

**TESIS DOCTORAL**

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública**



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

**IMPACTO PSICOSOCIAL Y  
CALIDAD DE VIDA EN MUJERES  
CON ENDOMETRIOSIS:  
SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA**

*Antonio A. Mardo López*

Granada, 2021

**Editor:** Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
**Autor:** Antonio Armando Mundo López  
**ISBN:** 978-84-1306-829-9  
**URI:** <http://hdl.handle.net/10481/68024>

*A mi madre y a mi hermana*

*A Lyndsay*

*A quién está por llegar*

*Y sobre todo a ti..., que lo has hecho posible.*

*“Not everyone will understand your journey. That’s fine. It’s not their journey to make sense of. It’s yours.”*

“No todo el mundo entenderá vuestro camino. Está bien. No tienen por qué darle sentido dado que no es su camino. Es el vuestro”

*Zero Dean*

# ÍNDICE

---

|  |               |
|--|---------------|
| <b>1. Resumen.....</b>   | <b>5-8</b>    |
| <b>2. Introducción.....</b>  | <b>9-33</b>   |
| 2.1. Endometriosis: definición.....  | 10            |
| 2.2. Epidemiología de la endometriosis.....  | 11-12         |
| 2.3. Clasificación de la endometriosis.....  | 12-15         |
| 2.4. Etiología de la endometriosis.....  | 15-18         |
| 2.5. Sintomatología asociada a la endometriosis.....   | 19-28         |
| 2.6. Diagnóstico de la endometriosis.....  | 29            |
| 2.7. Tratamiento de la endometriosis.....  | 29-33         |
| <b>3. Hipótesis y objetivos.....</b>   | <b>34-35</b>  |
| <b>4. Material y métodos.....</b>  | <b>36-53</b>  |
| 4.1. Diseño del estudio.....   | 37            |
| 4.2. Reclutamiento de las participantes.....   | 37-38         |
| 4.3. Variables de estudio.....   | 38-44         |
| 4.4. Análisis estadístico.....   | 44-45         |
| <b>5. Resultados.....</b>  | <b>46-68</b>  |
| 5.1. Características antropométricas, sociodemográficas y ginecológicas de las mujeres.....  | 47-48         |
| 5.2. Objetivo 1: explorar el estado psicosocial y la calidad de vida en mujeres con endometriosis en España, analizando la contribución del dolor pélvico.....                                       | 49-54         |
| 5.3. Objetivo 2: estudiar el impacto de la fatiga relacionada con la endometriosis sobre el estado psicosocial en mujeres con endometriosis.....   | 55-59         |
| 5.4. Objetivo 3: identificar problemas en el desempeño ocupacional y su asociación con el dolor en mujeres con endometriosis, estimando el papel mediador de la fatiga y del estado psicosocial..... | 60-68         |
| <b>6. Discusión.....</b>   | <b>69-77</b>  |
| <b>7. Limitaciones del estudio.....</b>  | <b>78-80</b>  |
| <b>8. Conclusiones.....</b>  | <b>81-84</b>  |
| <b>9. Bibliografía.....</b>  | <b>85-108</b> |

# RESUMEN

---

La endometriosis es una enfermedad ginecológica de carácter benigno que se caracteriza por la proliferación de tejido de naturaleza endometrial fuera de la cavidad uterina, pudiéndose diferenciar distintos estadios clínicos de la enfermedad. Se trata de una enfermedad altamente prevalente con estimaciones que sugieren que ~10% de las mujeres en edad reproductiva podrían padecer esta enfermedad, lo que supone alrededor de 176 millones de mujeres afectadas a nivel mundial.

Hasta la fecha, poco se conoce de la etiología y patogénesis de la enfermedad y, por tanto, sobre las opciones de tratamiento. En cualquier caso, la presencia de un microambiente oxidativo e inflamatorio crónico es frecuentemente observado en las zonas afectadas. Además, se ha observado una profusa vascularización e inervación de estas lesiones, lo que parece ser el factor crucial relacionado con la severidad del dolor en estas pacientes. Así, las mujeres con endometriosis generalmente refieren dismenorrea (menstruación dolorosa), dispareunia (dolor durante las relaciones sexuales), disquecia (defecación dolorosa) y disuria (micción) y, en general, dolor en la región pélvica. De hecho, el dolor, considerado en sus múltiples versiones, es reconocido como el síntoma más común e incapacitante en estas pacientes, aunque la carga sintomática de esta enfermedad es altamente variable, lo que repercute en un enorme coste económico para los servicios de salud, con costes (directos+indirectos) que superan los 27.000\$/paciente/año en EEUU. Sin embargo, ningún estudio ha abordado el impacto psicosocial y en calidad de vida que causa esta enfermedad en población española.

Por ello, esta tesis doctoral trata de analizar el estado psicosocial, el desempeño ocupacional y la calidad de vida de mujeres residentes en el territorio nacional diagnosticadas con endometriosis, así como analizar el papel que juega el dolor y otros síntomas menos conocidos como la fatiga relacionada con la endometriosis en la calidad de vida y el desempeño



ocupacional de estas mujeres. Para ello, se llevó a cabo un estudio transversal que incluyó a un total de 230 mujeres de todas las regiones del país con un diagnóstico clínico de endometriosis. Mediante instrumentos validados y estandarizados, se obtuvo información de la intensidad del dolor pélvico actual y el promedio de dolor pélvico en la última semana, así como el nivel de dismenorrea, dispareunia, disquecia y disuria que experimentan estas mujeres. También se obtuvo información de los niveles de fatiga relacionada con la endometriosis que presentaban las participantes, los niveles de ansiedad, depresión, ira/hostilidad y de catastrofización del dolor. Por otro lado, se obtuvo información de la presencia de problemas gastrointestinales, de la función sexual, de la calidad del sueño, del grado de apoyo social y de la calidad de vida autopercebida. Finalmente, se analizó el desempeño ocupacional analizando la presencia de dificultades en la realización de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

Los resultados obtenidos mostraron una alta prevalencia de alteraciones psicosociales, tales como altas tasas de ansiedad y depresión entre las participantes, así como una elevada presencia de pensamientos catastrofistas y de sentimientos de ira/hostilidad. También se identificó disfunción sexual, mala calidad del sueño y presencia de molestias gastrointestinales en una amplia proporción de las participantes. Dichas alteraciones estaban estrechamente relacionadas con la presencia de dolor pélvico en las mujeres.

En relación a la importancia de la fatiga relacionada con la endometriosis en la vida diaria de estas pacientes, se observó que 1 de cada 2 participantes experimentó fatiga severa, la cual estaba estrechamente asociada con la presencia de un amplio abanico de alteraciones psicosociales, entre las que destacan los niveles de ansiedad y depresión, los sentimientos de ira/hostilidad o la disfunción sexual y la mala calidad del sueño. Además, se observó que la fatiga relacionada con la endometriosis, además de los

pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor, juega un papel mediador entre la presencia de dolor y una peor calidad de vida en estas mujeres.

Finalmente, los resultados de esta tesis doctoral confirman la presencia de dificultades en la realización de las actividades de la vida diaria en mujeres con endometriosis. En concreto, se observó que casi la mitad de las participantes percibía dificultad para realizar alguna actividad de la vida diaria, siendo aquellas actividades más complejas y de mayor requerimiento energético como las labores del hogar o la realización de la compra, las que más comúnmente estaban afectadas. Además, se ha identificado que la intensidad del dolor y la fatiga experimentados, así como la presencia de pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor en estas mujeres está relacionado con la aparición de dificultades en alguna de estas actividades de la vida diaria. En concreto, se ha observado que la sensación de fatiga y la presencia de pensamientos catastrofistas son mediadores de la relación entre la presencia de dolor pélvico y mayor dificultad en la realización de las actividades de la vida diaria.

# INTRODUCCIÓN

---

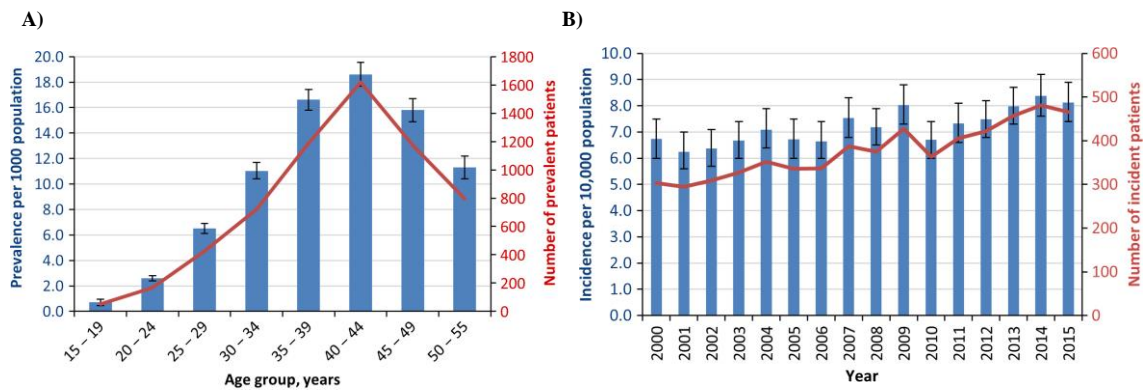
## **ENDOMETRIOSIS: DEFINICIÓN**

La endometriosis es una patología ginecológica de origen benigno caracterizada por la proliferación de tejido similar al endometrial (compuesto por estroma y epitelio glandular) fuera de la cavidad uterina en mujeres en edad reproductiva (Giudice 2010). Se trata de un proceso estrógeno-dependiente e inflamatorio que afecta fundamentalmente a los tejidos pélvicos, incluidos los ovarios (Vercellini et al. 2014). En orden decreciente de frecuencia, las localizaciones más comunes de aparición de este tejido endometriósico son los ovarios, los fondos de saco anterior y posterior, los ligamentos anchos, los ligamentos útero sacros, las trompas de Falopio, el rectosigma, el apéndice y los ligamentos redondos. Otros sitios de menor aparición son la vagina, el tabique rectovaginal, el íleon, los canales inguinales o el cuello uterino. También se han descrito casos de aparición en la pared abdominal, el pulmón, la vejiga urinaria, el ciego, la uretra y el ombligo (Giudice 2010; Vercellini et al. 2014). Este tejido, hormonalmente dependiente del ciclo menstrual, produce sangrado con la menstruación y tiene la capacidad de crecer, infiltrarse y diseminarse de forma similar al comportamiento observado en el tejido tumoral, aunque no es habitual la transformación del tejido endometriósico en neoplasias malignas. Además, tiene componentes semejantes a la respuesta inflamatoria, con fibrosis y formación de adherencias y aumento de monocitos y macrófagos en el líquido peritoneal (Chapron et al. 2019). Es, por tanto, una patología clínicamente compleja cuya característica más común es la presencia de dolor pélvico crónico, aunque el abanico de síntomas y situaciones clínicas que acompañan a la endometriosis es muy amplia (Bulun et al. 2019).

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es considerada una de las enfermedades ginecológicas más prevalentes (Eskenazi and Warner 1997). Sin embargo, la determinación exacta de las tasas de incidencia y prevalencia se ha visto impedida por la fiabilidad exclusiva de la visualización quirúrgica de las lesiones para un diagnóstico definitivo y la presencia de casos subclínicos sin sintomatología. Por ello, el uso de cifras procedentes de registros hospitalarios en lugar de estimaciones poblacionales, probablemente distorsione las cifras reales de esta patología (Viganò et al. 2004). Además, no está claro si la presencia de endometrio ectópico, independientemente de la severidad de la lesión o de la situación clínica, siempre constituye o no una condición patológica. El consenso general indica que la presencia de síntomas o la progresión de la lesión que obliga a un seguimiento y a un tratamiento define la situación patológica (Vercellini et al. 2014).

Los datos de prevalencia publicados sugieren que la endometriosis afecta a aproximadamente un 10% de las mujeres en edad reproductiva, lo que supondría aproximadamente 176 millones de mujeres afectadas a nivel mundial, aunque estos estudios están típicamente limitados por la selección de pacientes de alto riesgo (Eskenazi and Warner 1997). Estimaciones recientes basadas en grupos poblacionales de bajo riesgo, sin embargo, han reportado una prevalencia entre el 1.0 y el 5.0%, con un pico entre los 40 y 44 años de edad (**Figura 1A**) (Eisenberg et al. 2018). Además, los datos de incidencia apuntan a una tasa de entre 5 y 10 de cada 10.000 mujeres diagnosticadas anualmente de endometriosis, observándose un incremento anual del 1.6% en esta incidencia (**Figura 1B**) (Eisenberg et al. 2018).



**Figura 1. Epidemiología de la endometriosis. (A) Prevalencia. (B) Incidencia. Fuente: Eisenberg et al. (2018)**

A nivel autonómico andaluz, se ha estimado una media de aproximadamente 1.500 mujeres que cada año son hospitalizadas con diagnóstico de endometriosis de diferentes localizaciones, según la información recogida por el Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta hospitalaria (CMBD-AH) en Andalucía (SAS 2018)

## CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS

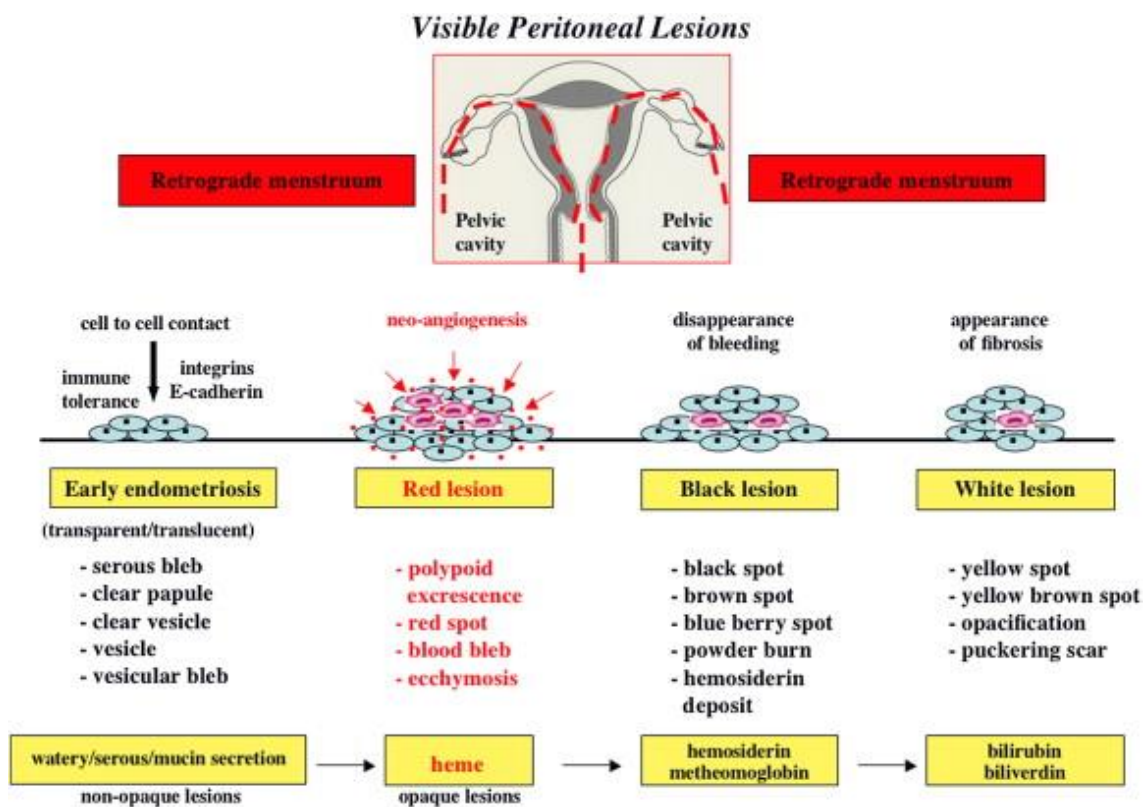
Existen tres formas clínicas de la enfermedad definidas en función de la localización de las lesiones (Khan et al. 2014; Nisolle and Donnez 1997):

- Endometriosis peritoneal (Tipo I): suele manifestarse como lesiones superficiales negras. Se trata de lesiones antiguas o poco activas cuya tonalidad se debe al depósito de hemodierina. También pueden aparecer lesiones rojas o ‘en llama’ (lesiones activas hipervascularizadas) o lesiones blancas (lesiones correspondientes a cicatrices de lesiones activas previas donde predomina el componente fibroso) (**Figura 2**).
- Endometriosis ovárica (Tipo II): suele presentarse en forma de quistes (‘de chocolate’) que contienen un fluido marrón y espeso como resultado del acúmulo de desechos hemáticos. Suelen presentar

paredes gruesas y adherencias fibróticas que las mantiene adheridos a tejidos adyacentes.

- Endometriosis infiltrante profunda (Tipo III): se trata de la forma más severa, aunque menos frecuente de endometriosis. En ella, se forman nódulos que infiltran el peritoneo subyacente más de 5 mm a través de los focos de endometriosis y afectan al fondo de saco de Douglas, ligamentos útero-sacros, tabique recto-vaginal, uréteres, vejiga e intestino, pudiendo causar en estas 3 últimas zonas obstrucciones intestinales graves y/o daños renales irreversibles.

Los tres tipos de lesión pueden aparecer por separado o en conjunto.



**Figura 2. Características macroscópicas de las lesiones endometriósicas peritoneales (Tipo I).** Fuente: Khan et al. (2014)



Sin embargo, la clasificación más utilizada es la propuesta por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva revisada en 1996 que se lleva a cabo en función de la localización de lesiones, la profundidad, su diámetro y la densidad de las adherencias determinadas por laparoscopia (ASRM 1997) (Figura 2):

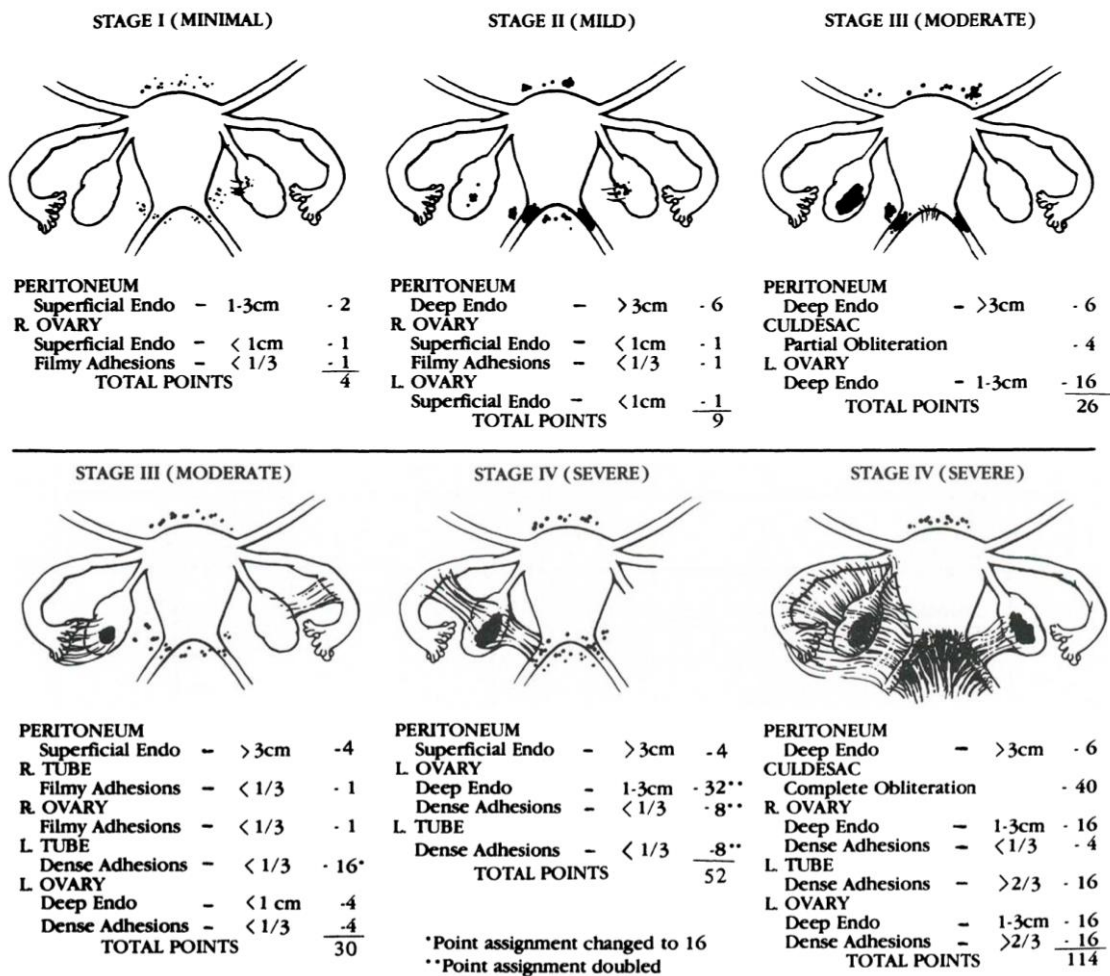


Figura 2. Clasificación de la endometriosis propuesta por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva. Fuente: ASRM (1997)

- Etapa I Mínima: se asigna este estadio a pacientes que presentan una puntuación inferior o igual a 5 puntos. La afectación en este grupo suele incluir implantes endometriósicos peritoneales superficiales, asociados o no a afectación ovárica superficial de pequeño tamaño y adherencias laxas limitadas.



