

Endometriosis: Biomarcadores y diagnóstico no invasivo emergente***Endometriosis: Biomarkers and emerging noninvasive diagnosis*****Jenny Elizabeth Valente Morocho¹**

E-mail: jeyelizab30@gmail.com

ORCID: 0009-0003-6092-335X

Luis Ramón Ramírez Verdezoto²

E-mail: xramon@2000gmail.com

ORCID: 0009-0002-6383-1031

Sophia Elizabeth Samaniego Ruiz³

E-mail: sofisam0925@gmail.com

ORCID: 0009-0001-1402-7242

Erika Jazmín Pinto Matos⁴

E-mail: erikapm_97@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-8498-5972

Micaela Salomé Pérez Reyes⁵

E-mail: mdmichaelaperez@gmail.com

ORCID: 0009-0003-2197-9676

¹ Investigador independiente.² Hospital General Riobamba IESS, Ecuador.³ RioHospital, Riobamba, Ecuador.⁴ Clínica Metropolitana, Riobamba, Ecuador.⁵ Pontificia Universidad Católica de Ecuador, Ambato, Ecuador.**Forma de citación en APA, séptima edición.**

Valente, J. E., Ramírez, L. R., Samaniego, S. E., Pinto, E. J., Pérez, M. S. (2025).

Endometriosis: Biomarcadores y diagnóstico no invasivo emergente. *Revista Nova Praxis*, 1(2), 202-213.**Fecha de presentación:** 21/08/2025**Fecha de aceptación:** 30/09/2025**Fecha de publicación:** 03/10/2025**RESUMEN**

Introducción: La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica con gran impacto negativo en la salud física y mental de millones de mujeres y su abordaje convencional es demorado e invasivo. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica con la finalidad de caracterizar los biomarcadores y métodos no invasivos emergentes para el diagnóstico de la endometriosis. **Resultados:** Fueron consultadas 37 bibliografías en los idiomas español, inglés y portugués; correspondientes a bases de datos de conocimiento como PubMed, Elsevier, Springer, Oxford Academy, Frontiers, Wiley Library, Google Scholar y otras, dando prioridad a trabajos publicados en los últimos 5 años. **Discusión:** El estudio de proteínas, ácidos nucleicos, metabolitos y moléculas relacionadas con la inflamación se proyecta en la elaboración de modelos con enfoque multi-ómico que permitan la integración de estos para un diagnóstico más específico y oportuno. Conjuntamente se mencionan nuevas técnicas de imagen que pudieran funcionar como complemento, si bien no existe aún un método que sustituya al algoritmo convencional. Las principales limitaciones encontradas fueron la heterogeneidad de métodos de estudio que dificulta la reproducibilidad y estandarización de estos. **Conclusiones:** Los biomarcadores emergentes parecen una opción prometedora si se integran como parte de un enfoque multi-ómico en algoritmos conjuntos que permitan el ajuste de acuerdo con variables relacionadas a la historia personal de cada paciente. Se necesita un mayor número de estudios que permitan una estandarización y reproducibilidad de dichas alternativas en diversas poblaciones para lograr su validación e implementación en un futuro.

Palabras clave: endometriosis, biomarcadores emergentes, enfoque multi-ómico, proteómica, metabolómica, ácidos nucleicos.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a chronic inflammatory disease with a significant negative impact on the physical and mental health of millions of women, and its conventional approach is slow and invasive. **Methodology:** A literature review was conducted to characterize emerging biomarkers and

noninvasive methods for diagnosing endometriosis. Results: 37 references in Spanish, English, and Portuguese were consulted, corresponding to knowledge databases such as PubMed, Elsevier, Springer, Oxford Academy, Frontiers, Wiley Library, Google Scholar, and others, giving priority to works published in the last 5 years. Discussion: The study of proteins, nucleic acids, metabolites, and molecules related to inflammation is projected to develop multi-omic models that allow for their integration for more specific and timely diagnosis. New imaging techniques are also mentioned as potential complements, although there is still no method that can replace the conventional algorithm. The main limitations encountered were the heterogeneity of study methods, which makes their reproducibility and standardization difficult. Conclusions: Emerging biomarkers appear to be a promising option if integrated as part of a multi-omics approach into collaborative algorithms that allow for adjustment based on variables related to each patient's personal history. More studies are needed to standardize and reproduce these alternatives in diverse populations for their validation and future implementation.

Keywords: endometriosis, emerging biomarkers, multi-omics approach, proteomics, metabolomics, nucleic acids.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por dolor pélvico de larga data, acompañado de otras manifestaciones como dismenorrea e infertilidad. Afecta fundamentalmente a mujeres en edad reproductiva y se dice que su prevalencia a nivel mundial en este grupo demográfico es de alrededor del 10 %, reconociendo que existe una gran parte de la población femenina que no cuenta, a la fecha, con un diagnóstico adecuado. Se estima que esta patología es responsable por cerca del 50 % de las mujeres con infertilidad y de casi tres cuartos de aquellas que presentan dolor pélvico y dismenorrea prolongados (Lamceva et al., 2023; Scarella-Chamy et al., 2023).

