemplo, el uso de redes regulatorias y análisis de metilación del ADN ha permitido identificar genes clave y compuestos químicos con posibles efectos terapéuticos (44,62). Además, la investigación sobre genes relacionados con la autofagia y el macrófago M2 ha destacado nuevos subgrupos moleculares y biomarcadores potenciales, como *EZH2* y *RND3*, que pueden contribuir al diagnóstico temprano y a nuevas estrategias terapéuticas (80,81). A pesar de los avances, la variabilidad en los resultados y la falta de validación independiente de algunos biomarcadores, como los miRNAs circulantes, indican la necesidad de estudios adicionales para establecer la utilidad clínica de estos descubrimientos (67). En conjunto, estos hallazgos sugieren un futuro prometedor para la implementación de biomarcadores en la práctica clínica, mejorando significativamente el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis.

Conclusiones

La endometriosis, una enfermedad ginecológica crónica y progresiva, presenta desafíos significativos en su diagnóstico y tratamiento debido a su patogénesis compleja y síntomas inespecíficos. Este estudio se centró en identificar biomarcadores precoces para el diagnóstico de la endometriosis mediante una revisión sistemática de la literatura científica. Los hallazgos indican que, aunque se han investigado numerosos biomarcadores potenciales, como glicoproteínas, citocinas inflamatorias, marcadores de estrés oxidativo, factores de crecimiento, autoanticuerpos, miRNAs y LncRNAs, ninguno ha demostrado la suficiente

sensibilidad y especificidad para ser adoptado clínicamente de manera universal. La heterogeneidad de la enfermedad y la variabilidad en los estudios impiden la implementación de un biomarcador único. Sin embargo, la combinación de múltiples biomarcadores muestra promesa para mejorar la precisión diagnóstica. La consolidación de estos conocimientos fragmentados es crucial para el desarrollo de herramientas diagnósticas no invasivas y efectivas, que podrían transformar el manejo clínico de la endometriosis, reducir la necesidad de procedimientos invasivos y permitir intervenciones terapéuticas personalizadas con tiempos de respuesta breves. Este estudio proporciona una base sólida para futuras investigaciones que buscan mejorar el diagnóstico temprano y el tratamiento de la endometriosis, mejorando así la calidad de vida de las pacientes y optimizando los recursos sanitarios.

Referencias bibliográficas

1. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 10;20(22):5615.
2. de Fáveri C, Fermino PMP, Piovezan AP, Volpato LK. The Inflammatory Role of Pro-Resolving Mediators in Endometriosis: An Integrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 22;22(9):4370.
3. Kim H, Choi YS, Kim JS, Kim S, Won BH, Won Y Bin, et al. Identification of Serum Biomarkers for Diagnosis of Endometriosis Using Multiplex Immunoassays. *Reproductive Sciences.* 2020 May 6;27(5):1139–47.
4. Machairiotis N, Vasilakaki S, Thomakos N. Inflammatory Mediators and Pain in Endometriosis: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2021 Jan 8;9(1):54.
5. Moga MA, Bălan A, Dimienescu OG, Burtea V, Dragomir RM, Anastasiu CV. Circulating miRNAs as Biomarkers for Endometriosis and Endometriosis-Related Ovarian Cancer—An Overview. *J Clin Med.* 2019 May 23;8(5):735.
6. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet.* 2021 Feb;397(10276):839–52.
7. Tian Z, Chang XH, Zhao Y, Zhu HL. Current biomarkers for the detection of endometriosis. *Chin Med J (Engl).* 2020 Oct 5;133(19):2346–52.
8. Samimi M, Pourhanifeh MH, Mehdizadehkashi A, Eftekhari T, Asemi Z. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *J Cell Physiol.* 2019 Nov 19;234(11):19384–92.
9. Kimber-Trojnar Ź, Pilszyk A, Niebrzydowska M, Pilszyk Z, Ruszała M, Leszczyńska-Gorzela B. The Potential of Non-Invasive Biomarkers for Early Diagnosis of Asymptomatic Patients with Endometriosis. *J Clin Med.* 2021 Jun 23;10(13):2762.
10. DeAngelo C, Tarasiewicz MB, Strother A, Taggart H, Gray C, Shanahan M, et al. Endometriosis: A Malignant Fingerprint. *J Cancer Res Ther Oncol.* 2020 Apr;8(2).
11. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(4):422–69.



