



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“MICRORNA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS”

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ALVAREZ TORRES DANY JOSUE

DIRECTOR: DR. GUERRERO CEVALLOS ESTEBAN RIGOBERTO

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“MICRORNA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS”

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ALVAREZ TORRES DANY JOSUE

DIRECTOR: DR. GUERRERO CEVALLOS ESTEBAN RIGOBERTO

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

DANY JOSUE ALVAREZ TORRES portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105143887**. Declaro ser el autor de la obra: **“MicroRNA en el diagnóstico de endometriosis”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 22 de julio de 2024

F: 

DANY JOSUE ALVAREZ TORRES
C.I. **0105143887**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**MicroRNA en el diagnóstico de endometriosis**" realizado por **ALVAREZ TORRES, DANY JOSUE** con documento de identidad No. **0105143887**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 22 de Julio de 2024

Dr. Esteban Guerrero C.
GINECÓLOGO / OBSTETRA
F:
Guerrero Cevallos Esteban Rigoberto
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios, quien me ha brindado paciencia, fortaleza y siempre me ha acompañado cuando me he encontrado solo.

A mis padres, quienes siempre me han apoyado para cumplir mis propósitos, gracias por su esfuerzo y amor inquebrantables.

A mi hermana, por su cariño y amor, gracias por formar parte de mi vida y aunque te encuentres muy lejos, siempre podrás contar conmigo.

Al doctor Esteban Guerrero, por su paciencia y saberme guiar en el proceso del presente trabajo.

Finalmente quiero dedicarle este trabajo de tesis a mi familia por siempre animarme y ser soporte en mi vida, lo cual aprecio de todo corazón y es algo invaluable para mí.

Dany Josue Alvarez Torres

AGRADECIMIENTO

Primeramente, le agradezco a Dios por siempre acompañarme y nunca abandonarme especialmente en aquellos momentos difíciles donde supo brindarme perseverancia, fortaleza y amor.

A Sonia y Hernán, mis queridos padres quienes me han brindado siempre el apoyo necesario para cumplir mis propósitos. Gracias por darme la oportunidad de estudiar una carrera universitaria, los llevare por siempre en mi corazón y mi memoria porque entiendo el esfuerzo que han realizado para que yo tenga todo lo que necesito.

A Erika, mi hermana, pese a que se encuentra muy lejos en este momento siempre la llevo en mi corazón. Gracias a ti y tú familia, por estar presentes en mi vida, siempre voy a contar con su apoyo y ustedes con el mío.

Finalmente, quiero agradecer a la Universidad Católica de Cuenca y aún más a cada uno de sus docentes, quienes han forjado en mí no solo conocimientos fundamentales de mi carrera, sino que también han fomentado mi crecimiento personal.

RESUMEN

Introducción: La endometriosis, un síndrome inflamatorio crónico que afecta a 176 millones de mujeres a nivel mundial, es la principal causa de infertilidad y dolor abdominal y pélvico persistente. La presencia de tejido ectópico fuera de la cavidad uterina sigue siendo un misterio, y en los últimos años, el uso de MicroRNA como biomarcadores ha demostrado ser ventajoso para el diagnóstico precoz de endometriosis.

Objetivo general: Revisar el papel de los MicroRNA en el diagnóstico de endometriosis.

Metodología: El presente trabajo de titulación consiste en una revisión bibliográfica, la cual se realizará a través de la recolección, revisión y registro de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, documentos bibliográficos, y guías clínicas de sociedades científicas dentro del área de salud. Dicho material ha sido publicado dentro de los últimos 8 años y se mantiene vigente hasta la actualidad, la temática que abarca se basa en estudios sobre la utilización de MicroRNA en el diagnóstico de endometriosis la información resultante será tomada de aquellas bases de datos que sean confiables como Scielo, Scopus, Web of Science y Pubmed, utilizando palabras claves a partir de descriptores booleanos de ciencias de la salud, Subject Headings (DeCS/MESH). Incluyendo los idiomas inglés y español, se integraron operadores lógicos de búsqueda AND, OR y NOT resultando en una selección y elección final de 36 artículos previamente comprobados su validez científica de acuerdo a Scimago Journal & Country Rank.

Resultados esperados: Consecuentemente tras la búsqueda en múltiples bases de datos científicas se determinará el método diagnóstico de endometriosis utilizando MicroRNA analizando sus características de especificidad y sensibilidad.

Conclusiones: Los MicroRNA son biomarcadores prometedores para diagnosticar endometriosis de forma no invasiva, mejorando la salud reproductiva y sexual de las pacientes. Aunque su estandarización y el protocolo terapéutico aún son áreas de estudio, representan una valiosa contribución para la atención ginecológica.

Palabras clave: biomarcador, diagnóstico, Endometriosis, MicroRNA

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis, a chronic inflammatory syndrome that affects 176 million women worldwide, is the leading cause of infertility and persistent abdominal and pelvic pain. The presence of ectopic tissue outside the uterine cavity remains a mystery, and in recent years, the use of microRNAs as biomarkers has proven to be advantageous for early diagnosis of endometriosis.

General objective: To study the role of microRNAs in diagnosing endometriosis.

