



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

### **Biomarcadores no-invasivos en Endometriosis: de la investigación a la clínica**

#### ***Non-invasive Endometriosis biomarkers: from research to clinic***

Autora

Ana Simón Ruiz

Directora

Ana Cristina Lou Mercadé

(Profesora Asociada de Obstetricia y Ginecología,  
Departamento de Cirugía)

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

2022

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
3.1. DEFINICIÓN DE ENDOMETRIOSIS .....	4
3.2. CLÍNICA DE LA ENDOMETRIOSIS .....	4
3.3. PATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS .....	5
3.4. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD .....	5
3.5. DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS.....	5
3.6. TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS.....	7
3.7. EL RETRASO DIAGNÓSTICO .....	7
3.8. BIOMARCADORES .....	9
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>10</b>
4.1. HIPÓTESIS .....	10
4.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	10
4.3. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	10
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>12</b>
5.1. INMUNOLOGÍA .....	13
5.2. ADHESIÓN CELULAR.....	14
5.3. GLICOPROTEÍNAS .....	15
5.4. FACTORES DE CRECIMIENTO .....	15
5.5. HORMONAS .....	16
5.6. APOPTOSIS .....	16
5.7. ANGIOGÉNESIS .....	16
5.8. OTROS .....	17
5.9. URINARIOS .....	17
5.10. MICRO ARNs.....	18
5.11. BIOMARCADORES PROMETEDORES .....	19
5.12. LÍNEA DEL TIEMPO .....	20
5.13. MODALIDADES PARA LLEGAR AL DIAGNÓSTICO .....	21
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>23</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>30</b>
<b>8. ABREVIATURAS</b> .....	<b>31</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>32</b>
<b>10. ANEXOS</b> .....	<b>37</b>
10.1. CLASIFICACIÓN DE LA ASRM.....	37
10.2. CRITERIOS PARA UN TEST DE REEMPLAZO Y UN TEST DE TRIAJE .....	40

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La endometriosis es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de tejido y/o estroma endometrial benigno fuera del útero. Su presentación es compleja y heterogénea puesto que tanto las lesiones como los síntomas son inespecíficos, considerando la infertilidad y el dolor síntomas guía de la enfermedad. El *gold standard* para el diagnóstico es la laparoscopia con o sin verificación histológica. La endometriosis asocia un elevado retraso diagnóstico con consecuencias importantes en la calidad de vida de las mujeres afectas. La falta de biomarcadores válidos para el uso clínico condiciona el retraso diagnóstico.

**Material y métodos:** Se revisó la literatura de los últimos años para evaluar la utilidad de los biomarcadores no invasivos para el diagnóstico precoz, valor pronóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento de la endometriosis.

**Resultados:** Se comparó su uso con las formas actuales de llegar al diagnóstico y con su obtención de manera invasiva. Se estudiaron los siguientes grupos moleculares de biomarcadores no invasivos: inmunológicos (citoquinas, anticuerpos, células y otras moléculas relacionadas con la inmunidad), glicoproteínas, moléculas de adhesión celular, factores de crecimiento, hormonas, apoptosis, angiogénesis, biomarcadores urinarios, micro ARNs y miscelánea no clasificable en los grupos previos. Se estudiaron 148 biomarcadores de los cuáles 15 se analizaron con más profundidad debido a su relevancia clínica y posible implicación futura. Ninguno de los biomarcadores alcanzó los valores requeridos para emplearse en la práctica clínica. Se realizó una línea del tiempo con los distintos biomarcadores investigados para el diagnóstico no invasivo de la endometriosis según el grupo molecular al que pertenecen.

**Conclusiones:** La endometriosis requiere un manejo prolongado en el tiempo, priorizando el tratamiento médico y evitando las intervenciones quirúrgicas repetidas. Es necesario un diagnóstico precoz para dar un tratamiento preciso y oportuno que limite la progresión de la enfermedad y aminore el impacto en la calidad de vida de millones de mujeres. Los biomarcadores pueden ser herramientas putativas para el manejo de la enfermedad. Actualmente, no reúnen los requisitos necesarios para consolidar su papel, pero la búsqueda no cesa y ofrece resultados prometedores para alcanzar el salto de la investigación a la clínica.

**Palabras clave:** endometriosis, biomarcadores, no invasivos, diagnóstico.

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Endometriosis is a chronic disease characterised by the presence of benign endometrial tissue and/or stroma outside the uterus. Its presentation is complex and heterogeneous as both lesions and symptoms are non-specific, with infertility and pain being key symptoms of the disease. The gold standard for diagnosis is laparoscopy with or without histological verification. Endometriosis is associated with a high diagnostic delay with important consequences on the quality of life of affected women. The lack of valid biomarkers for clinical use conditions the diagnostic delay.

**Material and methods:** We reviewed the literature in recent years to evaluate the usefulness of non-invasive biomarkers for early diagnosis, prognostic value and evaluation of response to treatment of endometriosis.

**Results:** Their use was compared with current ways of diagnosis and with their invasive measurement. The following molecular groups of non-invasive biomarkers were studied: immunological (cytokines, antibodies, cells and other immune-related molecules), glycoproteins, cell adhesion molecules, growth factors, hormones, apoptosis, angiogenesis, urinary biomarkers, microRNAs and miscellaneous not classifiable in the previous groups. A total of 148 biomarkers were studied of which 15 were analysed in more depth due to their clinical relevance and possible future implication. None of the biomarkers reached the required values to be used in clinical practice. A timeline was made with the different biomarkers investigated for non-invasive diagnosis of endometriosis according to the molecular group to which they belong.

**Conclusions:** Endometriosis requires prolonged management over time, prioritising medical treatment and avoiding repeated surgical interventions. Early diagnosis is necessary to provide accurate and timely treatment that limits the progression of the disease and reduces the impact on the quality of life of millions of women. Biomarkers can be putative tools for disease management. Nowadays, they do not have the necessary prerequisites to consolidate their role, but the search does not cease and offers promising results to make the leap from research to the clinic.

**Key words:** endometriosis, biomarkers, non-invasive, diagnosis.

### **3. INTRODUCCIÓN**

#### **3.1. DEFINICIÓN DE ENDOMETRIOSIS**

La endometriosis se define como una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de tejido y/o estroma endometrial benigno fuera del útero (1). Las localizaciones más frecuentemente afectadas por ésta son el peritoneo pélvico y los ovarios. En ocasiones, se pueden encontrar implantes endometriales en otras partes del intestino, vejiga, estómago o pulmón (2). Sin embargo, esta definición no comprende en su totalidad la compleja sintomatología, fisiopatología y naturaleza multisistémica de esta enfermedad.

#### **3.2. CLÍNICA DE LA ENDOMETRIOSIS**

La presentación de la endometriosis es compleja y heterogénea puesto que tanto las lesiones como los síntomas no son específicos, considerando tanto la infertilidad como el dolor síntomas guía de esta enfermedad. Con respecto a este último, se incluye un espectro muy amplio de tipos de dolor que se manifiesta en forma de dismenorrea, dolor pélvico no menstrual, dispareunia, disuria o disquecia. Además, es frecuente su asociación con otras entidades que cursan con dolor pélvico crónico como el síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal o cistitis intersticial; enfermedades mentales como depresión y ansiedad; y autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple o la fibromialgia, entre otras. Las lesiones que aparecen en la enfermedad son también diversas y comprenden desde lesiones peritoneales superficiales, a quistes en los ovarios (conocidos como endometriomas), hasta lesiones infiltrativas profundas (definidas como aquellas que invaden más de 5 mm el peritoneo o que infiltran la muscularis propia del órgano afectado) (3) que a menudo se acompañan de fibrosis y adherencias o incluso extrapélvicas. Esta variabilidad en la presentación clínica unida al hecho de un posible solapamiento con las otras enfermedades mencionadas, conlleva en muchos casos a un retraso de 8-12 años en el diagnóstico definitivo, con la consiguiente repercusión negativa en la calidad de vida de las pacientes tanto a nivel laboral, como afectivo, sexual y emocional (2,4,5)

### **3.3. PATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS**

La patogenia de esta enfermedad es desconocida, ya que se cree que su desarrollo puede ser un resultado de la interacción de procesos endocrinos, inmunológicos, inflamatorios y proangiogénicos. La teoría de la menstruación retrógrada de Sampson es la más comúnmente aceptada para la explicación de la enfermedad. Esta teoría sostiene que la endometriosis se origina por la implantación de tejido endometrial desprendido que refluye a la pelvis a través de las trompas de Falopio durante la menstruación (6). Sin embargo, esta teoría no explicaría las localizaciones extrapélvicas de las lesiones.

### **3.4. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD**

La prevalencia real es incierta debido a múltiples factores, entre otros, a la amplia variabilidad clínica con la que se presenta la enfermedad y, a que hoy en día, no se considera necesaria una confirmación histológica para su diagnóstico. Se estima que en mujeres asintomáticas puede variar entre un 2% a un 11%, entre un 5% a un 50% en las mujeres con infertilidad y entre un 5-21% en las mujeres hospitalizadas por dolor pélvico. Sin olvidar su afectación en adolescentes, donde se cree que en aquellas sintomáticas alcanza un 49% pero, en las que se asocia dolor pélvico crónico que no responde al tratamiento analgésico habitual, podría alcanzar hasta un 75% (4).

### **3.5. DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS**

Actualmente, se considera el *gold standard* para el diagnóstico de la endometriosis la laparoscopia con o sin verificación histológica. Sin embargo, sólo una histología compatible podrá establecer un diagnóstico certero de la misma. En la práctica clínica no está justificada la realización de una laparoscopia con la única intención de confirmar el diagnóstico. Debido a esto podríamos hablar de distintos niveles de diagnóstico, aquellos en los que se sospecha la enfermedad por la clínica, por las pruebas de imagen o por la cirugía y aquel de confirmación (histología).

En relación a las técnicas de imagen, se consideran insuficientes para poder establecer un diagnóstico de certeza por distintos motivos. En primer lugar, se sabe que la presencia de lesiones no impide que los síntomas se deban a otras etiologías y, del mismo modo, la ausencia de identificación de

éstas no descarta la posibilidad de padecer endometriosis (7). Además, estas pruebas son operador-dependiente y se limitan a formas muy concretas de la enfermedad. Según la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) la visualización directa de las lesiones es suficiente para determinar el diagnóstico, mientras que la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) enfatiza en la necesidad de tomar una biopsia cuando el diagnóstico no está claro. Sin embargo, en aquellas pacientes cuya forma de presentación de la enfermedad sea como endometriomas, la ecografía transvaginal o la resonancia magnética nuclear pélvica ofrecen una sensibilidad y especificidad de más del 90% dando como resultado un diagnóstico de confianza sin necesidad de pasar por quirófano. No obstante, de esta alternativa sólo se beneficiarían un subgrupo de pacientes, dejando a aquellas con implantes en otras localizaciones como únicas opciones para llegar al diagnóstico la cirugía o el tratamiento empírico.(1,4)

Aunque los beneficios de la laparoscopia y su papel en el tratamiento no deben minimizarse, su precisión, riesgos y rentabilidad justifican una reevaluación de su indicación. La detección de endometriosis por laparoscopia se basa en la identificación visual de las lesiones, una práctica que se ve desafiada por la apariencia heterogénea y la ubicación de éstas (especialmente para las lesiones profundas) y la variabilidad entre observadores (7). Además, se deben tener en cuenta los riesgos asociados a un diagnóstico quirúrgico, bien sean los inherentes al procedimiento (la posibilidad de dañar un órgano, hemorragia, infección y formación de adherencias) o las complicaciones anestésicas generales (6). De modo que, se debe considerar que la laparoscopia no está exenta de riesgos, que supone un coste económico y que la realización de una cirugía incompleta puede comportar más perjuicio que beneficio (1).