El diagnóstico de la endometriosis rara vez es oportuno, pues se realiza luego de haber descartado otras múltiples causas de dolor abdominal, pudiendo tomar incluso años en ser detectada. Si bien se ha provisto de recursos para el estudio de esta enfermedad tan poco comprendida, el machismo todavía imperante en algunos sectores de la comunidad científica ha destinado los mismos a la investigación del impacto de la misma en el atractivo físico de las pacientes y en las repercusiones que tiene en la satisfacción sexual de las parejas masculinas, lo cual, francamente, es inaceptable (Hämmerli et al., 2018; Law et al., 2025; Vercellini et al., 2013).

No cabe dudas de que el impacto que tiene la endometriosis sobre la calidad de vida y la salud en general de millones de mujeres en edad fértil alrededor del mundo es bastante relevante, por lo que urge la investigación e implementación de estrategias que permitan la realización oportuna de un diagnóstico que lleve al subsecuente tratamiento de la enfermedad. Si bien parte de la comunidad científica mantiene posturas en las cuales prima el machismo y la falta de empatía, no todo está perdido; en los últimos años se ha abordado el estudio de métodos no invasivos a través de la determinación de biomarcadores en fluidos corporales y sobre estas destrezas emergentes se decidió realizar la presente investigación.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura médica actualizada con la finalidad de caracterizar los biomarcadores y métodos no invasivos emergentes para el diagnóstico de la endometriosis, patología bastante común en la práctica médica. En la misma se resumieron los aspectos teóricos y prácticos más relevantes relacionados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fueron consultadas 37 bibliografías en los idiomas español, inglés y portugués; correspondientes a bases de datos de conocimiento como PubMed, Elsevier, Springer, Oxford Academy, Frontiers, Wiley Library, Google Scholar y otras. Para dicho fin se emplearon descriptores de búsqueda como “*endometriosis*”, “*biomarkers*”, “*non invasive diagnosis*” y “*emerging methods*” dando prioridad a trabajos que fueron publicados en los últimos 5 años.

Endometriosis: de la fisiopatología al diagnóstico convencional

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica de índole ginecológica que se define por la presencia tanto de glándulas como de estroma de tejido endometrial en localizaciones anormales, es decir, fuera de la cavidad uterina. Las localizaciones donde más frecuentemente es encontrado este tejido ectópico son la cavidad abdominal, adherido a órganos como el peritoneo, los ovarios, los ligamentos uterinos, la región recto vaginal y, en algunos casos más raros, los pulmones. De acuerdo con la literatura el diagnóstico puede tomar hasta 10 años en

ser realizado y se cree que es responsable por cerca del 50 % de las causas de dolor pélvico crónico e infertilidad (Griffiths et al., 2024).

De acuerdo con su ubicación esta puede ser clasificada en adenomiosis, endometrioma, endometriosis de infiltración profunda, superficial y otros subtipos que pueden acontecer de manera aislada o simultánea. El quiste ovárico o endometrioma ovárico es una de las modalidades más frecuentemente diagnosticadas debido a que suele generar un cuadro clínico más florido, si bien inespecífico. Independientemente de la forma de presentación, la enfermedad presenta un curso progresivo y genera una enorme carga física y emocional en las pacientes afectadas (Bonavina & Taylor, 2022; Wang et al., 2022).

Si bien todavía se desconocen muchos aspectos teóricos en relación con la endometriosis, se plantea que la fisiopatología de esta es multifactorial, siendo la etiología más aceptada hasta el momento la de la menstruación retrógrada propuesta por Sampson. Esta indica que, durante la fase menstrual del ciclo femenino, cierta cantidad de flujo puede llegar a la cavidad peritoneal mediante las trompas de Falopio, lo cual generará una posible implantación de células estromales viables, sobre todo en las capas serosas de los órganos pelvianos, que podrá proliferar como un tejido endometrial ectópico debido al flujo hormonal continuo y cíclico (Lopes et al., 2022).

Aunque es un fundamento bastante coherente, la teoría de Sampson no es capaz de explicar todos los casos de endometriosis hasta el momento documentados, por lo que la comunidad médica y científica plantea otras hipótesis que pudieran funcionar como mecanismos de producción complementarios. Algunos autores plantean alteraciones inmunológicas como la disfunción de los factores locales y sistémicos, con disminución de la actividad citotóxica de las células Natural Killer (NK), un aumento de los fagocitos activados y de las citocinas proinflamatorias. Otra propuesta interesante es la de la resistencia a la progesterona y el exceso estrogénico local, ya que las células ectópicas presentan alteraciones de sus receptores hormonales, con una sobre exposición a la actividad de la aromatasa y resistencia a los efectos antiinflamatorios de la progesterona (Adilbayeva & Kunz, 2024; Ellis et al., 2022; Klemmt & Starzinski-Powitz, 2018).