Methodology: This degree work consists of a literature review, which was conducted through the collection, review, and registration of clinical trials, systematic reviews, bibliographic documents, and clinical guides from scientific societies within the health area. This material has been published within the last eight years and remains updated. The topic covered is based on studies on the use of microRNA in the diagnosis of endometriosis. The resulting information was taken from reliable databases, such as SciELO, Scopus, Web of Science, and PubMed, using keywords from Boolean descriptors of health sciences, Subject Headings (DeCS/MESH). English and Spanish languages were included, and logical search operators AND, OR, and NOT were integrated, resulting in a selection and final choice of 36 articles previously verified for their scientific validity according to Scimago Journal & Country Rank.

Expected results: Consequently, after searching multiple scientific databases, the diagnostic method for endometriosis was determined using microRNA, analyzing its specificity and sensitivity characteristics.

Conclusions: MicroRNAs are promising biomarkers for diagnosing endometriosis noninvasively, improving patient's reproductive and sexual health. Although standardization and therapeutic protocols are still areas of study, they represent a valuable contribution to gynecological care.

Keywords: biomarker, diagnosis, Endometriosis, MicroRNA

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	9
Abreviaturas	12
INTRODUCCIÓN	13
METODOLOGÍA	15
DESARROLLO DEL TRABAJO	17
1. GENERALIDADES DE LA ENDOMETRIOSIS	17
1.1. DEFINICIÓN	17
1.2. ETIOLOGÍA.....	17
1.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	18
2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	18
2.1. LAPAROSCOPIA	18
2.2. EVALUACIÓN PELVICA.....	19
2.3. ECOGRAFÍA.....	19
2.4. RESONANCIA MAGNETICA.....	20
2.5. MicroRNA	20
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS	29
ANEXO 1. FLUJOGRAMA DE BÚSQUEDA Y OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN	29
ANEXO 2. TABLA DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.	30
ANEXO 3. GLOSARIO DE TÉRMINOS	36

ABREVIATURAS

<i>Abreviatura</i>	<i>Significado</i>
miRNA	MicroRNA
OMS	Organización Mundial de la Salud
SAE	Sociedad Argentina de Endometriosis
EFA	Endometriosis Foundation of America
INEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos
MRI	Imagen por Resonancia Magnética

INTRODUCCIÓN

La endometriosis se distingue como un proceso inflamatorio de tipo crónico que está influenciado por los estrógenos y afecta los tejidos pélvicos e incluso los ovarios. Se considera como la causa más común de dolor pélvico de tipo crónico asociado con infertilidad en las mujeres (1). La investigación sobre MicroRNA (miRNA) ha emergido como un campo prometedor en la búsqueda de métodos de diagnóstico más precisos y no invasivos. Estos fragmentos de ARN pequeños regulan la expresión génica y se han encontrado en varios fluidos corporales, lo que les da un potencial excepcional para detectar y monitorear la endometriosis temprana (2).

Además, tiene un impacto en aproximadamente 176 millones de mujeres a nivel mundial, de las cuales al menos el 10 % está en edad reproductiva (3). En Ecuador, durante los últimos 4 años, desde 2019 hasta 2022, se registraron 2991 casos de egresos hospitalarios por endometriosis, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Estos valores podrían cambiar si no se incluyeron pacientes asintomáticos o no diagnosticados (4). En Chile, un estudio descriptivo retrospectivo encontró que el 4,9% de las personas que recibieron una esterilización quirúrgica por laparoscopia tenían endometriosis, aunque todas eran asintomáticas, el 36% de ellas tenía endometriosis severa (5).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) enfatiza la necesidad de obtener métodos diagnósticos no invasivos para endometriosis y destaca que la necesidad de confirmación del diagnóstico mediante exámenes complementarios no debe obstaculizar el inicio

provisional de un tratamiento (6). La Sociedad Argentina de Endometriosis (SAE) señala que una de las mejores formas actuales de diagnosticar endometriosis es la visualización directa y la biopsia del tejido afectado a través de video laparoscopia (7). La Endometriosis Foundation of America (EFA) señala que en los Estados Unidos se necesitan en promedio 10 años desde la aparición de los síntomas para recibir un diagnóstico preciso de endometriosis. Además, resalta la importancia de apoyar la investigación y la financiación de nuevos estudios científicos que están utilizando miRNA circulantes, citocinas y factores de crecimiento, entre otros (8). Los miRNA controlan aproximadamente el 30% del genoma humano en la mayoría de vías biológicas. La alta estabilidad de los miRNA en el cuerpo y los cambios notables en su perfil plasmático en diferentes enfermedades sugieren que pueden ser biomarcadores de enfermedad ideales (9).

El problema que se va a abordar en este trabajo de investigación es el diagnóstico de endometriosis (P); el tipo de intervención llevado a cabo es el análisis del método diagnóstico de los MicroRNA en esta patología (I) comparando con métodos de diagnóstico tradicionales establecidos para endometriosis, considerando la sensibilidad y especificidad de estos (C). Mediante esta revisión se quiere llegar a establecer la eficacia, ventajas y limitaciones en el diagnóstico de endometriosis utilizando MicroRNA(O).