De ahí que la disyuntiva actual se centre en la necesidad real de tener un diagnóstico laparoscópico para poder iniciar tratamiento, o si la presencia de síntomas antes de obtener un diagnóstico quirúrgico definitivo es suficiente justificación para poder empezar el tratamiento, ya que éste no se va a modificar en función de los resultados de la laparoscopia.

### **3.6. TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS**

En la actualidad, la endometriosis es una enfermedad crónica propia de la edad fértil de la mujer para la que no existe un tratamiento ni estandarizado ni curativo. Se debe pensar en un plan personalizado para cada mujer donde el abordaje terapéutico se adapte a las necesidades concretas de ésta en función de cada momento de su vida; teniendo en cuenta la edad, el deseo reproductivo, los antecedentes quirúrgicos y la gravedad de los síntomas. Las opciones terapéuticas se dividen en dos grandes grupos, aquellas con un abordaje farmacológico y aquellas con uno quirúrgico. Generalmente, se prefiere un enfoque menos invasivo pero eficaz a largo plazo y con los mínimos riesgos posibles asociados. Se realizará de manera multidisciplinar incluyendo apoyo tanto psicológico como emocional. Por la importante repercusión en la calidad de vida de estas pacientes, sería deseable que éstas fueran informadas en todo momento y se vieran implicadas en la toma de decisiones respecto a su tratamiento. El tratamiento farmacológico se fundamenta en controlar la sintomatología y frenar la progresión de la enfermedad. Para ello se utiliza terapia analgésica y tratamiento hormonal sin la existencia de una superioridad clara de uno frente al otro. El abordaje quirúrgico debe reservarse a los casos donde exista una indicación clara (afectación de vísceras o ausencia de respuesta al tratamiento médico) por los riesgos mencionados que conlleva éste.(2,8)

### **3.7. EL RETRASO DIAGNÓSTICO**

A lo largo de los años el diagnóstico de la endometriosis ha estado en boga. Fundamentalmente se ha señalado el retraso diagnóstico como el principal distintivo de esta enfermedad, considerándose un fenómeno mundial que ocurre incluso en países con atención médica universal. Las pacientes experimentan las consecuencias del retraso diagnóstico de múltiples maneras: síntomas persistentes, impacto perjudicial y proporcional en su calidad de vida, debilitación de la relación médico paciente e incluso desarrollo de un mecanismo de sensibilización central, el cuál consiste en que el dolor asociado con la endometriosis aumenta la conciencia del mismo, incluso en sitios no

conectados anatómicamente con las lesiones. Esta demora en el diagnóstico se puede explicar por varios factores, ya mencionados:

- Variabilidad de los síntomas y solapamiento de éstos con otras entidades.
- Normalización de los síntomas e incorrecta interpretación de los mismos. Existe un estigma asociado al dolor que provoca la menstruación y a la normalización de su intensidad; así como una errónea atribución de los síntomas por parte de las mujeres a otras posibles causas.
- Falta de conocimientos por parte de la población que condiciona un retraso para consultar por primera vez ante la presencia de síntomas compatibles. Algunos estudios han demostrado que, aunque la dismenorrea fuese el síntoma más intenso percibido, el dolor pélvico no menstrual fue aquel que hizo que las mujeres consultasen a los profesionales. (9)
- Falta de conocimientos por parte de los profesionales sanitarios, de media una mujer con endometriosis consulta a 7-8 médicos antes de la confirmación del diagnóstico. (4)
- Problemas asociados a las pruebas diagnósticas. Hoy en día, salvo en formas muy concretas de la enfermedad (endometriomas), no existe una prueba diagnóstica no invasiva que permita diagnosticar la enfermedad con los valores de sensibilidad y especificidad requeridos. (1)
- Exigencia en algunos lugares de tener la confirmación histológica de endometriosis como criterio para iniciar un tratamiento.
- Existencia de una pobre correlación entre la clasificación de la extensión de la enfermedad ofrecida por la ASRM (siendo imprescindible la realización de una laparoscopia para obtener su puntuación) y la gravedad de los síntomas, lo que dificulta la existencia de algoritmos que ayuden a determinar la gravedad o el pronóstico de la enfermedad (Anexos, 10.1). (10)

Por consiguiente, existe una necesidad real de buscar nuevas soluciones y alternativas que puedan disminuir el retraso diagnóstico que asocia la

endometriosis. De igual modo, se debería favorecer un cambio de actitud ante el diagnóstico ya que la confianza en la laparoscopia para éste, respalda el punto de vista de que la presencia de lesiones identificables es el principio central de la enfermedad. Se podría abordar la endometriosis como una enfermedad, sistémica, inflamatoria, crónica y dependiente del ciclo menstrual que comúnmente se presenta en forma de dolor pélvico. Esta percepción distinta de la enfermedad, podría ayudar a concienciar tanto a la población como a la comunidad médica favoreciendo un diagnóstico más precoz (7). Siguiendo esta línea, la posibilidad de obtener un diagnóstico certero de manera no-invasiva reduciría el tiempo sin tratamiento efectivo, mejoraría la calidad de vida de las mujeres y disminuiría los costes asociados a esta enfermedad.

### **3.8. BIOMARCADORES**

Una de las principales limitaciones que condicionan un retraso diagnóstico es la falta de biomarcadores válidos para el uso clínico. Se entiende como biomarcador “aquella característica que se puede medir y evaluar objetivamente como un indicador de un proceso normal biológico o patogénico o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica” (11). Si esto fuese fidedigno, un biomarcador o un panel de biomarcadores, podrían constituir tanto una herramienta diagnóstica de la endometriosis sin necesidad de cirugía, como un instrumento para la monitorización de la efectividad del tratamiento. La obtención de estas biomoléculas puede hacerse de manera no invasiva, utilizando como muestras la sangre, el plasma o la orina de la paciente (12). De igual forma, se podrían obtener muestras de manera invasiva del líquido peritoneal, obtenido tras aspiración guiada por ecografía transvaginal, tras una laparoscopia, o del endometrio eutópico, obtenido tras biopsia endometrial transcervical (6). Sin embargo, estos últimos, a pesar de ser procedimientos relativamente simples, al ser invasivos, no están exentos de riesgos.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. HIPÓTESIS**

Un biomarcador, o panel de biomarcadores, constituyen una herramienta para el diagnóstico no invasivo de la endometriosis.

### **4.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

El objetivo principal del estudio es revisar la literatura de los últimos años para evaluar el valor clínico y las posibilidades reales de utilizar los biomarcadores obtenidos de manera no invasiva para el diagnóstico de endometriosis y analizar la situación actual respecto a:

- La utilidad de los biomarcadores no invasivos para el diagnóstico precoz de la endometriosis.
- Su utilidad como valor pronóstico de la enfermedad.
- Evaluación y monitorización de la respuesta al tratamiento.
- Su uso en comparación con biomarcadores obtenidos de manera invasiva.

Los objetivos secundarios son:

- Realizar una línea cronológica de los distintos biomarcadores putativos que han sido propuestos para el diagnóstico de la endometriosis.
- Destacar posibles desafíos y oportunidades que pueden surgir en el futuro en relación a un diagnóstico no invasivo de la enfermedad.

### **4.3. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Este estudio es una revisión de la literatura disponible respecto a los biomarcadores no invasivos de la endometriosis hasta abril de 2022. Para la elaboración de este trabajo, se han buscado artículos en base a la siguiente pregunta PICO:

- Problema del paciente: retraso en el diagnóstico y el tratamiento en la endometriosis.
- Intervención que se quiere analizar: biomarcadores no invasivos.

- Comparación: diagnóstico mediante biomarcadores obtenidos de manera invasiva, pruebas de imagen o cirugía.
- Outcomes: utilidad en la práctica clínica de los biomarcadores para el diagnóstico, seguimiento y valoración pronóstica de la endometriosis.
- ¿Los biomarcadores no invasivos en la endometriosis son útiles para disminuir el retraso diagnóstico y para evaluar la evolución y pronóstico de la enfermedad?

Se incluyeron publicaciones relacionadas con biomarcadores no invasivos de la endometriosis de bases de datos como PubMed, Google Scholar, Scielo, UptoDate y de la Biblioteca Cochrane. Se usaron los siguientes descriptores en ciencias de la salud (MeSH; medical subject headings): endometriosis, biomarker, noninvasive y diagnosis. Se seleccionaron aquellas publicaciones que se consideraron relevantes y que cumplían los siguientes criterios de inclusión: acceso libre, escritas en inglés y español, estudios basados en humanos, biomarcadores obtenidos de suero, plasma y orina, y confirmación visual o histológica de endometriosis. Los estudios que usaron biomarcadores obtenidos exclusivamente de manera invasiva fueron excluidos. Para la elaboración de la línea cronológica se usaron citas bibliográficas de los últimos 40 años con la primera descripción de un biomarcador no invasivo relacionado con la endometriosis por grupos moleculares. Para la realización de la discusión debido a la actualidad del tema, se emplearon referencias bibliográficas de los últimos 10 años.

Se han estudiado los siguientes grupos moleculares de biomarcadores no invasivos: inmunológicos, donde se incluyen citoquinas, anticuerpos, células y otras moléculas relacionadas con la inmunidad; glicoproteínas; moléculas de adhesión celular; factores de crecimiento; hormonas; apoptosis; angiogénesis; biomarcadores urinarios; micro ARNs y miscelánea no clasificable en los grupos previos. En total, se estudiaron 148 biomarcadores de los cuáles 15 se analizaron con más profundidad debido a su relevancia clínica y posible implicación futura.

## 5. RESULTADOS

A lo largo de los últimos 30 años, se ha intentado dilucidar cuáles son aquellos biomarcadores que puedan tener una posible relevancia clínica. Más de 100 posibles moléculas han sido estudiadas por su relación con la endometriosis (Figura 1).