Paralelamente, los disturbios en cuanto a los fenómenos de angiogénesis y neurogénesis también son mencionados en la literatura como factores contribuyentes para el desarrollo de la enfermedad. Esto debido a que la implantación del tejido endometrial en sitios ectópicos favorecerá la formación de nuevos vasos sanguíneos y fibras nerviosas que permitan su subsistencia, lo cual genera inflamación local y, por ende, dolor crónico. Finalmente, se mencionan en la literatura médica los procesos relacionados con la epigenética y la predisposición heredada para el desarrollo de la patología, ya que se conoce que existen polimorfismos en genes que se relacionan con las respuestas proinflamatorias, el metabolismo de las hormonas y la reparación tisular que pudieran crear ambientes más favorables para la implantación de las células estromales. Finalmente, hay que entender que todos los mecanismos mencionados con anterioridad van a crear un microambiente fértil para la supervivencia y crecimiento de estas glándulas ectópicas (Adilbayeva & Kunz, 2024; Klemmt & Starzinski-Powitz, 2018; Lamceva et al., 2023).

Como se ha venido mencionando con anterioridad, la endometriosis impacta negativamente en la calidad de vida de muchas mujeres, pues sus estragos van más allá del simple dolor pélvico o la infertilidad. Al ser una enfermedad sistémica y biopsicosocial presenta implicaciones en esferas de la vida como la sexualidad, la productividad, la actividad laboral y la salud mental. No es una novedad que la presencia de cualquier tipo de dolor crónico con relativa frecuencia se asocie a diagnósticos como ansiedad, depresión y trastornos del sueño, puesto que muchas pacientes

experimentan sentimientos de incomprensión, falta de empatía y frustración debido a diagnósticos demorados y tratamientos ineficaces (Delanerolle et al., 2021; Kupec et al., 2025; Shen et al., 2025; Xu et al., 2025).

En cuanto a costos económicos, la carga financiera de la endometriosis es bastante grande de paciente a paciente. Si bien el diagnóstico suele demorar años e implica la realización de múltiples exámenes de imagen y sangre, tratamientos inefectivos para el dolor y la dismenorrea, citas médicas con especialistas en el área de ginecología y otros servicios de salud, también es vinculada a otras patologías crónicas como el síndrome del intestino irritable, la migraña y algunas enfermedades autoinmunes, por lo que estos costos ascienden considerablemente (Delanerolle et al., 2021; Kupec et al., 2025; Shen et al., 2025; Xu et al., 2025).

Ante una paciente con cuadro compatible con endometriosis, la ruta diagnóstica suele ser bastante larga, puesto que primero se recurre al descarte de otras patologías. Convencionalmente, se debe combinar la evaluación de la clínica con los métodos de imagen y la confirmación histológica mediante la realización de biopsias del tejido glandular ectópico. Desde el punto de vista propedéutico, se debe tener una historia de dolor pélvico crónico y cíclico acompañado de dismenorrea, en ocasiones dispareunia e infertilidad con un examen ginecológico sin hallazgos significativos (Becker et al., 2022; Nisenblat et al., 2016).

La ecografía transvaginal suele ser el primer acercamiento imagenológico que se tiene hacia la endometriosis, al ser un examen altamente subjetivo puede tener una buena sensibilidad en manos de un experto, sin embargo, no siempre es el caso, especialmente cuando se trata de localizaciones profundas. La resonancia magnética nuclear (RMN) de la cavidad pélvica podría emplearse como complemento cuando existe una alta sospecha diagnóstica, sobre todo para cuestiones logísticas en cuanto a la planificación quirúrgica y la localización de las lesiones (Becker et al., 2022; Nisenblat et al., 2016).

Finalmente, el Gold estándar en el diagnóstico de la endometriosis es la laparoscopia diagnóstica, pues se basa en la apertura de la cavidad abdominal y pélvica para la inspección directa y la correspondiente realización de biopsias a las lesiones encontradas. No obstante, esta intervención quirúrgica es un método altamente invasivo y muchas pacientes no se someten al mismo por miedo a las posibles complicaciones y porque, además, cuando se plantea la opción quirúrgica no siempre existe un diagnóstico seguro. Es así que las guías más actuales recomiendan evitar la laparoscopia cuando esta es meramente con fines diagnósticos, reservándola para casos con indicación terapéutica (Becker et al., 2022; Nisenblat et al., 2016).

Si hablamos netamente del tratamiento de la endometriosis, el enfoque en el 100 % de los casos es quirúrgico con coadyuvancia farmacológica. Si bien la terapéutica va a depender de factores como la edad, los síntomas, la severidad y el deseo reproductivo de la paciente, entre otros, que permitirán la individualización de esta, lo más aceptado en normal general es la realización de laparoscopia conservadora con la exéresis del tejido glandular atópico, mientras que la laparotomía, con enfoque más invasivo, se reserva para casos donde la enfermedad está en estados más avanzados o existe compromiso de órganos profundos (Becker et al., 2022; Lee et al., 2025, 2025).