METODOLOGÍA

El presente trabajo de titulación consiste en una revisión bibliográfica, la cual se realizará a través de la recolección, revisión y registro de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, documentos bibliográficos, y guías clínicas de sociedades científicas dentro del área de salud. Dicho material ha sido publicado dentro de los últimos 8 años y se mantiene vigente hasta la actualidad, la temática que abarca se basa en estudios sobre la utilización de MicroRNA en el diagnóstico de endometriosis la información resultante será tomada de aquellas bases de datos que sean confiables como Scielo, Scopus, Web of Science y Pubmed, utilizando palabras claves a partir de descriptores booleanos de ciencias de la salud, Subject Headings (DeCS/MESH). Incluyendo los idiomas inglés y español, se integraron operadores lógicos de búsqueda AND, OR y NOT resultando en una selección y elección final de 36 artículos previamente comprobados su validez científica de acuerdo a Scimago Journal & Country Rank.

Criterios de inclusión

- Artículos científicos originales los cuales contengan argumentos relacionados a esta investigación.
- Artículos científicos que se encuentren en los idiomas español e inglés.
- Artículos científicos con originalidad.
- Artículos científicos que mantengan un rango Q1 y Q3 en Scimago Journal & Country Rank.

- Sociedades y organizaciones que contengan argumentos pertinentes al tema de investigación.

Criterios de exclusión

- Artículos científicos que no cumplen con los objetivos planteados dentro esta revisión bibliográfica.
- Artículos que se encuentren duplicados en las bases de datos.
- Estudios donde la población sean mujeres embarazadas.

Extracción de la información

Se recopilaron parámetros tales como: nombre de autor, año, lugar, título, tipo de diseño, la población de estudio y los resultados basados en el tema de MicroRNA en el diagnóstico de endometriosis para extraer información con respecto a los parámetros declarados en la pregunta PICO.

Aspectos éticos

La presente revisión bibliográfica actual no se llevó a cabo con la presencia y/o ayuda de pacientes, por lo que no fue necesario su consentimiento informado para la obtención de información.

DESARROLLO DEL TRABAJO

1. GENERALIDADES DE LA ENDOMETRIOSIS

1.1. DEFINICIÓN

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial fuera del útero, provocando dolor pélvico crónico e infertilidad. Es una enfermedad multifactorial en la que la angiogénesis y la proteólisis están desreguladas (10).

1.2. ETIOLOGÍA

No se ha identificado el porqué de la presencia de tejido ectópico en órganos pélvicos, el tabique recto vaginal, ovarios, las trompas, el peritoneo, el propio músculo uterino o fuera de la cavidad uterina como tal. Por lo tanto, se han propuesto dos teorías principales. Una de ellas se refiere al trasplante de tejido endometrial, el cual puede extenderse desde el propio endometrio hacia otro lugar a través de la sangre, por vía tubárica o linfática (11). Una segunda teoría, conocida como "metaplásica", afirma que las células presentes en los órganos afectados son de tipo indiferenciadas y se transforman por un estímulo, en células de tipo endometrial, las características y el tipo de estímulo que impulsa esta transformación no ha sido abordada aún. Las teorías mencionadas, sin embargo, no tratan el porqué de la implantación y desarrollo continuo de este tejido (12).

1.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Nuevas tecnologías como herramientas de diagnóstico mínimamente invasivas y la mejor comprensión de la fisiopatología de la endometriosis para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas son continuas tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la endometriosis (13). Debido a la alta probabilidad de un estado de enfermedad asintomático o sintomático sin evidencia que lo respalde mediante herramientas de diagnóstico recientes, la endometriosis en etapas iniciales o subclínica puede ser difícil de detectar (14).

2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

2.1. LAPAROSCOPIA

La laparoscopia es el "estándar de oro" para el diagnóstico de endometriosis, confirma la presencia de la enfermedad y su extensión, y se puede determinar la agresividad de las lesiones mediante biopsias de tejido y su análisis patológico (15). Histológicamente, las anomalías moleculares pueden ocultarse en la endometriosis benigna, que posteriormente puede conducir a una transformación maligna (16).

2.2. EVALUACIÓN PELVICA

La normalidad completa puede ser revelada por una evaluación pélvica. Sin embargo, en el 66% de los casos, si la paciente presenta dolor localizado o se evidencia sensibilidad durante la realización del examen pélvico, representa un 97% de posibilidades de contar con una enfermedad pélvica y tiene una relación estrecha con endometriosis (17). Aunque la identificación de masas pélvicas, órganos pélvicos inmóviles y nódulos rectos vaginales indica la posibilidad de endometriosis, no son útiles para el diagnóstico porque son poco sensibles y específicos (18). Para la evaluación pélvica debe considerarse de primera línea a la ultrasonografía, pero se ve muy limitada al ser muy dependiente del operador que la realiza y por el campo de visión provisto por esta (19).