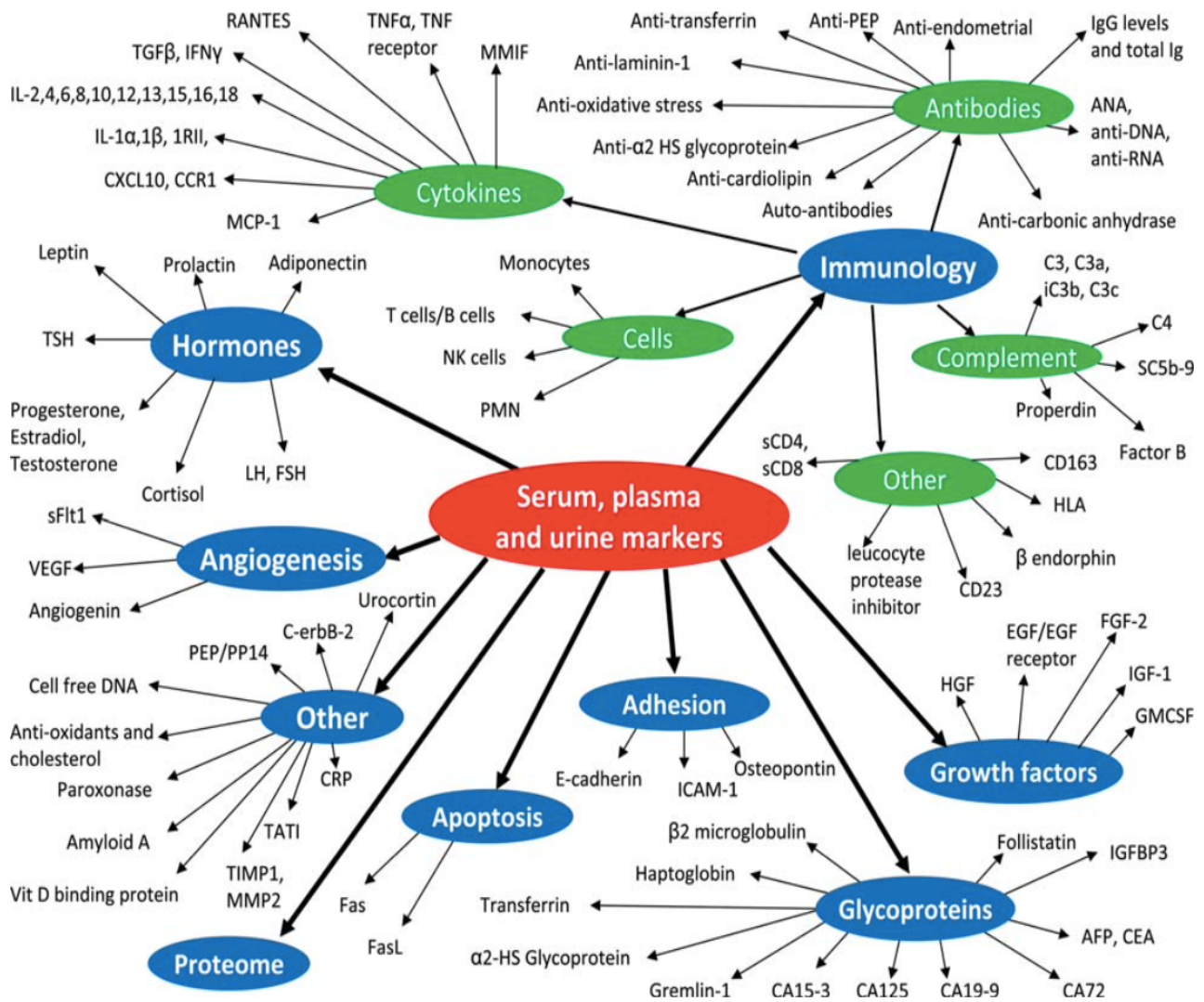


Figura 1. Diagrama de los biomarcadores putativos estudiados. (11)

A continuación, se expone en diferentes tablas organizadas por grupos moleculares, la primera descripción de las biomoléculas utilizadas como presuntos biomarcadores de la enfermedad, así como los hallazgos encontrados.

## 5.1. INMUNOLOGÍA

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
CITOQUINAS	IL-6	S ↑	Pellicer et al.	sept-98
	IL-8	LP ↑ pero en S normal	Gazvani et al.	jul-98
	TNF- $\alpha$	LP y Plasma no diferencias	Vercellini et al	may-93
	MCP-I	S ↑ en estadio I	Akoum et al.	dic-96
	IFN- $\gamma$	S ↓ pero ICAM-1↑	Wu et al.	dic-98
	IL-1 $\alpha$ + IL-1Ra	LP y S ↑	Kondera-Anasz et al.	jul-05
	IL-2	No diferencias	Hassa et al.	jun-09
	IL-4			
	IL-10			
	IL-12	No correlación	Bedaiwy et al.	feb-02
	IL-18	LP ↑	Arici et al.	oct-03
	IL-13	S no cambios	Bedaiwy et al.	feb-02
	IL-15	Indetectable en S	Othman et al.	abr-08
	IL-16	No correlación	Zhang et al.	ene-05
	TGF- $\beta$	S ↑	Pizzo et al.	jul-02
	RANTES/CCL5	No diferencias	Markham et al.	ene-97
MIF	S ↑	Morin et al.	abr-05	

Tabla 1. Primeros hallazgos de las citoquinas estudiadas como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; LP, líquido peritoneal; ↑, aumentado; ↓, disminuido; MCP-I, Proteína Quimiotáctica de los Monocitos I; ICAM-1, Molécula de Adhesión Intracelular 1; RANTES, Regulado en la Activación de células T Normales Expresadas y Secretadas; MIF, Factor Inhibidor de migración de Macrófagos. Adaptado de (11)

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
INMUNOLOGÍA	C3c y C4	LP y S ↑ con niveles significativos	Badawy et al.	mar-84
	C3a	No diferencias	Fassbender et al.	sept-09
	$\beta$ -endorfina	S ↓ (sobre todo en fase lútea)	Vercellini et al	may-92
	CD4 soluble	S ↑	Matalliotakis et al.	may-97
	CD8 soluble	No cambios		
	CD23 soluble	S ↑ y con tto ↓	Odukoya et al.	abr-95
	CD163	S no cambios	Jee et al.	mar-08
	HLA-I	No asociación pero estadios I y II mayor cantidad que en III y IV	De Placido et al.	nov-98
	HLA-II	S significativamente ↓	Matalliotakis et al.	jul-01
	SLPI	No diferencias	Suzumori et al.	abr-01

Tabla 2. Primeros hallazgos de moléculas involucradas en la Inmunología estudiadas como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; LP, líquido peritoneal; ↑, aumentado; ↓, disminuido; tto, tratamiento; SLPI, Inhibidor de Proteasas Secretada por Leucocitos. Adaptado de (11,13–15)

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
CÉLULAS	LT	S ↑ CD4/CD8 ↑	Badawy et al.	mar-87
	LB	S ↑		
	NK	Citotoxicidad ↓	Oosterlynck et al.	jul-91
	Monocitos Macrófagos	↑ de productos reactivos de O <sub>2</sub> en la cavidad peritoneal	Zeller et al.	mar-87
	Neutrófilos	No cambios en cantidad pero ↓quimiotaxis	Garzetti et al.	ene-98

Tabla 3. Primeros hallazgos de células inmunes estudiadas como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; ↑, aumentado; ↓, disminuido. Adaptado de (11)

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
ANTICUERPOS	Ig totales	No se afectan// IgG+IgM correlación positiva con Estadios	El-Roeiy et al.	abr-88
	Anti-endometrio	S ↑	Wild et al.	jul-85
	Anti-PEP	No encontrados ni en S ni en LP	Joshi et al.	dic-86
	Anti-AC humana	Anti-ACI: S↑	D'Cruz et al.	oct-96
		Anti-ACII: S↑ sólo en Estadio II		
	Anti-Colágeno	Infrecuente	Pillai et al.	may-96
	Anti-Albúmina			
	IgG			
	Anti-Transferrina	89% endo vs 28% controles Sens 89% Esp 72%	Shanti et al.	jun-99
	Anti-α 2HS glicoproteína	86% endo vs 38% controles Sens 86% Esp 63%		
	Anti-Lipoprot de baja densidad modificada con malondialdehído	LP y S ↑ con niveles significativos		
	Anti-Lipoprot de baja densidad oxidada de cobre			
	Anti-lipido peroxidasa modificada con albumina de conejo	S ↑ con niveles significativos	Inagaki et al.	mar-03
	Anti-Laminina I		Kilpatrick et al.	feb-91
	Anti-Cardiolipina	No diferencias	Yi et al.	sept-10
Anti-IMP1	Discrimina entre endo y controles usando como punto de corte 0,073 con Sens de 85,7% y Esp 63,6% si se combina con Anti-ciclinaB1			
Anti-ciclinaB1	Discrimina entre endo y controles usando como punto de corte 0,07 con Sens de 83,9% y Esp 72,7% si se combina con Anti-IMP1			
Anti-Syntaxin5	S ↑ con Sens 53,6% y Esp 72,2%	Nabeta et al.	sept-11	

Tabla 4. Primeros hallazgos de anticuerpos estudiados como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; LP, líquido peritoneal; ↑, aumentado; ↓, disminuido; endo, pacientes con endometriosis; Sens, sensibilidad; Esp, especificidad; PEP, Proteína asociada a la Progesterona Endometrial; AC, Anhidrasa Carbónica, IMP-1, mRNA Binding Protein 1. Adaptado de (11,16–19)

## 5.2. ADHESIÓN CELULAR

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
ADHESIÓN CELULAR	sICAM-I	No asociación pero estadios I y II mayor concentración que en III y IV	De Placido et al.	nov-98
	sE-cadherina	S ↑ pero no asociación con el estadio de la enfermedad	Fu and Lang et al.	jun-02
	Osteopontina	S ↑ pero no asociación con el estadio de la enfermedad	Cho et al.	abr-09
	VCAM-I	S ↑ pero no alcanza niveles significativos	Daniel et al.	mar-00
	P-Selectina			
	E-Selectina			

Tabla 1. Primeros hallazgos de moléculas de adhesión celular estudiadas como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; ↑, aumentado; ↓, disminuido; sICAM- I, Molécula de Adhesión Intercelular I; VCAM-I, Molécula de Adhesión Celular Vascular-I. Adaptado de (11)

### 5.3. GLICOPROTEÍNAS

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
GLICOPROTEÍNAS	CA-125	S ↑ (Estadios III y IV)	Barbieri et al.	may-85
	CA-19.9	S ↑ y tras tto ↓ significativamente pero faltan controles	Panidis et al.	dic-88
	CA-15.3			
	CA-72/TAG72	S no diferencias	Muscatello et al.	dic-92
	Transferrina	S significativamente ↓ pero en LP ↑	Mathur et al.	abr-99
	α 2HS glicoproteína	LP y S ↑ con niveles significativos		
	AFP			
	CEA	S no diferencias	Abrao et al.	jul-99
	β-2-microglobulina			
	Haptoglobina	Producto secretado por la endometriosis	Sharpe-Timms et al.	abr-98
	HpβE	LP y S ↑ con niveles significativos	Ferrero et al.	may-05
	Folistatina	S ↑ con niveles significativos con mayor Sens y Esp que Ca125	Florio et al.	oct-09
	Gremlin-I	S ↑ con niveles significativos sólo en la fase folicular	Sha et al.	feb-09
GdA	S ↑ Sens 82,1% y Esp 78,4%/ LP ↑ Sens 79,7% y Esp 77,5%/ Severidad y frecuencia de dolor menstrual correlación positiva con concentración en S y LP	Kocbeck et al.	mar-13	

Tabla 1. Primeros hallazgos de glicoproteínas estudiadas como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; tto, tratamiento; LP, líquido peritoneal; ↑, aumentado; ↓, disminuido; Sens, sensibilidad; Esp, especificidad; HpβE, Haptoglobinaβ; GdA, Glycodelina A. Adaptado de (11,20–23)

### 5.4. FACTORES DE CRECIMIENTO

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
FACTORES DE CRECIMIENTO	IGF-I	Mayor concentración en S que en LP// Estadios III-IV mayor cantidad que en I-II (niveles significativos)	Gurgan et al.	may-99
	IGF-II	No diferencias		
	IGFBP3	No diferencias	Othman et al.	abr-08
	GM-CSF	No diferencias		
	BDNF	Plasma ↑ significativamente en endo vS controles// Identifica Estadios I-II con Sens 91,7% y Esp 69,4% en un corte de 1000 pg/ml	Wessels et al.	ene-16
	NGF	S no diferencias		
	NT4/5			