En cuanto al tratamiento farmacológico, se plantea el beneficio de la terapia hormonal con análogos de la hormona estimulante de las gonadotropinas (GnRH), progestágenos y anticonceptivos orales combinados (AOC). La finalidad de esto es lograr la supresión de la actividad hormonal a nivel del ovario y reducir el crecimiento y la proliferación del tejido glandular ectópico. Para el tratamiento del dolor se sugiere la utilización de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aunque en un número significativo de pacientes han demostrado no ser muy eficaces si se utilizan en monoterapia (Becker et al., 2022; Lee et al., 2025, 2025).

Con todo lo abordado anteriormente, el panorama para las mujeres que padecen endometriosis es bastante sombrío y doloroso, pues no bastando con la demora “normalizada” hasta la llegada de un diagnóstico certero, pareciera que las alternativas de resolución de la enfermedad y el impacto que todo este proceso tendrá en la salud física, mental y reproductiva de la paciente tarde o temprano pasarán factura. No obstante, la ciencia avanza y con ella se vislumbra un ápice de esperanza. La investigación actual ha demostrado un gran interés en el desarrollo de métodos no invasivos para el diagnóstico de la endometriosis. Estos son basados en la medición de biomarcadores, estudios multi-ómicos y en la integración de la inteligencia artificial para predecir tanto el riesgo como la respuesta terapéutica. Por lo que se exploran caminos en cuanto a la modulación de la inflamación y la proliferación de tejido nervioso y vascular en las lesiones para la mejora del dolor y la prevención de recurrencias (Chen et al., 2025; Griffiths et al., 2024; Liu et al., 2025).

Biomarcadores emergentes

Dada la etiopatogénesis de la endometriosis en sí misma, la cual se basa en la implantación de tejido endometrial acompañado de procesos inflamatorios crónicos, alteración de la angiogénesis, disturbios inmunitarios y alteración de la homeostasis local, se entiende que todos estos fenómenos dejarán la denominada huella molecular en el organismo afectado. De esta forma, en distintos compartimentos anatómicos comenzará a acumularse una serie de marcadores como las citoquinas, las proteínas modificadas, sustancias predictoras de perfiles metabólicos e incluso micropartículas de ácido ribonucleico (microARN) que podrían ser detectables en fluidos corporales convencionales como sangre y/o orina. Nuevamente la ciencia demuestra que al entender estos mecanismos bioquímicos y hormonales se puede dirigir una búsqueda bastante específica de reactivos que, cuando se integran en modelos de predicción multi-ómicos guiados por algoritmos, presentan una mayor especificidad que al investigar marcadores aislados (Bae et al., 2022; Pant et al., 2023).

El antígeno de cáncer 125 (CA-125) fue el primer marcador sérico ampliamente estudiado en el contexto de la endometriosis, este tiene un valor ampliamente reconocido cuando se habla de enfermedad ovárica y peritoneal extensa. Sin embargo, su sensibilidad y especificidad no lo hacen un predictor adecuado en cuanto a cribado de patologías de este tipo en poblaciones extensas ni tampoco en estadios leves de estas. Por tanto, su utilidad queda relegada para casos muy sugestivos y específicos que cumplan ciertos criterios clínicos e imagenológicos. La literatura reciente se centra en el estudio de paneles proteicos que están formados por combinaciones de moléculas inflamatorias, especialmente interleucinas 6 y 8, marcadores de la angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial vascular y proteínas matrices, como las metaloproteinasas. Estos nuevos paneles múltiples corresponden a estudios proteómicos de alto rendimiento que han evidenciado un mejor y más específico diagnóstico cuando se usan en modelos integrados. Si bien requieren de replicación multicéntrica, los resultados obtenidos hasta el momento son bastante prometedores (Schoeman et al., 2025; Tian et al., 2020).

Pasando a la parte de la genómica, los microARN, tanto los que se encuentran circulantes en el líquido plasmático como aquellos que se hallan en vesículas extracelulares, dígame exosomas, han emergido como fuertes candidatos para formar parte del panel diagnóstico de la endometriosis. Esto se debe a su relativamente alta estabilidad en los fluidos y a que reflejan bastante bien la regulación epigenética que experimenta el tejido endometrial ectópico. Estudios de impacto como revisiones sistemáticas y metaanálisis muestran que estas moléculas presentan una relación sensibilidad/ especificidad bastante buena, siendo preferidos los microARN exosomales a los circulantes. No obstante, la metodología heterogénea que prima en la mayor parte de estudios en cuanto a la preparación de las muestras, las plataformas empleadas para la secuenciación de genes mediante la reacción en cadena de la polimerasa en

tiempo real (qPCR) y otras cuestiones, limita hasta cierto punto la estandarización de protocolos y resultados para la comparación entre estudios, lo que lleva a la necesidad de fortalecer el desarrollo de dichas investigaciones (Nazri et al., 2023; Vanhie et al., 2024).