- Etapa II Leve: se encuentran en este grupo pacientes con puntuación entre 6 y 15 puntos. En estos casos, además de las lesiones descritas anteriormente, pueden existir implantes peritoneales profundos.
- Etapa III Moderada: se asigna a pacientes que obtienen entre 16 y 40 puntos. Pueden presentar obliteración parcial del fondo de saco de Douglas y endometrioma de mayor tamaño, además de adherencias firmes.
- Etapa IV Severa: incluyen las pacientes con puntuación superior a 40 puntos. Además de las lesiones ya descritas pueden presentar obliteración completa del fondo de saco de Douglas.

## **ETIOLOGÍA DE LA ENDOMETRIOSIS**

Respecto al agente etiológico de la enfermedad, se desconoce actualmente la causa última de la misma. A pesar de que haya descritas algunas hipótesis que tratan de explicar posibles mecanismos de aparición de esta enfermedad (tales como la teoría de la menstruación retrógrada o la teoría celómica), lo cierto es que ninguna de ellas consigue explicar completamente la aparición de estas lesiones (Klemmt and Starzinski-Powitz 2018).

La teoría más ampliamente aceptada es la de la menstruación retrógrada, propuesta por Sampson (Sampson 1927; Sampson 1940). Esta teoría está basada en la asunción de que se puede establecer una pequeña lesión inicial que crece e invade a partir de restos viables de tejido endometrial que es transportado retrógradamente desde el útero a la cavidad pélvica a través de las trompas de Falopio. Estos restos menstruales con células endometriales viables mantendrían la capacidad de adherirse al peritoneo, proliferar, diferenciarse e invadir el tejido subyacente. Esta teoría está avalada por la observación de que las mujeres con endometriosis presentan un mayor flujo menstrual, lo que podría aumentar la posibilidad de que se produjese un

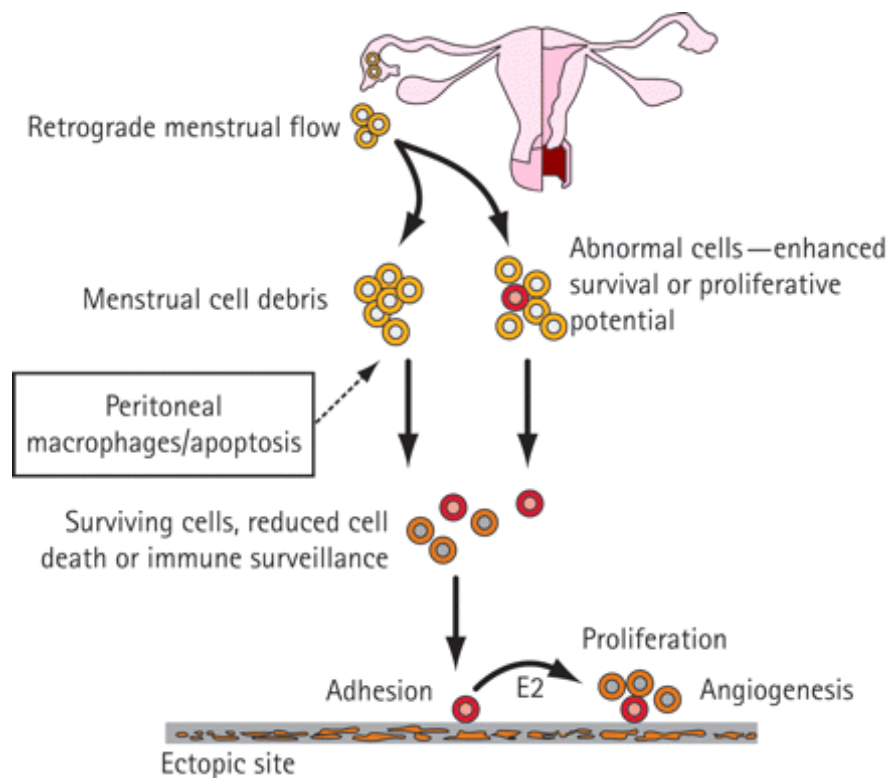
reflujo de material menstrual hacia la cavidad pélvica. Esta teoría implica, por tanto, que para que ocurra la endometriosis se debe dar esta menstruación retrógrada, que existan células endometriales viables y que éstas tengan la capacidad de adherirse al peritoneo. Sin embargo, mientras que se ha podido documentar por visión directa mediante laparoscopia que la menstruación retrógrada sucede en 76-90% de las mujeres, la endometriosis sólo ocurre en 6-10% de la población, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos implicados (Patel et al. 2018).

La teoría de la metaplasia celómica justificaría la aparición de la endometriosis a partir de restos embrionarios (células celómicas indiferenciadas) que sufrirían un proceso de transformación metaplásica en respuesta a estímulos externos (Meyer 1919). Esta teoría explicaría la aparición de endometriosis en cualquier localización de la cavidad abdominal y en la cavidad pleural, así como su diagnóstico en etapa prepuberal o en mujeres que nunca han menstruado, y los casos raros de endometriosis en varones (Klemmt and Starzinski-Powitz 2018).

La teoría de la inducción es una extensión de la teoría de la metaplasia celómica, que propone que alteraciones bioquímicas y factores inmunológicos pueden inducir el desarrollo de endometriosis a partir de células madre totipotentes presentes en el tejido conjuntivo (Levander and Normann 1955).

Otras teorías propuestas sugieren que la endometriosis pueda aparecer a partir de células madre o que sean células endometriales que se diseminen por vía hematógena o linfática (Klemmt and Starzinski-Powitz 2018). Sin embargo, independientemente de la causa inicial que promueva la aparición de células endometriales viables en la cavidad peritoneal, se requiere de un ambiente ‘permisivo’ para el establecimiento, crecimiento y progresión de

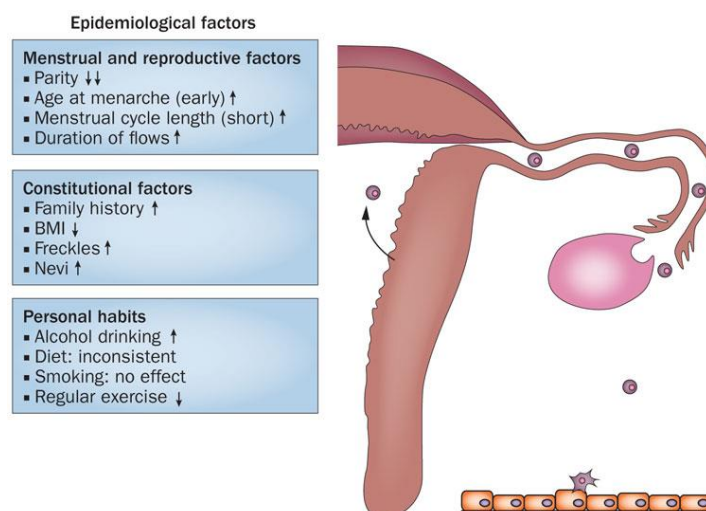
las lesiones endometriósicas (**Figura 3**) (Fauser et al. 2011). En este sentido, la evasión de la vigilancia inmunológica y la presencia de un microambiente inflamatorio y oxidativo parecen ser requisitos indispensables para que se desarrollen las lesiones endometriósicas (Klemmt and Starzinski-Powitz 2018).



**Figura 3. Modelo teórico sobre el origen de la endometriosis.** Fuente: Fauser et al. (2011)

Actualmente se reconoce que la endometriosis es una enfermedad multifactorial, donde un amplio número de factores de riesgo se han identificado en relación a la aparición de esta enfermedad. En este sentido, se ha observado una agregación familiar de la endometriosis, demostrando la presencia de cierta predisposición genética a esta enfermedad. De hecho, se considera que alrededor de la mitad del riesgo de sufrir endometriosis procede de factores genéticos, con una heredabilidad estimada del 51% (Nyholt et al. 2012). También se ha descrito que ciertas características reproductivas como la menarquia precoz o un primer embarazo tardío

podrían asociarse con un mayor riesgo de endometriosis, mientras que el número de embarazos o la lactancia podrían ser factores protectores para esta enfermedad (Vercellini et al. 2014). Se trata de factores de riesgo similares a los observados para otras patologías hormonodependientes, lo que pone de relieve la gran importancia de los estrógenos en esta enfermedad. De hecho, alteraciones en los mecanismos de acción de estas hormonas se han relacionado con un mayor riesgo de endometriosis (Bulun et al. 2012). El estradiol, capaz de promover el crecimiento del tejido endometrioso, es producido tanto por los órganos esteroideogénicos como por el propio tejido endometrioso gracias a la expresión de la aromatasa (Noble et al. 1996). Otros factores de riesgo identificados para la endometriosis incluyen el índice de masa corporal, el consumo de alcohol o la inactividad física (Vercellini et al. 2014) (**Figura 3**). Además, factores ambientales, como la exposición a sustancias con actividad disruptora endocrina también se han propuesto como factores de riesgo en la etiología de esta enfermedad (Smarr et al. 2016).



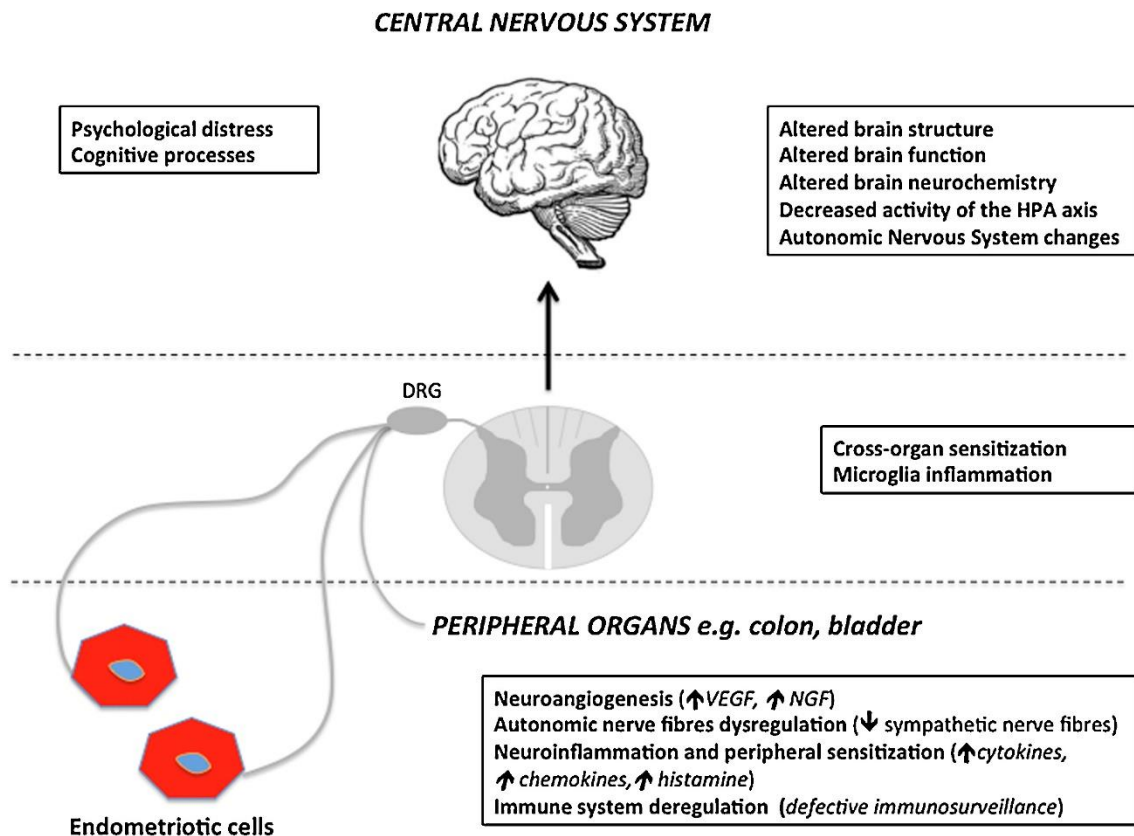
**Figura 3. Factores de riesgo relacionados con la aparición de endometriosis.** Fuente: Vercellini et al. (2014)

## SINTOMATOLOGÍA Y ALTERACIONES ASOCIADAS A LA ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una patología heterogénea en la que el grado de afectación de la región pélvica a menudo está levemente correlacionado con la severidad de los síntomas, especialmente el dolor. Por ello, el estadio de la endometriosis siguiendo los criterios internacionales (ASRM 1997) no es un buen predictor de la severidad de los síntomas.

### *Dolor*

El dolor, definido como *‘una percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente en una parte del cuerpo asociada a un daño tisular real o potencial, o descrito en términos de dicho daño’* (Merskey et al. 1994), es el síntoma más común entre las pacientes con endometriosis. Se trata de un dolor no menstrual localizado en la región pélvica. En los casos severos, la endometriosis puede conllevar dolor pélvico crónico, definido por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología como dolor en la región pélvica de al menos 6 meses de duración. Además, este dolor se ve frecuentemente incrementado durante la menstruación (dismenorrea), o durante la realización de actividades de la vida diaria (AVDs) tales como las relaciones sexuales (dispareunia), la defecación (disquecia), o la micción (disuria) (Grogan et al. 2018). Parece ser que los mecanismos que subyacen a este dolor son diferentes en función del tipo de dolor. Por ejemplo, el dolor cíclico podría estar más asociado con la activación de mecanorreceptores, exacerbaciones de la respuesta inflamatoria o liberación pronunciada de prostaglandinas, mientras que la sensibilización del sistema nervioso podría ser el principal responsable de la generación del dolor no cíclico (Stucky et al. 2001) (**Figura 4**).



**Figura 4. Factores implicados en el dolor en pacientes con endometriosis.** Fuente: Morotti et al. (2017)

Entre los mecanismos periféricos relacionados con el dolor se ha descrito la estrecha comunicación entre las células del tejido endometriósico, el sistema inmune y las fibras nerviosas periféricas en las lesiones y en el peritoneo adyacente (Asante and Taylor 2011). Así, se ha observado que cambios en el líquido peritoneal en las mujeres con endometriosis puede activar nociceptores periféricos (Kyama et al. 2009). Por ejemplo, el incremento de citoquinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 o el TNF- $\alpha$ ), factores de crecimiento (como el factor de crecimiento nervioso  $\beta$  o el factor de crecimiento del endotelio vascular) o numerosas quimiocinas que son secretadas por las células del sistema inmune están incrementadas en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis. Estas sustancias pueden sensibilizar nervios periféricos a

través de receptores de membrana específicos e iniciar mecanismos de retroalimentación complejos que pueden ampliar la respuesta inflamatoria y la generación de dolor (McKinnon et al. 2015). Además, se ha demostrado la presencia de fibras nerviosas de nueva creación en algunas lesiones de endometriosis, las cuales pueden contribuir a la generación de dolor (Asante and Taylor 2011). Por ejemplo, las mujeres con endometriosis presentan mayores niveles del factor de crecimiento nervioso (NGF), un inductor clave del crecimiento de las fibras nerviosas, así como de otros factores como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o las neurotrofinas 4 y 5 (Barcena de Arellano et al. 2011; Barcena de Arellano et al. 2013). Fue interesante la observación de que, en la endometriosis profunda (generalmente asociada a mayor intensidad de dolor), existe mayor densidad de fibras nerviosas en relación a otras lesiones (Anaf et al. 2002). También se ha observado una alteración en la regulación del sistema nervioso autónomo, donde se ha observado una pérdida de fibras nerviosas simpáticas en la zona perilesional y un incremento en regiones distantes (Arnold et al. 2013). Se trata de una característica en común con otras patologías de carácter crónico donde este desequilibrio favorecería el mantenimiento de un microambiente inflamatorio local (Pongratz and Straub 2013).

Aunque el dolor es comúnmente percibido en una región anatómica específica, la experiencia consciente del dolor surge del cerebro como resultado de una actividad coordinada dentro del sistema nervioso central (Tracey and Mantyh 2007). Además, se ha demostrado que el sistema nervioso central contribuye a la modulación del dolor en mujeres con dolor pélvico crónico en general y en mujeres con endometriosis en particular (Brawn et al. 2014). Además, el dolor crónico se suele asociar con consecuencias negativas a nivel cognitivo y emocional que, a su vez, podría exacerbar la experiencia dolorosa (Daniels and Khan 2010). Estructural y



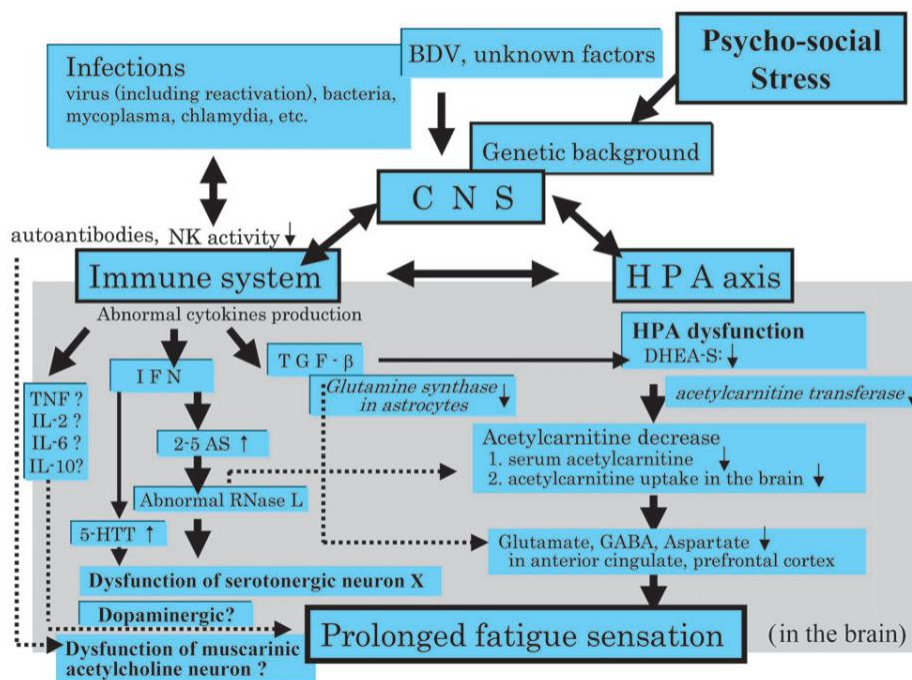
funcionalmente, el dolor es capaz de modificar el sistema nervioso central en situaciones donde las pacientes se vuelven más sensibles a un estímulo periférico (Woolf 2011). Se trata de un mecanismo frecuentemente observado en las pacientes con endometriosis. Por ejemplo, Grundström et al. (2019) y As-Sanie et al. (2013) han observado umbrales de dolor a la presión más bajos en regiones distales a la zona de la lesión como es la tuberosidad tibial o el pulgar en comparación con mujeres sin endometriosis. Esta sensibilización central podría volverse independiente del estímulo periférico, estableciéndose la sensación dolorosa en ausencia de un estímulo periférico nocivo, lo que justificaría la persistencia de dolor a pesar del tratamiento (Lee and Tracey 2013). En este sentido, en las últimas décadas, pruebas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional han conseguido identificar las vías por las que un dolor agudo es procesado. Por ejemplo, Tu et al. (2009) ha observado diferencias en el metabolismo cerebral durante la menstruación en mujeres con dismenorrea en comparación con mujeres con menstruaciones no dolorosas.

De forma similar, se han encontrado modificaciones volumétricas significativas en regiones específicas del cerebro, tales como el tálamo, la ínsula, el cortex cingulado o el putamen) (As-Sanie et al. 2012), además de presentar concentraciones elevadas de neurotransmisores excitatorios (As-Sanie et al. 2016) y disfunción en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (Quiñones et al. 2015). Al contrario, mujeres con endometriosis, pero sin dolor pélvico han mostrado un mayor volumen de sustancia gris periacueductal, una región clave en el sistema inhibitorio descendente del dolor (As-Sanie et al. 2016).



### Fatiga relacionada con endometriosis

Se trata de un síntoma escasamente reportado en los estudios que abordan la endometriosis, pese a que estudios recientes sugieren que la amplia mayoría de estas mujeres experimentan sensación crónica de cansancio y falta de vitalidad (Hansen et al. 2013; Ramin-Wright et al. 2018). Sin embargo, poco se sabe del impacto que este síntoma puede tener en el día a día de las mujeres con endometriosis. En cuanto a los mecanismos asociados a la aparición de fatiga, numerosos estudios han sugerido que la presencia de una respuesta inflamatoria crónica y alteraciones en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal se asocian con fatiga en pacientes con patologías crónicas (Bower 2007; Watanabe and Kuratsune 2006). Además, la fatiga suele acontecer junto a experiencias dolorosas o cuadros depresivos (Pope et al. 2015) (**Figura 5**).