Tabla 1. Primeros hallazgos de factores de crecimiento estudiados como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; LP, líquido peritoneal; ↑, aumentado; endo, pacientes con endometriosis; Sens, sensibilidad; Esp, especificidad; IGF, Factor de Crecimiento Insulina-like; GM-CSF, Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor; BDNF, Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro; NGF, Factor de Crecimiento Nervioso; NT, Neurotropina. Adaptado de (11)

## 5.5. HORMONAS

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
<b>HORMONAS</b>	PRL	Pico nocturno ↑ en endometriosis	Radwanska et al.	ago-87
	LH	S ↑ con niveles significativos respecto a controles pero no cambios en pacientes con quistes de ovario	Adamyán et al.	abr-93
	FSH	S no diferencias	Cunha-Filho et al.	abr-01
	TSH			
	Progesterona	No cambios significativos	Fazleabas et al.	feb-87
	Estradiol	No cambios significativos	Adamyán et al.	abr-93
	Testosterona	S ↑ en mujeres con endometriomas		
	Cortisol	S ↑ con niveles significativos en Estadios III-IV	Lima et al.	ago-06
	Leptina	LP y S ↑ con niveles significativos/ Sobre todo en I-II	Matarese et al.	jul-00
	Adiponectina	S significativamente ↓	Takemura et al.	dic-05

Tabla 1. Primeros hallazgos de hormonas estudiadas como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; LP, líquido peritoneal; ↑, aumentado; ↓, disminuido. Adaptado de (11,24)

## 5.6. APOPTOSIS

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
<b>APOPTOSIS</b>	sFasL	LP y S ↑ con niveles significativos en estadios III-IV vs sanos/estadios I-II	García-Velasco et al.	oct-02
	sFas	No cambios	Linghu et al.	abr-04

Tabla 1. Primeros hallazgos de moléculas de apoptosis estudiadas como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; LP, líquido peritoneal; ↑, aumentado. Adaptado de (11)

## 5.7. ANGIOGÉNESIS

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
<b>ANGIOGÉNESIS</b>	VEGF	S no diferencias entre endometriosis/infertilidad con infertilidad tubárica	Pellicer et al.	sept-98
		O no diferencias	Potlog-Nahari et al.	jun-04
	ANG	S ↑ con niveles significativos sólo en la fase folicular	Steff et al.	mar-04
	sFlt-I (Receptor VEGF)	S y O ↑ significativamente en enfermedad leve	Cho et al.	dic-07
	FGF-2	S ↑ con niveles significativos	Bourlev et al.	mar-06
	EGF-RC	No diferencias	Matalliotakis et al.	mar-03
	EGF	No diferencias incluso entre estadios	Philippoussis et al.	abr-04
	PDGF	No diferencias ni en S ni LP	Kalu et al.	ago-07
	HGF	LP y S ↑ con niveles significativos	Zong et al.	ago-03

Tabla 1. Primeros hallazgos de moléculas de la angiogénesis estudiadas como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; O, orina; LP, líquido peritoneal; ↑, aumentado; ↓, disminuido, ANG, Angiogenina, FGF, Factor de Crecimiento de Fibroblastos; EGF, Factor de Crecimiento Epidérmico, HGF, Factor de Crecimiento de Hepatocitos. Adaptado de (11,25,26)

## 5.8. OTROS

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
OTROS	PCR	S ↑ sobre todo en estadios III-IV	Abrao et al.	nov-97
	Urocortina	S ↑ y con significación en endometriomas → Esp 90%	Florio et al.	sept-07
	PON-I	S significativamente ↓	Verit et al.	ene-08
	HDL			
	Lipohidroxiperoxidasa			
	Triglicéridos			
	Colesterol total	S ↑ con niveles significativos	Lambrinouadaki et al.	ene-09
	LDL			
	HSP70b'	S ↑	Lambrinouadaki et al.	ene-09
	HSP70	No cambios		
	IMA			
	TRX			
	DNA libre circulante	S ↑ con niveles significativos/Sens 70% y Esp 87%	Zachariah et al.	mar-09
	DBP	S ↑>LP pero sin significación// I-II mayor concentración que en III-IV pero sin significación	Borkowski et al.	mar-08
	PEP	No diferencias	Joshi et al.	dic-86
	PP14 (prot endometrial)	S ↑/ Estadios III-IV mayor ↑ que en I-II	Telimaa et al.	oct-89
	TATI	S ↑ pero sólo a partir de estadio II es significativo	Medl et al.	ene-97
	c-erbB2	No diferencias	Philippoussis et al.	abr-04
sAmiloide A	S ↑ en estadios III-IV durante primeros días del ciclo pero no en I-II	Abrao et al.	nov-97	
TIMP-I	S y LP ↓ significativamente	Sharpe-Timms et al.	jun-98	
MMP-2	LP y S ↑ más en la fase proliferativa que la secretora del ciclo	Huang et al.	may-04	

Tabla 1. Primeros hallazgos de otras moléculas estudiadas como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; LP, líquido peritoneal; ↑, aumentado; ↓, disminuido; Sens, sensibilidad; Esp, especificidad; PON-I, Paroxonasa I; HSP, Proteínas de Shock Térmico; IMA, Albúmina de isquemia modificada; TRX, Thioredoxin; DBP, vitD binding protein; PEP, prot dependiente de progesterina endometrial; TATI; tripsina inhibitoria asociada a tumores; TIMP, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase; MMP, Matrix Metalloproteinase. Adaptado de (11,27,28)

## 5.9. URINARIOS

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
BIOMARCADORES URINARIOS	Enolasa 1 (NNE-Cr)	O ↑ significativamente / En combinación con Ca-125 Sens 76,9% y Esp 85%	Yun et al.	nov-13
	VDBP-Cr	Expresada en endo y controles pero significativamente ↑ en endo	Cho et al.	feb-12
	Péptido preovulatorio de masa de 1767, 1 Da	Sens 75% y Esp 85%	El-Kasti et al.	ene-11
	Péptido lúteo de masa de 1824,3 Da	Sens 75% y Esp 71%		
	Péptido periovulatorio de masa de 3280,9 Da	Sens 82% y Esp 88%		
	Péptido lúteo de masa de 1933,8 Da	Sens 75% y Esp 75%		
	CK19	No correlación estadísticamente significativa en la concentración en S y O y endo	Kuessel et al.	nov-12
	Histona 4	Sens 70% y Esp 80%	Chen et al.	jul-19

Tabla 1. Primeros hallazgos de biomarcadores urinarios estudiados como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: O, orina; S, sangre; endo, pacientes con endometriosis; ↑, aumentado; ↓, disminuido; Sens, sensibilidad; Esp, especificidad, VDBP-Cr, vitD binding protein corregido por Creatinina. Adaptado de (29)

## 5.10. MICRO ARNs

	Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
MICRO ARNs	miR-20a	Regulado a la baja significativamente	Ohlsson et al.	feb-09
	miR-141-3p y miR-141-5p	Regulado a la baja significativamente	Wang et al.	ene-13
	miR-15b-5p	Regulado al alta en plasma	Suryawanshi et al.	mar-13
	miR-199a	Regulado a la baja en endometrio ectópico y en endometriomas en comparación a endometrio eutópico	Dai et al.	mar-12
	miR-122	Regulado al alta en plasma, discrimina significativamente entre III-IV	Wang et al	ene-13
	miR-145*	Regulado a la baja significativamente		
	miR-542-3p			
	miR-9*			
	let-7a	S ↑ con niveles significativos en la fase secretora vs proliferativa en pacientes// no diferencias en el ciclo en controles	Cho et al.	may-15
	let-7d			
	let-7e			
	let-7f			
	let-7b	S significativamente ↓ y correlación fuerte con niveles de Ca-125		
	let-7c	S significativamente ↓ en la fase proliferativa		
	let-7d			
	let-7e			
	miR-135a	S significativamente ↓ en la fase secretora		
	miR-200a	Regulado a la baja significativamente en endometrio ectópico vs eutópico		
	miR-200b			
	miR-141			
miR-143-3p	Regulado al alta en plasma	Ohlsson et al.	sept-09	
miR-145-5p				

Tabla 1. Primeros hallazgos de microARNs estudiados como posibles biomarcadores de endometriosis. Abreviaturas: S, sangre; ↑, aumentado; ↓, disminuido. Adaptado de (30,31)

## 5.11. BIOMARCADORES PROMETEDORES

Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
CA-125	En mujeres premenopáusicas sería mejor establecer el punto de corte en 37 U/mL	(32)	nov-16
	Los niveles fluctúan a lo largo del ciclo, S ↑ con niveles significativos en la fase secretora	(33)	abr-19
	El mejor biomarcador que discrimina la Endo vs controles sin dolor		
	En la fase secretora, el panel de CA-125 + MIF + PAEP Sens 65% y Esp 80%	(34)	feb-20
	La combinación de anexina V, VEGF, CA-125 y glicodelina o Anexina V, VEGF, CA-125 e ICAM-1 dieron los mejores valores predictivos		
	Diferentes niveles entre estadios de la ASRM	(35)	oct-20
	Se ha usado más como valor pronóstico que diagnóstico	(29)	jun-21
	Su combinación con otros biomarcadores muestra diferentes valores de Sens y Esp		
	Se considera 35 U/mL punto de corte pero no hay uno establecido		
sICAM-I	El ratio sVAM-I/sICAM-I Sens 90,3% y Esp 86,7%	(36)	abr-17
	S ↑ con niveles significativos en End vs controles	(33)	abr-19
	S ↑ con niveles significativos en la fase secretora		
	sICAM-I, FST y TNC el mejor panel para discriminar End vs controles con dolor Sens 67% y Esp 80%		
	En la fase proliferativa, el mejor panel sICAM-I, FST, Estradiol con Sens 77% y Esp 80%	(29)	jun-21
S ↑ con niveles significativos en mujeres con infertilidad y End vs controles sanos			
VEGF	S ↑ con niveles significativos en la fase secretora tanto en End como en controles sin dolor	(33)	abr-19
BDNF	S ↑ con niveles significativos en Estadios I-II, independientemente de la fase del ciclo menstrual y sin relacionarse con la severidad del dolor	(34)	feb-20
GdA	S y LP ↑ con niveles significativos en End Sens 91,7% y Esp de 75%	(37)	may-16
	Niveles en S y LP ↑ significativamente con los Estadios		
	Nuevo inmunosensor electroquímico para detectar niveles de GdA	(29)	feb-21
CA-19.9	No hay un punto de corte establecido, en diferentes estudios se postula desde >7,5 a >37 UI/mL	(35)	oct-20
	Sens 36% y Esp 87% por lo que no es un buen biomarcador por sí mismo		
FST	Mucha controversia en su implicación, S ↑ en Estadios III-IV sin significación	(29)	jun-21
	En combinación con Activina A ↑ en endometriomas pero no diferencia otras formas de endometriosis	(37)	may-12
	S ↑ con niveles significativos en la fase proliferativa	(33)	abr-19
Forma parte panel de biomarcadores junto con sICAM-I y TNC			
IL-6	S y LP ↑ con niveles significativos en End Sens 93,8% y Esp de 80%	(29)	may-16
	Niveles en S y LP ↑ significativamente con los Estadios		
	miR-125b afecta a los niveles de IL-6 que se encuentra ↑ en End	(38)	may-19
	Más valor en combinación con otros biomarcadores que sola	(35)	oct-20
TNF-α	miR-125b afecta a los niveles de TNF-α que se encuentra ↑ en End	(38)	may-19