Continuando con este tema, el ácido desoxirribonucleico libre circulante (cfADN) ya es un biomarcador ampliamente estudiado debido a los fenómenos epigenéticos que tienen gran interés en el campo de la oncología. Este se encuentra bajo evaluación actual para ser implementado como parte del panel de biomarcadores de la endometriosis. Algunos estudios piloto han evidenciado que el cfADN muestra un gran potencial para la diferenciación de tejidos endometriales ectópicos debido a los perfiles de metilación y fragmentación de dicha molécula. Sin embargo, aún no se cuenta con datos suficientes sobre esta prometedora técnica, siendo los resultados obtenidos ampliamente heterogéneos. A pesar de ello, se cree que la investigación del cfADN pudiera ser de gran valor incluso en la detección precoz de la endometriosis leve, si es que se consigue un mejoramiento oportuno de las técnicas y la realización de proyectos encaminados a la estandarización de las mismas (Alonso et al., 2022; Benkhalifa et al., 2025).

Pasando al plano de la metabolómica, es necesario aclarar que esta se basa en el estudio de los metabolitos mediante técnicas como la espectrometría de masas, la cromatografía de gases acoplada y otras técnicas ultra específicas. En el marco de la endometriosis, esta permite detectar modificaciones en aquellas moléculas ampliamente ligadas a la inflamación, el estrés oxidativo y las alteraciones genéticas que forman parte de la fisiopatología de la enfermedad. Es así como actualmente el objetivo de estudio son las modificaciones de lípidos, aminoácidos y nucleótidos que pueden ser encontrados en distintos fluidos corporales.

Algunas revisiones sistemáticas de la literatura hacen referencia a candidatos diferenciadores tanto en el plasma como en el líquido peritoneal. Sin embargo, como en los apartados anteriores, los estudios son limitados por la heterogeneidad de metodologías que no permite una adecuada comparación entre ellos. Cabe recalcar que, de acuerdo con muchos autores, los resultados en la medición de dichos metabolitos pueden estar influenciada por la fase del ciclo menstrual, la alimentación rutinaria y la existencia o no de tratamientos hormonales, lo cual puede generar una amplia variabilidad de resultados. No obstante, la idea de un enfoque multi-ómico donde el estudio de metabolitos se integre con el de las proteínas y los ácidos nucleicos parece ser la alternativa más específica y acertada (Adamyan et al., 2024; Bae et al., 2022; Schoeman et al., 2025).

Continuando con el tema, los exosomas y micro vesículas que se encuentran en el espacio extracelular son encargadas del transporte de proteínas, microARN y moléculas lipídicas en su mayoría que pudieran reflejar el estado actual del endometrio implantado ectópicamente. Al encontrarse estos biomarcadores “protegidos” en un medio ideal debido a las membranas de las vesículas, son candidatos bastante llamativos para el diagnóstico no invasivo de la patología en cuestión. Algunos estudios evidencian paneles de microARN y proteínas medidas en dichas vesículas a partir de plasma y líquido peritoneal, presentando una excelente diferenciación entre casos y controles. Aunque la estandarización de los métodos de aislamiento como la ultra centrifugación todavía esté pendiente para estos casos, no cabe duda de que los resultados son prometedores (Chu et al., 2024; Scheck et al., 2022).

En cuanto a los marcadores inmunológicos e inflamatorios, estos son reconocidos por ser moléculas que se relacionan con la presencia de los fenómenos proinflamatorios. Las más citadas en la literatura son las interleucinas, quimiocinas, fracciones del complemento y el factor de necrosis tumoral. Si bien han sido encontradas con elevaciones en pacientes con endometriosis en algunos estudios aislados, su especificidad no es muy alta, pues no son específicas y pueden verse aumentadas de la misma manera en otras patologías que cursan con

inflamación crónica. Pese a lo anterior, la utilidad de estos biomarcadores no se descarta en el contexto de un panel multi-ómico puesto que su integración con otros parámetros podría facilitar la orientación hacia el diagnóstico de manera más exacta (Pant et al., 2023).

Retomando el papel de la imagen en el diagnóstico de la endometriosis, la ecografía por vía transvaginal sigue siendo un punto clave en el algoritmo clásico, así como la RMN pélvica lo es para la planificación quirúrgica. Si bien estas técnicas presentan poca sensibilidad para la endometriosis superficial peritoneal, actualmente se plantea el uso de otros métodos como la elastografía, que evalúa cuantitativamente la rigidez de los tejidos, y la agregación de nuevos parámetros como la difusión y las secuencias T2 a la RMN para solventar este vacío. La mayoría de los autores coincide en que esto incrementa significativamente la certeza diagnóstica, especialmente cuando se combina con las técnicas más convencionales como la ecografía para un abordaje integral, pudiendo complementar así los biomarcadores e integrarse a los emergentes flujogramas no invasivos (Brunelli et al., 2023; Griffiths et al., 2024).