2.3. ECOGRAFÍA

Resulta muy útil para determinar el diagnóstico definitivo, el operador puede observar en un endometrioma un característico flujo sanguíneo escaso, flujo normal en aquellos tejidos no patológicos del ovario y un notable aumento de flujo en tumores ováricos (20). Se debe tomar en cuenta que este estudio es incapaz de detectar con precisión depósitos pequeños de endometriosis (menos de 1 cm) ni la profundidad de infiltración porque no son visibles. Sin embargo, en etapas avanzadas como la endometriosis pélvica profunda o la endometriosis ovárica, la ecografía puede mostrar un rendimiento diagnóstico mejor (21).

2.4. RESONANCIA MAGNETICA

En casos complejos o antes de realizar un procedimiento quirúrgico, la imagen por resonancia magnética (MRI) suele acompañarse de estudios adicionales cuando es solicitada y es extremadamente precisa en la evaluación, diagnóstico y análisis de pacientes con endometriosis. Se ha mencionado por parte de profesionales en el área de la salud que el estudio de MRI con enema de contraste, utilizado en el diagnóstico de invasión colorrectal baja puede ser útil para el diagnóstico de endometriosis infiltrante profunda. (22) Se estima que tiene una sensibilidad y especificidad del 90% y 98% para diagnosticar endometriomas y de 83% y 90% para endometriosis profunda, respectivamente (23).

2.5. MicroRNA

La aparente capacidad de los miRNA para controlar de manera significativa los cambios en la expresión genética asociados con la endometriosis plantea la posibilidad de que se utilicen como biomarcadores o herramientas terapéuticas para la enfermedad (24). Los miRNA circulantes son miRNA presentes en fluidos corporales libres de células como el suero, el plasma y la orina. Estos miRNA son muy estables y pueden tolerar la actividad de la RNAasa.

A causa de su alta precisión, especificidad, repetibilidad, y capacidad para ser mínimamente invasivos, los miRNA se han convertido en biomarcadores prometedores para el seguimiento y diagnóstico de enfermedades como la endometriosis (25).

Lin et al. (26) demostraron que la desregulación de los miRNA puede tener un papel en los procesos patológicos de la endometriosis. Esto podría proporcionar información importante sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la endometriosis e identificar posibles blancos terapéuticos a futuro.

En el estudio de la endometriosis, se deben tener en cuenta varias precauciones al diseñar estudios funcionales de miRNA. Estas precauciones incluyen la necesidad de realizar solo experimentos *in vitro* en líneas celulares que manifiesten el miRNA específico, la preocupación de que las estimaciones de PCR simple no sean confiables porque no hay un control estandarizado para el miRNA y la consideración de que los cultivos de células individuales no reproduzcan las complejas interacciones celulares que se encuentran en los tejidos ectópicos de pacientes (27).

La exploración de miRNA desregulados en la sangre de mujeres afectadas por endometriosis ha sido impulsada por la posibilidad de utilizar miRNA como indicadores diagnósticos en el suero para monitorear la evolución de la enfermedad, se menciona que, en varios estudios, han utilizado pruebas de alto rendimiento en muestras de suero para evaluar los miRNA circulantes (28). La posible influencia del ritmo circadiano en los niveles plasmáticos de miRNA podría ser un componente importante para explicar las

diferencias entre los estudios. Aunque se ha sugerido que la fase del ciclo menstrual podría ser un factor de confusión, un solo estudio no encontró diferencias significativas en los miRNA plasmáticos durante la fase del ciclo menstrual (29).

La endometriosis tiene la capacidad de evolucionar hacia cáncer de ovario asociado con esta enfermedad, y los miRNA en el plasma pueden servir como marcadores de la progresión de enfermedades malignas (30). Además, el perfil de miRNA del endometrio eutópico en pacientes con endometriosis proporcionaría huellas moleculares fisiopatológicas que podemos utilizar para comprender mejor la patogénesis de la enfermedad y como posibles biomarcadores no invasivos para la endometriosis (31).

La aplicación potencial de miRNA circulante como biomarcador no invasivo para la endometriosis es un área de investigación en desarrollo, y se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva de sus efectos terapéuticos y diagnósticos (32).

Moustafa (33) en su estudio, señala que los biomarcadores de miRNA pueden distinguir de manera confiable entre diversas afecciones ginecológicas y la endometriosis con un AUC $>0,9$ en dos estudios independientes. Por lo tanto, una prueba extremadamente precisa y sensible tendrá un valor clínico significativo para las mujeres que experimentan dolor pélvico o infertilidad inexplicada. El riesgo quirúrgico, los años de molestias, las hospitalizaciones, la progresión de la enfermedad y las comorbilidades asociadas podrían reducirse al diagnosticar endometriosis de manera no invasiva.

Cho (34), demostró que el nivel circulante de let-7b en muestras de suero puede utilizarse como un biomarcador confiable, demostrando una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de endometriosis durante la fase proliferativa.

Bendifallah (35) en su estudio evidenció que su firma de miRNA basado en saliva (miR-34c-5p, miR-19b-1-5p, miR-149-5p y miR-378a-3p), demuestra una sensibilidad del 96,7% y especificidad del 100% para diagnosticar endometriosis. Además, explica que no se observan cambios significativos en el miRNA durante el ciclo menstrual ni en respuesta a terapias con hormonas esteroides sexuales.