12. Yovich JL, Rowlands PK, Lingham S, Sillender M, Srinivasan S. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reprod Biomed Online*. 2020 Jan;40(1):7–11.
13. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 26;382(13):1244–56.
14. Basta A, Brucka A, Górski J, Kotarski J, Kulig B, Oszukowski P, et al. The statement of Polish Society's Experts Group concerning diagnostics and methods of endometriosis treatment. *Ginekol Pol [Internet]*. 2012 Nov;83(11):871—876. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/23379199>
15. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Mar 10;2014(8).
16. Falcone T, Flyckt-Rebecca R. Clinical management of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;131(3):557–71.
17. He Y, Li J, Qu Y, Sun L, Zhao X, Wu H, et al. Identification and Analysis of Potential Immune-Related Biomarkers in Endometriosis. *J Immunol Res*. 2023 Jan 10;2023:1–21.
18. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019 May 4;22(3):296–302.
19. Pino I, Belloni GM, Barbera V, Solima E, Radice D, Angioni S, et al. “Better late than never but never late is better”, especially in young women. A multicenter Italian study on diagnostic delay for symptomatic endometriosis. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2023 Jan 2;28(1):10–6.
20. Menakaya U, Reid S, Lu C, Gerges B, Infante F, Condous G. Performance of ultrasound-based endometriosis staging system (UBESS) for predicting level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Dec;48(6):786–95.
21. Bourdel N, Chauvet P, Billone V, Douridas G, Fauconnier A, Gerbaud L, et al. Systematic review of quality of life measures in patients with endometriosis. *PLoS One*. 2019 Jan 10;14(1):e0208464.
22. Irungu S, Mavrelou D, Worthington J, Blyuss O, Saridogan E, Timms JF. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. *Clin Proteomics*. 2019 Dec 6;16(1):14.
23. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 May 1;2016(5).
24. American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):89–95.
25. Luisi S, Pinzauti S, Regini C, Petraglia F. Serum Markers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis. *Women's Health*. 2015 Sep 12;11(5):603–10.
26. Coutinho LM, Ferreira MC, Rocha ALL, Carneiro MM, Reis FM. New biomarkers in endometriosis. In: *Advances in Clinical Chemistry*. 2019. p. 59–77.
27. Rogers PAW, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Giudice LC, Montgomery GW, Petraglia F, et al. Defining Future Directions for Endometriosis Research: Workshop Report From the 2011 World Congress of Endometriosis in Montpellier, France. *Reproductive Sciences*. 2013 May 30;20(5):483–99.



28. O DF, Flores I, Waelkens E, D'Hooghe T. Noninvasive diagnosis of endometriosis: Review of current peripheral blood and endometrial biomarkers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Jul;50:72–83.
29. Fassbender A, Burney RO, F. O D, D'Hooghe T, Giudice L. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–14.
30. Anastasiu CV, Moga MA, Elena Neculau A, Bălan A, Scârnciu I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 4;21(5):1750.
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;n71.
32. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015 Dec 1;4(1):1.
33. Lee SH, Sapkota Y, Fung J, Montgomery GW. Genetic Biomarkers for Endometriosis. In: *Biomarkers for Endometriosis.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 83–93.
34. Shafirir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;51:1–15.
35. Hudson QJ, Perricos A, Wenzl R, Yotova I. Challenges in uncovering non-invasive biomarkers of endometriosis. *Exp Biol Med.* 2020 Mar 4;245(5):437–47.
36. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2018 Feb 5;44(2):191–8.
37. Fassbender A, O D, Becker CM, D'Hooghe T. Peripheral Blood Biomarkers for Endometriosis. In: *Biomarkers for Endometriosis.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 123–39.
38. Barcena de Arellano ML, Arnold J, Vercellino GF, Chiantera V, Ebert AD, Schneider A, et al. Influence of Nerve Growth Factor in Endometriosis-Associated Symptoms. *Reproductive Sciences.* 2011 Dec 30;18(12):1202–10.
39. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Nov 5;15(11):666–82.
40. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1048–79.
41. Wang PH, Yang ST, Chang WH, Liu CH, Lee FK, Lee WL. Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022 Nov;61(6):927–34.
42. Carrillo Torres P, Martínez Zamora MA, Carmona Herrera F. Endometriosis. Un largo camino. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2021 Oct;48(4):100686.
43. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 25;12.
44. Hosseini M, Hammami B, Kazemi M. Identification of potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets for endometriosis based on bioinformatics and machine learning analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Oct 9;40(10):2439–51.