**Figura 5. Factores implicados en la aparición de la fatiga.** Fuente: Watanabe and Kuratsune (2006)

### ***Síntomas urinarios y gastrointestinales***

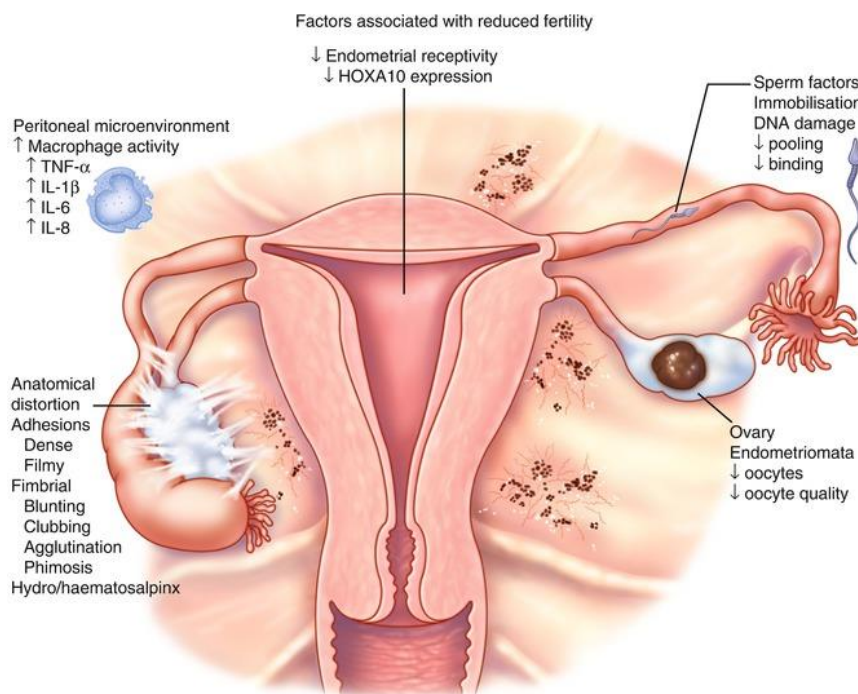
La presencia de síntomas relacionados con el tracto urinario y gastrointestinal son indicativos de endometriosis profunda en las que las lesiones endometriósicas directamente suelen afectar a los uréteres o al intestino grueso. Como consecuencia, las mujeres con endometriosis experimentan dolor durante la micción o hematuria cuando hay afectación del tracto urinario (Villa et al. 2007) y diarrea, estreñimiento o dolor durante la defecación cuando la afectación alcanza al intestino (Seracchioli et al. 2008). En este sentido, Roman et al. (2012) encontró una prevalencia del 90.4% y del 69.0% de alteraciones gastrointestinales en general y de estreñimiento en particular en mujeres con endometriosis. De forma similar, Ek et al. (2015) observó mayor prevalencia de estreñimiento, hinchazón, flatulencias y urgencia defecatoria entre las pacientes con endometriosis en comparación al grupo de mujeres sin la enfermedad.

### ***Trastornos reproductivos***

La endometriosis es una enfermedad que conlleva altas tasas de infertilidad. Tal es el caso que 1 de cada 4 mujeres con endometriosis son diagnosticadas a raíz de problemas durante la concepción. En general, las pacientes con endometriosis, y en especial las diagnosticadas con formas más severas, suelen tener peores resultados en las técnicas de reproducción asistida (Barnhart et al. 2002), así como en las tasas de nacimientos vivos (Bulletti et al. 2010).

La presencia de distorsiones en la anatomía de los órganos pélvicos, generalmente debidas a la presencia de adherencias pélvicas pueden ser las grandes responsables de esta pérdida de fertilidad (Bulletti et al. 2010; Nesbitt-Hawes and Ledger 2015). Además, la presencia de lesiones en el ovario y su cirugía contribuyen a disminuir la reserva ovárica de estas

pacientes (Goodman et al. 2016). Por el contrario, estadios leves de la enfermedad presentan menor afectación de la fertilidad, considerándose casos de ‘subfertilidad’ (Sinaii et al. 2008). Se trata de casos en lo que en lugar de distorsiones en la anatomía pélvica parece ser que es la generación de un ambiente inflamatorio e inmunológico adverso el que pueda generar un ambiente inhóspito para la foliculogénesis, fertilización y/o implantación (Gupta et al. 2008) (**Figura 7**).



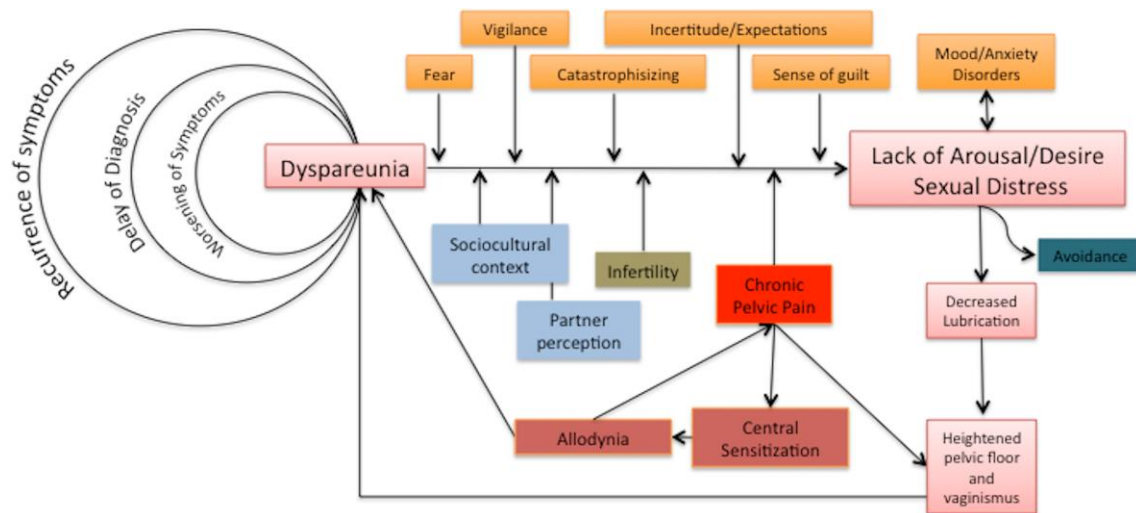
**Figura 7. Mecanismos relacionados con la infertilidad en mujeres con endometriosis.** Fuente: Nesbitt-Hawes and Ledger (2015)

### ***Función sexual***

Aunque no exclusiva, se ha observado que las mujeres con endometriosis profunda con afectación de los ligamentos útero-sacros presentaron mayores niveles de dispareunia y menores niveles de satisfacción sexual, afectando a la intensidad del orgasmo y causando menor relajación durante el acto sexual

(Ferrero et al. 2005). Además, las mujeres con endometriosis, independientemente de la localización de las lesiones se asoció con una reducción en la calidad de la comunicación con la pareja en relación al sexo (Ferrero et al. 2005). En este sentido, el uso de cuestionarios multidimensionales ha demostrado que la presencia de problemas a la hora de mantener relaciones sexuales no se limita solo a la presencia de dispareunia. Por ejemplo, el uso del cuestionario de función sexual femenina (FSFI) mostró que el 32% de las mujeres con endometriosis presenta disfunción sexual, con un 66% de ellas teniendo miedo del dolor que sufrirían durante la relación sexual (Fritzer et al. 2013). Además, estas mujeres mostraron menor número de relaciones sexuales y mayor miedo a separarse de su pareja. Otros aspectos de las relaciones sexuales como el deseo o el orgasmo también se vieron afectados en mujeres con endometriosis (Di Donato et al. 2014).

Aunque la dispareunia puede considerarse la promotora de la aparición de problemas sexuales, otros factores biopsicosociales podrían contribuir a la evolución de la disfunción sexual en estas mujeres (Pluchino et al. 2016). Por ejemplo, la evolución de la enfermedad hacia estadios más avanzados y la intensificación del dolor podrían contribuir a la disfunción sexual de estas mujeres (Tripoli et al. 2011), así como aspectos relacionados con la fertilidad dado que la presencia de problemas para quedarse embarazada puede percibirse como una incapacidad para desempeñar los roles de género tradicionales, así como presiones externas para concebir (Bayley et al. 2009). El sentimiento de culpabilidad hacia su pareja, la imagen corporal distorsionada, sentimientos de menor feminidad y alexitimia también aumentan la disfunción sexual en las pacientes con endometriosis (Pluchino et al. 2016) (**Figura 8**).



**Figura 8. Factores asociados a la aparición de disfunción sexual en pacientes con endometriosis.** Fuente: Pluchino et al. (2016)

### *Afectación psicológica y emocional*

Numerosos estudios se han publicado en los últimos años analizando el impacto de la enfermedad en la salud mental y en el bienestar emocional de las mujeres con endometriosis. Por ejemplo, Petrelluzzi et al. (2008) y Siedentopf et al. (2008) encontraron mayores niveles de estrés en las mujeres con endometriosis. Además, una revisión sistemática confirma altas tasas de ansiedad y depresión en las mujeres con endometriosis en relación a la población general (Culley et al. 2013). A pesar de que hay bastante discrepancia entre autores, se ha sugerido que la experiencia de dolor en las mujeres es un desencadenante de la aparición de cuadros depresivos y ansiosos en estas mujeres, aunque un efecto bidireccional no es descartable (Culley et al. 2013). Estudios cualitativos en mujeres con endometriosis destacan la presencia de sentimientos de estrés emocional, desesperación, asilamiento social e incluso de pensamientos suicidas en los discursos de mujeres con endometriosis (Cox et al. 2003; Whelan 2007).

### ***Alteraciones músculo-esqueléticas***

La presencia de alteraciones músculo-esqueléticas, aunque poco estudiado en pacientes con endometriosis, parece ser generalizada. De hecho, se ha descrito mayor prevalencia de puntos gatillo miofasciales activados en mujeres con dolor crónico en comparación con mujeres control (Fuentes-Márquez et al. 2019). Además, alteraciones en la musculatura del suelo pélvico o debilidad en la musculatura abdomino-lumbo-pélvica (Álvarez-Salvago et al. 2020; Mabrouk et al. 2018). Aunque la literatura al respecto es escasa, se ha sugerido que alteraciones en esta región corporal puede implicar dificultades para llevar a cabo una adecuada transmisión de fuerzas desde la zona central del cuerpo hasta las extremidades, lo que pondría en riesgo la realización de las actividades de la vida diaria (Akuthota et al. 2008). En este sentido, algunos estudios cualitativos han sugerido la presencia de ciertas limitaciones a la hora de realizar actividades relacionadas con el mantenimiento del hogar, tales como la jardinería o el cuidado de los hijos (Jones et al. 2004). Sin embargo, un estudio cuantitativo que aborde el impacto que tiene la enfermedad en el desarrollo de las AVDs no se ha llevado a cabo hasta la fecha.

Lo que sí se ha analizado en profundidad es la afectación de la enfermedad en el desempeño laboral de estas mujeres. En este sentido, un estudio llevado a cabo en 10 países mostró que las mujeres con endometriosis pierden una media de 10.8 horas de trabajo semanalmente, la mayoría de ellas debido al presentismo laboral, con pérdidas monetarias asociadas en torno a los 300\$ semanales en el subgrupo de pacientes españolas que participaron en el estudio (Nnoaham et al. 2011).



## DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS

Para el diagnóstico de la enfermedad se tienen en cuenta los resultados de varias pruebas. En una primera aproximación clínica, el indicio más común que muestra un posible diagnóstico de endometriosis es el dolor pélvico incapacitante que surge antes de la menstruación y continúa hasta la finalización de esta. Otros síntomas que suelen acompañar a este dolor pélvico son el dolor de espalda, la dismenorrea, la disquecia o el dolor al cambio de posición. Sin embargo, la presencia de alguno de estos síntomas no determina un diagnóstico de la enfermedad con certeza. Por otro lado, a través de pruebas de imagen (ecografía transvaginal, ecografía transabdominal, tomografía axial computerizada y resonancia magnética nuclear) se pueden identificar nódulos en la zona abdominal y pélvica (Parasar et al. 2017). Sin embargo, el *'gold standard'* para el diagnóstico de endometriosis requiere la visualización directa de las lesiones a través de laparoscopia junto con una confirmación histopatológica de las mismas (Chapron et al. 2019; Falcone and Flyckt 2018). Dada la inespecificidad de algunos de los síntomas y la necesidad de una intervención quirúrgica para confirmar el diagnóstico de endometriosis, existe un retraso en el diagnóstico de la enfermedad de entre 7 y 10 años desde su aparición (Ghai et al. 2020).

## TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS

Actualmente no hay un tratamiento curativo de la endometriosis. Las opciones terapéuticas son individualizadas, teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas, la extensión y localización de la enfermedad, el deseo de un embarazo futuro, la edad del paciente, los tratamientos previos, los efectos secundarios de los medicamentos, las tasas de complicaciones quirúrgicas y el coste (Falcone and Flyckt 2018). Otras pacientes, en cambio, debido de su escasa o nula sintomatología, no precisarán ningún tratamiento. Actualmente

existen dos únicas aproximaciones disponibles que pueden llevarse a cabo en mujeres con endometriosis: la terapia farmacológica y la cirugía.

El objetivo primario de la terapia farmacológica es prevenir posibles recurrencias y paliar los síntomas de la enfermedad, fundamentalmente el dolor. Sin embargo, el tratamiento no logra aumentar la fecundidad ni eliminar las lesiones endometriósicas. Dado que las distintas opciones han mostrado una eficacia comparable para reducir síntomas, la selección del tratamiento y la posología se establecen en base a múltiples factores como la edad de la paciente, sus preferencias, los planes reproductivos, la severidad del dolor o el estadio de la enfermedad, además de tener en cuenta el coste del tratamiento o los posibles efectos secundarios (Falcone and Flyckt 2018). Los tratamientos actuales buscan inhibir la ovulación, suprimir la menstruación y alcanzar un ambiente hormonal estable basado en el concepto de que la respuesta del tejido eutópico y ectópico es similar (Vercellini et al. 2008; Vercellini et al. 2009b). Además, algunos fármacos crean un ambiente hipoestrogénico (agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina), hiperandrogénico (como el danazol) o hiperprogestogénico (progestágenos o anticonceptivos orales) que evita el crecimiento de las células endometriales. Este tratamiento está concebido para ser aplicado a largo plazo, ya que no son citoreductivos, es decir, las lesiones endometriósicas sobreviven a cualquier fármaco, a cualquier dosis y tras cualquier periodo de uso, listas para continuar su actividad metabólica ante cualquier detención de la medicación (Johnson and Hummelshoj 2013; Vercellini et al. 2011). Sin embargo, a pesar de la cronicidad del tratamiento, no consigue eliminar por completo los síntomas en la mayoría de las pacientes, aunque muestren una fuerte adherencia a la medicación. La detención de la medicación hace que, además, se intensifiquen los síntomas relacionados con la endometriosis. Por otro lado, algunos medicamentos



como los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina son muy efectivos para reducir el dolor pero presentan efectos secundarios como hipotrofia genital, síntomas vasomotores o inestabilidad emocional (Vercellini et al. 2014)

Aunque el efecto de la cirugía en el dolor es generalmente satisfactorio (aunque temporal), existe un gran riesgo de recidivas tras la intervención quirúrgica, además de generar, en la mayoría de los casos, complicaciones (generalmente adherencias) durante el proceso de cicatrización que, en función de su localización, puede generar síntomas nuevos o agudizar los ya existentes (Chapron et al. 2019; Falcone and Flyckt 2018; Vercellini et al. 2014). En este sentido, se ha observado un riesgo de complicaciones del 10% tras la resección de lesiones rectovaginales, especialmente cuando van acompañadas con resección colorrectal (Vercellini et al. 2009a).

En relación a otras opciones terapéuticas que complementen a las actualmente estandarizadas, el Comité encargado de elaborar la guía de atención a pacientes con endometriosis en el Sistema Sanitario Público de Andalucía concluyó que no existen tratamientos no farmacológicos que fuesen clínicamente rentables y avalados por suficiente evidencia. En consecuencia, decidieron no aconsejar ninguna intervención no farmacológica en particular, pero determinaron que debería priorizarse en estudios futuros, especialmente en relación con los programas de cambios de estilo de vida y de manejo del dolor (SAS 2018).

Sin embargo, tal como se ha mencionado anteriormente, pese a que los ensayos clínicos demuestran una clara reducción en la intensidad del dolor relacionado con la endometriosis, los síntomas asociados con la enfermedad persisten más allá del tratamiento médico-quirúrgico pautado a las pacientes (Becker et al. 2017). De hecho, una revisión sistemática reciente ha mostrado

que entre el 11-19% de las pacientes no experimentó mejoría en la reducción del dolor, entre un 5-59% experimentaban reducción, pero seguían teniendo dolor y en el 17-34% de las pacientes los síntomas se recrudecieron tras la finalización del tratamiento (Becker et al. 2017). Por ello, se hace necesario analizar la carga sintomática de mujeres con endometriosis aun cuando están siguiendo la prescripción médica pautada. En este sentido, numerosos estudios han mostrado que, en mayor o menor medida, todos los síntomas arriba descritos persisten al tratamiento convencional (Armour et al. 2019; Soliman et al. 2017b), provocando un impacto negativo en el estado psicosocial de estas mujeres, lo que acarrea una merma en su calidad de vida y en la productividad laboral, lo que a su vez repercute negativamente en el estado psicosocial. En cuanto al desempeño ocupacional de las mujeres con endometriosis, éste ha sido pobremente estudiado, con un solo estudio que haya hecho una aproximación al problema (Fourquet et al. 2011). Estos autores mostraron que más de la mitad de las mujeres (52.6%) indicaron que los síntomas relacionados con la enfermedad afectaban negativamente a la realización de la vida diaria. Sin embargo, ningún estudio ha explorado hasta la fecha la prevalencia de dificultades en la realización de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (ABVD y AIVD, respectivamente) en mujeres con endometriosis.

Como consecuencia del impacto que genera la enfermedad en la vida diaria de las pacientes con endometriosis, varios estudios han analizado el coste económico que conlleva la enfermedad. Así, un estudio multicéntrico y prospectivo llevado a cabo en 10 países demostró que el coste medio anual por paciente de endometriosis en 2008 fue de casi 10.000€, incluyendo la atención médica y los costes derivados de la pérdida de productividad (Simoens et al. 2012). Aunque la sobreestimación de los costes asociados con la endometriosis en los estudios publicados no puede descartarse, la

endometriosis claramente constituye una importante carga no solo para la calidad de vida de la mujer individual, sino también para los recursos finitos de los que disponen los sistemas nacionales de salud (Vercellini et al. 2014).

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---

La endometriosis es una enfermedad altamente prevalente cuya cronicidad interfiere sustancialmente en el día a día de las mujeres. En este sentido, la carga sintomática de las pacientes va a depender, además de las propias características de la enfermedad, del retraso en el diagnóstico y la escasa protocolización del abordaje médico que a menudo conlleva una eficacia limitada en el control farmacológico y/o quirúrgico de los síntomas. Este hecho limita enormemente la extrapolación de los resultados obtenidos en algunos países sobre la prevalencia de síntomas a la situación actual en España.

Por ello, la hipótesis principal de esta tesis doctoral es:

La cronicidad de la endometriosis, en conjunto con la limitada efectividad del tratamiento farmacológico y/o quirúrgico en el manejo sintomático de la enfermedad hace que el dolor mantenido que experimentan las pacientes pueda conllevar a medio-largo plazo un desajuste psicosocial que condicione la vida diaria de estas mujeres

Los objetivos específicos que se plantearon para abordar dicha hipótesis son:

1. Explorar el estado psicosocial y la calidad de vida en mujeres con endometriosis en España, analizando la contribución del dolor crónico.
2. Estudiar el impacto de la fatiga relacionada con la endometriosis sobre el estado psicosocial y la calidad de vida en mujeres con endometriosis.
3. Identificar problemas en el desempeño ocupacional y su asociación con el dolor en mujeres con endometriosis, estimando el papel mediador de la fatiga y del estado psicosocial.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

---

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Esta tesis doctoral está enmarcada dentro del estudio ‘pre-Physio-EndEA’ cuya finalidad es conocer el impacto psico-social y en la calidad de vida que ocasiona la endometriosis en la población española. Para ello se diseñó un estudio observacional transversal que incluyó pacientes de todas las comunidades autónomas de España. Durante el diseño del estudio se consideraron tanto las opiniones de los investigadores, los ginecólogos y las pacientes sobre los aspectos más relevantes a tener en cuenta, mediante una serie de reuniones previas a la elaboración del estudio.