Maged (36) en su estudio, explica que los niveles séricos de miR-122 y miR-199a, muestran una sensibilidad del 95,6% y una especificidad del 91,4%, respectivamente, con lo cual esta firma de miRNAs podrían ser biomarcadores muy importantes para el diagnóstico de endometriosis.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE ENDOMETRIOSIS			
Método Diagnóstico	Utilización	Limitaciones	Características
Laparoscopia	Diagnóstico definitivo, tratamiento quirúrgico	Invasivo, riesgos quirúrgicos	Permite visualización directa, sumado a una biopsia, es el “Gold estándar”
MicroRNA circulantes	Diagnóstico y seguimiento	Estandarización en desarrollo	Diagnóstico no invasivo, Altamente Sensible y específico
Imagen por Resonancia Magnética	Confirmación y evaluación profunda	Costo, poca accesibilidad	Alta resolución, detalle anatómico
Evaluación Pélvica	Evaluación inicial, seguimiento	Limitada para alcanzar un diagnóstico definitivo	Muy accesible, poco invasiva
Estudio ecográfico	Evaluación inicial, seguimiento	Menos precisa en casos profundos	Poco invasiva, altamente accesible, operador dependiente

Tabla 1. Título: Métodos diagnósticos de endometriosis
Autor: Elaboración Propia. Alvarez Dany 2024

CONCLUSIONES

Los miRNA se posicionan como un método diagnóstico no invasivo para endometriosis, mejorando en las pacientes su salud reproductiva y sexual. Los porcentajes de sensibilidad y especificidad para diagnosticar endometriosis son mayores en los estudios que usan miRNA como biomarcadores, frente a los métodos tradicionales de diagnóstico.

Estudios actuales, han demostrado que incluso se pueden obtener miRNA circulantes en muestras de saliva y esto representa dentro del sistema de salud, una posible contribución al diagnóstico precoz de endometriosis mediante una muestra mínimamente invasiva. Los miRNA son biomarcadores prometedores para el seguimiento y diagnóstico temprano, sin embargo, en la actualidad no existe una estandarización en la firma de miRNA y la conducta terapéutica a seguir posteriormente.

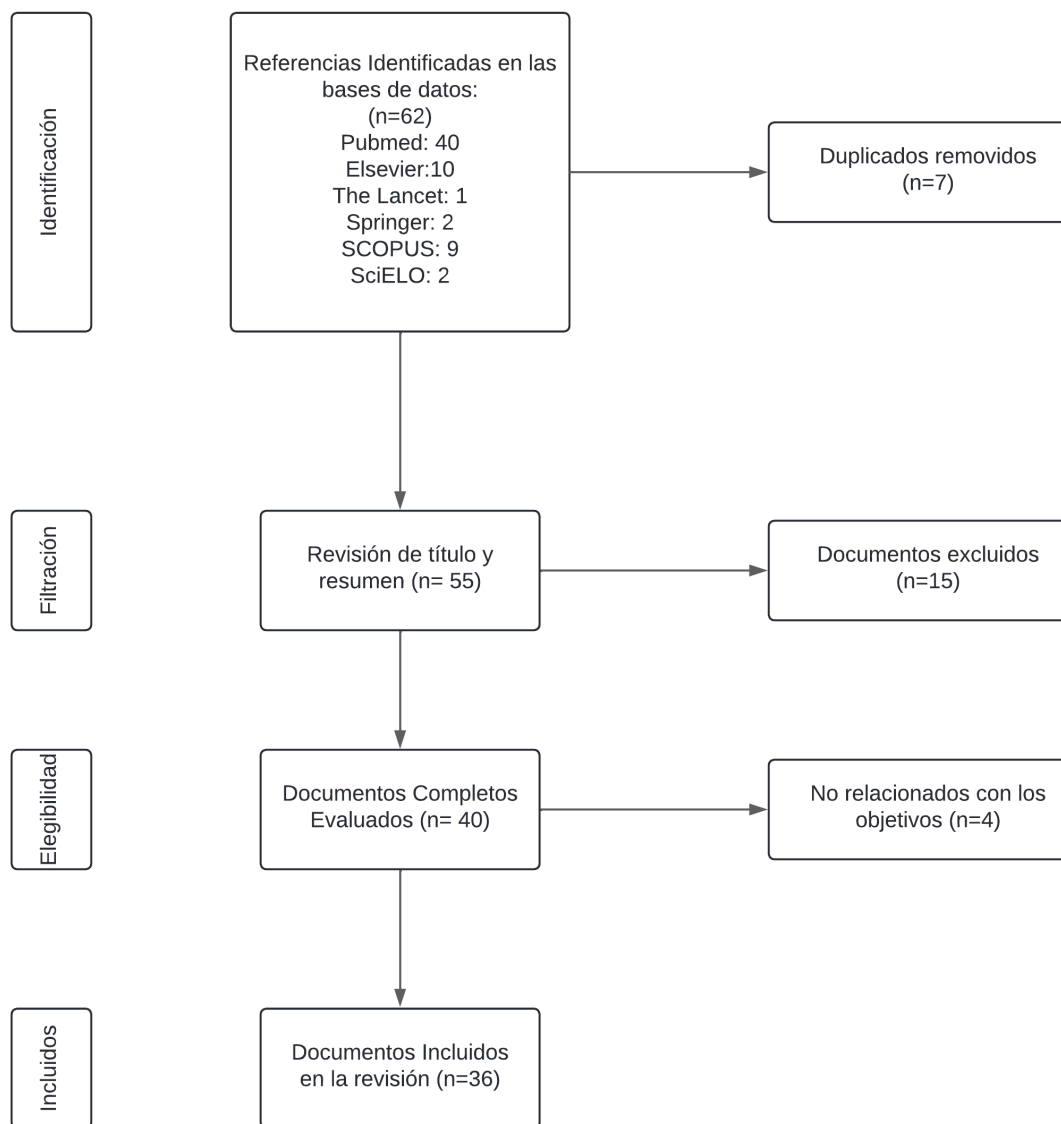
Finalmente, la importancia de estudiar miRNA circulante como biomarcador no invasivo para la endometriosis constituye una gran adquisición para incorporar en los tratamientos de atención ginecológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. 2019
2. Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M, et al. New understanding of diagnosis, treatment and prevention of endometriosis. 2022.
3. Horne AW, Saunders PTK. SnapShot: Endometriosis. 2019
4. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Camas y Egresos Hospitalarios. 2023
5. Hugo C, Julio G. Asociación entre el grado de endometriosis y pólipos endometriales en pacientes infértiles, de 25 a 40 años de edad, sometidas a histeroscopia y laparoscopia en la clínica infes, período enero 2018 a diciembre 2018. 2019
6. Organización Mundial de la Salud. Endometriosis. 2023
7. Sociedad Argentina de Endometriosis. ¿Qué es la Endometriosis? .2023
8. Endometriosis Foundation of America. Endometriosis: Defining it, recognizing it, and treating it. 2022
9. Nisenblat V, Sharkey DJ, Wang Z, Evans SF, Healey M, Ohlsson Teague EMC, et al. Plasma miRNAs display limited potential as diagnostic tools for endometriosis. 2019
10. Braza-Boils A, Gilabert-Estellés J, Ramón LA, Gilabert J, Marí-Alexandre J, Chirivella M, et al. Peritoneal fluid reduces angiogenesis-related MicroRNA expression in cell cultures of endometrial and endometriotic tissues from women with endometriosis. 2018
11. Pouly J-L, Gremeau A-S, Chauffour C, Dejou L, Brugnon F, Vorilhon S, et al. Infertilidad y endometriosis. 2020
12. Wang P-H, Yang S-T, Chang W-H, Liu C-H, Lee F-K, Lee W-L. Endometriosis: Part I. basic concept. Taiwan J Obstet Gynecol. 2022
13. O'Brien S A, Oyanedel Q R, Wash F A. Endometriosis: Evaluación Por resonancia magnética. 2018
14. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. 2019