45. Laganà AS, Salmeri FM, Ban Frangež H, Ghezzi F, Vrtačnik-Bokal E, Granese R. Evaluation of M1 and M2 macrophages in ovarian endometriomas from women affected by endometriosis at different stages of the disease. *Gynecological Endocrinology*. 2020 May 3;36(5):441–4.
46. Nie MF, Xie Q, Wu YH, He H, Zou LJ, She XL, et al. Serum and Ectopic Endometrium from Women with Endometriosis Modulate Macrophage M1/M2 Polarization via the Smad2/Smad3 Pathway. *J Immunol Res*. 2018 Sep 12;2018:1–14.
47. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):557.e1-557.e11.
48. Osuga Y, Hirota Y, Hirata T, Takamura M, Urata Y, Harada M, et al. Th2 Cells and Th17 Cells in the Development of Endometriosis – Possible Roles of Interleukin-4 and Interleukin-17A. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2016 Oct 22;8(4):136–40.
49. He Y, Li J, Qu Y, Sun L, Zhao X, Wu H, et al. Identification and Analysis of Potential Immune-Related Biomarkers in Endometriosis. *J Immunol Res*. 2023 Jan 10;2023:1–21.
50. Ahn SH, Edwards AK, Singh SS, Young SL, Lessey BA, Tayade C. IL-17A Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis by Triggering Proinflammatory Cytokines and Angiogenic Growth Factors. *The Journal of Immunology*. 2015 Sep 15;195(6):2591–600.
51. Machado DE, Rodrigues-Baptista KC, Alessandra-Perini J, Soares de Moura R, Santos TA dos, Pereira KG, et al. Euterpe oleracea Extract (Açaí) Is a Promising Novel Pharmacological Therapeutic Treatment for Experimental Endometriosis. *PLoS One*. 2016 Nov 16;11(11):e0166059.
52. Volpert O V., Fong T, Koch AE, Peterson JD, Waltenbaugh C, Tepper RI, et al. Inhibition of Angiogenesis by Interleukin 4. *J Exp Med*. 1998 Sep 21;188(6):1039–46.
53. Mihalyi A, Gevaert O, Kyama CM, Simsa P, Pochet N, De Smet F, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Human Reproduction*. 2010 Mar 1;25(3):654–64.
54. Agic A, Djalali S, Wolfler MM, Halis G, Diedrich K, Hornung D. Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 Measurements in Peripheral Blood as a Diagnostic Test for Endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2008 Nov 30;15(9):906–11.
55. Mosbah A, Nabel Y, Khashaba E. Interleukin-6, intracellular adhesion molecule-1, and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid as biomarkers for endometriosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016 Sep 2;134(3):247–51.
56. Kocbek V, Vouk K, Bersinger NA, Mueller MD, Lanišnik Rižner T. Panels of Cytokines and Other Secretory Proteins as Potential Biomarkers of Ovarian Endometriosis. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2015 May;17(3):325–34.
57. Othman EEDR, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008 Apr;137(2):240–6.
58. Borrelli GM, Abrao MS, Mechsner S. Can chemokines be used as biomarkers for endometriosis? A systematic review. *Human Reproduction*. 2014 Feb 1;29(2):253–66.
59. Martínez S, Garrido N, Coperias JL, Pardo F, Desco J, García-Velasco JA, et al. Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal–mild endometriosis. *Human Reproduction*. 2007 Mar;22(3):836–42.

60. Socolov R, Butureanu S, Angioni S, Sindilar A, Boiculese L, Cozma L, et al. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011 Feb;154(2):215-7.
61. Kikuchi Y, Ishikawa N, Hirata U, Imaizumi E, Sasa H, Nagata I. Changes of peripheral blood lymphocyte subsets before and after operation of patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993 Apr 7;72(3):157-61.
62. Li J, He Y, Liang T, Wang J, Jiang X, Zhang G. Identification of Potential Differentially Methylated Gene-Related Biomarkers in Endometriosis. *Epigenomics*. 2022 Oct 31;14(19):1157-79.
63. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1-7.
64. Ozhan E, Kokcu A, Yanik K, Gunaydin M. Investigation of diagnostic potentials of nine different biomarkers in endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014 Jul;178:128-33.
65. Yi Y, Wang S, Chao C, Su C, Lee Y, Chen L. Evaluation of serum autoantibody levels in the diagnosis of ovarian endometrioma. *J Clin Lab Anal*. 2010 Jan 20;24(5):357-62.
66. Gajbhiye R, Sonawani A, Khan S, Suryawanshi A, Kadam S, Warty N, et al. Identification and validation of novel serum markers for early diagnosis of endometriosis. *Human Reproduction*. 2012 Feb 1;27(2):408-17.
67. Vanhie A, O D, Peterse D, Beckers A, Cuéllar A, Fassbender A, et al. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. *Human Reproduction*. 2019 Sep 29;34(9):1650-60.
68. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med*. 2022 Jan 26;11(3):612.
69. Soltani-Fard E, Asadi M, Taghvimi S, Vafadar A, Vosough P, Tajbakhsh A, et al. Exosomal microRNAs and long noncoding RNAs: as novel biomarkers for endometriosis. *Cell Tissue Res*. 2023 Oct 22;394(1):55-74.
70. Tahermanesh K, Hakimpour S, Govahi A, Rokhgireh S, Mehdizadeh M, Minaeian S, et al. Evaluation of expression of biomarkers of PLAGL1 (ZAC1), microRNA, and their non-coding RNAs in patients with endometriosis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2023 Apr;52(4):102568.
71. Pant A, Moar K, K. Arora T, Maurya PK. Biomarkers of endometriosis. *Clinica Chimica Acta*. 2023 Sep;549:117563.
72. Chen X, Liu H, Sun W, Guo Z, Lang J. Elevated urine histone 4 levels in women with ovarian endometriosis revealed by discovery and parallel reaction monitoring proteomics. *J Proteomics*. 2019 Jul;204:103398.
73. Proestling K, Wenzl R, Yotova I, Hauser C, Husslein H, Kuessel L. Investigating selected adhesion molecules as urinary biomarkers for diagnosing endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2020 Apr;40(4):555-8.
74. Bae SJ, Jo Y, Cho MK, Jin JS, Kim JY, Shim J, et al. Identification and analysis of novel endometriosis biomarkers via integrative bioinformatics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 20;13.
75. Ghasemi F, Alemzadeh E, Allahqoli L, Alemzadeh E, Mazidimoradi A, Salehiniya H, et al. MicroRNAs Dysregulation as Potential Biomarkers for Early Diagnosis of Endometriosis. *Biomedicine*. 2022 Oct 13;10(10):2558.