Este estudio fue llevado a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y la ley de investigación biomédica 14/2007, y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (1733-N-18)

## **RECLUTAMIENTO DE LAS PARTICIPANTES**

El reclutamiento de las mujeres se llevó a cabo a través de los ginecólogos que aceptaron participar en el estudio y de las Asociaciones españolas de Pacientes de endometriosis que publicitaron el estudio en sus redes sociales. El reclutamiento de las participantes se llevó a cabo entre enero y julio de 2019 e incluyó a un total de 230 mujeres con un diagnóstico clínico de endometriosis procedentes de todas las comunidades autónomas españolas.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Los criterios de inclusión fueron: asistir a una visita ginecológica con alguno de los ginecólogos participantes en el estudio o pertenecer a alguna de las asociaciones españolas de pacientes con endometriosis; estar diagnosticada con endometriosis (ya sea mediante laparoscopia, resonancia magnética, ecografía transvaginal o mediante un diagnóstico basado en síntomas); y tener capacidad y disponibilidad para usar un dispositivo electrónico con

conexión a internet (ordenador, tablet o smartphone). Los criterios de exclusión fueron: vivir en otro país o no hablar castellano.

Aquellas mujeres interesadas en participar en el estudio recibieron un enlace para completar una encuesta online. Antes de ello, las mujeres fueron informadas de la naturaleza y objetivos del estudio, y fueron invitadas a leer y dar su consentimiento para participar en el estudio. No se le solicitó información personal, por lo que tras la extracción de los datos se creó una base de datos completamente anonimizada.

## **VARIABLES DE ESTUDIO**

### **Recogida de información antropométrica, sociodemográfica y ginecológica**

Las características antropométricas, sociodemográficas y ginecológicas se recogieron a través de un breve cuestionario adaptado del cuestionario clínico elaborado por la World Endometriosis Research Foundation (WERF) (<http://endometriosisfoundation.org/ephect/#2>). Así, se obtuvo información de la edad, altura, peso, ocupación, nivel educativo o estado civil. En relación a la ocupación, dado el tamaño muestral limitado, la clase ocupacional fue categorizada en dos grupos de acuerdo a la clasificación de Goldthorpe para las clases ocupacionales en España: no manual (clases I+II+III) y manual (clases IV+V) (Regidor 2001). En cuanto a la información ginecológica, se obtuvo información sobre el número de hijos, la severidad de los síntomas premenstruales, el tipo de diagnóstico de endometriosis (basado en síntomas, por laparoscopia o técnica de imagen –ecografía o resonancia magnética-), el número de cirugías relacionadas con la enfermedad y los años transcurridos desde el diagnóstico).



## Evaluación de la intensidad del dolor

La intensidad del dolor auto-reportado se evaluó a través de una escala numeral (NRS, del inglés *numeric rating scale*). Esta escala tipo Likert está compuesta por 11 puntos donde 0 indica ‘no dolor’ y 10 ‘el peor dolor imaginable’. Se trata de uno de los mejores métodos de un solo ítem para estimar la intensidad de dolor (Boonstra et al. 2016; Breivik et al. 2000; Jensen et al. 1999). Las mujeres indicaron la intensidad de dolor pélvico actual (CuPP, del inglés *current pelvic pain*), la intensidad media de dolor pélvico en la última semana (lwPP, del inglés *last week pelvic pain*), así como la intensidad de dismenorrea, dispareunia, disquecia y disuria. La intensidad de dolor fue categorizada en leve (0-3), moderada (4-7) y severa (8-10), tal como se ha realizado en estudios previos (Boonstra et al. 2016).

## Evaluación de la fatiga relacionada con la endometriosis

La fatiga relacionada con la endometriosis (FRE) fue evaluada a través de la versión española de la Escala de Fatiga de Piper (PFS, del inglés *Piper Fatigue Scale*) (Cantarero-Villanueva et al. 2014; Piper et al. 1998). La escala PFS es una escala validada compuesta por 22 ítems originalmente diseñada para evaluar la sensación de fatiga en supervivientes de cáncer de mama, pero que en la última década también se ha aplicado con éxito en pacientes con patología ginecológica (Zhang et al. 2018) o enfermedad coronaria (Pozehl et al. 2008), entre otras. Esta escala incluye cuatro dimensiones de fatiga subjetiva: “severidad/comportamiento”, “afectiva”, “sensorial” y “cognitiva”. La puntuación total y de cada subescala fluctúa entre 0 y 10, con puntuaciones más altas indicando mayor sensación de fatiga. Se ha demostrado que esta escala presenta gran fiabilidad y validez ( $\alpha$  de Cronbach 0.86). Los participantes fueron divididos, a su vez, de acuerdo al criterio de fatiga clínicamente significativa: leve ( $\leq 4.0$ ), moderada (4-7) o

fatigada ( $\geq 7.0$ ) en función del valor obtenido en la puntuación total (O' Regan and Hegarty 2017; Piper et al. 1998)

## **Evaluación del estado psicosocial**

### *Ansiedad y depresión*

Los niveles de ansiedad y depresión se evaluaron mediante la versión española de la escala HADS (del inglés, *Hospital Anxiety and Depression Scale*) (Herrero et al. 2003). Se trata de una escala sobre estado de ánimo auto-reportado validada para determinar los niveles de ansiedad y depresión en pacientes no psiquiátricos (Zigmond and Snaith 1983). Consta de dos subescalas (ansiedad y depresión), cada una de ellas con puntuaciones entre 0 y 21, con mayores puntuaciones indicando mayor grado de ansiedad y depresión, respectivamente (Bjelland et al. 2002). Esta escala presenta una adecuada fiabilidad ( $\alpha$  de Cronbach 0.86) (Quintana et al. 2003). Para ambas subescalas, los puntos de corte disponibles permiten la identificación de ‘no casos’ ( $\leq 7$ ), ‘casos leves’ (8–10), ‘casos moderados’ (11–14) y ‘casos severos’ (15–21) (Olsson et al. 2005; Zigmond and Snaith 1983).

### *Estado de ánimo*

Además, la versión española de la escala de estado de ánimo (EVEA) se usó parcialmente para evaluar las subescalas de ‘ira/hostilidad’ y ‘felicidad’. En este caso, los ítems se evalúan a través de escalas tipo Likert que van de 0 a 10 y la puntuación de cada subescala se calcula a través de la media de las puntuaciones de los ítems de cada subescala. Las subescalas de este cuestionario han mostrado una buena fiabilidad ( $\alpha$  de Cronbach 0.88-0.93) (Sanz Fernández 2001).

### *Catastrofización del dolor*

La presencia de pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor se evaluó mediante la versión española de la escala de catastrofización de dolor (PCS, del inglés *Pain Catastrophizing Scale*) (García Campayo et al. 2008). Se trata de una escala auto-reportada compuesta por 13 ítems cuya validación mostró una adecuada fiabilidad ( $\alpha$  de Cronbach 0.79). La puntuación final fluctúa entre 0 y 52, con mayores puntuaciones indicando mayores niveles de pensamientos catastrofistas. Estudios previos han demostrado que puntuaciones superiores a 30 tienen un significado clínico (Sullivan et al. 1995).

### *Calidad del sueño*

La calidad del sueño se evaluó mediante la versión española del índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI, del inglés *Pittsburgh Sleep Quality Index*) (Hita-Contreras et al. 2014). Se trata de una escala validada compuesta por 19 ítems útil para medir calidad y patrones de sueño, con una adecuada fiabilidad ( $\alpha$  de Cronbach 0.87). La puntuación fluctúa de 0 a 21, con mayores puntuaciones representando una peor calidad de sueño. Se ha propuesto que una puntuación total  $\leq 5$  indica ‘buena calidad de sueño’, mientras que una puntuación total  $> 5$  representaría ‘mala calidad de sueño’ (Buysse et al. 1989).

### *Función sexual*

La versión española del índice de la función sexual femenina (FSFI, del inglés *Female Sexual Function Index*) se usó para estudiar los principales aspectos relacionados con la relaciones sexuales de las mujeres con endometriosis (Blümel et al. 2004; Rosen et al. 2000). Se trata de una escala validada compuesta por 19 ítems cuya puntuación fluctúa entre 0 y 36, con

mayores puntuaciones representando una mejor función sexual. Se considera que una puntuación total por debajo de 26 es representativa de la presencia de disfunción sexual, mientras que una puntuación  $\geq 26$  es representativa de una función sexual adecuada (Wiegel et al. 2005). Se ha confirmado que esta escala presenta una adecuada fiabilidad ( $\alpha$  de Cronbach  $>0.70$  en todas las subescalas).

### *Problemas gastrointestinales*

La presencia de sintomatología de origen gastrointestinal fue evaluada a través de la versión española del Índice de calidad de vida gastrointestinal (GIQLI, del inglés *Gastrointestinal Quality of Life Index*) (Quintana et al. 2001). El GIQLI es un cuestionario compuesto por 36 ítem y engloba las subescalas ‘síntomas digestivos’, ‘estado físico’, ‘emociones’, ‘función social’ y ‘efectos del tratamiento médico’. Cada ítem puntúa de 0 a 4, por lo que se obtiene una puntuación final que fluctúa entre 0 y 144, con puntuaciones más altas indicando menor nivel de problemas gastrointestinales (Nieveen Van Dijkum et al. 2000).

### *Apoyo social*

El grado de apoyo social se evaluó a través de la escala de apoyo social (MOS-SSS, del inglés *Medical Outcomes Study-Social Support Survey*) (Revilla et al. 2005). Se trata de una escala que evalúa el apoyo de otras personas que tiene la persona evaluada para hacer frente a situaciones estresantes. Está compuesta por 19 ítems, donde cada ítem puntúa entre 19 y 95, con mayores puntuaciones representando un mayor apoyo social. Este instrumento ha mostrado una buena calidad psicométrica en diferentes estudios usando una diversidad de poblaciones y escenarios clínicos ( $\alpha$  de Cronbach 0.94) (Costa Requena et al. 2007).

## **Evaluación de la presencia de las actividades de la vida diaria**

La realización de las AVDs básicas se analizó a través del Índice de Barthel (Bernaola-Sagardui 2018; Mahoney and Barthel 1965). Este instrumento validado es útil para identificar dificultades e incapacidades para llevar a cabo 10 AVDs básicas (alimentación, aseo, vestido, arreglo personal, deposición, micción, ir al retrete, transferencias, movilidad y subir escaleras). Esta escala ha mostrado Buena fiabilidad y validez, con un  $\alpha$  de Cronbach  $>0.70$  (Bernaola-Sagardui 2018).

La realización de las AVDs instrumentales se analizó mediante el cuestionario de Lawton-Brody (Lawton and Brody 1969; Vergara et al. 2012), un instrumento útil para explorar dificultad e incapacidad para llevar a cabo 8 AVDs instrumentales (uso del teléfono, compras, preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, uso de la medicación y manejo de las finanzas). Esta escala ha mostrado una excelente fiabilidad y validez, con un  $\alpha$  de Cronbach de 0.94 (Vergara et al. 2012).

En ambos casos, la limitación en una AVD se ha definido como tener dificultad con o requerir asistencia para llevar a cabo la actividad.

## **Evaluación de la calidad de vida**

La calidad de vida fue evaluada mediante la versión española del perfil de salud en endometriosis (EHP-30, del inglés *Endometriosis Health Profile-30*) (Jones et al. 2001). Esta escala compuesta por 30 ítems contiene 5 subescalas: ‘dolor’, ‘control e impotencia’, ‘apoyo social’, ‘bienestar emocional’ y ‘autoimagen’. La puntuación de cada subescala se calcula a partir de la suma de las puntuaciones individuales de cada ítem de la subescala dividido por la máxima puntuación posible de la subescala y

multiplicado por 100. Por tanto, para cada subescala se obtiene una puntuación entre 0 y 100, donde 0 indica el mejor estado de salud y 100 el peor estado de salud. Esta escala ha mostrado buena consistencia interna y fiabilidad con un  $\alpha$  de Cronbach  $>0.88$  para todas las subescalas

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El tamaño muestral se calculó para determinar el número mínimo de mujeres necesario para determinar la media de la principal variable del estudio (Calidad de vida) con una precisión (d) de 3 puntos. Asumiendo una proporción esperada del 15% de cuestionarios no válidos por errores a la hora de la cumplimentación de la encuesta, se necesitará un mínimo de 125 mujeres con un nivel de confianza  $(1-\alpha)$  del 95% y una varianza ( $s^2$ ) de 250 puntos. Dada la posibilidad de incluir un mayor número de participantes, este número finalmente se superó para permitir subanálisis estratificados en caso necesario. Para el cálculo del tamaño muestral se ha recurrido al software Epidat 3.1 (Xunta de Galicia, Spain).

Las variables cuantitativas se han descrito usando medias y desviaciones estándar (DE), medias geométricas y desviaciones estándar geométricas, medianas y percentiles (25-75) mientras que las variables categóricas se han expresado en forma de porcentajes. Además, aquellas variables para las que se dispone de puntos de corte establecidos se categorizaron y se expresaron en porcentajes. La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó a través del test de Kolgorov-Smirnov y aquellas variables que no cumplían los criterios de normalidad fueron transformadas en logaritmo neperiano. La descriptiva bivariada se realizó mediante el uso de tests paramétricos, para variables con distribución normal, y tests no paramétricos, para aquellas con distribución asimétrica. No se encontraron valores perdidos, por lo que no se requirió la aplicación de técnicas de imputación.

Para dar respuesta al primer objetivo de esta tesis doctoral, las asociaciones entre la severidad del dolor, las variables psicosociales y la calidad de vida se analizaron mediante modelos de regresión lineal multivariante, ajustados por edad, nivel de estudios, estado civil, severidad de los síntomas premenstruales (ninguno, leve, moderado o severo), tipo de diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico y número de cirugías.

Para dar respuesta al segundo objetivo de esta tesis doctoral, las asociaciones entre la severidad de la FRE (leve, moderada o severa), las variables psicosociales y la calidad de vida se analizaron mediante modelos de regresión lineal multivariante, ajustados por edad, nivel de estudios, estado civil, severidad de los síntomas premenstruales (ninguno, leve, moderado o severo), tipo de diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico y número de cirugías. Además, se crearon modelos que fueron adicionalmente ajustados por los niveles de lwPP. Finalmente, el efecto mediador de la FRE y los pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor en la relación entre la intensidad del lwPP y la calidad de vida se evaluó a través de la macro PROCESS para SPSS (Hayes 2017), considerándose significativo el efecto mediador cuando el 0 no se encontraba dentro del intervalo de confianza.

El nivel de significancia estadística se estableció en  $p\text{-valor} = 0.050$ . Los análisis se realizaron mediante el software estadístico SPSS v23.0 (IBM, Chicago, EEUU), mientras que las figuras fueron diseñadas mediante el software Graphad Prism 5.0 (San Diego, CA, EEUU).

# RESULTADOS

---



## **Características antropométricas, sociodemográficas y ginecológicas de las participantes**

Un total de 241 mujeres mostraron su interés por el estudio. Sin embargo, 11 mujeres (4.6%) no cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, un total de 230 mujeres aceptaron participar en este estudio. Las características de la población de estudio están resumidas en la **Tabla 1**.

La edad media ( $\pm$ DE) de las mujeres participantes fue de  $36.7\pm 5.2$  años, la mayoría de ellas tenían un título universitario y estaban trabajando en el momento del estudio, mientras que un total de 30 mujeres (13.0%) de ellas declararon estar de baja laboral y 26 (11.3%) informaron que habían perdido el trabajo por motivos relacionados con la enfermedad. Solo 68 de las 230 mujeres (29.6%) tenían hijos y la mayoría de las participantes declararon experimentar síntomas premenstruales con una intensidad moderada o severa. En relación a la historia de la enfermedad, dos tercios de las mujeres disponían de confirmación quirúrgica de la enfermedad, un 29.6% se sometieron a 2 cirugías relacionadas con la endometriosis y el tiempo medio comprendido entre el diagnóstico de la endometriosis y la realización del estudio fue de  $5.0\pm 5.3$  años.

**Tabla 1. Características de la población de estudio (N=230)**

|   | N   | %    | Media | DE  | Min. | Percentiles |      |      | Max. |
|---|-----|------|-------|-----|------|-------------|------|------|------|
|   |     |      |       |     |      | 25          | 50   | 75   |      |
| <b>Edad (años)</b>                              | -   | -    | 36.7  | 5.2 | 25.0 | 33.0        | 36.0 | 40.0 | 51.0 |
| <b>Nivel de estudios</b>                        |     |      |       |     |      |             |      |      |      |
| <i>Estudios primarios/secundarios</i>           | 43  | 18.7 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>Formación profesional</i>                    | 63  | 27.4 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>Estudios universitarios</i>                  | 124 | 53.9 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <b>Estado civil</b>                             |     |      |       |     |      |             |      |      |      |
| <i>Soltera/Divorciada</i>                       | 112 | 48.7 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>Casada</i>                                   | 118 | 51.3 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <b>Trabajo fuera de casa</b>                    |     |      |       |     |      |             |      |      |      |
| <i>No</i>                                       | 26  | 11.3 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>No, de baja laboral</i>                      | 30  | 13.0 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>No, perdido debido a la endometriosis</i>    | 26  | 11.3 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>Si</i>                                       | 148 | 64.3 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <b>Diagnóstico de endometriosis</b>             |     |      |       |     |      |             |      |      |      |
| <i>Laparoscopia</i>                             | 155 | 67.4 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>Resonancia magnética/Ecografía</i>           | 62  | 27.0 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>Basado en síntomas</i>                       | 13  | 5.7  | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <b>Tiempo desde el diagnóstico (años)</b>       | -   | -    | 5.0   | 5.3 | 0.0  | 1.1         | 3.4  | 6.9  | 33.5 |
| <b>Número de cirugías</b>                       |     |      |       |     |      |             |      |      |      |
| <i>Ninguna</i>                                  | 75  | 32.6 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>1 cirugía</i>                                | 87  | 37.8 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>2 cirugías</i>                               | 40  | 17.4 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>3 o más cirugías</i>                         | 28  | 12.2 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <b>Número de hijos</b>                          |     |      |       |     |      |             |      |      |      |
| <i>Ninguno</i>                                  | 162 | 70.4 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>1</i>  | 40  | 17.4 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>2</i>  | 23  | 10.0 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>3</i>  | 5   | 2.2  | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <b>Severidad de los síntomas premenstruales</b> |     |      |       |     |      |             |      |      |      |
| <i>Ninguno</i>                                  | 100 | 43.5 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>Leve</i>                                     | 14  | 6.1  | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>Moderado</i>                                 | 77  | 33.5 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |
| <i>Severo</i>                                   | 39  | 17.0 | -     | -   | -    | -           | -    | -    | -    |

DE: Desviación estándar

**OBJETIVO 1. Explorar el estado psicosocial y la calidad de vida en mujeres con endometriosis en España, analizando la contribución del dolor pélvico.**

La intensidad de dolor reportada por las mujeres participantes del estudio se muestra en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. Intensidad de dolor en mujeres con endometriosis en España**

|   | N        | %    |
|---|----------|------|
| <b>Dolor pélvico actual (CuPP)</b>              | 4.5±3.2* |      |
| <i>Leve (&lt;4)</i>                             | 94       | 39.2 |
| <i>Moderado (4-7)</i>                           | 97       | 40.4 |
| <i>Severo (&gt;7)</i>                           | 49       | 20.4 |
| <b>Dolor pélvico en la última semana (lwPP)</b> | 5.4±2.9* |      |
| <i>Leve (&lt;4)</i>                             | 64       | 26.7 |
| <i>Moderado (4-7)</i>                           | 111      | 46.3 |
| <i>Severo (&gt;7)</i>                           | 65       | 27.1 |
| <b>Dismenorrea</b>                              | 7.9±2.3* |      |
| <i>Leve (&lt;4)</i>                             | 14       | 5.8  |
| <i>Moderado (4-7)</i>                           | 53       | 22.1 |
| <i>Severo (&gt;7)</i>                           | 173      | 72.1 |
| <b>Dispareunia</b>                              | 5.5±3.0* |      |
| <i>Leve (&lt;4)</i>                             | 64       | 26.7 |
| <i>Moderado (4-7)</i>                           | 106      | 44.2 |
| <i>Severo (&gt;7)</i>                           | 70       | 29.2 |
| <b>Disquecia</b>                                | 4.8±3.4* |      |
| <i>Leve (&lt;4)</i>                             | 88       | 36.7 |
| <i>Moderado (4-7)</i>                           | 82       | 34.2 |
| <i>Severo (&gt;7)</i>                           | 70       | 29.2 |
| <b>Disuria</b>                                  | 3.0±3.2* |      |
| <i>Leve (&lt;4)</i>                             | 147      | 61.3 |
| <i>Moderado (4-7)</i>                           | 62       | 25.8 |
| <i>Severo (&gt;7)</i>                           | 31       | 12.9 |

\* *Media ± desviación estándar*

Como puede observarse, más del 60% de las mujeres participantes presentaron un dolor moderado o intenso en la región pélvica durante la semana previa al estudio. Además, más del 70% de las participantes experimentan un dolor severo durante la menstruación y aproximadamente

tres de cada cuatro mujeres (73.4%) refirieron experimentar dolor moderado/severo durante las relaciones sexuales. También hay que destacar que más de la mitad de ellas (63.4%) suelen presentar dolor moderado/severo durante la defecación y un tercio (38.7%) suele experimentar dolor moderado/severo durante la micción.