15. Gaia-Oltean AI, Braicu C, Gulei D, Ciortea R, Miha D, Roman H, et al. Ovarian endometriosis, a precursor of ovarian cancer: Histological aspects, gene expression and microRNA alterations (Review). 2021
16. Rodrigo D, Pamela B. Endometriosis. 2020
17. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. 2017
18. Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2016
19. Méndez Fernández R, Barrera Ortega J. Resonancia magnética de la endometriosis pelviana. 2018
20. Zuñiga G. A, Labra W. A, Silva F. C, et al. Evaluación de fuerza de concordancia de hallazgos de endometriosis en RM y laparoscopia. 2021
21. Soltani-Fard E, Asadi M, Taghvimi S, Vafadar A, Vosough P, Tajbakhsh A, et al. Exosomal microRNAs and long noncoding RNAs: as novel biomarkers for endometriosis. 2023
22. Braza-Boils, A., Marí-Alexandre, J., Gilabert, J., Sánchez-Izquierdo, D., España, F., Estellés, A., & Gilabert-Estellés, J. MicroRNA expression profile in endometriosis: its relation to angiogenesis and fibrinolytic factors. *Human Reproduction*. 2016.
23. Zhang WT, Zhang GX, Zhao RZ, Gao SS. The potential diagnostic accuracy of circulating microRNAs for prostate cancer: A meta-analysis. 2022
24. Lin S-C, Wang C-C, Wu M-H, Yang S-H, Li Y-H, Tsai S-J. Hypoxia-induced MicroRNA-20a expression increases ERK phosphorylation and angiogenic gene expression in endometriotic stromal cells. 2018
25. Abe, W., Nasu, K., Nakada, C., Kawano, Y., Moriyama, M., & Narahara, H. miR-196b targets c-myc and Bcl-2 expression, inhibits proliferation and induces apoptosis in endometriotic stromal cells. 2016
26. Wang W-T, Zhao Y-N, Han B-W, Hong S-J, Chen Y-Q. Circulating MicroRNAs identified in a genome-wide serum MicroRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis. 2016
27. 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. 2018