76. Moein Mahini S, Younesi M, Mortazavi G, Samare-Najaf M, Karim Azadbakht M, Jamali N. Non-invasive diagnosis of endometriosis: Immunologic and genetic markers. *Clinica Chimica Acta*. 2023 Jan;538:70–86.
77. Li J, Guan L, Zhang H, Gao Y, Sun J, Gong X, et al. Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018 Dec 30;16(1):42.
78. Višnić A, Čanadi Jurešić G, Domitrović R, Klarić M, Šepić TS, Barišić D. Proteins in urine – Possible biomarkers of endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2023 Jun;157:103941.
79. Janša V, Pušić Novak M, Ban Frangež H, Rižner TL. TGFBI as a candidate biomarker for non-invasive diagnosis of early-stage endometriosis. *Human Reproduction*. 2023 Jul 5;38(7):1284–96.
80. Ding H, Xu H, Zhang T, Shi C. Identification and validation of M2 macrophage-related genes in endometriosis. *Heliyon*. 2023 Nov;9(11):e22258.
81. Wang J, Cong S, Wu H, He Y, Liu X, Sun L, et al. Identification and Analysis of Potential Autophagy-Related Biomarkers in Endometriosis by WGCNA. *Front Mol Biosci*. 2021 Nov 1;8.
82. Herranz-Blanco B, Daoud E, Viganò P, García-Velasco JA, Colli E. Development and Validation of an Endometriosis Diagnostic Method Based on Serum Biomarkers and Clinical Variables. *Biomolecules*. 2023 Jun 28;13(7):1052.
83. Viganò P, Casalechi M, Dolmans MM. European Union underinvestment in endometriosis research. *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders*. 2024 Mar;5:100058.
84. Li J, Gao Y, Guan L, Zhang H, Sun J, Gong X, et al. Discovery of Phosphatidic Acid, Phosphatidylcholine, and Phosphatidylserine as Biomarkers for Early Diagnosis of Endometriosis. *Front Physiol*. 2018 Jan 23;9.
85. Jiang H, Zhang X, Wu Y, Zhang B, Wei J, Li J, et al. Bioinformatics identification and validation of biomarkers and infiltrating immune cells in endometriosis. *Front Immunol*. 2022 Nov 29;13.



Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.