Las puntuaciones obtenidas en las variables estudiadas en relación al estado psicosocial y la calidad de vida de las mujeres con endometriosis están resumidas en la **Tabla 3**. Considerando los puntos de corte disponibles, un estado ansioso estaba presente en 169 de las 230 participantes (73.4%), de las cuales 58 (25.2%) presentaba una ansiedad moderada y 48 (20.9%) una ansiedad severa (no mostrado en tablas). De forma similar, se detectaron síntomas depresivos en 111 mujeres (48.3%), con un total de 45 (19.6%) mostrando una depresión moderada y 19 (8.3%) depresión severa. Además, se observaron pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor en 108 de las 230 mujeres (47.0%) y problemas de sueño en 187 mujeres (81.3%). También se detectaron problemas durante las relaciones sexuales en un total de 174 participantes (75.7%). Por su parte, en las variables de ira/hostilidad y felicidad, estas mujeres presentaron una puntuación media de  $3.9 \pm 3.1$  y  $3.4 \pm 2.4$  puntos. En relación a la presencia de problemas gastrointestinales, la puntuación media fue de  $68.7 \pm 19.6$  puntos, mientras que, en la escala de apoyo social, la media obtenida fue de  $73.7 \pm 18.7$  puntos. Finalmente, la puntuación obtenida en la calidad de vida fue de  $60.0 \pm 19.7$  puntos.

**Tabla 3. Estado psicosocial y calidad de vida en mujeres con endometriosis diagnosticadas en España**

|                                     | N | % | Media | DE   | Min. | Percentiles |      |      | Max.  |
|-------------------------------------|---|---|-------|------|------|-------------|------|------|-------|
|                                     |   |   |       |      |      | 25          | 50   | 75   |       |
| <b>Calidad de vida</b>              |   |   |       |      |      |             |      |      |       |
| <i>EHP-30 Puntuación total</i>      | - | - | 60.0  | 19.7 | 1.7  | 47.2        | 62.5 | 73.5 | 96.6  |
| <b>Problemas gastrointestinales</b> |   |   |       |      |      |             |      |      |       |
| <i>GIQLI Puntuación total</i>       | - | - | 68.7  | 19.6 | 11.0 | 56.8        | 70.0 | 82.0 | 116.0 |
| <b>Función sexual</b>               |   |   |       |      |      |             |      |      |       |
| <i>FSFI Puntuación total</i>        | - | - | 18.0  | 9.6  | 2.0  | 9.8         | 19.7 | 25.8 | 36.0  |
| <b>Ansiedad y depresión</b>         |   |   |       |      |      |             |      |      |       |
| <i>HADS Ansiedad</i>                | - | - | 10.4  | 4.3  | 1.0  | 7.0         | 10.0 | 13.3 | 20.0  |
| <i>HADS Depresión</i>               | - | - | 7.9   | 4.5  | 0.0  | 4.0         | 7.0  | 11.0 | 21.0  |
| <b>Estado de ánimo</b>              |   |   |       |      |      |             |      |      |       |
| <i>EVEA Ira / hostilidad</i>        | - | - | 3.9   | 3.1  | 0.0  | 1.0         | 3.3  | 6.5  | 10.0  |
| <i>EVEA Felicidad</i>               | - | - | 3.4   | 2.4  | 0.0  | 1.3         | 3.3  | 5.3  | 9.5   |
| <b>Catastrofización del dolor</b>   |   |   |       |      |      |             |      |      |       |
| <i>PCS Puntuación total</i>         | - | - | 27.9  | 13.7 | 0.0  | 17.0        | 28.0 | 39.0 | 52.0  |
| <b>Calidad del sueño</b>            |   |   |       |      |      |             |      |      |       |
| <i>PSQI Puntuación total</i>        | - | - | 10.4  | 4.7  | 1.0  | 6.8         | 10.0 | 14.0 | 21.0  |
| <b>Apoyo Social</b>                 |   |   |       |      |      |             |      |      |       |
| <i>MOS-SSS Puntuación total</i>     | - | - | 73.7  | 18.7 | 23.0 | 59.8        | 76.5 | 90.0 | 95.0  |

*EHP-30: Endometriosis Health Profile-30; GIQLI: Gastrointestinal Quality of Life Index; FSFI: Female Sexual Function Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; EVEA: Escala de Estado de Ánimo; PCS: Pain Catastrophizing Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; MOSS-SSS: Medical Outcomes Study-Social Support Survey*

La influencia del dolor en el estado psicosocial y la calidad de vida se muestran en la **Tabla 4**. Como puede observarse, la intensidad de dolor pélvico experimentada por las mujeres con endometriosis se asoció con peor calidad de vida, siendo más pronunciada esta pérdida de calidad de vida entre aquellas mujeres con un dolor más severo [ $\exp(\beta)$  1.39 95%IC 1.15-1.68, p-valor 0.001] que en las que presentaban un dolor moderado [ $\exp(\beta)$  1.28 95%IC 1.09-1.50, p-valor 0.003].

**Tabla 4. Asociación entre la intensidad del dolor pélvico en la última semana, estado psicosocial y calidad de vida en mujeres con endometriosis en España. Análisis de regresión lineal multivariante\***

|                                     | lwPP == Moderado |                |             |             |                  | lwPP == Severo |             |
|-------------------------------------|------------------|----------------|-------------|-------------|------------------|----------------|-------------|
|                                     | $\beta$          | exp( $\beta$ ) | 95%IC       | p-valor     | $\beta$          | exp( $\beta$ ) |             |
| <b>Calidad de vida</b>              |                  |                |             |             |                  |                |             |
| <i>EHP-30 Puntuación total</i>      | <b>0.24</b>      | <b>1.28</b>    | <b>1.09</b> | <b>1.50</b> | <b>0.003</b>     | <b>0.33</b>    | <b>1.39</b> |
| <b>Problemas gastrointestinales</b> |                  |                |             |             |                  |                |             |
| <i>GIQLI Puntuación total</i>       | <b>0.25</b>      | <b>1.28</b>    | <b>1.16</b> | <b>1.42</b> | <b>&lt;0.001</b> | <b>0.35</b>    | <b>1.42</b> |
| <b>Función sexual</b>               |                  |                |             |             |                  |                |             |
| <i>FSFI Puntuación total</i>        | <b>-0.27</b>     | <b>0.77</b>    | <b>0.59</b> | <b>1.00</b> | <b>0.047</b>     | <b>-0.44</b>   | <b>0.64</b> |
| <b>Ansiedad y depresión</b>         |                  |                |             |             |                  |                |             |
| <i>HADS Ansiedad</i>                | 0.17             | 1.19           | 1.00        | 1.41        | 0.056            | <b>0.26</b>    | <b>1.29</b> |
| <i>HADS Depresión</i>               | <b>0.27</b>      | <b>1.31</b>    | <b>1.07</b> | <b>1.61</b> | <b>0.009</b>     | <b>0.64</b>    | <b>1.90</b> |
| <b>Estado de ánimo</b>              |                  |                |             |             |                  |                |             |
| <i>EVEA Ira / hostilidad</i>        | 0.23             | 1.26           | 0.88        | 1.80        | 0.215            | 0.41           | 1.51        |
| <i>EVEA Felicidad</i>               | -0.20            | 0.82           | 0.61        | 1.10        | 0.179            | <b>-0.53</b>   | <b>0.59</b> |
| <b>Catastrofización del dolor</b>   |                  |                |             |             |                  |                |             |
| <i>PCS Puntuación total</i>         | <b>0.23</b>      | <b>1.26</b>    | <b>1.01</b> | <b>1.57</b> | <b>0.044</b>     | <b>0.45</b>    | <b>1.56</b> |
| <b>Calidad del sueño</b>            |                  |                |             |             |                  |                |             |
| <i>PSQI Puntuación total</i>        | <b>0.28</b>      | <b>1.32</b>    | <b>1.13</b> | <b>1.54</b> | <b>0.001</b>     | <b>0.43</b>    | <b>1.54</b> |
| <b>Apoyo Social</b>                 |                  |                |             |             |                  |                |             |
| <i>MOS-SSS Puntuación total</i>     | -0.05            | 0.96           | 0.87        | 1.05        | 0.356            | -0.10          | 0.91        |

\*Ajustado por edad (años), nivel de estudios, estado civil, número de cirugías, tipo de diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, número de hijos y severidad de los síntomas premenstruales. lwPP: dolor pélvico en la última semana; EHP-30: Endometriosis Health Profile-30; GIQLI: Gastrointestinal Quality of Life Index; FSFI: Female Sexual Function Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; EVEA: Escala de Estado de Ánimo; PCS: Pain Catastrophizing Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; MOS-SSS: Medical Outcomes Study-Social Support Survey

De forma similar, aquellas mujeres con mayor intensidad de dolor pélvico presentaban molestias gastrointestinales de mayor severidad [ $\exp(\beta)$  1.42 95%IC 1.26-1.61, p-valor <0.001], así como con menor grado de satisfacción durante las relaciones sexuales [ $\exp(\beta)$  0.64 95%IC 0.47-0.88, p-valor 0.005]. Este nivel de dolor pélvico también se asoció con mayores niveles de ansiedad [ $\exp(\beta)$  1.29 95%IC 1.05-1.60, p-valor 0.016] y depresión [ $\exp(\beta)$  1.90 95%IC 1.49-2.43, p-valor <0.001] y menor nivel de felicidad en las mujeres con endometriosis [ $\exp(\beta)$  0.59 95%IC 0.41-0.84, p-valor 0.004]. Por otro lado, las mujeres con mayor nivel de dolor refirieron peor calidad de sueño [ $\exp(\beta)$  1.54 95%IC 1.28-1.86, p-valor <0.001] y mayor presencia de pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor [ $\exp(\beta)$  1.56 95%IC 1.20-2.04, p-valor <0.001].

También se estudió la influencia del estado psicosocial en la calidad de vida de las mujeres con endometriosis. Como puede observarse en la **Tabla 5**, tras ajustar el modelo por la intensidad de dolor pélvico en la última semana, la presencia de problemas gastrointestinales [ $\exp(\beta)$  1.83 95%IC 1.51-2.23, p-valor <0.001], las dificultades durante las relaciones sexuales [ $\exp(\beta)$  0.91 95%IC 0.84-0.99, p-valor 0.022], los niveles de ansiedad [ $\exp(\beta)$  1.29 95%IC 1.15-1.46, p-valor <0.001] y depresión [ $\exp(\beta)$  1.21 95%IC 1.09-1.34, p-valor <0.001], los sentimientos de ira/hostilidad [ $\exp(\beta)$  1.08 95%IC 1.01-1.15, p-valor 0.031] y la presencia de pensamientos catastrofistas [ $\exp(\beta)$  1.47 95%IC 1.35-1.59, p-valor <0.001] se relacionaban con una peor calidad de vida en las mujeres con endometriosis.

**Tabla 5. Asociación entre estado psicosocial y calidad de vida en mujeres con endometriosis. Regresión logística**

|                                      | Modelo 1*    |             |             |             |                  | β            | exp(β)      |
|--------------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|------------------|--------------|-------------|
|                                      | β            | exp(β)      | 95%IC       | p-valor     |                  |              |             |
| <b>Dolor pélvico (última semana)</b> |              |             |             |             |                  |              |             |
| <i>Moderado</i>                      | <b>0.24</b>  | <b>1.28</b> | <b>1.09</b> | <b>1.50</b> | <b>0.003</b>     | -            | -           |
| <i>Severo</i>                        | <b>0.33</b>  | <b>1.39</b> | <b>1.15</b> | <b>1.68</b> | <b>0.001</b>     | -            | -           |
| <b>Problemas gastrointestinales</b>  |              |             |             |             |                  |              |             |
| <i>GIQLI Puntuación total</i>        | <b>0.61</b>  | <b>1.83</b> | <b>1.51</b> | <b>2.23</b> | <b>&lt;0.001</b> | <b>0.61</b>  | <b>1.83</b> |
| <b>Función sexual</b>                |              |             |             |             |                  |              |             |
| <i>FSFI Puntuación total</i>         | <b>-0.12</b> | <b>0.89</b> | <b>0.82</b> | <b>0.96</b> | <b>0.004</b>     | <b>-0.10</b> | <b>0.91</b> |
| <b>Ansiedad y depresión</b>          |              |             |             |             |                  |              |             |
| <i>HADS Ansiedad</i>                 | <b>0.29</b>  | <b>1.33</b> | <b>1.18</b> | <b>1.50</b> | <b>&lt;0.001</b> | <b>0.26</b>  | <b>1.29</b> |
| <i>HADS Depresión</i>                | <b>0.22</b>  | <b>1.25</b> | <b>1.13</b> | <b>1.37</b> | <b>&lt;0.001</b> | <b>0.19</b>  | <b>1.21</b> |
| <b>Estado de ánimo</b>               |              |             |             |             |                  |              |             |
| <i>EVEA Ira / hostilidad</i>         | <b>0.09</b>  | <b>1.09</b> | <b>1.02</b> | <b>1.17</b> | <b>0.012</b>     | <b>0.08</b>  | <b>1.08</b> |
| <i>EVEA Felicidad</i>                | 0.01         | 1.01        | 0.94        | 1.09        | 0.782            | 0.04         | 1.04        |
| <b>Catastrofización del dolor</b>    |              |             |             |             |                  |              |             |
| <i>PCS Puntuación total</i>          | <b>0.40</b>  | <b>1.49</b> | <b>1.38</b> | <b>1.61</b> | <b>&lt;0.001</b> | <b>0.38</b>  | <b>1.44</b> |
| <b>Calidad del sueño</b>             |              |             |             |             |                  |              |             |
| <i>PSQI Puntuación total</i>         | <b>0.19</b>  | <b>1.21</b> | <b>1.06</b> | <b>1.38</b> | <b>0.005</b>     | 0.13         | 1.14        |
| <b>Apoyo social</b>                  |              |             |             |             |                  |              |             |
| <i>MOS-SSS Puntuación total</i>      | <b>-0.23</b> | <b>0.79</b> | <b>0.63</b> | <b>1.00</b> | <b>0.048</b>     | -0.19        | 0.82        |

\*Ajustado por edad (años), nivel de estudios, estado civil, número de cirugías, tipo de diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico, severidad de los síntomas premenstruales. \*\*Ajustado, además, por el nivel de dolor pélvico en la última semana de vida. *GIQLI*: Gastrointestinal Quality of Life Index; *FSFI*: Female Sexual Function Index; *HADS*: Hospital Anxiety and Depression Scale; *EVEA*: EuroQol Visual Analog Scale; *PCS*: Pain Catastrophizing Scale; *PSQI*: Pittsburgh Sleep Quality Index; *MOSS-SSS*: Medical Outcomes Study-Social Support Scale.



**OBJETIVO 2. Estudiar el impacto de la fatiga relacionada con la endometriosis sobre el estado psicosocial y la calidad de vida en mujeres con endometriosis.**

Los niveles de FRE se describen en la **Tabla 6**. La puntuación media fue de  $6.5 \pm 2.6$  puntos, alcanzando mayor puntuación en la subescala sensorial. Agrupando mediante los puntos de corte establecidos, se observó que casi la mitad de las participantes presentaba FRE severa (114 de 230, 49.6%) y más de un tercio FRE moderada (82 de 230, 35.7%).

**Tabla 6. Intensidad de fatiga relacionada con la endometriosis en mujeres diagnosticadas en España**

|                                 | N               | %    |
|---------------------------------|-----------------|------|
| <b>Puntuación total</b>         | $6.5 \pm 2.6^*$ |      |
| <i>Leve (&lt;4)</i>             | 34              | 14.8 |
| <i>Moderada (4-7)</i>           | 82              | 35.7 |
| <i>Severa (&gt;7)</i>           | 114             | 49.6 |
| <b>Severidad/comportamiento</b> | $6.5 \pm 2.6^*$ |      |
| <b>Afectiva</b>                 | $6.4 \pm 2.4^*$ |      |
| <b>Sensorial</b>                | $7.0 \pm 2.4^*$ |      |
| <b>Cognitiva</b>                | $6.1 \pm 2.3^*$ |      |

\* *Media ± desviación estándar*

La asociación entre la presencia de dolor pélvico en la última semana y la FRE se muestra en la **Tabla 7**, encontrándose una clara asociación positiva entre mayores niveles de dolor pélvico y mayor nivel de fatiga en las mujeres con endometriosis, tanto en la puntuación total, donde se identificaron niveles de fatiga significativamente mayores en aquellas mujeres con dolor pélvico moderado [ $\exp(\beta)$  1.49 95%IC 1.27-1.75, p-valor <0.001], siendo más pronunciada entre aquellas que presentaron dolor pélvico severo [ $\exp(\beta)$  1.75 95%IC 1.44-2.12, p-valor <0.001] en relación a aquellas que

presentaban dolor pélvico leve. Una tendencia similar se observó en las distintas subescalas del FRE.

**Tabla 7. Asociación entre intensidad de dolor pélvico en la última semana y fatiga relacionada con la endometriosis. Regresión lineal multivariante\***

|  | lwPP == Moderado |                |           |         |
|--|------------------|----------------|-----------|---------|
|  | $\beta$          | exp( $\beta$ ) | 95%IC     | p-valor |
| <b>Fatiga relacionada con la endometriosis</b> |                  |                |           |         |
| <i>Puntuación total</i>                        | 0.40             | 1.49           | 1.27 1.75 | <0.001  |
| <i>Severidad/comportamiento</i>                | 0.46             | 1.58           | 1.31 1.90 | <0.001  |
| <i>Afectiva</i>                                | 0.39             | 1.47           | 1.21 1.79 | <0.001  |
| <i>Sensorial</i>                               | 0.40             | 1.49           | 1.25 1.79 | <0.001  |
| <i>Cognitiva</i>                               | 0.42             | 1.53           | 1.29 1.82 | <0.001  |

|  | lwPP == Severo |                |           |         |
|--|----------------|----------------|-----------|---------|
|  | $\beta$        | exp( $\beta$ ) | 95%IC     | p-valor |
| <b>Fatiga relacionada con la endometriosis</b> |                |                |           |         |
| <i>Puntuación total</i>                        | 0.56           | 1.75           | 1.44 2.12 | <0.001  |
| <i>Severidad/comportamiento</i>                | 0.66           | 1.94           | 1.56 2.42 | <0.001  |
| <i>Afectiva</i>                                | 0.56           | 1.76           | 1.39 2.22 | <0.001  |
| <i>Sensorial</i>                               | 0.54           | 1.71           | 1.38 2.12 | <0.001  |
| <i>Cognitiva</i>                               | 0.57           | 1.77           | 1.44 2.17 | <0.001  |

lwPP: intensidad de dolor pélvico en la última semana. Modelo ajustado por edad (años), nivel de estudios, estado civil, número de cirugías, tipo de diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico, número de hijos y severidad de los síntomas premenstruales.

La influencia de la FRE en el estado psicosocial de las mujeres con endometriosis se muestra en la **Tabla 8**.