28. Li T, Morgan MJ, Choksi S, Zhang Y, Kim Y-S, Liu Z-G. MicroRNAs modulate the noncanonical transcription factor NF- κ B pathway by regulating expression of the kinase IKK α during macrophage differentiation. 2017
29. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. 2020
30. Rekker K, Saare M, Roost AM, Salumets A, Peters M. Circulating microRNA Profile throughout the Menstrual Cycle. 2017
31. Cho S, Mutlu L, Grechukhina O, Taylor HS. Circulating microRNAs as potential biomarkers for endometriosis. 2017
32. Cui J, Shu J. Circulating microRNA trafficking and regulation: computational principles and practice. *Brief Bioinform.* 2020 15;21(4):1313-1326. 2020
33. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci.* 28;23(13):7167. 2022
34. Forouhari S, Mahmoudi E, Safdarian E, Beygi Z, Gheibihayat SM. MicroRNA: A Potential Diagnosis for Male Infertility. *Mini Rev Med Chem.* ;21(10):1226-1236. 2021
35. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, et al. Salivary MicroRNA signature for diagnosis of endometriosis. 2022
36. Maged AM, Deeb WS, El Amir A, Zaki SS, El Sawah H, Al Mohamady M, et al. Diagnostic accuracy of serum miR-122 and miR-199a in women with endometriosis. 2018

ANEXOS**ANEXO 1. FLUJOGRAMA DE BÚSQUEDA Y OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN**

Anexo 1. Realizado por Dany Alvarez.

ANEXO 2. TABLA DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

Nº	Año de Publicación	Autor	Título del Estudio	Nombre de la revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Motivo de Exclusión
1	2019	Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J.	endometriosis	Endocr Rev	Q1	X		
2	2022	Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M, Wattiez A, Koninckx PR.	New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis	Int J Environ Res Public Health	Q2	X		
3	2019	Horne AW, Saunders PTK.	SnapShot: Endometriosis	Cell	Q1	X		
4	2023	OMS	Endometriosis	-	-	X		
5	2023	Sociedad Argentina de Endometriosis (SAE)	¿Qué es la Endometriosis?	-	-	X		
6	2022	Endometriosis Foundation of America	Endometriosis: Defining It, Recognizing It, and Treating It	-	-	X		

7	2023	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos.	Camas y Egresos Hospitalarios	-	-	X		
8	2022	Horne AW, Missmer SA.	Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis.	BMJ	Q1	X		
9	2019	Nisenblat V, Sharkey DJ, Wang Z, Evans SF, Healey M, Ohlsson Teague EMC, Print CG, Robertson SA, Hull ML.	Plasma miRNAs Display Limited Potential as Diagnostic Tools for Endometriosis.	J Clin Endocrinol Metab	Q1	X		
10	2019	Burney RO, Hamilton AE, Aghajanova L, Vo KC, Nezhat CN, Lessey BA, Giudice LC.	MicroRNA expression profiling of eutopic secretory endometrium in women with versus without endometriosis.	Mol Hum Reprod	Q1	X		
11	2018	Braza-Boïls A, Gilabert-Estellés J, Ramón LA, Gilabert J, Marí-Alexandre J, Chirivella M, España F, Estellés A.	Peritoneal fluid reduces angiogenesis-related microRNA expression in cell cultures of endometrial and endometriotic tissues from women with endometriosis	PLoS One	Q1	X		
12	2022	Wang PH, Yang ST, Chang WH, Liu CH, Lee FK, Lee WL.	Endometriosis: Part I. Basic concept	Taiwan J Obstet Gynecol	Q2	X		
13	2018	O'Brien S, Roberto Oyanedel Q, Alex Wash F.	Endometriosis: evaluación por resonancia magnética	Rev. chil. radiol.	Q3	X		

14	2020	J.-L. Pouly, A.-S. Gremeau, C. Chauffour, L. Dejou, F. Brugnon, S. Vorilhon, S. Mestres, N. Bourdel, S. Matzusaki, P. Chauvet,	Infertilidad y endometriosis	EMC	Q3	X		
15	2019	Rolla E	Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment	F1000Res	Q1	X		
16	2021	Gaia-Oltean AI, Braicu C, Gulei D, Ciortea R, Miha D, Roman H, Irimie A, Berindan-Neagoe I.	Ovarian endometriosis, a precursor of ovarian cancer: Histological aspects, gene expression and microRNA alterations (Review).	Exp Ther Med	Q2	X		
17	2020	Durón González R, Bolaños Morera P.	Endometriosis	MLCR	Q3	X		
18	2017	Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, Manganaro L, Buñesch L, Kido A, Togashi K, Thomassin-Naggara I, Rockall AG.	European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis	Eur Radiol	Q1	X		
19	2016	Giudice LC.	Clinical practice. Endometriosis	N Engl J Med	Q1	X		
20	2017	Méndez Fernández, R. Barrera Ortega, J.	Resonancia magnética de la endometriosis pelviana	Eur Radiol	Q1	X		