Anexos

Anexo A. Artículos seleccionados

N.	Título	Autores y Año	Objetivo/Caso	Hallazgos
1	Biomarkers of endometriosis (71)	Pant A, Moar K, Arora T, Kumar P. (2023)	Revisar estudios publicados sobre la expresión de biomarcadores de la endometriosis, con el fin de identificar biomarcadores sensibles y específicos para detectar la enfermedad.	Los hallazgos indican que varios biomarcadores han sido identificados en diferentes tipos de muestras, como suero/plasma, orina y tejido, lo que podría proporcionar un enfoque no invasivo para diagnosticar la enfermedad en etapas iniciales. Sin embargo, se destaca la necesidad de investigar más a fondo estos biomarcadores para lograr resultados exitosos.
2	MicroRNAs Dysregulation as Potential Biomarkers for Early Diagnosis of Endometriosis (75)	Ghasemi F, Alemzadeh E, Allahqoli L, et al. (2022)	Revisar el papel de los miARN en la endometriosis, específicamente la familia mir-200, como posibles biomarcadores para la detección temprana de la enfermedad.	Los hallazgos sugieren que los miARN, incluida la familia mir-200, podrían ser útiles como biomarcadores diagnósticos y blancos terapéuticos para la endometriosis, aunque se necesita más investigación para llegar a un consenso sobre su uso clínico.
3	Identification of potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets for endometriosis based on bioinformatics and machine learning analysis (44)	Hosseini M, Hammami B, Kazemi M. (2023)	Identificar posibles objetivos diagnósticos y terapéuticos para la endometriosis mediante la construcción de una red regulatoria y el uso de enfoques de aprendizaje automático.	Se identificaron 119 genes diferencialmente expresados entre muestras de endometriosis y no endometriosis, y se construyó una red regulatoria que incluía 52 ARNm, 249 miARN y 37 factores de transcripción. Se seleccionaron genes clave (GATA6, HMOX1, HS3ST1, NFASC y PTGIS) para construir un modelo de diagnóstico con una AUC de 0,98 y 0,92 en cohortes de entrenamiento y validación, respectivamente. Además, se identificaron dos compuestos químicos, rofecoxib y ácido retinoico, con posibles efectos terapéuticos sobre la



				endometriosis mediante análisis de acoplamiento.
4	Identificación de potencialmente metilados genes relacionados biomarcadores en endometriosis (62)	Li J, He Y, Liang T, et al. (2022)	Identificar alteraciones epigenéticas de genes diferencialmente expresados y seleccionar medicamentos terapéuticos dirigidos en la endometriosis.	Se utilizaron datos de la base de datos Gene Expression Omnibus y herramientas de análisis de información biológica, complementados con validación de muestras clínicas. Se identificaron genes impulsados por metilación del ADN que están asociados con propiedades potentes y vías correspondientes. Entre ellos, BDNF y CCL2 fueron genes clave en el desarrollo de la endometriosis. Se identificaron cuatro agentes químicos como posibles tratamientos para la endometriosis. Estos genes candidatos y agentes de moléculas pequeñas pueden ser explorados como posibles blancos y fármacos para el diagnóstico y la terapia de la endometriosis, respectivamente.
5	Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages (77)	Li J, Guan L, Zhang H, et al. (2018)	Evaluar el perfil metabólico de pacientes con endometriosis mínima-leve en comparación con mujeres sanas, utilizando cromatografía líquida de ultra resolución acoplada a espectrometría de masas de alta resolución con ionización por electrospray (UHPLC-ESI-HRMS).	El estudio identificó 12 metabolitos como posibles biomarcadores asociados con la endometriosis. Se observó un aumento significativo en la concentración de varios metabolitos, incluyendo hipoxantina, L-arginina, L-tirosina, y otros, en pacientes con endometriosis, mientras que la concentración de ácido úrico disminuyó en estos pacientes. Se identificó un modelo potencial de biomarcadores, incluyendo ácido úrico, hipoxantina y lisofosfatidiletanolamina, para el diagnóstico de endometriosis mínima-leve mediante un análisis de regresión logística. Aunque la sensibilidad y especificidad de estos biomarcadores son limitadas, el estudio resalta la importancia de los metabolitos de purinas y aminoácidos en la fisiopatología de la endometriosis y su posible uso como biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad en etapas tempranas.
6	TGFBI as a candidate biomarker for non-invasive diagnosis of early-stage endometriosis (79)	Janša V, Pušić Novak M, Ban Frangež H, et al. (2023)	Investigar si las proteínas COMP y TGFBI, solas o en combinación con CA-125, podrían considerarse como biomarcadores potenciales de endometriosis.	Los hallazgos indican que COMP no tiene valor diagnóstico, mientras que TGFBI tiene potencial como biomarcador no invasivo de las primeras etapas de la endometriosis. La combinación de TGFBI y CA-125 mostró características diagnósticas similares a CA-125 solo para todas las etapas de la endometriosis. En la fase de validación, la combinación de TGFBI y