Biomarcador	Hallazgos	Referencia	Fecha
MCP-I	En combinación con CA-125 y sICAM-I Sens 60% y Esp 90%	(33)	abr-19
Urocortina	S ↑ con niveles significativos en todos los fenotipos de End	(29)	mar-18
	Punto de corte >46 pg/mL Sens 76% y Esp 88% diferencia End sintomática entre controles sanos, pero no distingue entre End y otras patologías (teratoma ovario, embarazo ectópico y leiomioma uterino)		
	Si hay dolor pélvico crónico, infertilidad o ambos ↑ VPP	(35)	oct-20
PON-I	Punto de corte <141,54 U/mL Sens 98% y Esp 80%	(29)	jun-21
miR-199a	S regulado a la alta en End vs controles sanos// discrimina entre estadios III-IV	(39)	ene-13
	Correlación significativa entre adhesión pélvica y distribución de las lesiones		
	Panel de miR-199a, miR-122, miR-145* y miR-542-3p Sens 93,22% y Esp 96%		
miR-20-a	Regulado a la baja significativamente lo que hace que sus dianas moleculares (TGFB e IL-8) ↑ sus concentraciones generando un ambiente proinflamatorio	(40)	mar-20
miR-200	Uno de los grupos más estudiados	(41)	oct-15
	miR-200a-3p, miR-141-3p y miR-200b Sens 84,4% y Esp 66,7%		
	miR-200-a el que mejor diferencia End de controles sanos con síntomas similares		

Tabla 1. Biomarcadores prometedores en el futuro. Abreviaturas: S, sangre; endo, pacientes con endometriosis; ↑, aumentado; ↓, disminuido; Sens, sensibilidad; Esp, especificidad; MIF, Factor Inhibidor de migración de Macrófagos; PAEP, gen glicodelina regulado por progesterona; sICAM- I, Molécula de Adhesión Intercelular I; VCAM-I, Molécula de Adhesión Celular Vascular-I; FST, Folistatina; TNC, Tenascina C; LP, líquido peritoneal.

## 5.12. LÍNEA DEL TIEMPO

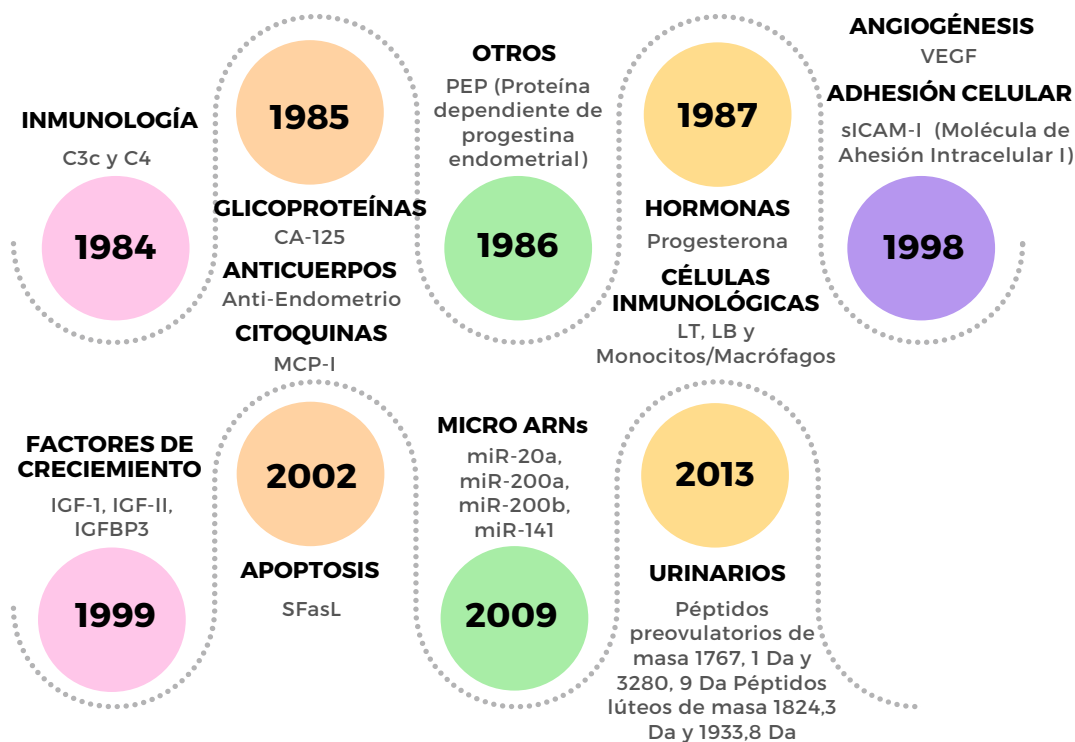


Figura 2. Línea cronológica con la primera descripción del biomarcador por grupos moleculares

## 5.13. MODALIDADES PARA LLEGAR AL DIAGNÓSTICO

	Grado de recomendación	Nivel evidencia	Guía de origen
<b>Sospecha clínica</b>			
Sospechar la presencia de endometriosis en mujeres (incluyendo mujeres jóvenes de 17 años o menos) que presenten uno o más de los siguientes síntomas o signos: - dolor pélvico crónico - dolor relacionado con la menstruación (dismenorrea) que afecta a las actividades cotidianas y la calidad de vida - dolor con la penetración profunda durante o después de la relación sexual - síntomas gastrointestinales cíclicos o relacionados con la menstruación, en particular, dolor con la defecación (disquecia) - síntomas urinarios cíclicos o relacionados con la menstruación, en particular sangre en orina (hematuria) o dolor con la micción (disuria) - infertilidad asociada con al menos uno de los síntomas o signos anteriores		3 estudios con moderado riesgo de sesgo	NICE 2017
	GPP <sup>1</sup>		ESHRE 2022
Los exámenes iniciales en una paciente con sospecha de endometriosis son el examen clínico (ginecológico si es posible) y la ecografía pélvica		Acuerdo de expertos	HAS 2017
Para descartar endometriosis en mujeres sin deseo genésico a corto plazo, con dismenorrea aislada y respuesta favorable al tratamiento con anticonceptivos orales, no se recomiendan más pruebas		Acuerdo de expertos	HAS 2017
<b>Exploraciones complementarias: Ecografía</b>			
Se sugiere una ecografía transvaginal para: - descartar una endometriosis incluso si el examen pélvico y/o abdominal es normal - identificar endometriomas y endometriosis profunda que afectan al intestino, vejiga o uréteres		Modelo económico de novo; baja/muy baja calidad de la evidencia de estudios cuantitativos	NICE 2017
En mujeres con sospecha de endometriosis, se deben considerar otros pasos en el diagnóstico, incluyendo pruebas de imagen, incluso si la exploración física es normal	Fuerte	⊕⊕○○	ESHRE 2022
Se recomienda a los médicos que utilicen pruebas de imagen (ecografía o resonancia) en el proceso de diagnóstico de endometriosis, pero deben ser conscientes de que un resultado negativo no excluye endometriosis, particularmente cuando la enfermedad es peritoneal superficial	Fuerte	⊕⊕○○	ESHRE 2022
<b>Exploraciones complementarias: Resonancia Magnética</b>			
La ecografía pélvica y la RM aportan información diferente y complementaria. La realización de estos dos exámenes depende del tipo de endometriosis sospechada, de la estrategia terapéutica considerada y de la información que se transmitirá a la paciente		Acuerdo de expertos	HAS 2017
No utilizar la RM pélvica como prueba inicial para diagnosticar la endometriosis en mujeres con síntomas o signos que sugieran la presencia de endometriosis		Muy baja calidad de la evidencia procedente de estudios cuantitativos	NICE 2017

	Grado de recomendación	Nivel evidencia	Guía de origen
<b>Exploraciones complementarias: marcador sérico CA-125</b>			
No utilizar el marcador sérico CA125 para diagnosticar la endometriosis		Muy baja calidad de la evidencia procedente de estudios cuantitativos	NICE 2017
Los médicos no deberían utilizar la medición de biomarcadores en tejido endometrial, sangre, fluidos menstruales o uterinos para diagnosticar la endometriosis	Fuerte	⊕⊕⊕○	ESHRE 2022
<b>Laparoscopia diagnóstica</b>			
Se sugiere una laparoscopia diagnóstica cuando persiste la sospecha clínica de endometriosis y no se ha diagnosticado con los exámenes preoperatorios. La indicación de esta laparoscopia debe formar parte de una estrategia de atención al paciente con dolor e infertilidad		Grado C: bajo nivel de evidencia	HAS 2017
Cuando se observa una imagen objetiva de endometriosis con elementos específicos y característicos (quiste y/o lesiones profundas) no se recomienda la realización de una laparoscopia con el único propósito de confirmar el diagnóstico		Grado B: presunción científica	HAS 2017
En mujeres con sospecha de endometriosis profunda que afecta al intestino, vejiga o uréteres, se sugiere una ecografía pélvica o una RM antes de una cirugía laparoscópica		Modelo económico de novo; estudios diagnósticos moderado-alto riesgo de sesgo	NICE 2017
En pacientes con pruebas de imagen negativas o con tratamiento empírico sin éxito, el GDG recomienda que los médicos consideren ofrecer la laparoscopia para el diagnóstico y tratamiento de la sospecha de endometriosis		GPP	ESHRE 2022
En la laparoscopia diagnóstica se recomienda la realización de biopsias dirigidas (con examen anatomopatológico) en lesiones típicas o atípicas para confirmar el diagnóstico de endometriosis		Grado B: presunción científica	HAS 2017
Tanto la laparoscopia diagnóstica como las pruebas de imagen combinadas con tratamiento empírico (anticonceptivos hormonales o progestágenos) pueden considerarse en mujeres con sospecha de endometriosis. No hay evidencia de superioridad de ninguno de los enfoques y los pros y los contras deben discutirse con la paciente		Declaración del GDG	ESHRE 2022
<sup>1</sup> GPP está basado en la opinión de expertos			

Tabla 1. Comparativa de las recomendaciones de las modalidades diagnósticas de la endometriosis. Abreviaturas: NICE, National Institute for Health and Care Excellence (National Health Service); GPP, Good Practice Point; ESHRE, Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología; HAS, Haute Autorité de Santé (Système de santé français); GDG, Endometriosis Guideline Development Group. Adaptado de (5,42,43)

## 6. DISCUSIÓN

La endometriosis es una enfermedad crónica y sistémica con una presentación heterogénea, que característicamente se manifiesta en forma de dolor e infertilidad (2), con consecuencias importantes tanto a nivel físico como psicológico, lo que conlleva un gran impacto en la calidad de vida de las pacientes (29). El diagnóstico definitivo y el *gold standard* se realiza mediante la visualización laparoscópica de las lesiones con posterior toma de biopsias. Sin embargo, el paradigma en la actualidad debe basar el diagnóstico en la sospecha por los síntomas y la exploración de la paciente, evitando procedimientos de riesgo, como una cirugía, que puede no llegar al diagnóstico, que supone un coste y un riesgo para la paciente y que no modifica la terapia farmacológica que precisa la paciente para el manejo de su sintomatología (7). La necesidad de la visualización de las lesiones condiciona un retraso diagnóstico provocando: un mayor impacto en la calidad de vida, una mayor posibilidad de aparición de secuelas por el inicio tardío del tratamiento y un mayor coste económico.