21	2021	Zuñiga G. Alvaro, Labra W. Andres, Silva F. Claudio, Ignacia Fauré R. María, Fernanda Tapia C María, Rios A. Patricia et al .	Evaluación de fuerza de concordancia de hallazgos de endometriosis en RM y laparoscopia.	Rev. chil. obstet. ginecol.	Q3	X		
22	2023	Soltani-Fard E, Asadi M, Taghvimi S, Vafadar A, Vosough P, Tajbakhsh A, Savardashtaki A.	Exosomal microRNAs and long noncoding RNAs: as novel biomarkers for endometriosis.	Cell Tissue Res.	Q1	X		
23	2016	Braza-Boïls A, Marí-Alexandre J, Gilabert J, Sánchez-Izquierdo D, España F, Estellés A, Gilabert-Estellés J.	MicroRNA expression profile in endometriosis: its relation to angiogenesis and fibrinolytic factors.	Hum Reprod.	Q1	X		
24	2022	Zhang WT, Zhang GX, Zhao RZ, Gao SS.	The potential diagnostic accuracy of circulating microRNAs for prostate cancer: A meta-analysis.	Actas Urol Esp	Q3	X		
25	2018	Lin SC, Wang CC, Wu MH, Yang SH, Li YH, Tsai SJ.	Hypoxia-induced microRNA-20a expression increases ERK phosphorylation and angiogenic gene expression in endometriotic stromal cells.	J Clin Endocrinol Metab.	Q1	X		
26	2016	Abe W, Nasu K, Nakada C, Kawano Y, Moriyama M, Narahara H.	miR-196b targets c-myc and Bcl-2 expression, inhibits proliferation and induces apoptosis in endometriotic stromal cells.	Hum Reprod.	Q1	X		
27	2016	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.	J Clin Endocrinol Metab	Q1	X		

28	2018	Rekker K, Saare M, Roost AM, Kaart T, Sõritsa D, Karro H, Sõritsa A, Simón C, Salumets A, Peters M.	Circulating miR-200-family micro-RNAs have altered plasma levels in patients with endometriosis and vary with blood collection time.	Fertil Steril	Q1	X		
29	2017	Li T, Morgan MJ, Choksi S, Zhang Y, Kim YS, Liu ZG	MicroRNAs modulate the noncanonical transcription factor NF-kappaB pathway by regulating expression of the kinase IKKalpha during macrophage differentiation.	Nat Immunol	Q1	X		
30	2020	Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS.	Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs.	Am J Obstet Gynecol	Q1	X		
31	2017	Rekker K, Saare M, Roost AM, Salumets A, Peters M.	Circulating microRNA Profile throughout the menstrual cycle.	PLoS One	Q1	X		
32	2017	Cho S, Mutlu L, Grechukhina O, Taylor HS.	Circulating microRNAs as potential biomarkers for endometriosis.	Fertil Steril	Q1	X		
33	2022	Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, Golfier F, Jornea L, Bouteiller D, Touboul C, Dabi Y, Daraï E.	Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis.	J Clin Med	Q1	X		
34	2018	Maged AM, Deeb WS, El Amir A, Zaki SS, El Sawah H, Al Mohamady M, Metwally AA, Katta MA.	Diagnostic accuracy of serum miR-122 and miR-199a in women with endometriosis.	Int J Gynaecol Obstet	Q1	X		

35	2021	Forouhari S, Mahmoudi E, Safdarian E, Beygi Z, Gheibihayat SM.	MicroRNA: A Potential Diagnosis for Male Infertility	Mini Rev Med Chem	Q2	X		
36	2022	Ho PTB, Clark IM, Le LTT	MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy	Int J Mol Sci	Q2	X		

ANEXO 3. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Biomarcador: medida objetiva de una condición biológica normal, patológica o farmacológica. Puede ser una molécula, una célula, un gen, una característica anatomopatológica o una imagen que se puede medir y evaluar de manera objetiva.

Endometriosis: Se trata de una enfermedad crónica que cursa con un dolor intenso durante la menstruación, las relaciones sexuales, al defecar o al orinar que afecta en gran medida la calidad de vida en mujeres. Además, provoca dolor pélvico crónico, distensión abdominal, náuseas, fatiga y, en ocasiones, depresión, ansiedad e infertilidad.

Especificidad: Frecuencia en la que una prueba produce resultados negativos verdaderos en las personas que no tienen la enfermedad o la variante genética en estudio. Una prueba con especificidad alta tiene una tasa de resultados positivos falsos baja y por lo tanto es eficaz para identificar de manera correcta a las personas no afectadas o quienes no son portadores de la variante genética.

In vitro: Se refiere a una técnica para realizar un determinado experimento en un tubo de ensayo, o generalmente en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo.

Laparoscopia: Es un procedimiento que usa un médico para observar el interior del abdomen (barriga) y la pelvis. Se hace con un laparoscopio, un tubo delgado y flexible que tiene en un extremo una luz y una pequeña cámara de video.

MicroRNA: Los miRNA son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión génica a nivel postranscripcional.

Sensibilidad: Describe qué tan bien una prueba puede detectar una enfermedad o afección determinada en las personas que tienen la enfermedad o afección.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

DANY JOSUE ALVAREZ TORRES portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105143887. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación "MicroRNA en el diagnóstico de endometriosis" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 22 de julio de 2024

F: 
DANY JOSUE ALVAREZ TORRES
C.I. 0105143887