				CA-125 mostró un AUC de 0,83, una sensibilidad del 83% y una especificidad del 67%, mientras que CA-125 solo tuvo un AUC de 0,83, una sensibilidad del 73% y una especificidad del 80%.
7	Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs (47)	Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, et al. (2020)	Validar el uso de un panel de microRNAs como método de diagnóstico no invasivo para detectar la endometriosis.	Se encontró que los sujetos con endometriosis tenían niveles significativamente más altos de 4 microRNAs en suero: miR-125b-5p, miR-150-5p, miR-342-3p y miR-451a. Dos microRNAs en suero mostraron niveles significativamente más bajos en el grupo de endometriosis: miR-3613-5p y let-7b. La combinación de estos microRNAs en un algoritmo tuvo un área bajo la curva de 0,94 al ser validado en un conjunto de sujetos independientes. Estos hallazgos sugieren que los microRNAs pueden diferenciar de manera confiable entre endometriosis y otras patologías ginecológicas.
8	Development and Validation of an Endometriosis Diagnostic Method Based on Serum Biomarkers and Clinical Variables (82)	Herranz-Blanco B, Daoud E, Viganò P, et al. (2023)	Desarrollar un test diagnóstico para la endometriosis basado en la combinación de biomarcadores séricos y variables clínicas.	El estudio encontró que el test desarrollado tenía una sensibilidad del 46.2% y una especificidad del 100%, lo que lo convierte en un test de alta especificidad para identificar la enfermedad de manera temprana, incluso en presencia de síntomas no específicos.
9	Identification and Analysis of Potential Immune-Related Biomarkers in Endometriosis (49)	He Y, Li J, Qu Y et al. (2023)	Identificar biomarcadores para la detección temprana y precisa de la endometriosis, así como para predecir resultados clínicos y facilitar la intervención temprana.	Se identificaron 94 factores de transcripción y 121 genes relacionados con la inmunidad diferencialmente expresados en la endometriosis. Dos genes, C3 y VCAM1, mostraron alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar la enfermedad.
10	Identification and Analysis of Potential Autophagy-Related Biomarkers in	Wang J, Cong S, Wu H, et al. (2021)	Identificar genes relacionados con la autofagia (ATGs) como posibles biomarcadores para la detección temprana de la endometriosis y	Utilizando análisis de co-expresión genética, GO, KEGG, y validaciones adicionales, se identificaron 12 genes clave y 4 módulos funcionales. Los hallazgos mostraron que los genes EZH2 y RND3 presentaban cambios significativos en su expresión en muestras de endometriosis y células



	Endometriosis by WGCNA (81)		revelar nuevos subgrupos moleculares.	estromales endometriales primarias, demostrando alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico. Además, se construyó una red multifactorial y se identificaron cuatro nuevos subgrupos moleculares, destacando la capacidad de IQCG para diferenciar subgrupos. Estos resultados sugieren que EZH2 y RND3 pueden ser biomarcadores candidatos útiles para el diagnóstico temprano y la intervención en la endometriosis.
11	Non-invasive diagnosis of endometriosis: Immunologic and genetic markers (76)	Moein Mahini S, Younesi M, Mortazavi G, et al. (2023)	Identificar biomarcadores confiables para el diagnóstico, progresión y estadificación de la endometriosis.	A pesar de que el examen histopatológico es el estándar actual, su invasividad limita su uso para el cribado temprano. Investigaciones recientes se han centrado en identificar biomarcadores, incluidos componentes inmunológicos, genéticos y bioquímicos, aunque se necesitan estudios de confirmación para establecer más completamente estos marcadores.
12	Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis (68)	Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, et al. (2022)	Analizar el miRNAome humano para definir una firma diagnóstica de miRNA en saliva para la endometriosis.	En el estudio ENDO-miRNA, se analizaron 200 muestras de saliva de mujeres con dolor pélvico crónico sugestivo de endometriosis, identificando una firma de 109 miRNAs con una sensibilidad del 96.7%, especificidad del 100%, y un AUC del 98.3% para el diagnóstico de endometriosis. Estos hallazgos sugieren que esta firma de miRNA en saliva podría mejorar el diagnóstico temprano de la endometriosis de forma no invasiva y accesible en cualquier sistema de salud.
13	European Union underinvestment in endometriosis research (83)	Viganò P, Casalechi M, Dolmans M. (2024)	estimar el compromiso de la Unión Europea (UE) con la investigación sobre la endometriosis a lo largo de los años.	Se identificaron 27 proyectos relacionados con la endometriosis en la base de datos CORDIS, de los cuales 10 fueron específicos de endometriosis y 7 parcialmente relacionados. Estos proyectos recibieron fondos totales de aproximadamente 15 millones de euros, con 4 enfocados en identificar biomarcadores diagnósticos y 3 en mejorar las medidas diagnósticas y terapéuticas. A pesar del elevado costo y la carga social de la endometriosis, la inversión de la UE en su investigación ha sido limitada, con una mayoría de proyectos orientados al diagnóstico y pocos a la etiopatogenia y el tratamiento de la enfermedad.