Debido a la falta de métodos no invasivos efectivos, el diagnóstico de endometriosis se cronifica en el tiempo. Los biomarcadores se muestran como magníficas herramientas para evitar el retraso diagnóstico asociado a la enfermedad, evaluar su progresión y establecer un pronóstico de esta. La sangre y la orina se consideran excelentes fuentes de biomarcadores debido a su fácil acceso, reproducibilidad y cuantificación (40). Idealmente, un biomarcador para la endometriosis debería ser independiente de la fase del ciclo menstrual en la que se encuentre la mujer (33). Hoy en día, no están estandarizados los valores de Sensibilidad (Sens) y Especificidad (Esp) requeridos para poder sustituir una cirugía de endometriosis por un análisis sanguíneo o de orina (prueba de reemplazo). Generalmente, los criterios predeterminados para que un análisis de sangre se pueda utilizar para reemplazar el diagnóstico quirúrgico de la endometriosis por uno clínico son de una Sens del 94% y una Esp del 79%. Otra manera de evaluar los biomarcadores es usándolos como pruebas de triaje para mejorar la selección de las mujeres candidatas a una cirugía diagnóstica y/o terapéutica. En la revisión sistemática de Nisenblat et al. (44), se sugiere que pruebas usadas

para excluir un diagnóstico deberían tener una alta Sens para tener pocos resultados falsos negativos (SnOUT) por lo que se establece el límite de Sens en  $\geq 0,95$  y el de Esp en  $\geq 0,5$ . De esta forma, mujeres sin enfermedad tendrían la seguridad de tener una prueba con un resultado negativo y así se podrían evitar las intervenciones invasivas innecesarias. Sin embargo, si lo que se pretende es evitar un diagnóstico perdido, se requiere una alta especificidad ya que indica una alta probabilidad de tener endometriosis (SpIN). Una prueba SpIN positiva podría proporcionar una justificación clínica para iniciar un tratamiento médico específico de la endometriosis en una paciente sin diagnóstico quirúrgico, bajo el supuesto de tener una alta seguridad en que la enfermedad está presente. Esto sería particularmente relevante en algunos grupos de pacientes donde los beneficios de la cirugía deben sopesarse cuidadosamente con las desventajas (mujeres jóvenes, pacientes sin dolor con antecedentes de infertilidad, por ejemplo). Los valores para una prueba SpIN son de una Sens  $\geq 0,5$  y una Esp  $\geq 0,95$  (44). La implementación secuencial de las pruebas SnOUT y SpIN podrían optimizar el algoritmo diagnóstico (Anexos, 10.2).

La revisión de la literatura disponible ha clarificado la necesidad de buscar biomarcadores putativos válidos para el uso clínico. La Sociedad Mundial de Endometriosis (WES) y la Fundación Mundial de Investigación de Endometriosis (WERF) han definido esta búsqueda como una prioridad de investigación. La mayoría de los estudios sobre biomarcadores no invasivos en la endometriosis, con frecuencia, se basan en hipótesis generadas a partir de suposiciones con respecto a la patogenia y fisiopatología de la enfermedad (aspectos no aclarados hoy en día). Este enfoque se denomina “basado en hipótesis” y se apoya en que los cambios en la expresión de un biomarcador se anticipan como causa o consecuencia de la enfermedad. Por el contrario, también existen estudios que emplean las llamadas “tecnologías ómicas” cuyo objetivo es encontrar las diferencias entre pacientes con y sin endometriosis, sin restringir la búsqueda a un conjunto específico de biomarcadores. Este enfoque se denomina “generador de hipótesis” (45). En general, los estudios coinciden en que una desventaja del enfoque basado en hipótesis es que se centra en aspectos muy limitados y desconocidos de la enfermedad, que

conducen a un resultado negativo en cuanto a la validación de biomarcadores (34).

Numerosos biomarcadores han sido estudiados como posibles herramientas diagnósticas y pronósticas de la enfermedad. Sin embargo, ninguno ha alcanzado los valores requeridos para considerarse una prueba diagnóstica fidedigna. En general, los estudios concluyen que una combinación de distintos biomarcadores o un panel de los mismos obtiene mejores resultados que los biomarcadores evaluados de manera individual. Paneles constituidos por CA-125, sICAM-I, PAEP, MIF y FIST o sICAM-I, FST y TNC podrían ser potencialmente útiles en la práctica clínica (33). Clásicamente, el biomarcador más estudiado ha sido el CA-125, sin embargo, la literatura actual propone al sICAM-I y la GdA como moléculas más prometedoras en cuanto a su posible utilización en el manejo de la enfermedad.

Debido a su alta estabilidad en los fluidos biológicos y a su especificidad tisular, los miRNA se han convertido en las moléculas ideales para el diagnóstico de diversas patologías incluida la endometriosis (40). Se trata de moléculas de ARN pequeñas, monocatenarias y no codificantes que aseguran la regulación post-transcripcional de la expresión génica. El miR-let-7 se ha mostrado superior en todos los fenotipos y estadios de la enfermedad, en comparación al CA-125, que se eleva en otros procesos inflamatorios y oncológicos dando una especificidad menor (46). Otros, como la familia del miR-200, se muestran bastante convenientes y con un papel relevante en el manejo de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de ser moléculas muy prometedoras, a día de hoy, no han reflejado poder ser utilizados como instrumentos diagnósticos de la endometriosis. Además, las técnicas para su cuantificación son de elevado coste y tienen una disponibilidad limitada (34).

En cuanto a la hipótesis planteada de este estudio, actualmente no existe un biomarcador o panel de biomarcadores que constituyan una herramienta para el diagnóstico de la endometriosis (apartado 5.13, tabla 1). La ESHRE en su actualización en 2022, con un nivel de recomendación fuerte, indica que los médicos no deberían medir biomarcadores ni en tejido endometrial, ni en sangre o en líquido peritoneal para diagnosticar la enfermedad (1).

Aunque los biomarcadores no puedan usarse para el diagnóstico de la enfermedad, este estudio ha pretendido destacar sus posibles valores clínicos tanto para un diagnóstico precoz como para la monitorización y el pronóstico de la endometriosis. Los test de cribado de enfermedades se pueden emplear de varias maneras: dirigidos a toda la población (por ejemplo, el cribado de cáncer de cérvix), u ofreciéndose a las mujeres con mayor riesgo de padecer la enfermedad por la presentación de clínica. Dado que los beneficios de tratar a las mujeres asintomáticas con endometriosis no están claros, es probable que cualquier biomarcador se destine únicamente para investigar a aquellas con síntomas sugestivos. En algunos de ellos, se ha visto que aumenta (18–21,24,25,31) o disminuye (27,31,47) su concentración en pacientes afectas de endometriosis (sin llegar a niveles significativos) pero abriendo vías para su posible empleo en el futuro (11). Uno de los problemas asociados a la enfermedad y que condiciona en muchas ocasiones el retraso diagnóstico, es el solapamiento con otras patologías que cursan también con dolor pélvico crónico. Es, por tanto, de suma importancia que para considerar adecuado un biomarcador, éste sea capaz de distinguir a las mujeres afectas de endometriosis de las que tienen otra enfermedad con una sintomatología similar.

Otros biomarcadores, como IGF-I, sFASL y miR-122 son capaces de discriminar entre los diferentes estadios de la enfermedad, ya que se muestran aumentados con niveles significativos en los estadios III-IV mientras que en los estadios I-II no. Esto permitiría clasificar a las pacientes en función de la gravedad para así optimizar su manejo clínico, quirúrgico y las recomendaciones para los tratamientos de fertilidad. En cuanto a su uso como instrumentos de monitorización de respuesta al tratamiento, algunos biomarcadores como CD23 soluble, CA-19.9 o CA-15.3, disminuyen sus niveles iniciales en respuesta a la terapia con danazol. (13,22)

La investigación de este estudio se ha centrado en los biomarcadores obtenidos de manera no invasiva por la ventaja de la inocuidad de la obtención de la muestra. Muchos artículos comparan los niveles de biomarcadores obtenidos de manera invasiva y no invasiva, concluyendo que las mediciones son semejantes en sangre y en líquido peritoneal medidos en una misma

paciente (14,15,23,26,28,48,49). Por tanto, dada la similitud en los resultados, el uso de biomarcadores obtenidos de manera no invasiva parece más prometedor que su uso obtenido de manera invasiva.

Se ha logrado realizar una línea del tiempo que muestra de manera visual la cronología con la que se han ido describiendo los distintos biomarcadores investigados para el diagnóstico no invasivo de la endometriosis según el grupo molecular al que pertenecen. Los primeros trabajos publicados datan de 1984, pero queda mucho camino por recorrer en la investigación hasta alcanzar el salto de la investigación a la clínica.

Con respecto a la situación actual de la investigación de los biomarcadores y su papel diagnóstico en la endometriosis, se tienen que destacar varios aspectos. En primer lugar, señalar los posibles desafíos a los que van a tener que hacer frente los investigadores. Por un lado, la heterogeneidad de la enfermedad, bien sea por la localización de las lesiones como por los síntomas que se presentan, así como la variabilidad en la evolución natural de la enfermedad (12). Por ejemplo, se debe tener en cuenta la posibilidad de que la infertilidad por sí misma, pueda afectar a los niveles de los biomarcadores, modificando el punto de corte con respecto a aquellas mujeres que no asocien infertilidad (11). Tampoco se puede ignorar el hecho de que la concentración de biomarcadores en sangre o en líquido peritoneal puede verse modificada por la presencia de comorbilidad asociada en estas pacientes. Existe evidencia de una incidencia elevada de enfermedades autoinmunes o endocrinas en mujeres con endometriosis (12).

Como posibles oportunidades que pueden surgir, si se supiese la patogenia exacta de la enfermedad, se podrían buscar patrones moleculares específicos de la endometriosis. Falta por verificar el potencial uso de los miRNA como biomarcadores de la enfermedad pero su aplicabilidad parece muy esperanzadora (12). Debido a que la endometriosis es una enfermedad relacionada con factores ambientales que actúan sobre factores genéticos, muchas de las tecnologías emergentes podrían estar en el punto de mira de la investigación (35). Para ello, sería interesante enfocar la búsqueda con el método de investigación “generador de hipótesis” previamente comentado.

Para futuras investigaciones, se debería intentar realizar la búsqueda de biomarcadores en las poblaciones de mujeres que difieren por fenotipo clínico en lugar de por estadificación de la ASRM que exige una cirugía, en vista a la escasa correlación de esta clasificación con las presentaciones clínicas y los resultados del tratamiento. Por último, no debemos olvidar que el desconocimiento de la enfermedad por parte de profesionales médicos como de las propias pacientes condicionaba un retraso diagnóstico. Se debería favorecer el cambio de actitud para considerar a la endometriosis como una enfermedad, sistémica, inflamatoria, crónica y dependiente del ciclo menstrual la cual debería ser tratada ante la sola sospecha clínica, sin necesidad de llegar a la confirmación mediante cirugía para empezar el tratamiento (4). Es importante mentalizar a la sociedad y también a los profesionales de la salud de la necesidad de dar tratamiento a aquellas mujeres que ven su calidad de vida (con absentismo escolar y/o laboral, o alto consumo de analgesia, o incluso asistencia a servicios de urgencias...) muy afectada a consecuencia de la regla.