**Tabla 8. Asociación entre fatiga relacionada con la endometriosis, estado psicosocial y calidad de vida en mujeres con endometriosis. Regresión lineal multivariante\***

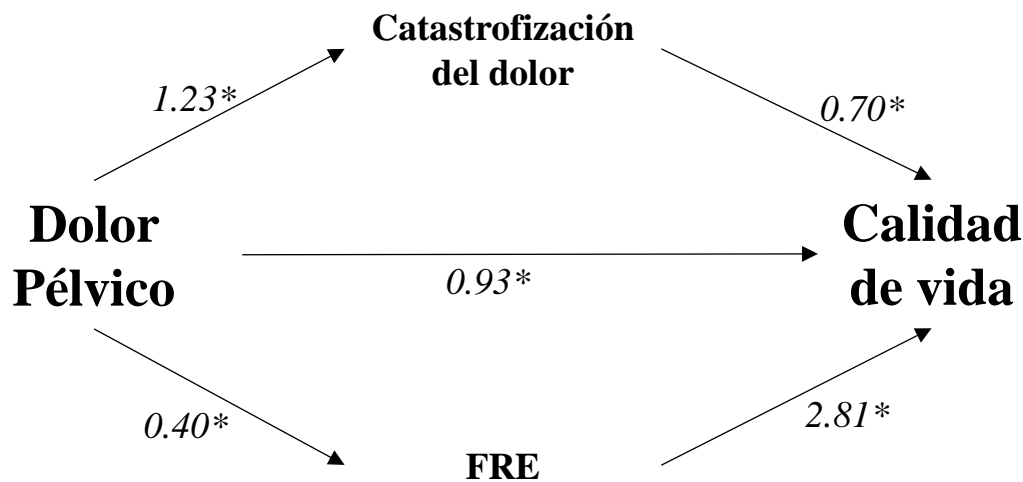
|                                     | FRE == Moderada |                |       |         | FRE == Severa |                |      |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|-------|---------|---------------|----------------|------|
|                                     | $\beta$         | exp( $\beta$ ) | 95%IC | p-valor | $\beta$       | exp( $\beta$ ) |      |
| <b>Calidad de vida</b>              |                 |                |       |         |               |                |      |
| <i>EHP-30 Puntuación total</i>      | 0.31            | 1.37           | 1.13  | 1.65    | 0.001         | 0.45           | 1.56 |
| <b>Problemas gastrointestinales</b> |                 |                |       |         |               |                |      |
| <i>GIQLI Puntuación total</i>       | 0.38            | 1.46           | 1.32  | 1.62    | <0.001        | 0.56           | 1.76 |
| <b>Función sexual</b>               |                 |                |       |         |               |                |      |
| <i>FSFI Puntuación total</i>        | -0.33           | 0.72           | 0.53  | 0.98    | 0.037         | -0.61          | 0.55 |
| <b>Ansiedad y depresión</b>         |                 |                |       |         |               |                |      |
| <i>HADS Ansiedad</i>                | 0.33            | 1.38           | 1.13  | 1.69    | 0.002         | 0.61           | 1.85 |
| <i>HADS Depresión</i>               | 0.43            | 1.54           | 1.22  | 1.94    | <0.001        | 0.76           | 2.14 |
| <b>Catastrofización del dolor</b>   |                 |                |       |         |               |                |      |
| <i>PCS Puntuación total</i>         | 0.12            | 1.13           | 0.86  | 1.49    | 0.373         | 0.34           | 1.40 |
| <b>Calidad del sueño</b>            |                 |                |       |         |               |                |      |
| <i>PSQI Puntuación total</i>        | 0.25            | 1.29           | 1.07  | 1.55    | 0.008         | 0.37           | 1.45 |
| <b>Estado de ánimo</b>              |                 |                |       |         |               |                |      |
| <i>EVEA Ira/hostilidad</i>          | 0.31            | 1.36           | 0.87  | 2.13    | 0.174         | 0.82           | 2.26 |
| <i>EVEA Felicidad</i>               | 0.10            | 1.11           | 0.78  | 1.58    | 0.570         | -0.06          | 0.94 |
| <b>Apoyo Social</b>                 |                 |                |       |         |               |                |      |
| <i>MOSS-SSS Puntuación total</i>    | -0.02           | 0.98           | 0.87  | 1.11    | 0.795         | -0.08          | 0.92 |

FRE: Fatiga relacionada con la endometriosis; GIQLI: Gastrointestinal Quality of Life Index; FSFI: Fatigue Symptom Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PCS: Pain Catastrophizing Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; EVEA: Scale for Mood Assessment; MOS-SSS: Medical Outcomes Study-Social Support Survey. \*Ajustado por edad, estado civil, número de cirugías, tipo de diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico, número de síntomas premenstruales e intensidad de dolor pélvico en la última semana

Como puede observarse, tras ajustar los modelos, además de por una serie de posibles variables confusoras, por la intensidad del dolor pélvico en la última semana, se ha identificado un descenso secuencial en la calidad de vida (expresada como mayor puntuación en el cuestionario EHP-30) a medida que la severidad de la FRE pasó de leve a moderada [ $\exp(\beta)$  1.37 95%IC 1.13-1.65, p-valor 0.001] y a severa [ $\exp(\beta)$  1.56 95%IC 1.28-1.91, p-valor <0.001]. De forma similar, los resultados de este estudio han mostrado una clara asociación positiva entre mayor FRE y mayor sintomatología gastrointestinal, mayor disfunción sexual, peor calidad del sueño y mayores niveles de ansiedad y depresión. Igualmente, la presencia de FRE severa se asoció con una mayor presencia de pensamientos catastrofistas [ $\exp(\beta)$  1.40 95%IC 1.05-1.86, p-valor 0.021] y de ira/hostilidad en las mujeres con endometriosis [ $\exp(\beta)$  2.26 95%IC 1.42-3.59, p-valor <0.001]. Se llevó a cabo, además, un análisis de sensibilidad en el subgrupo de pacientes que tenían un diagnóstico quirúrgico de endometriosis, observándose la misma tendencia en todas las asociaciones encontradas.

Finalmente, se analizó el papel mediador de la FRE y del estado psicosocial en la asociación entre la severidad del dolor pélvico y la calidad de vida. Tanto la FRE, como la presencia de problemas gastrointestinales, la disfunción sexual, los niveles de ansiedad, depresión e ira/hostilidad, la mala calidad del sueño y la catastrofización del dolor mostraron un efecto mediador en la asociación entre la intensidad de dolor pélvico en la última semana y la calidad de vida autopercibida (datos no mostrados). Sin embargo, cuando se integraron en un único modelo de mediación, sólo la presencia de FRE [efecto indirecto = 1.13 (95%IC 0.68-1.63)] y pensamientos catastrofistas [efecto indirecto 0.86 (95%IC 0.40-1.38)]

mostraron un efecto mediador significativo en la asociación entre intensidad de dolor pélvico en la última semana y peor calidad de vida en las mujeres con endometriosis (**Figura 10**).



Efecto total: 2.925 (2.118-3.732)

Efecto directo: 0.934 (0.244-1.624)

Efectos indirectos

- Catastrofización del dolor: 0.863 (0.397-1.379)

- FRE: 1.128 (0.679-1.626)

**Figura 10.** Efecto mediador de la Fatiga Relacionada con la Endometriosis (FRE) y la catastrofización del dolor en la asociación entre dolor pélvico y calidad de vida en mujeres con Endometriosis en España. \*Se considera efecto mediador cuando el 0 no está incluido dentro de los intervalos de confianza. Análisis realizado mediante la macro PROCESS para SPSS.

### **OBJETIVO 3. Identificar problemas en el desempeño ocupacional y su asociación con el dolor en mujeres con endometriosis, estimando el papel mediador de la fatiga y del estado psicosocial.**

La prevalencia de dificultades en la realización de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria en la población de estudio se muestra en la **Figura 11**. Como puede observarse, la prevalencia de dificultades en al menos una AVD básica fue del 22.6% (95%IC 17.2-28.1%), siendo las relacionadas con la micción y la defecación las más afectadas. Por su parte, se detectó una prevalencia de dificultades en al menos una AVD instrumental del 39.1% (95%IC 32.8-45.5%), siendo las tareas del hogar, la realización de la compra y la preparación de la comida las más comúnmente afectadas. La prevalencia global de dificultades en alguna AVD fue del 45.7% (95%IC 39.2-52.1) (datos no mostrados).

La influencia del dolor en la presencia de dificultades en la realización de las actividades de la vida diaria se estudió, en primer lugar, mediante análisis bivalente. Como se observa en la **Figura 12**, aquellas mujeres que presentaron afectación en al menos una AVD básica (en rojo) o instrumental (en verde), reportaron niveles significativamente mayores de dolor pélvico en el momento del estudio, mayores niveles de dolor pélvico en la última semana, así como mayores niveles de dismenorrea, dispareunia, disquecia y disuria.

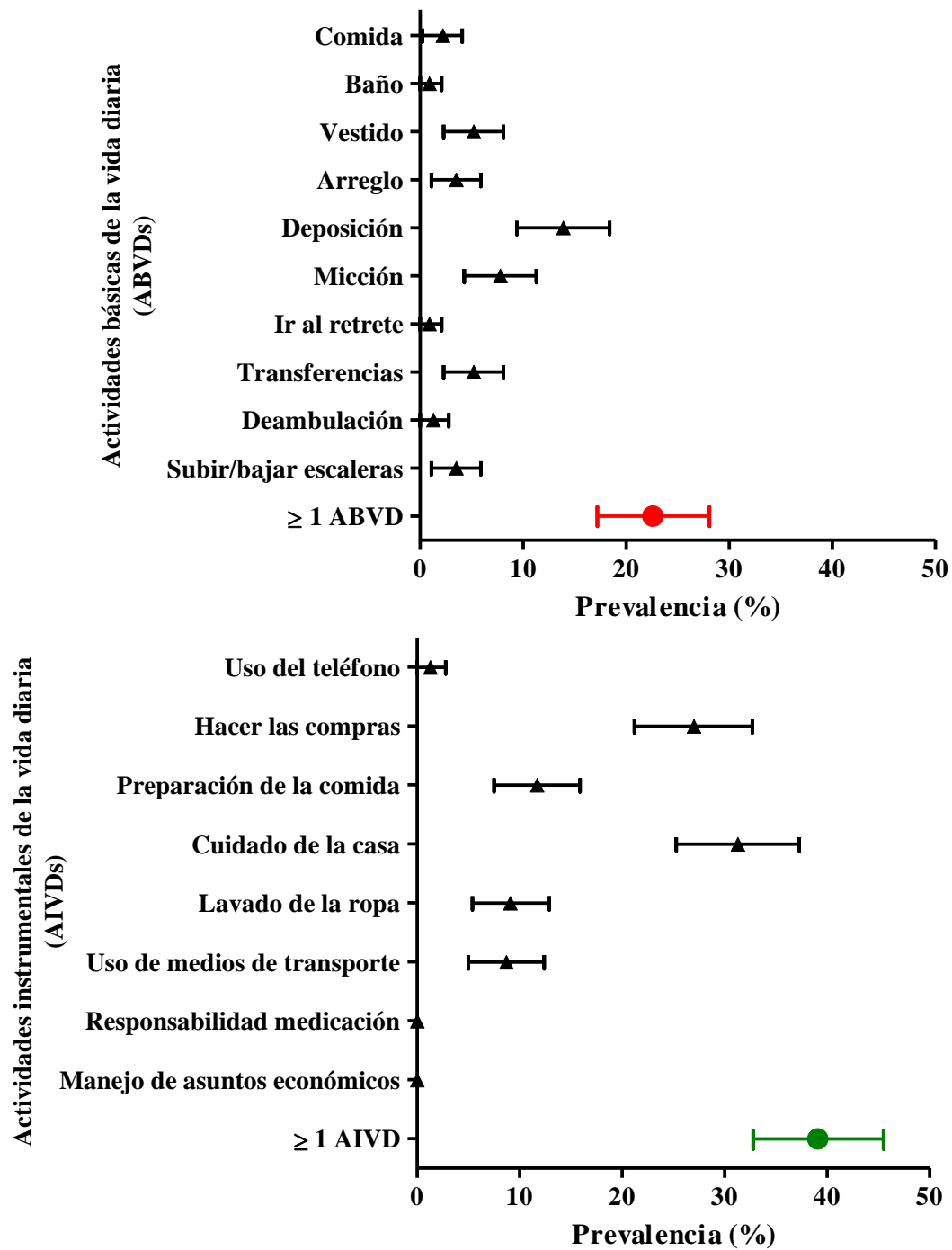


Figura 11. Dificultades en la realización de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

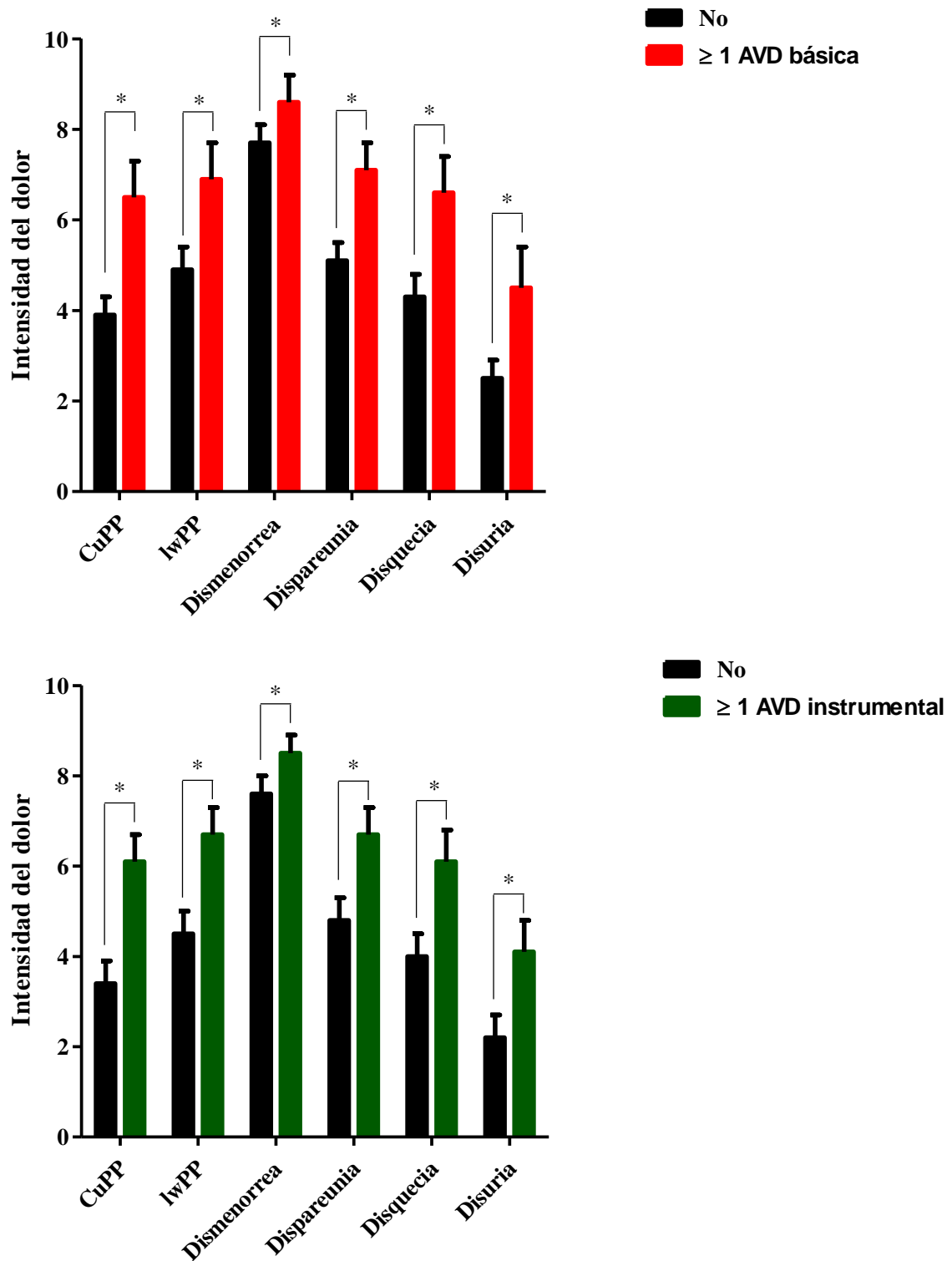


Figura 12. Asociación entre intensidad de dolor y limitaciones en alguna actividad básica de la vida diaria (A) y alguna actividad instrumental de la vida diaria (B). \*  $p$ -valor < 0.050



De forma similar, se realizaron modelos de regresión logística multivariante ajustando por posibles variables confusoras. Como se observa en la **Tabla 9**, se observó un incremento en el riesgo de presentar dificultades en la realización de alguna AVD básica entre aquellas mujeres con dolor pélvico durante la última semana con intensidad severa [OR 3.33 (95%IC 1.10-10.10), p-valor 0.034]. De forma similar, presentaron mayor riesgo de presentar dificultades en la realización de alguna AVD instrumental aquellas mujeres con nivel moderado [OR 2.58 (95%IC 1.05-6.35), p-valor 0.040] y severo de dolor pélvico [OR 7.99 (95%IC 2.86-22.34), p-valor <0.001]. Se crearon modelos similares considerando otros tipos de dolor (dolor pélvico actual, dismenorrea, dispareunia, disquecia y disuria), arrojando resultados similares (datos no mostrados).

**Tabla 9. Asociación entre intensidad del dolor pélvico en la última semana y dificultades en la realización de las actividades de la vida diaria. Regresión logística multivariante\***

|                         | AVD Básicas                  |             |              |                  |
|-------------------------|------------------------------|-------------|--------------|------------------|
|                         | OR                           | 95%IC       |              | p-valor          |
| <b>lwPP == Moderado</b> | 1.30                         | 0.45        | 3.71         | 0.630            |
| <b>lwPP == Severo</b>   | <b>3.33</b>                  | <b>1.10</b> | <b>10.10</b> | <b>0.034</b>     |
|                         | AVD Instrumentales           |             |              |                  |
|                         | OR                           | 95%IC       |              | p-valor          |
| <b>lwPP == Moderado</b> | <b>2.58</b>                  | <b>1.05</b> | <b>6.35</b>  | <b>0.040</b>     |
| <b>lwPP == Severo</b>   | <b>7.99</b>                  | <b>2.86</b> | <b>22.34</b> | <b>&lt;0.001</b> |
|                         | AVD Básicas + Instrumentales |             |              |                  |
|                         | OR                           | 95%IC       |              | p-valor          |
| <b>lwPP == Moderado</b> | 2.11                         | 0.92        | 4.86         | 0.078            |
| <b>lwPP == Severo</b>   | <b>6.96</b>                  | <b>2.60</b> | <b>18.60</b> | <b>&lt;0.001</b> |

lwPP: intensidad media de dolor pélvico en la última semana. \*Ajustado por edad (años), nivel de estudios, estado civil, número de cirugías, tipo de diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico, número de hijos y severidad de los síntomas premenstruales.

Por su lado, la influencia de la FRE y de la presencia de pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor en la presencia de dificultades en la realización de las actividades de la vida diaria se estudió mediante análisis bivariante. Como se observa en la **Figura 13**, reportaron niveles significativamente mayores de FRE aquellas mujeres que presentaron afectación en al menos una AVD básica (en rojo) [7.60 (95%IC 7.10-8.11) vs 6.16 (95%IC 5.82-6.50), p-valor <0.001] o instrumental (en verde) [7.64 (95%IC 7.31-7.97) vs 5.74 (95%IC 5.34-6.14), p-valor <0.001]. De forma similar, se observó mayores niveles de pensamientos catastrofistas entre aquellas mujeres que presentaron afectación en al menos una AVD básica (en rojo) [26.20 (95%IC 24.22-28.17) vs 33.67 (95%IC 29.98-37.36), p-valor <0.001] o instrumental (en verde) [25.70 (95%IC 23.36-28.04) vs 31.29 (95%IC 28.68-33.89), p-valor <0.001].

Los resultados de los modelos de regresión logística multivariante (**Tabla 10**) muestran que, tras ajustar por la intensidad media de dolor pélvico en la última semana, la FRE se asocia con mayor riesgo de presentar dificultades en las AVDs instrumentales [OR 3.59 (95%IC 1.32-9.80), p-valor 0.013]. Siguiendo la misma tendencia, se observó un mayor riesgo de presentar dificultad en alguna AVD básica entre las participantes fatigadas [OR 3.69 (95%IC 0.98-13.97)] aunque no alcanzó la significancia estadística (p-valor 0.054). En relación a la presencia de pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor, éstos se asociaron con un mayor riesgo de presentar dificultades en la realización de alguna AVD básica [OR 1.03 (95%IC 1.00-1.07), p-valor 0.024], mientras que no se observó relación con la dificultad para llevar a cabo alguna AVD instrumental.