14	Evaluation of expression of biomarkers of PLAGL1 (ZAC1), microRNA, and their non-coding RNAs in patients with endometriosis (70)	Tahermanesh K, Hakimpour S, Govahi A, et al. (2023)	investigar las alteraciones en el gen Zacl y sus microARN y LncRNA relacionados en pacientes con endometriosis, ya que el gen PLAGL1 (ZAC1) se expresa en el endometrio humano y podría estar involucrado en trastornos endometriales.	Se recopilaron muestras de plasma sanguíneo, endometrio ectópico (EC) y eutópico (EU) de 30 pacientes con endometriosis y 30 mujeres sanas fértiles, utilizando la técnica de Q-PCR para determinar los niveles de expresión de Zacl ARNm y los microARN (miR-1271-5p, hsa-miR-490-3pin) y LncRNAs (TONSL-AS1 TONSL, KCNQ1OT1 KCNQ1). Los resultados mostraron una disminución significativa en la expresión del gen Zacl y los LncRNA KCNQ1OT1 KCNQ1, TONSL-AS1 TONSL en el grupo de endometriosis en comparación con el grupo control (P < 0.05), mientras que la expresión de los microARN miR-1271-5p y hsa-miR-490-3pin aumentó significativamente en el grupo de endometriosis (P < 0.05). Estos hallazgos sugieren que la identificación de la expresión de Zacl podría proporcionar nuevos indicadores para evaluar la endometriosis.
15	Proteins in urine – Possible biomarkers of endometriosis (78)	Višnić A, Čanadi Jurešić G, Domitrović R, et al. (2023)	Identificar proteínas específicas en la orina que podrían servir como biomarcadores para la endometriosis.	Se analizó la orina de pacientes con endometriosis confirmada por análisis patohistológico y de un grupo control con quistes ováricos funcionales. Se identificaron 17 proteínas en la orina con concentraciones significativamente diferentes entre los grupos, clasificadas por su función en procesos como invasión, migración y proliferación celular, proteólisis, respuesta inmunitaria, adhesión celular y función vascular. Estos hallazgos sugieren que estas proteínas podrían ser biomarcadores potenciales para la endometriosis.
16	Identification and validation of M2 macrophage-related genes in endometriosis (80)	Ding H, Xu H, Zhang T, et al. (2023)	Identificar genes clave relacionados con el macrófago M2 en la endometriosis.	Se identificaron 185 genes relacionados con el macrófago M2 en la endometriosis, asociados principalmente con funciones como el ciclo celular, la maduración ovocitaria y la respuesta inmune. Ocho de estos genes (PGR, OLFM4, PIP5K1B, CCNA1, BRIP1, CADM1, PRAME y GCNT1) fueron identificados como posibles biomarcadores de la endometriosis, lo que proporciona una nueva comprensión de las células inmunes en esta enfermedad.
17	Exosomal microRNAs	Soltani-Fard E, Asadi M,	Revisar el papel de los ARN no	Se encontró que estos ARN exosomales tienen un papel significativo en el



	and long noncoding RNAs: as novel biomarkers for endometriosis (69)	Taghvimi S, et al. (2023)	codificantes micro y largos transportados por exosomas en la endometriosis, con el fin de identificar biomarcadores específicos y sensibles para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.	desarrollo de la endometriosis al modular diferentes proteínas y genes relacionados. Los hallazgos sugieren que los microARN y los ARN largos no codificantes transportados por exosomas podrían ser clave en los mecanismos moleculares que vinculan estos ARN con el desarrollo de la endometriosis, ofreciendo una nueva perspectiva para el diagnóstico no invasivo y posibles terapias.
18	Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis (22)	Irungu S, Mavrelou D, Worthington J, et al. (2019)	Identificar y validar biomarcadores no invasivos para acelerar el diagnóstico de la endometriosis y facilitar la selección de pacientes para cirugía.	El estudio identificó cambios proteómicos asociados a la endometriosis y la fase del ciclo menstrual en tejidos endometriales, revelando biomarcadores potenciales como LUM, CPM, TNC, TPM2 y PAEP. Estos marcadores, combinados con otros ya conocidos como CA125, mostraron una mejor precisión diagnóstica (AUC de 0.71-0.81). Aunque los marcadores no fueron útiles individualmente, su combinación mejoró la precisión del diagnóstico.
19	Discovery of Phosphatidic Acid, Phosphatidylcholine, and Phosphatidylserine as Biomarkers for Early Diagnosis of Endometriosis (84)	Li J, Gao Y, Guan L, et al. (2018)	Investigar los metabolitos lipídicos como biomarcadores potenciales para el diagnóstico semiinvasivo de la endometriosis en etapas tempranas (I-II).	Se encontró que el perfil lipídico de las pacientes con endometriosis en etapas tempranas se caracterizaba por una disminución en la concentración de fosfatidilcolina y fosfatidilserina, y un aumento en la concentración de ácido fosfatídico en comparación con el grupo control. El modelo predictivo desarrollado con 5 biomarcadores tuvo una especificidad del 75.0% y una sensibilidad del 90.5%.
20	Bioinformatic identification and validation of biomarkers and infiltrating immune cells in endometriosis (85)	Jiang H, Zhang X, Wu Y, et al. (2022)	Identificar biomarcadores y mecanismos moleculares subyacentes para el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis.	El análisis GSEA sugirió que los cinco biomarcadores están involucrados en procesos biológicos relacionados con la morfogénesis de la capa laberíntica y el transporte transmembranal. Se construyó una red de regulación ceRNA y se identificaron posibles fármacos terapéuticos para la EM. La expresión de PDGFRL y S1PR1 en muestras clínicas se validó mediante RT-qPCR.
21	Diagnosis of endometriosis in the 21st century (18)	Kiesel L, Sourouni M. (2019)	Resumir sistemáticamente la literatura sobre métodos menos invasivos para el	Los hallazgos sugieren que pruebas menos invasivas, como imágenes, pruebas genéticas, biomarcadores o miRNAs, podrían acortar el tiempo de diagnóstico. Por ejemplo, la ecografía