Desafíos actuales y perspectivas futuras

Como ya fue mencionado, el conjunto de evidencia emergente indica que el mejor abordaje para los métodos diagnósticos emergentes de la endometriosis es la integración de estos en un enfoque combinado multi-ómico que además sea susceptible de aplicar modelos de inteligencia artificial de tipo machine learning para el reconocimiento de patrones y la creación de algoritmos rápidos y precisos. Algunos de estos mencionados en la literatura son el Random Forest, el SVM y otras redes neuronales digitales, que incrementan significativamente la exactitud diagnóstica cuando son comparados con biomarcadores aislados. Esos paneles ya han sido utilizados en otros enfoques como las ciencias forenses, demostrando que la clave para conseguir su implementación es la posibilidad de estandarizarlos y de que sean reproducibles en distintos escenarios, cuestiones sobre las cuales se continúa investigando a la fecha (Bendifallah et al., 2022; Schoeman et al., 2025).

En cuanto a los desafíos que los investigadores enfrentan para la estandarización de biomarcadores se encuentran las inminentes fluctuaciones que estos pueden experimentar en función de la etapa del ciclo menstrual en la que se encuentre la paciente, ya que los mecanismos de regulación hormonal varían significativamente. A esto hay que agregar otras variables que pueden actuar como intervinientes en el resultado, tales como el uso de medicación anticonceptiva y/o estimulante hormonal, aquellas ligadas al estilo de vida y otras. Por otra parte, los métodos de procesamiento, que pueden ser tan diversos como el tipo de tubo escogido para la colecta de muestras, la centrifugación empleada, el tiempo de congelación y los métodos para extraer las vesículas extracelulares, pudieran tener un rol en la interpretación de los resultados. Por tanto, la misión actual recae en la estandarización de estos protocolos y en la aplicación de modelos de corrección en función de dichas variables (Tian et al., 2020; Vanhie et al., 2024).

Finalmente, aunque ningún biomarcador ha reunido la suficiente evidencia para sustituir la laparoscopia diagnóstica frente a casos de posible endometriosis, los enfoques multi-ómicos en estudios de cohorte y algunos pilotos muestran resultados prometedores. Por tanto, los objetivos más acertados para los investigadores en este momento son la habilitación y estandarización de pruebas que decanten a las pacientes que deben recibir estudios de imagen avanzado y/o abordaje quirúrgico, el desarrollo de paneles que identifiquen endometriomas en cualquier localización con una mayor especificidad y la determinación de biomarcadores útiles para el seguimiento terapéutico. Una vez alcanzados estos pasos en la creación de nuevos algoritmos diagnósticos, se podrá valorar la intervención y reproducibilidad de los mismos en poblaciones diversas así como el costo-efectividad de dichas estrategias (Arsalan et al., 2025; Dolińska et al., 2023).

CONCLUSIONES

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica que genera un gran impacto negativo en la salud física y mental de millones de mujeres en todo el mundo. Los abordajes diagnósticos y terapéuticos convencionales son demorados e invasivos por lo que urge a la comunidad científica la búsqueda de alternativas que permitan instaurar una terapéutica certera y oportuna. Los biomarcadores emergentes como los nucleótidos, proteínas y metabolitos que se encuentran tanto en el plasma como en vesículas extracelulares parecen una opción prometedora si se integran como parte de un enfoque multi-ómico en algoritmos conjuntos que permitan el ajuste de acuerdo con variables relacionadas a la historia personal de cada paciente. La combinación de estos con las nuevas técnicas de imagen y la incorporación de modelos de inteligencia artificial para la detección de patrones parece ser el camino. Sin embargo, se necesita un mayor número de estudios que permitan una estandarización y reproducibilidad de dichas alternativas en diversas poblaciones para lograr su validación e implementación en un futuro.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores de la presente investigación declaramos no tener ningún conflicto de interés con instituciones y/o organizaciones para la realización de esta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adamyan, L., Pivazyan, L., Zarova, E., Avetisyan, J., Laevskaya, A., Sarkisova, A., & Stepanian, A. (2024). Metabolomic biomarkers of endometriosis: A systematic review. *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders*, 7, 100077. <https://doi.org/10.1016/j.jeud.2024.100077>
- Adilbayeva, A., & Kunz, J. (2024). Pathogenesis of Endometriosis and Endometriosis-Associated Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(14), 7624. <https://doi.org/10.3390/ijms25147624>
- Alonso, A., Yuwono, N. L., Houshdaran, S., Abbott, J., Rodgers, R., Ford, C. E., & Warton, K. (2022). Comparison of total and endometrial circulating cell-free DNA in women with and without endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online*, 44(3), 495-503. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.11.006>
- Arsalan, H. M., Mumtaz, H., & Lagana, A. S. (2025). Biomarkers of endometriosis. *Advances in Clinical Chemistry*, 126, 73-120. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2025.01.004>
- Bae, S.-J., Jo, Y., Cho, M. K., Jin, J.-S., Kim, J.-Y., Shim, J., Kim, Y. H., Park, J.-K., Ryu, D., Lee, H. J., Joo, J., & Ha, K.-T. (2022). Identification and analysis of novel endometriosis biomarkers via integrative bioinformatics. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.942368>
- Becker, C. M., Bokor, A., Heikinheimo, O., Horne, A., Jansen, F., Kiesel, L., King, K., Kvaskoff, M., Nap, A., Petersen, K., Saridogan, E., Tomassetti, C., van Hanegem, N., Vulliamoz, N., Vermeulen, N., Group, E. E. G., Altmäe, S., Ata, B., Ball, E., ... Yazbeck, C. (2022). ESHRE guideline: Endometriosis. *Human Reproduction Open*, 2022(2). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>