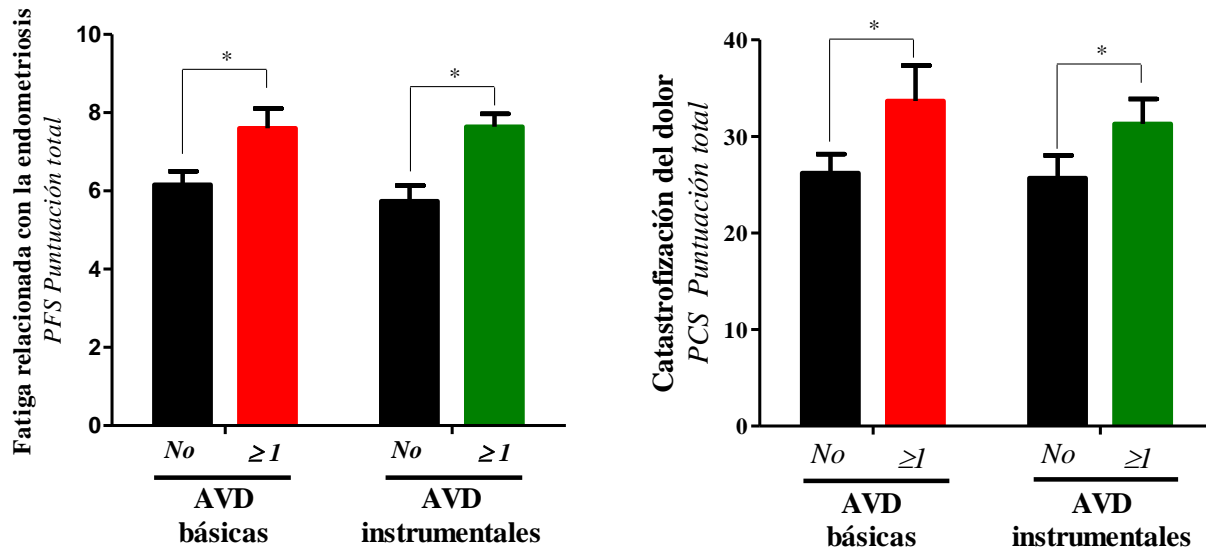


Figura 13. Asociación entre limitaciones en alguna actividad básica e instrumental de la vida diaria e intensidad de Fatiga Relacionada con la endometriosis (A) y catastrofización del dolor (B). \*  $p$ -valor < 0.050

Tabla 10. Impacto de la fatiga y la catastrofización del dolor en las actividades de la vida diaria en mujeres con endometriosis. Regresión logística multivariante

|                                       | AVDs Básicas |       |         |            |       |         |       |       |
|---------------------------------------|--------------|-------|---------|------------|-------|---------|-------|-------|
|                                       | Modelo 1*    |       |         | Modelo 2** |       |         |       |       |
|                                       | OR           | 95%IC | p-valor | OR         | 95%IC | p-valor |       |       |
| <b>FRE == Fatigada</b>                | 4.65         | 1.29  | 16.71   | 0.019      | 3.69  | 0.98    | 13.97 | 0.054 |
| <b>Catast. dolor Puntuación total</b> | 1.04         | 1.01  | 1.07    | 0.007      | 1.03  | 1.00    | 1.07  | 0.024 |

|                                       | AVDs Instrumentales |       |         |            |       |         |      |       |
|---------------------------------------|---------------------|-------|---------|------------|-------|---------|------|-------|
|                                       | Modelo 1*           |       |         | Modelo 2** |       |         |      |       |
|                                       | OR                  | 95%IC | p-valor | OR         | 95%IC | p-valor |      |       |
| <b>FRE == Fatigada</b>                | 5.49                | 2.08  | 14.54   | 0.001      | 3.59  | 1.32    | 9.80 | 0.013 |
| <b>Catast. dolor Puntuación total</b> | 1.02                | 1.00  | 1.05    | 0.092      | 1.01  | 0.99    | 1.04 | 0.389 |

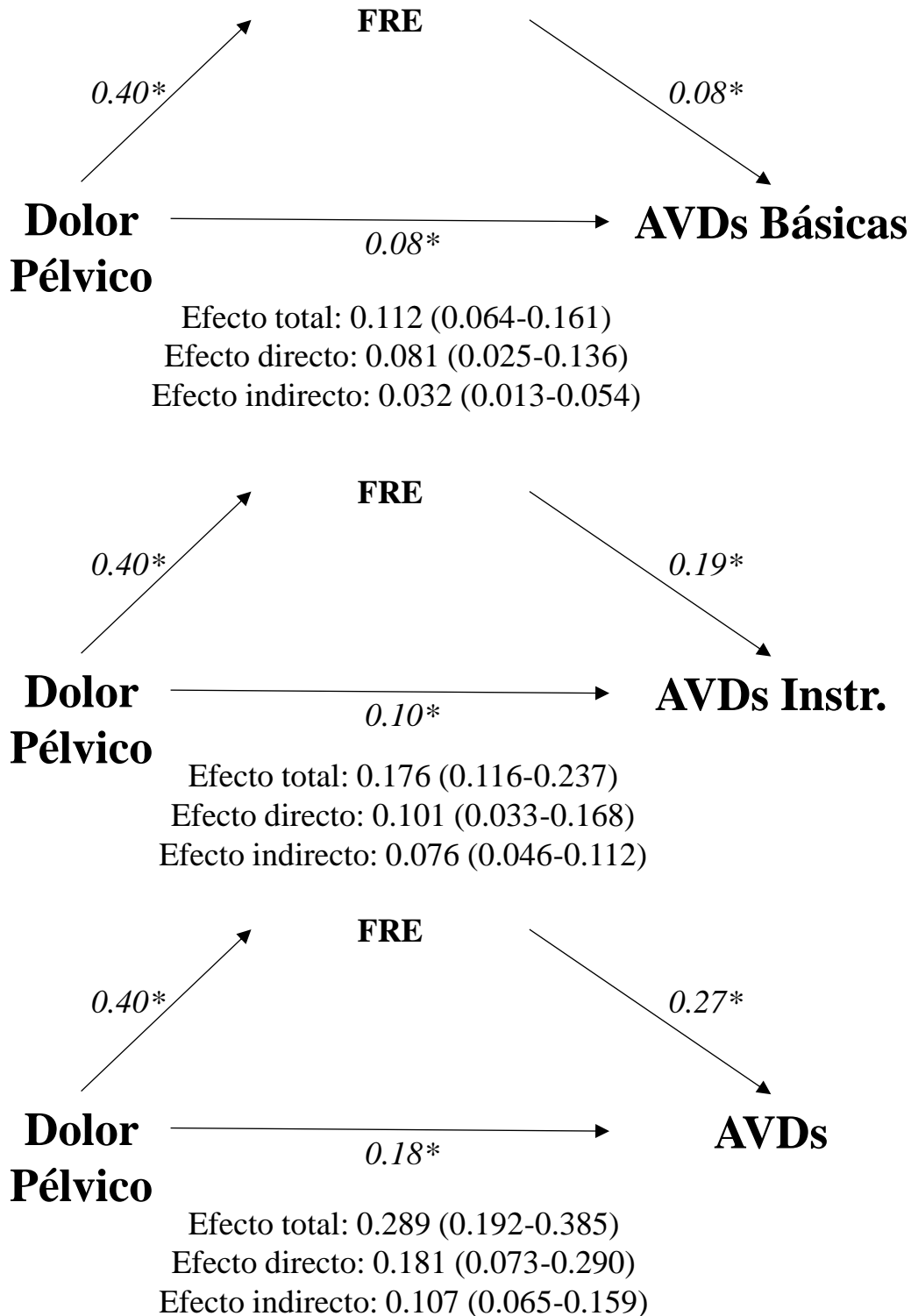
  

|                                       | AVDs Básicas e Instrumentales |       |         |            |       |         |      |       |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------|---------|------------|-------|---------|------|-------|
|                                       | Modelo 1*                     |       |         | Modelo 2** |       |         |      |       |
|                                       | OR                            | 95%IC | p-valor | OR         | 95%IC | p-valor |      |       |
| <b>FRE == Fatigada</b>                | 4.74                          | 1.99  | 11.28   | <0.001     | 3.29  | 1.33    | 8.13 | 0.010 |
| <b>Catast. dolor Puntuación total</b> | 1.03                          | 1.00  | 1.05    | 0.022      | 1.02  | 0.99    | 1.05 | 0.119 |

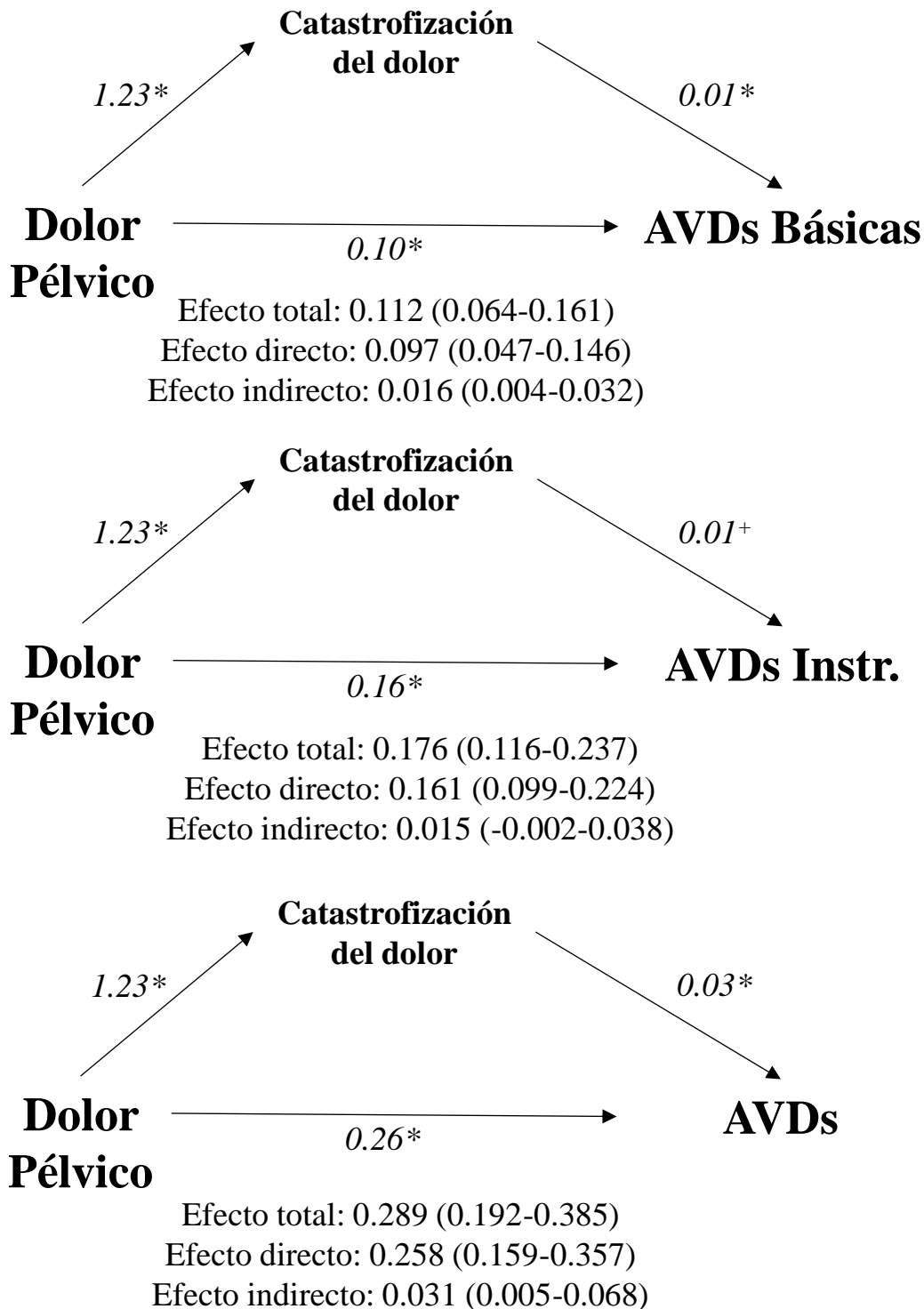
\*Ajustado por edad (años), nivel de estudios, estado civil, número de cirugías, tipo de diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico, número de hijos y severidad de los síntomas premenstruales; \*\* Adicionalmente ajustado por la intensidad media de dolor pélvico en la última semana

Adicionalmente se llevó a cabo un estudio de mediación para analizar si la FRE y la catastrofización pudiesen jugar un papel mediador en la asociación entre intensidad del dolor pélvico y la presencia de dificultades en las AVDs. Como se observa en la **Figura 14**, la influencia de la severidad del dolor en la realización de las AVDs estuvo parcialmente explicada por la presencia de FRE (efectos indirectos 0.03 y 0.08 para las AVD básicas e instrumentales, respectivamente; p-valores < 0.050).

De forma similar, los análisis de mediación mostraron que la presencia de pensamientos catastrofistas en relación al dolor medió en la asociación entre la presencia de dolor pélvico y la presencia de dificultades en la realización de las AVD básicas (efecto indirecto 0.02, p-valor <0.05), mientras que el efecto mediador en la asociación entre dolor pélvico y dificultades en la realización de las AVD instrumentales no alcanzó la significancia estadística (p-valor <0.100) (**Figura 15**).



**Figura 14. Efecto mediador de la Fatiga Relacionada con la Endometriosis (FRE) en la asociación entre dolor pélvico y dificultades de la vida diaria en mujeres con Endometriosis en España.** \*Se considera efecto mediador cuando el 0 no está incluido dentro de los intervalos de confianza. Análisis realizado mediante la macro PROCESS para SPSS.



**Figura 15.** Efecto mediador de la catastrofización del dolor en la asociación entre dolor pélvico y dificultades en las actividades de la vida diaria en mujeres con Endometriosis en España. \*Se considera efecto mediador cuando el 0 no está incluido dentro de los intervalos de confianza. Análisis realizado mediante la macro PROCESS para SPSS.

# DISCUSIÓN

---

Esta tesis doctoral supone el estudio más amplio que se ha llevado a cabo sobre las importantes consecuencias que tienen los síntomas asociados a la endometriosis en el día a día de las mujeres diagnosticadas con esta enfermedad en España. Los resultados muestran claramente la alta prevalencia de alteraciones psicosociales en estas mujeres (tales como ansiedad y depresión, presencia de ira/hostilidad o pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor) estrechamente relacionadas con la presencia de niveles elevados de dolor, lo que en conjunto supone una gran pérdida de calidad de vida en estas mujeres. Además, esta tesis doctoral pone de relieve la alta presencia de fatiga en mujeres con endometriosis, con una clara influencia negativa en el estado psicosocial y la calidad de vida de las mujeres con endometriosis. Finalmente, esta tesis ha demostrado, por primera vez, la presencia de dificultades en la realización de las AVDs en casi 1 de cada 2 mujeres participantes en el estudio, en estrecha relación con la presencia de dolor pélvico, FRE y alteraciones psicosociales.

Los resultados de esta tesis doctoral están en la línea de estudios previos que han demostrado una alta tasa de dolor en mujeres con endometriosis. En este sentido, dos estudios llevados a cabo en Italia y Brasil encontraron, en comparación al grupo control, mayores niveles de dolor en mujeres con endometriosis (Cavaggioni et al. 2014; Nunes et al. 2015). Otros estudios han reportado niveles de dolor dependientes del tipo de endometriosis. En este sentido, Roman et al. (2012) reportó mayores niveles de dismenorrea en pacientes con endometriosis profunda con afectación del recto mientras que presentaban mayores niveles de dispareunia aquellas pacientes con endometriosis superficial.

De forma similar, algunos estudios publicados en la última década han descrito la elevada presencia de alteraciones psicosociales en pacientes con endometriosis. Por ejemplo, De Graaff et al. (2016) encontró presencia de



síntomas ansiosos en el 45.0% de las pacientes, siendo moderada o severa en el 26.0% de las mismas, mientras que los síntomas depresivos estuvieron presentes en el 18% de las mujeres., estudios recientes también han mostrado puntuaciones significativamente más altas en las pacientes con endometriosis en relación a la presencia de pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor (Grundström et al. 2020), la presencia de disfunción sexual (De Graaff et al. 2016; Pérez-López et al. 2020), problemas relacionados con el sueño (Leone Roberti Maggiore et al. 2017; Youseflu et al. 2020) o sintomatología gastrointestinal (Ek et al. 2015; Roman et al. 2012). Sin embargo, ninguno de ellos incluyó mujeres diagnosticadas de endometriosis del territorio nacional. Debido a las grandes diferencias en la cobertura sanitaria y a la heterogeneidad en el seguimiento médico de las pacientes entre países, hace difícil extrapolar los resultados de estos estudios a las pacientes de nuestro país. En este sentido, esta tesis doctoral arroja algo de luz al estado psicosocial de las pacientes con endometriosis en España, primer estudio de ámbito nacional en el que han participado pacientes diagnosticadas residentes en todas las comunidades autónomas del país. Los resultados de esta tesis corroboran también una alta prevalencia de alteraciones psicosociales, observando puntuaciones compatibles con la presencia de ansiedad y depresión en 3 de cada 4 y 1 de cada 2 pacientes entrevistadas, respectivamente. Como se ha mencionado anteriormente, a pesar de que puedan existir diferencias en los procedimientos de reclutamiento de las pacientes entre ambos estudios, las diferencias entre países en los protocolos médicos de abordaje de estas pacientes podrían también estar influyendo en la afectación diferencial del estado psicosocial de estas pacientes. Además, los resultados de esta tesis doctoral confirman estudios previos donde se ha demostrado la clara influencia que ejerce la experiencia dolorosa en el estado psicosocial de las

mujeres con endometriosis (Cavaggioni et al. 2014; De Graaff et al. 2016; Facchin et al. 2017; Youseflu et al. 2020).

A pesar de la larga lista de trabajos científicos que han abordado la influencia del dolor pélvico en el estado psicosocial de las mujeres con endometriosis, apenas se ha estudiado hasta la fecha, el impacto que tienen otros síntomas relacionados con la endometriosis en el estado psicosocial. En este sentido, algunos estudios han sugerido que las pacientes con endometriosis frecuentemente refieren la presencia de fatiga crónica (Grogan et al. 2018), cuya generación se ha sugerido que proceda directamente de la enfermedad en sí independientemente de la contribución que otros síntomas de la enfermedad puedan tener (Ramin-Wright et al. 2018). Los resultados de esta tesis doctoral indican una alta prevalencia de FRE en las mujeres con endometriosis, con más del 75% de las pacientes experimentando FRE moderada o severa. Estos resultados están en concordancia con estudios previos donde un 50.7% y un 27.1% de las mujeres con endometriosis respondieron que sentían fatiga de forma frecuente y ocasional, respectivamente (Ramin-Wright et al. 2018). De forma similar, Surrey et al. (2019) han indicado que entre el 54-74% de las mujeres afectadas de endometriosis con dolor severo o moderado podrían experimentar fatiga. Aunque los mecanismos subyacentes han sido escasamente estudiados, se ha sugerido que el microambiente inflamatorio y angiogénico generado por las lesiones endometriósicas (Suryawanshi et al. 2014; Symons et al. 2018) podrían contribuir a esta sensación de fatiga crónica, tal y como se ha sugerido en pacientes oncológicos, donde la creación de un microambiente inflamatorio se asocia positivamente con la experiencia de fatiga (Bower 2007).

La asociación encontrada en esta tesis doctoral entre los niveles de FRE y la severidad del dolor pélvico no es inesperada, dado que esta asociación ha

sido previamente descrita en otros grupos de población con otras patologías crónicas como las enfermedades reumáticas (Louati and Berenbaum 2015) o el cáncer (So et al. 2009). De hecho, ambos síntomas parecen estar relacionados con la generación de un microambiente inflamatorio local. En este sentido, estudios de ciencias básicas han evidenciado que alteraciones en la vigilancia inmunitaria y la sensibilización central podrían estar relacionados con la patofisiología de la endometriosis (Matarese et al. 2003). De hecho, el desequilibrio en los niveles de estrógenos, ampliamente descrito en las pacientes con endometriosis, podría ser el desencadenante inicial de este microambiente inflamatorio (Symons et al. 2018) que en último término podría conllevar el desarrollo o no de dolor pélvico (Marquardt et al. 2019) y/o FRE. Además, la alteración del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, observada en pacientes con endometriosis (Quiñones et al. 2015), también se ha sugerido que podría contribuir a la aparición de fatiga en enfermedades crónicas (Matura et al. 2018).

Como se ha mencionado anteriormente, numerosos estudios han descrito la influencia del dolor en el estado psicosocial y en la calidad de vida de las mujeres con endometriosis (Cavaggioni et al. 2014; De Graaff et al. 2016; Facchin et al. 2017; Youseflu et al. 2020). Esta tesis demuestra que la FRE también contribuye a la presencia de alteraciones psicosociales y a una peor calidad de vida, tal y como sugiere Ramin-Wright et al. (2018) en un estudio multicéntrico que incluyó a un total de 554 mujeres con endometriosis y donde observaron que la fatiga estaba asociada con mayores niveles de insomnio y depresión. En este sentido, la relación entre inflamación, fatiga crónica, dolor y depresión (Santos and Pyter 2018) está en consonancia con estos hallazgos. Pero además de peor calidad de sueño y depresión, esta tesis doctoral también indica, por primera vez, que la FRE, independientemente de la experiencia dolorosa de las pacientes, se asocia con mayores niveles de

ansiedad e ira/hostilidad, así como mayores problemas sexuales. De acuerdo con estos resultados, se ha indicado que la fatiga se asoció con peor función sexual en mujeres con patologías crónicas como es el cáncer de mama (Webber et al. 2011) o esclerosis múltiple (Ghasemi et al. 2020). De hecho, se ha demostrado que el nivel de actividad física, inversamente relacionado con la presencia de fatiga, es un potente predictor de buena función sexual en mujeres en edad reproductiva (Dote-Montero et al. 2020). Aunque los mecanismos moleculares que asocian la presencia de fatiga con problemas psicosociales no son aún muy bien conocidos, se ha sugerido que alteraciones en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal podría estar detrás de este clúster de síntomas que se ha observado en diversas patologías (Li et al. 2020). Sin embargo, factores sociales también podrían contribuir al desarrollo de fatiga. Por ejemplo, en varios grupos de pacientes, se ha sugerido que el apoyo social, a través de la promoción de la confianza y de pensamientos racionales podría tener un impacto positivo en el refuerzo del sistema inmune y, por tanto, en la reducción de los niveles de fatiga (Aghaei et al. 2016). También, la percepción por parte de los sanitarios de las sensaciones experimentadas por las pacientes con endometriosis (Young et al. 2019) y sistemas de salud deficientes en el abordaje de las pacientes con endometriosis (Vercellini et al. 2015) podrían también contribuir al clúster de síntomas relacionados con la endometriosis. Además, el retraso en el diagnóstico, la infertilidad y miedos relacionados con la reducción de productividad laboral o de la pérdida de trabajo, además de la presencia de síntomas depresivos o de problemas de sueño también pueden afectar a la energía y vitalidad de las mujeres con endometriosis (Angst et al. 2002; Culley et al. 2013; Wichniak et al. 2017), revelando las complejas interrelaciones entre factores fisiológicos y psicosociales en las mujeres con endometriosis.