Una de las principales limitaciones de la investigación de los biomarcadores, es la falta de unos criterios homogéneos para realizar las investigaciones y poder estandarizar los métodos de selección de la muestra y de los análisis de los resultados. También existe una ausencia de una muestra de calidad y representativa de la población. Para solventar ese problema, se ha habilitado un sistema de documentación online que permite registrar la historia y los datos clínicos de las pacientes con endometriosis. Este sistema es la base para el estudio IEEP (Programa Internacional de Evaluación de la Endometriosis), que tiene como objetivo investigar cuestiones clínicas y moleculares, así como recopilar datos para los parámetros de certificación utilizados por la EEL (Liga Europea de Endometriosis) para evaluar los centros de endometriosis certificados. De esta manera, los centros acreditados podrían disponer de los datos con acceso internacional para realizar futuros estudios e investigaciones (50). Por otro lado, hay evidencia estadística que sugiere que la información disponible sobre un tema de investigación está fuertemente sesgada como resultado de la falta de publicación de datos negativos de los investigadores (11). Sería conveniente reportar los datos de los estudios bien

diseñados, aunque tengan conclusiones negativas para así poder evitar el estudio de biomarcadores irrelevantes repetidamente (35).

La limitación que presenta esta revisión es que no se ha encontrado literatura que avale a los biomarcadores como útiles en la práctica clínica para el diagnóstico, evaluación de la evolución con o sin tratamiento o pronóstico de la endometriosis, coincidiendo con las recomendaciones de las guías, que a fecha de hoy no recomiendan el uso de los biomarcadores para el diagnóstico. Por el contrario, y como fortaleza, destaca la continua búsqueda por parte de los investigadores para hallar la forma en la que los biomarcadores puedan ser útiles en la práctica clínica.

## **7. CONCLUSIONES**

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica, que debe ser considerada para un manejo prolongado en el tiempo, priorizando el tratamiento médico y evitando las intervenciones quirúrgicas repetidas. Se trata de una enfermedad silenciosa, que se ha convertido en un gran reto para los profesionales en los últimos años. Hoy en día, los conocimientos son limitados, pero la búsqueda de qué, cómo y por qué de la enfermedad ha abierto una visión global. Las prioridades son un diagnóstico a tiempo para dar un tratamiento preciso y oportuno, que aunque no sea curativo, limite la progresión de la enfermedad, aminore las consecuencias reproductivas y el impacto en la calidad de vida de millones de mujeres.

Los biomarcadores pueden ser herramientas putativas para el diagnóstico, monitorización del tratamiento y pronóstico de la endometriosis. Actualmente, no reúnen los requisitos necesarios para consolidar su papel en la enfermedad, pero la búsqueda no cesa y ofrece resultados prometedores.

## 8. ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
<b>AC</b>	Anhidrasa Carbónica	<b>MCP-I</b>	Proteína Quimiotáctica de los Monocitos I
<b>ANG</b>	Angiogenina	<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>ASRM</b>	Sociedad Americana de Medicina Reproductiva	<b>MIF</b>	Factor Inhibidor de migración de Macrófagos
<b>BDNF</b>	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro	<b>miRNA</b>	microARN
<b>DBP</b>	Vitamin D Binding Protein	<b>MMP</b>	Matrix Metalloproteinase
<b>EEL</b>	Liga Europea de Endometriosis	<b>NGF</b>	Factor de Crecimiento Nervioso
<b>EGF</b>	Factor de Crecimiento Epidérmico	<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence (National Health Service)</i>
<b>Endo</b>	Pacientes con endometriosis	<b>NT</b>	Neurotropina
<b>ESHRE</b>	Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología	<b>O</b>	Orina
<b>Esp</b>	Especificidad	<b>PEP</b>	Proteína asociada a la Progesterona Endometrial
<b>FGF</b>	Factor de Crecimiento de Fibroblastos	<b>PON-I</b>	Paroxonasa I
<b>GdA</b>	Glycodelina A	<b>RANTES</b>	Regulado en la Activación de células T Normales Expresadas y Secretadas
<b>GDG</b>	Endometriosis Guideline Development Group	<b>S</b>	Sangre
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor	<b>Sens</b>	Sensibilidad
<b>GPP</b>	Good Practice Point	<b>sICAM- I</b>	Molécula de Adhesión Intercelular I
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé (Système de santé français)	<b>SLPI</b>	Inhibidor de Proteasas Secretada por Leucocitos
<b>HGF</b>	Factor de Crecimiento de Hepatocitos	<b>TATI</b>	Tripsina Inhibitoria Asociada a Tumores
<b>HpβE</b>	Haptoglobinaβ	<b>TIMP</b>	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase
<b>HSP</b>	Proteínas de Shock Térmico	<b>TRX</b>	Thioredoxin
<b>ICAM-1</b>	Molécula de Adhesión Intracelular 1	<b>Tto</b>	Tratamiento
<b>IEEP</b>	Programa Internacional de Evaluación de la Endometriosis	<b>VCAM-I</b>	Molécula de Adhesión Celular Vascular-I
<b>IGF</b>	Factor de Crecimiento Insulina-like	<b>VDBP-Cr</b>	Vitamina D Binding Protein corregido por Creatinina
<b>IMA</b>	Albúmina de Isquemia Modificada	<b>WERF</b>	World Endometriosis Research Foundation
<b>IMP-1</b>	mRNA Binding Protein 1	<b>WES</b>	World Endometriosis Society
<b>LP</b>	Líquido Peritoneal		

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Endometriosis [Internet]. 2022. Available from: [www.eshre.eu/guidelines](http://www.eshre.eu/guidelines)
2. PROGRAMA DE ATENCIÓN A LA ENDOMETRIOSIS EN ARAGÓN [Internet]. [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.aragon.es/documents/20127/47465983/Programa+Atención+a+la+Endometriosis+en+Aragón+2022.pdf/1a8da45a-4fd0-a103-166d-b48f89f70fa4?t=1645099297258>
3. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *www.thelancet.com* [Internet]. 2021;397:839. Available from: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
4. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Mar 26;382(13):1244–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1810764>
5. National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management NICE guideline [Internet]. 2017. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng73](http://www.nice.org.uk/guidance/ng73)
6. Fassbender A, Burney RO, O DF, D’Hooghe T, Giudice L. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. Vol. 2015, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2015.
7. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 Apr 1;220(4):354.e1-354.e12.
8. Madrid: Ministerio de Sanidad SS e I. Guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud (SNS) [Internet]. 2013 [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/ENDOMETRIOSIS.pdf>
9. Agarwal SK, Antunez-Flores O, Foster WG, Hermes A, Golshan S, Soliman AM, et al. Real-world characteristics of women with endometriosis-related pain entering a multidisciplinary endometriosis program. *BMC Women’s Health*. 2021 Dec 1;21(1).
10. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* . 1996;67:817–21.
11. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: A systematic review. *Human Reproduction Update*. 2010 May 12;16(6):651–74.
12. Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. Vol. 107, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2017. p. 523–32.

13. Odukoya O, Bansal A, Cooke I. Serum endometrial IgG antibodies and soluble CD23 concentrations in patients with endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1995 Apr;75(10):927–31.
14. Shanti A, Santanam N, Morales AJ, Parthasarathy S, Murphy AA. Autoantibodies to markers of oxidative stress are elevated in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1999 Jun;71(6):1115–8.
15. Badawy SZ, Cuenca V, Stitzel A, Jacobs RD, Tomar RH. Autoimmune phenomena in infertile patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984 Mar;63(3):271–5.
16. Yi YC, Wang SC, Chao CC, Su CL, Lee YL, Chen LY. Evaluation of serum autoantibody levels in the diagnosis of ovarian endometrioma. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2010;24(5):357–62.
17. Nabeta M, Abe Y, Takaoka Y, Kusanagi Y, Ito M. Identification of anti-syntaxin 5 autoantibody as a novel serum marker of endometriosis. *Journal of Reproductive Immunology*. 2011 Sep;91(1–2):48–55.
18. Pillai S, Zhou G, Arnaud P, Jiang H, Butler W, Zhang. Antibodies to Endometrial Transferrin and Alpha 2-Heremans Schmidt (HS) Glycoprotein in Patients With Endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1996 May;35(5):483–94.
19. Inagaki J, Sugiura-Ogasawara M, Nomizu M, Nakatsuka M, Katsuo Ikuta. An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients. *Human Reproduction*. 2003 Mar 1;18(3):544–9.
20. Florio P, Reis FM, Torres PB, Calonaci F, Abrao MS, Nascimento LL, et al. High serum follistatin levels in women with ovarian endometriosis. *Human Reproduction*. 2009 Oct 1;24(10):2600–6.
21. Sha G, Zhang Y, Zhang C, Wan Y, Zhao Z, Li C, et al. Elevated levels of gremlin-1 in eutopic endometrium and peripheral serum in patients with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2009 Feb;91(2):350–8.
22. Panidis D, Vlassis G, Matalliotakis J, Skiadopoulou S, Kalogeropoulos A. Serum levels of the oncofetal antigens CA-125, CA 19-9 and CA 15-3 in patients with endometriosis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1988 Dec 9;11(11):801–4.
23. Ferrero S, Gillott D, Remorgida V, Anserini P, Price K, Ragni N, et al. Haptoglobin  $\beta$  chain isoforms in the plasma and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2005 May;83(5):1536–43.
24. Adamyan LV, Fanchenko ND, Alexeyeva ML, Andreyeva YeN, Novikov YeA, Jahan I. Hormonal and immunologic methods in the diagnosis and treatment of patients with benign ovarian tumors and endometriotic cysts. *Int J Fertil*. 1993 Apr;38(2):92–8.
25. Steff AM, Gagné D, Pagé M, Rioux A, Hugo P, Gosselin D. Serum Concentrations of Insulin-like Growth Factor-1, Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-1 and Angiogenin in Endometriosis Patients. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2004 Feb;51(2):166–73.

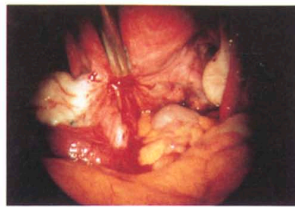
26. Zong L li, Li Y li, Ha X qing. Determination of HGF concentration in serum and peritoneal fluid in women with endometriosis. *Academic journal of the first medical college of PLA*. 2003 Aug;23(8):757–60.
27. Verit FF, Erel O, Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease. *Human Reproduction*. 2008 Jan 16;23(1):100–4.
28. Huang HF, Hong LH, Tan Y, Sheng JZ. Matrix metalloproteinase 2 is associated with changes in steroid hormones in the sera and peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2004 May;81(5):1235–9.
29. 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. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
30. Agrawal S, Tapmeier TT, Rahmioglu N, Kirtley S, Zondervan KT, Becker CM. The miRNA mirage: How close are we to finding a non-invasive diagnostic biomarker in endometriosis? a systematic review. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
31. Cho S, Mutlu L, Grechukhina O, Taylor HS. Circulating microRNAs as potential biomarkers for endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2015 May;103(5):1252-1260.e1.
32. Karimi-Zarchi M, Dehshiri-Zadeh N, Sekhavat L, Nosouhi F, Sadoughi S. Correlation of CA-125 serum level and clinico-pathological characteristic of patients with endometriosis. Vol. 14, *Int J Reprod BioMed*. 2016.
33. Irungu S, Mavrelou D, Worthington J, Blyuss O, Saridogan E, Timms JF. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. *Clinical Proteomics*. 2019 Apr 6;16(1).
34. Hudson QJ, Perricos A, Wenzl R, Yotova I. Challenges in uncovering non-invasive biomarkers of endometriosis. Vol. 245, *Experimental Biology and Medicine*. SAGE Publications Inc.; 2020. p. 437–47.
35. Tian Z, Chang XH, Zhao Y, Zhu HL. Current biomarkers for the detection of endometriosis. Vol. 133, *Chinese Medical Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 2346–52.
36. Kuessel L, Wenzl R, Proestling K, Balendran S, Pateisky P, Yotova, et al. Soluble VCAM-1/soluble ICAM-1 ratio is a promising biomarker for diagnosing endometriosis. *Human Reproduction*. 2017 Apr 1;32(4):770–9.
37. Reis FM, Luisi S, Abro MS, Rocha ALL, Vigan P, Rezende CP, et al. Diagnostic value of serum activin A and follistatin levels in women with peritoneal, ovarian and deep infiltrating endometriosis. *Human Reproduction*. 2012;27(5):1445–50.
38. Bjorkman S, Taylor HS. MicroRNAs in endometriosis: Biological function and emerging biomarker candidates. Vol. 100, *Biology of Reproduction*. Oxford University Press; 2019. p. 1135–46.