- Bendifallah, S., Dabi, Y., Suisse, S., Jornea, L., Bouteiller, D., Touboul, C., Puchar, A., & Daraï, E. (2022). MicroRNome analysis generates a blood-based signature for endometriosis. *Scientific Reports*, 12(1), 4051. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07771-7>
- Benkhalifa, M., Menoud, P. A., Piquemal, D., Hazout, J. Y., Mahjoub, S., Zarquaoui, M., Louanjli, N., Cabry, R., & Hazout, A. (2025). Quantification of Free Circulating DNA and Differential Methylation Profiling of Selected Genes as Novel Non-Invasive Biomarkers for Endometriosis Diagnosis. *Biomolecules*, 15(1), 69. <https://doi.org/10.3390/biom15010069>
- Bonavina, G., & Taylor, H. S. (2022). Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>
- Brunelli, A. C., Brito, L. G. O., Moro, F. A. S., Jales, R. M., Yela, D. A., & Benetti-Pinto, C. L. (2023). Ultrasound Elastography for the Diagnosis of Endometriosis and Adenomyosis: A Systematic Review with Meta-analysis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 49(3), 699-709. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.11.006>
- Chen, Y., Waseem, S., & Luo, L. (2025). Advances in the diagnosis and management of endometriosis: A comprehensive review. *Pathology - Research and Practice*, 266, 155813. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2025.155813>
- Chu, X., Hou, M., Li, Y., Zhang, Q., Wang, S., & Ma, J. (2024). Extracellular vesicles in endometriosis: Role and potential. *Frontiers in Endocrinology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1365327>
- Delanerolle, G., Ramakrishnan, R., Hapangama, D., Zeng, Y., Shetty, A., Elneil, S., Chong, S., Hirsch, M., Oyewole, M., Phiri, P., Elliot, K., Kothari, T., Rogers, B., Sandle, N., Haque, N., Pluchino, N., Silem, M., O'Hara, R., Hull, M. L., ... Raymont, V. (2021). A systematic review and meta-analysis of the Endometriosis and Mental-Health Sequelae; The ELEMI Project. *Women's Health (London, England)*, 17, 17455065211019717. <https://doi.org/10.1177/17455065211019717>
- Dolińska, W., Draper, H., Othman, L., Thompson, C., Girvan, S., Cunningham, K., Allen, J., Rigby, A., Phillips, K., & Guinn, B. (2023). Accuracy and utility of blood and urine biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *F&S Reviews*, 4(2), 116-130. <https://doi.org/10.1016/j.xfnr.2022.12.001>
- Ellis, K., Munro, D., & Clarke, J. (2022). Endometriosis Is Undervalued: A Call to Action. *Frontiers in Global Women's Health*, 3. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2022.902371>
- Griffiths, M. J., Horne, A. W., Gibson, D. A., Roberts, N., & Saunders, P. T. K. (2024). Endometriosis: Recent advances that could accelerate diagnosis and improve care. *Trends in Molecular Medicine*, 30(9), 875-889. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.06.008>
- Hämmerli, S., Kohl Schwartz, A. S., Geraedts, K., Imesch, P., Rauchfuss, M., Wölfler, M. M., Haeberlin, F., von Orelli, S., Eberhard, M., Imthurn, B., & Leeners, B. (2018). Does Endometriosis Affect Sexual Activity and Satisfaction of the Man Partner? A Comparison of Partners From

Women Diagnosed With Endometriosis and Controls. *The Journal of Sexual Medicine*, 15(6), 853-865. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.03.087>

Klemmt, P. A. B., & Starzinski-Powitz, A. (2018). Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Current Women's Health Reviews*, 14(2), 106-116. <https://doi.org/10.2174/1573404813666170306163448>

Kupec, T., Kennes, L. N., Senger, R., Meyer-Wilmes, P., Najjari, L., Stickeler, E., & Wittenborn, J. (2025). The Multifactorial Burden of Endometriosis: Predictors of Quality of Life. *Journal of Clinical Medicine*, 14(2), 323. <https://doi.org/10.3390/jcm14020323>

Lamceva, J., Uljanovs, R., & Strumfa, I. (2023). The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4254. <https://doi.org/10.3390/ijms24054254>