			diagnóstico de la endometriosis.	transvaginal tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 96% para diagnosticar endometrioma, aunque la endometriosis superficial/peritoneal no se detecta mediante procesos de imagen.
22	Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives (30)	Anastasiu C, Moga M, Elena Neculau A, et al. (2020)	Evaluar y armonizar los resultados de estudios sobre biomarcadores para el diagnóstico temprano de la endometriosis.	Se están investigando biomarcadores no invasivos, pero aún carecen de sensibilidad y especificidad adecuadas. Las proteómicas, metabolómicas y genómicas podrían convertirse en herramientas diagnósticas avanzadas, reduciendo la necesidad de laparoscopias invasivas.
23	Current biomarkers for the detection of endometriosis	Tian Z, Chang X, Zhao Y, et al. (2020)	Investigar el diagnóstico de la endometriosis mediante pruebas no invasivas.	Los biomarcadores más estudiados incluyen antígenos cancerígenos y ciertas interleucinas, con tecnologías emergentes como las "ómicas" y microARN prometedoras, pero aún no verificadas. La investigación continúa y puede beneficiarse de nuevas combinaciones de indicadores y métodos de biología molecular y bioinformática.
24	New biomarkers in endometriosis (26)	Coutinho L, Ferreira M, Rocha A, et al. (2019)	Identificar biomarcadores para mejorar el diagnóstico de la endometriosis.	Aunque el CA-125 es el más estudiado, su rendimiento diagnóstico es pobre. Factores inflamatorios, hormonas y microARN han sido investigados sin éxito. La búsqueda continúa, beneficiándose de enfoques novedosos en biología molecular y bioinformática.
25	Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis (67)	Vanhie A, O D, Peterse D, et al. (2019)	Evaluar modelos diagnósticos basados en miRNA para la endometriosis.	Aunque los miRNAs circulantes se expresan de manera diferencial en pacientes con endometriosis, los resultados han sido inconsistentes y ningún test ha sido validado independientemente. Se identificaron 42 miRNAs con potencial diagnóstico, pero solo un modelo mostró poder diagnóstico marginal en la validación independiente, con una AUC de 60%, sensibilidad del 78% y especificidad del 37%.
26	Identification and analysis of novel endometriosis biomarkers via integrative	Bae S, Jo Y, Cho M, et al. (2022)	identificar genes y vías moleculares involucradas en la patogénesis de la endometriosis.	Se identificaron genes diferencialmente expresados (DEGs) en datasets de microarrays y se realizaron análisis de enriquecimiento de vías y de interacción proteína-proteína. Se validaron genes identificados mediante análisis inmunohistoquímico en tejidos de pacientes con endometriosis. Se detectaron 118 DEGs (79 aumentados y

	bioinformaticas (74)			39 disminuidos) y 17 DEGs con diferentes niveles de cambio en la expresión. Los análisis funcionales revelaron vías asociadas con inflamación, activación del complemento y matriz extracelular en tejidos endometriales. La expresión de siete genes fue validada y se sugiere que las vías de señalización TLR4/NF-κB y Wnt/frizzled, así como los receptores de estrógeno, regulan la progresión de la endometriosis, siendo posibles blancos terapéuticos y diagnósticos.
--	----------------------	--	--	---