39. Wang WT, Zhao YN, Han BW, Hong SJ, Chen YQ. Circulating microRNAs identified in a genome-wide serum microRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013 Jan;98(1):281–9.
40. Anastasiu CV, Moga MA, Neculau AE, Bălan A, Scârneciu I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: State of the art and future perspectives. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020.
41. Rekker K, Saare M, Roost AM, Kaart T, Sõritsa D, Karro H, et al. Circulating miR-200-family micro-RNAs have altered plasma levels in patients with endometriosis and vary with blood collection time. *Fertility and Sterility*. 2015 Oct 1;104(4):938-946.e2.
42. Blasco-Amaro J, Sabaleta-Moya T, Carlos-Gil A, Castro-Campos J, Molina-Linde J, Viguera-Guerra I, et al. Modelo de atención a las mujeres con endometriosis. Revisión sistemática de guías de práctica clínica. [Internet]. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. 2020 [cited 2022 May 25]. Available from: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2020/11/opbe\\_endometriosis\\_aetsa.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2020/11/opbe_endometriosis_aetsa.pdf)
43. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'endométriose, Méthode Recommandations pour la pratique clinique [Internet]. Saint-Denis La Plaine Cedex: CNGOF-HAS. 2017 [cited 2022 May 25]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise\\_en\\_charge\\_de\\_lendometriose\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_lendometriose_-_recommandations.pdf)
44. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
45. Dorien F. O, Idhaliz Flores, Etienne Waelkens, Thomas D'Hooghe. Noninvasive diagnosis of endometriosis: Review of current peripheral blood and endometrial biomarkers | Elsevier Enhanced Reader. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2018;50:72-83,. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1521693418300762?tok...057ADE1C5&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220207101417>
46. Pokrovenko DA, Vozniuk V, Medvediev M v. MicroRNA let-7: A promising non-invasive biomarker for diagnosing and treating external genital endometriosis. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 Dec 1;18(4):291–7.
47. Takemura Y, Osuga Y, Harada M, Hirata T, Koga K, Morimoto C, et al. Serum adiponectin concentrations are decreased in women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2005 Dec 1;20(12):3510–3.
48. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, et al. Increased Leptin Levels in Serum and Peritoneal Fluid of Patients with Pelvic Endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000 Jul 1;85(7):2483–7.

49. Garcia-Velasco JA, Mulayim N, Kayisli UA, Arici A. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2002 Oct;78(4):855–9.
50. Burghaus S, Fehm T, Fasching P, Blum S, Renner S, Baier F, et al. The International Endometriosis Evaluation Program (IEEP Study) – A Systematic Study for Physicians, Researchers and Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016 Aug 25;76(08):875–81.

## 10. ANEXOS

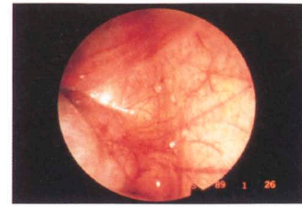
### 10.1. CLASIFICACIÓN DE LA ASRM



**Red**



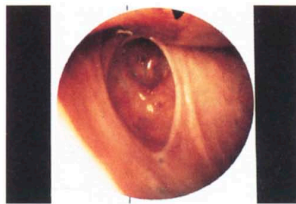
**Red-pink**



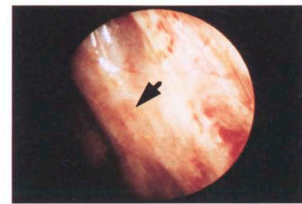
**Clear**



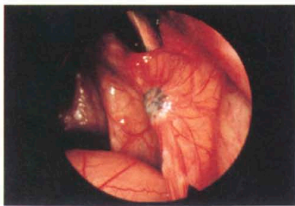
**White**



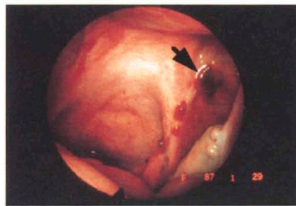
**Peritoneal defect**



**Yellow-Brown**



**Black**



**Blue**

**Figure 1** The top, middle, and bottom series are representative of red, white, and black implants, respectively. (Photographs courtesy of Jacques G. Donnez, M.D., Ph.D.; Daniel C. Martin, M.D.; and Robert S. Schenken, M.D.)

*Referencia (10)*



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE  
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

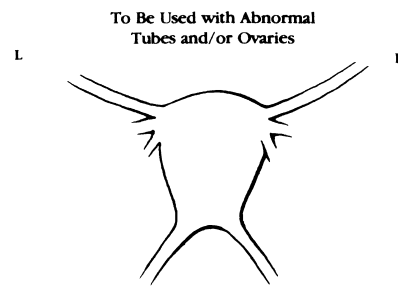
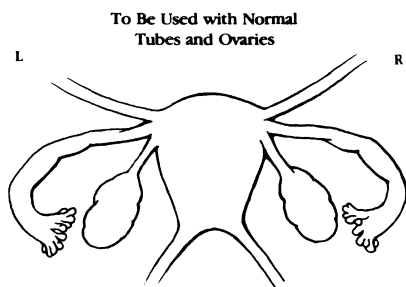
Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
 Stage I (Minimal) - 1-5      Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_  
 Stage II (Mild) - 6-15      Recommended Treatment \_\_\_\_\_  
 Stage III (Moderate) - 16-40  
 Stage IV (Severe) - >40  
 Total \_\_\_\_\_ Prognosis \_\_\_\_\_

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
		Superficial	1	2
	Deep	2	4	6
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete	
		4	40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16




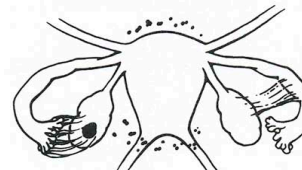


\*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.  
 Denote appearance of superficial implant types as red (R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R\_\_\_%, W\_\_\_% and B\_\_\_%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Associated Pathology: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



**EXAMPLES & GUIDELINES**

STAGE I (MINIMAL)	STAGE II (MILD)	STAGE III (MODERATE)
		
<b>PERITONEUM</b> Superficial Endo - 1-3cm - 2 <b>R. OVARY</b> Superficial Endo - < 1cm - 1 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 <b>TOTAL POINTS</b> 4	<b>PERITONEUM</b> Deep Endo - > 3cm - 6 <b>R. OVARY</b> Superficial Endo - < 1cm - 1 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 <b>L. OVARY</b> Superficial Endo - < 1cm - 1 <b>TOTAL POINTS</b> 9	<b>PERITONEUM</b> Deep Endo - > 3cm - 6 <b>CULDESAC</b> Partial Obliteration - 4 <b>L. OVARY</b> Deep Endo - 1-3cm - 16 <b>TOTAL POINTS</b> 26
STAGE III (MODERATE)	STAGE IV (SEVERE)	STAGE IV (SEVERE)
		
<b>PERITONEUM</b> Superficial Endo - > 3cm - 4 <b>R. TUBE</b> Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 <b>R. OVARY</b> Filmy Adhesions - < 1/3 - 1 <b>L. TUBE</b> Dense Adhesions - < 1/3 - 16* <b>L. OVARY</b> Deep Endo - < 1 cm - 4 Dense Adhesions - < 1/3 - 4 <b>TOTAL POINTS</b> 30	<b>PERITONEUM</b> Superficial Endo - > 3cm - 4 <b>L. OVARY</b> Deep Endo - 1-3cm - 32** Dense Adhesions - < 1/3 - 8** <b>L. TUBE</b> Dense Adhesions - < 1/3 - 8** <b>TOTAL POINTS</b> 52 *Point assignment changed to 16 **Point assignment doubled	<b>PERITONEUM</b> Deep Endo - > 3cm - 6 <b>CULDESAC</b> Complete Obliteration - 40 <b>R. OVARY</b> Deep Endo - 1-3cm - 16 Dense Adhesions - < 1/3 - 4 <b>L. TUBE</b> Dense Adhesions - > 2/3 - 16 <b>L. OVARY</b> Deep Endo - 1-3cm - 16 Dense Adhesions - > 2/3 - 16 <b>TOTAL POINTS</b> 114

Determination of the stage or degree of endometrial involvement is based on a weighted point system. Distribution of points has been arbitrarily determined and may require further revision or refinement as knowledge of the disease increases.

To ensure complete evaluation, inspection of the pelvis in a clockwise or counterclockwise fashion is encouraged. Number, size and location of endometrial implants, plaques, endometriomas and/or adhesions are noted. For example, five separate 0.5cm superficial implants on the peritoneum (2.5 cm total) would be assigned 2 points. (The surface of the uterus should be considered peritoneum.) The severity of the endometriosis or adhesions should be assigned the highest score only for peritoneum, ovary, tube or culdesac. For example, a 4cm superficial and a 2cm deep implant of the peritoneum should be given a score of 6 (not 8). A 4cm

deep endometrioma of the ovary associated with more than 3cm of superficial disease should be scored 20 (not 24).

In those patients with only one adenexa, points applied to disease of the remaining tube and ovary should be multiplied by two. \*\*Points assigned may be circled and totaled. Aggregation of points indicates stage of disease (minimal, mild, moderate, or severe).

The presence of endometriosis of the bowel, urinary tract, fallopian tube, vagina, cervix, skin etc., should be documented under "additional endometriosis." Other pathology such as tubal occlusion, leiomyomata, uterine anomaly, etc., should be documented under "associated pathology." All pathology should be depicted as specifically as possible on the sketch of pelvic organs, and means of observation (laparoscopy or laparotomy) should be noted.

Property of the American Society for Reproductive Medicine 1996

For additional supply write to: American Society for Reproductive Medicine, 1209 Montgomery Highway, Birmingham, Alabama 35216

## 10.2. CRITERIOS PARA UN TEST DE REEMPLAZO Y UN TEST DE TRIAJE

**Table 1: The criteria for replacement test and triage tests.**

<b>Items</b>	<b>Replacement test</b>	<b>SnOUT triage test</b>	<b>SpIN triage test</b>
Sensitivity	$\geq 0.94$	$\geq 0.95$	$\geq 0.50$
Specificity	$\geq 0.79$	$\geq 0.50$	$\geq 0.95$

SnOUT: High sensitivity tests have few false negative results and act to rule conditions out; SpIN: High specificity tests have few false positive results and act to rule conditions in.

*Referencia (35)*