Law, C., Hudson, N., Mitchell, H., Culley, L., & Norton, W. (2025). 'You feel like you're drifting apart': A qualitative study of impacts of endometriosis on sex and intimacy amongst heterosexual couples. *Sexual and Relationship Therapy*, 40(1), 142-165. <https://doi.org/10.1080/14681994.2024.2306316>

Lee, H. J., Yoon, S.-H., Lee, J. H., Chung, Y.-J., Park, S. Y., Kim, S. W., Hong, Y. H., Kim, S. E., Kim, Y., Chun, S., & Na, Y. J. (2025). Clinical evaluation and management of endometriosis: 2024 guideline for Korean patients from the Korean Society of Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology Science*, 68(1), 43-58. <https://doi.org/10.5468/ogs.24242>

Liu, B. H. M., Lin, Y., Long, X., Hung, S. W., Gaponova, A., Ren, F., Zhavoronkov, A., Pun, F. W., & Wang, C. C. (2025). Utilizing AI for the Identification and Validation of Novel Therapeutic Targets and Repurposed Drugs for Endometriosis. *Advanced Science*, 12(5), 2406565. <https://doi.org/10.1002/advs.202406565>

Lopes, A. B., Oliveira, R. V. de, Filho, E. A. de L., Moraes, R. S., Araújo, P. M. de, Lopes, T. I. de F., Ferreira, R. T. de M. G., Duarte, A. L. D., Ramos, S. de M., & Amaral, Y. F. Q. (2022). Abordagem sobre a endometriose: Revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 42, e11022. <https://doi.org/10.25248/reac.e11022.2022>

Nazri, H. M., Greaves, E., Quenby, S., Dragovic, R., Tapmeier, T. T., & Becker, C. M. (2023). The role of small extracellular vesicle-miRNAs in endometriosis. *Human Reproduction*, 38(12), 2296-2311. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead216>

Nisenblat, V., Bossuyt, P. M. M., Farquhar, C., Johnson, N., & Hull, M. L. (2016). Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD009591. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009591.pub2>

Pant, A., Moar, K., K. Arora, T., & Maurya, P. K. (2023). Biomarkers of endometriosis. *Clinica Chimica Acta*, 549, 117563. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117563>

Scarella-Chamy, A., Miranda-Mendoza, I., Scarella-Chamy, A., & Miranda-Mendoza, I. (2023). Evaluación clínica y manejo de la endometriosis: Resumen de la Orientación Técnica MINSAL

para el manejo de personas con endometriosis. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 88(2), 126-136. <https://doi.org/10.24875/rechog.m23000058>

Scheck, S., Paterson, E. S. J., & Henry, C. E. (2022). A promising future for endometriosis diagnosis and therapy: Extracellular vesicles - a systematic review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 20(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-01040-y>

Schoeman, E. M., Bringans, S., Peters, K., Casey, T., Andronis, C., Chen, L., Duong, M., Girling, J. E., Healey, M., Boughton, B. A., Ismail, D., Ito, J., Laming, C., Lim, H., Mead, M., Raju, M., Tan, P., Lipscombe, R., Holdsworth-Carson, S., & Rogers, P. A. W. (2025). Identification of plasma protein biomarkers for endometriosis and the development of statistical models for disease diagnosis. *Human Reproduction*, 40(2), 270-279. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae278>

Shen, D. Y., Li, J., Hu, P., Qi, C., & Yang, H. (2025). Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for endometriosis in 204 countries and territories, 1990–2019: Findings from a global burden of disease study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X*, 25, 100363. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2024.100363>

Tian, Z., Chang, X.-H., Zhao, Y., & Zhu, H.-L. (2020). Current biomarkers for the detection of endometriosis. *Chinese Medical Journal*, 133(19), 2346-2352. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001063>

Vanhie, A., Caron, E., Vermeersch, E., O, D., Tomassetti, C., Meuleman, C., Mestdagh, P., & D'Hooghe, T. M. (2024). Circulating microRNAs as Non-Invasive Biomarkers in Endometriosis Diagnosis—A Systematic Review. *Biomedicines*, 12(4), 888. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040888>

Vercellini, P., Buggio, L., Somigliana, E., Barbara, G., Viganò, P., & Fedele, L. (2013). Attractiveness of women with rectovaginal endometriosis: A case-control study. *Fertility and Sterility*, 99(1), 212-218. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.039>

Wang, P.-H., Yang, S.-T., Chang, W.-H., Liu, C.-H., Lee, F.-K., & Lee, W.-L. (2022). Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 61(6), 927-934. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.08.002>

Xu, S., Zhang, Y., Ye, P., Huang, Q., Wang, Y., Zhang, Y., Yang, C., & Ding, J. (2025). Global, regional, and national burden of endometriosis among women of childbearing age from 1990 to 2021: A cross-sectional analysis from the 2021 global burden of disease study. *International Journal of Surgery*, 111(9), 5927. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002647>