En relación a la interacción entre intensidad del dolor pélvico, la FRE y las alteraciones psicosociales, los hallazgos de esta tesis doctoral indican que la FRE y la catastrofización del dolor podrían actuar como mediadores en la asociación entre el dolor pélvico y la calidad de vida de las mujeres con endometriosis. Una relación similar se ha descrito en un trabajo previo donde encontraron una asociación entre dolor y estrés psicosocial en el empeoramiento de la calidad de vida de mujeres con endometriosis (Márki et al. 2017). En el caso de esta tesis doctoral, hemos añadido al modelo, como novedad, la contribución de la FRE (además del estrés psicológico) en la pérdida de calidad de vida en mujeres con endometriosis. En conjunto, ambos estudios apoyan la idea de que el dolor está asociado con FRE y emociones negativas (Carey et al. 2014; Petrelluzzi et al. 2008), que en conjunto puede afectar a la calidad de vida de las mujeres con endometriosis.

Los resultados de esta tesis doctoral también ofrecen evidencia, por primera vez, de la presencia de dificultades en la realización de las AVDs en mujeres con endometriosis. En este sentido, hemos encontrado limitaciones en alguna AVD en aproximadamente la mitad de las participantes, siendo las AVDs instrumentales las más frecuentemente afectadas. En concreto, son aquellas AVDs más complejas y con mayor consumo de energía las que se han visto especialmente afectadas en las mujeres con endometriosis. A pesar de ser la primera vez que se describe esta afectación, los hallazgos encontrados en esta tesis doctoral están en concordancia con aquellos que sugieren que los síntomas relacionados con la endometriosis son lo suficientemente severos para causar una significativa reducción en el tiempo de actividad, en la vitalidad y la energía (Márki et al. 2017), impactando negativamente en su desempeño ocupacional (Fourquet et al. 2011; Gao et al. 2006; Soliman et al. 2017a). Considerando aquellos pacientes que experimentan dolor crónico, los resultados obtenidos están en línea con una revisión sistemática que

encontró una prevalencia de afectación del 36.7% y del 54.6% para la realización de las AVDs básicas e instrumentales, respectivamente en pacientes adultos con cáncer (Neo et al. 2017). Además, considerando otro estudio con adultos mayores que mostró una menor tasa de prevalencia que el presente estudio, en el cual el 17.1% y el 35.8% de las pacientes con endometriosis han indicado dificultad en al menos una AVD básica e instrumental, respectivamente (Ćwirlej-Sozańska et al. 2020), nuestros resultados demuestran el fuerte impacto que tiene una enfermedad ‘benigna’ en la vida diaria de las mujeres afectadas (Mehedintu et al. 2014). Dado que las mujeres con endometriosis están en plena etapa laboral, y que la carga económica de personas con dificultades en las AVDs es mayor en comparación con aquellas sin dificultades (Chen et al. 2019), es posible que el deterioro en el desempeño ocupacional pueda llegar a una mayor carga socioeconómica en aquellas mujeres con endometriosis que presenten dificultades en algunas AVDs.

Los resultados de esta tesis doctoral indican, además, un menor desempeño ocupacional entre aquellas pacientes con mayores niveles de dolor pélvico y FRE, sugiriendo que estos síntomas podrían subyacer a las alteraciones funcionales observadas en estas pacientes. Esta hipótesis es apoyada parcialmente por estudios previos que indican que un importante mediador de discapacidad en las mujeres es el dolor corporal (Fowler-Brown et al. 2013). De forma similar, otro estudio mostró que el dolor relacionado con varias comorbilidades era el responsable de aproximadamente una quinta parte de la afectación del desempeño ocupacional en adultos mayores que viven en comunidad (Peng et al. 2020). Charalambous et al. (2019) también identificó el dolor y la fatiga como mediadores entre el diagnóstico del cáncer y la reducción en calidad de vida y el desempeño físico. De acuerdo con los hallazgos de esta tesis doctoral, ellos sugirieron que la fatiga podría

mediar en la relación entre dolor y calidad de vida en esta población de supervivientes oncológicos. En esta tesis doctoral también se ha identificado la catastrofización del dolor como otro mediador de relevancia en la relación entre dolor y desempeño ocupacional. Sin embargo, los mecanismos exactos que expliquen cómo estos síntomas de la enfermedad pueden influir en el desempeño ocupacional no se conocen en su totalidad (Finnegan-John et al. 2013; Santos Salas et al. 2016; Wilkie and Ezenwa 2012). En este sentido, la presencia de lesiones endometriósicas y/o adhesiones alrededor de los tractos digestivo y urinario podría estar relacionada con la presencia de problemas específicos relacionados con la micción y la defecación, mientras que la falta de energía y vitalidad pueden estar detrás de la dificultad observada para llevar AVDs que requieren mayor demanda energética.

Por todo ello, esta tesis doctoral pone de manifiesto la necesidad de evaluar la eficacia de tratamientos multimodales dirigidos no solo a la reducción del dolor, sino también al amplio espectro de sintomatología asociada a esta enfermedad para así mejorar la eficacia del tratamiento convencional al que se ven sometidas estas pacientes. Por ello, en línea con otros autores (Márki et al. 2017; Ramin-Wright et al. 2018), a los efectos beneficiosos que aporta el tratamiento médico (Surrey et al. 2019) se le podrían sumar beneficios de una rehabilitación combinada con intervención física y psicológica, tal y como se ha evidenciado para otras enfermedades crónicas en mujeres (Anderson and Winkler 2007; Doerr et al. 2017; Galiano-Castillo et al. 2016; Montgomery et al. 2009), lo que a su vez redundaría en una reducción de los costes asociados a esta enfermedad.

# **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

---



En relación a las limitaciones de esta tesis doctoral, es importante reconocer que la población de estudio puede no ser completamente representativa de las mujeres con endometriosis en España. En este sentido, aunque hemos incluido pacientes afectadas de todas las regiones del país, es posible la presencia de un sesgo de selección, dado que las participantes y las no-participantes podrían tener diferente carga sintomática. De hecho, se ha sugerido que las variables relacionadas con la calidad de vida se ven influenciadas por la estrategia de reclutamiento (De Graaff et al. 2015).

En segundo lugar, el diseño transversal del estudio no nos permite valorar la relación causal entre las variables estudiadas, dado que la temporalidad entre el dolor, la FRE, las alteraciones psicosociales y el desempeño ocupacional no se puede establecer con seguridad. También, el estadiaje clínico de la enfermedad no pudo considerarse dado que algunas mujeres mencionaron no conocer el estadio de su enfermedad.

La ausencia de grupo control también limita la interpretación del impacto diferencial que juega la FRE en la vida de las mujeres con endometriosis. Sin embargo, en un estudio caso-control constituido por 25 con endometriosis y 25 controles sanos, se ha demostrado que los niveles de fatiga eran significativamente más altos en el grupo de pacientes con endometriosis ( $5.3 \pm 2.3$  vs  $2.9 \pm 2.0$ ) (Álvarez-Salvago et al. 2020). De hecho, la gran mayoría de las mujeres sanas tenían fatiga leve y ninguna presentaba fatiga severa, mientras que la gran mayoría de mujeres con endometriosis presentó fatiga moderada-severa (72.0%).

Además, hay que mencionar que la información fue obtenida de las pacientes a través de cuestionarios auto-administrados y, por tanto, un cierto riesgo de sesgo de información también puede estar presente. Sin embargo, el uso de

escalas validadas para el asesoramiento de todas las variables de interés ha reducido este riesgo al mínimo.

Finalmente, no se recopiló información sobre la medicación que tomaban las mujeres durante el estudio, aunque todas las participantes confirmaron estar adheridas a la medicación prescrita por su médico. En este sentido, es posible que la FRE pueda atribuirse parcialmente a los efectos secundarios de la medicación (Grogan et al. 2018). Además, la terapia hormonal prescrita con gran frecuencia a las pacientes con endometriosis se ha observado que está asociada con síntomas depresivos (Skovlund et al. 2016).

# CONCLUSIONES

---

El principal objetivo de esta tesis doctoral fue analizar el estado psicosocial y el desempeño ocupacional en pacientes con endometriosis en España y analizar la contribución del dolor pélvico y la fatiga relacionada con la endometriosis.

Las principales conclusiones de esta tesis doctoral fueron:

1. Las mujeres diagnosticadas con endometriosis presentan una alta prevalencia de alteraciones psicosociales y una merma en la calidad de vida. En este sentido, las mujeres con endometriosis muestran altas tasas de ansiedad y depresión, de pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor y de sentimientos de ira y hostilidad. Un amplio número de mujeres con esta enfermedad también presentan problemas gastrointestinales y durante las relaciones sexuales y dificultades para conciliar el sueño. La presencia de dolor pélvico persistente durante la última semana se asocia negativamente con el estado psicosocial de las mujeres con endometriosis, mostrando peores puntuaciones en todas las variables psicosociales estudiadas, tales como ansiedad, depresión, ira/hostilidad, felicidad, pensamientos catastrofistas, función sexual o calidad del sueño.
2. Una de cada dos mujeres con endometriosis experimenta niveles severos de fatiga crónica. Esta fatiga crónica muestra una relación inversa (e independiente del dolor pélvico) con el estado psicosocial. En este sentido, la fatiga relacionada con la endometriosis se asocia con mayores niveles de ansiedad y depresión, mayor presencia de pensamientos catastrofistas y de ira/hostilidad, peor función sexual y peor calidad del sueño. Además, esta fatiga relacionada con la endometriosis y la presencia de pensamientos catastrofistas en relación al dolor son mediadores de la asociación entre la presencia de

dolor pélvico y peor calidad de vida de las mujeres que sufren esta enfermedad

3. Por primera vez, los resultados de esta tesis doctoral demuestran una alta prevalencia de afectación en las actividades de la vida diaria en mujeres con endometriosis. Casi la mitad de las mujeres mostró dificultad en alguna actividad de la vida diaria, siendo aquellas más complejas y con mayores requerimientos energéticos las más comúnmente afectadas. Además, el dolor pélvico, la fatiga relacionada con la endometriosis y la catastrofización del dolor son factores relevantes que contribuyen a un peor desempeño ocupacional. En concreto, la fatiga relacionada con la endometriosis y la catastrofización del dolor son mediadores de la asociación entre los niveles de dolor pélvico y la presencia de dificultades en las actividades de la vida diaria.
4. En conjunto, los resultados de esta tesis doctoral demuestran la necesidad de tratamientos multimodales dirigidos a reducir la FRE y el estrés psicosocial y no solo a reducir la sintomatología dolorosa para así mejorar la calidad de vida de estas mujeres. Por tanto, el tratamiento médico en combinación con rehabilitación física y psicológica podría suponer un beneficio extra en las pacientes con endometriosis, reduciendo, además, los costes asociados a la endometriosis. Más atención debe prestarse a los beneficios que puedan ofrecer estas intervenciones no-farmacológicas para manejar la carga sintomática de esta enfermedad femenina ampliamente silenciada. Por ejemplo, la inclusión de programas de intervención psicológica abordados desde la corriente cognitivo-conductual y paquetes de tratamiento psicológico asociados a terapias de tercera

generación (terapia de aceptación y compromiso y mindfulness), adaptaciones del entorno o enseñanza de técnicas de conservación de la energía podrían ser útiles para reducir la sintomatología asociada a la endometriosis y las dificultades en el desempeño ocupacional.

## REFERENCIAS

---

Aghaei N, Karbandi S, Gorji MA, Golkhatmi MB, Alizadeh B. 2016. Social support in relation to fatigue symptoms among patients with multiple sclerosis. *Indian journal of palliative care* 22:163-167.

Akuthota V, Ferreiro A, Moore T, Fredericson M. 2008. Core stability exercise principles. *Current sports medicine reports* 7:39-44.

Álvarez-Salvago F, Lara-Ramos A, Cantarero-Villanueva I, Mazheika M, Mundo-López A, Galiano-Castillo N, et al. 2020. Chronic fatigue, physical impairments and quality of life in women with endometriosis: A case-control study. *International journal of environmental research and public health* 17.

Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, et al. 2002. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 17:1895-1900.

Anderson FJ, Winkler AE. 2007. An integrated model of group psychotherapy for patients with fibromyalgia. *International journal of group psychotherapy* 57:451-474.

Angst J, Gamma A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J, Tylee A. 2002. Gender differences in depression. Epidemiological findings from the european depression and ii studies. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 252:201-209.

Armour M, Lawson K, Wood A, Smith CA, Abbott J. 2019. The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in australia: A national online survey. *PloS one* 14:e0223316.

Arnold J, Vercellino GF, Chiantera V, Schneider A, Mechsner S, Barcena de Arellano ML. 2013. Neuroimmunomodulatory alterations in non-lesional



peritoneum close to peritoneal endometriosis. *Neuroimmunomodulation* 20:9-18.

As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, Kim J, Neshewat G, Kairys A, et al. 2012. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: A voxel-based morphometry study. *Pain* 153:1006-1014.

As-Sanie S, Harris RE, Harte SE, Tu FF, Neshewat G, Clauw DJ. 2013. Increased pressure pain sensitivity in women with chronic pelvic pain. *Obstetrics and gynecology* 122:1047-1055.

As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, Sundgren PC, Clauw DJ, Napadow V, et al. 2016. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain. *The journal of pain* 17:1-13.

Asante A, Taylor RN. 2011. Endometriosis: The role of neuroangiogenesis. *Annual review of physiology* 73:163-182.

ASRM ASfRM. 1997. Revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and sterility* 67:817-821.

Barcena de Arellano ML, Arnold J, Vercellino F, Chiantera V, Schneider A, Mechsner S. 2011. Overexpression of nerve growth factor in peritoneal fluid from women with endometriosis may promote neurite outgrowth in endometriotic lesions. *Fertility and sterility* 95:1123-1126.

Barcena de Arellano ML, Arnold J, Lang H, Vercellino GF, Chiantera V, Schneider A, et al. 2013. Evidence of neurotrophic events due to peritoneal endometriotic lesions. *Cytokine* 62:253-261.

Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. 2002. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 77:1148-1155.

Bayley TM, Slade P, Lashen H. 2009. Relationships between attachment, appraisal, coping and adjustment in men and women experiencing infertility concerns. *Human reproduction (Oxford, England)* 24:2827-2837.

Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. 2017. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: A systematic review. *Fertility and sterility* 108:125-136.

Bernaola-Sagardui I. 2018. Validation of the barthel index in the spanish population. *Enfermeria clinica* 28:210-211.

Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. 2002. The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *Journal of psychosomatic research* 52:69-77.

Blümel JE, Binfa L, Cataldo P, Carrasco A, Izaguirre H, Sarrá S. 2004. Índice de función sexual femenina: Un test para evaluar la sexualidad de la mujer. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 69:118-125.

Boonstra AM, Stewart RE, Köke AJ, Oosterwijk RF, Swaan JL, Schreurs KM, et al. 2016. Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the numeric rating scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain: Variability and influence of sex and catastrophizing. *Frontiers in psychology* 7:1466.

Bower JE. 2007. Cancer-related fatigue: Links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain, behavior, and immunity* 21:863-871.

Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. 2014. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Human reproduction update* 20:737-747.

Breivik EK, Björnsson GA, Skovlund E. 2000. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *The Clinical journal of pain* 16:22-28.

Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, Dyson M, Xue Q, Attar E, et al. 2012. Role of estrogen receptor- $\beta$  in endometriosis. *Seminars in reproductive medicine* 30:39-45.

Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. 2019. Endometriosis. *Endocrine reviews* 40:1048-1079.

Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. 2010. Endometriosis and infertility. *Journal of assisted reproduction and genetics* 27:441-447.

Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. 1989. The pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research* 28:193-213.

Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, Cuesta-Vargas AI, Fernández-de-las-Peñas C, Piper BF, et al. 2014. The piper fatigue scale-revised: Translation and psychometric evaluation in spanish-speaking breast cancer survivors. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 23:271-276.

Carey ET, Martin CE, Siedhoff MT, Bair ED, As-Sanie S. 2014. Biopsychosocial correlates of persistent postsurgical pain in women with endometriosis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 124:169-173.

Cavaggioni G, Lia C, Resta S, Antonielli T, Benedetti Panici P, Megiorni F, et al. 2014. Are mood and anxiety disorders and alexithymia associated with endometriosis? A preliminary study. *BioMed research international* 2014:786830.

Costa Requena G, Salamero M, Gil F. 2007. [validity of the questionnaire mos-sss of social support in neoplastic patients]. *Medicina clinica* 128:687-691.

Cox H, Henderson L, Andersen N, Cagliarini G, Ski C. 2003. Focus group study of endometriosis: Struggle, loss and the medical merry-go-round. *International journal of nursing practice* 9:2-9.

Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. 2013. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: A critical narrative review. *Human reproduction update* 19:625-639.

Ćwirlej-Sozańska AB, Wiśniowska-Szurlej A, Wilmowska-Pietruszyńska A, Sozański B. 2020. Factors associated with disability and quality of life among the oldest-old living in community in poland - a cross-sectional study. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM* 27:621-629.

Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. 2019. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature reviews Endocrinology* 15:666-682.

Charalambous A, Giannakopoulou M, Bozas E, Paikousis L. 2019. Parallel and serial mediation analysis between pain, anxiety, depression, fatigue and nausea, vomiting and retching within a randomised controlled trial in patients with breast and prostate cancer. *BMJ open* 9:e026809.

Chen C, Lim JT, Chia NC, Wang L, Tysinger B, Zissimopoulos J, et al. 2019. The long-term impact of functional disability on hospitalization spending in singapore. *Journal of the economics of ageing* 14.

Daniels JP, Khan KS. 2010. Chronic pelvic pain in women. *BMJ (Clinical research ed)* 341:c4834.

De Graaff AA, Dirksen CD, Simoens S, De Bie B, Hummelshoj L, D'Hooghe TM, et al. 2015. Quality of life outcomes in women with endometriosis are highly influenced by recruitment strategies. *Human reproduction (Oxford, England)* 30:1331-1341.

De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GA. 2016. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Human reproduction (Oxford, England)* 31:2577-2586.

Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Monti G, Bertoldo V, Mauloni M, et al. 2014. Do women with endometriosis have to worry about sex? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 179:69-74.

Doerr JM, Fischer S, Nater UM, Strahler J. 2017. Influence of stress systems and physical activity on different dimensions of fatigue in female fibromyalgia patients. *Journal of psychosomatic research* 93:55-61.

Dote-Montero M, De-la OA, Castillo MJ, Amaro-Gahete FJ. 2020. Predictors of sexual desire and sexual function in sedentary middle-aged adults: The role of lean mass index and s-klotho plasma levels. *The fit-ageing study. The journal of sexual medicine* 17:665-677.

Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. 2018. Epidemiology of endometriosis: A large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 125:55-62.

Ek M, Roth B, Ekström P, Valentin L, Bengtsson M, Ohlsson B. 2015. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients--a case-cohort study. *BMC women's health* 15:59.

Eskenazi B, Warner ML. 1997. Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 24:235-258.

Facchin F, Barbara G, Dridi D, Alberico D, Buggio L, Somigliana E, et al. 2017. Mental health in women with endometriosis: Searching for predictors of psychological distress. *Human reproduction (Oxford, England)* 32:1855-1861.

Falcone T, Flyckt R. 2018. Clinical management of endometriosis. *Obstetrics and gynecology* 131:557-571.

Fauser BC, Diedrich K, Bouchard P, Domínguez F, Matzuk M, Franks S, et al. 2011. Contemporary genetic technologies and female reproduction. *Human reproduction update* 17:829-847.

Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. 2005. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertility and sterility* 83:573-579.

Finnegan-John J, Molassiotis A, Richardson A, Ream E. 2013. A systematic review of complementary and alternative medicine interventions for the management of cancer-related fatigue. *Integrative cancer therapies* 12:276-290.

Fourquet J, Báez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. 2011. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertility and sterility* 96:107-112.

Fowler-Brown A, Wee CC, Marcantonio E, Ngo L, Leveille S. 2013. The mediating effect of chronic pain on the relationship between obesity and physical function and disability in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 61:2079-2086.

Fritzer N, Haas D, Oppelt P, Renner S, Hornung D, Wölfler M, et al. 2013. More than just bad sex: Sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 169:392-396.

Fuentes-Márquez P, Valenza MC, Cabrera-Martos I, Ríos-Sánchez A, Ocón-Hernández O. 2019. Trigger points, pressure pain hyperalgesia, and mechanosensitivity of neural tissue in women with chronic pelvic pain. *Pain medicine (Malden, Mass)* 20:5-13.

Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Ariza-García A, Díaz-Rodríguez L, Del-Moral-Ávila R, et al. 2016. Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. *Cancer* 122:3166-3174.

Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. 2006. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: A literature review. *Current medical research and opinion* 22:1787-1797.

García Campayo J, Rodero B, Alda M, Sobradie N, Montero J, Moreno S. 2008. [validation of the spanish version of the pain catastrophizing scale in fibromyalgia]. *Medicina clinica* 131:487-492.

Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. 2020. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the united kingdom. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 40:83-89.

Ghasemi V, Simbar M, Ozgoli G, Nabavi SM, Alavi Majd H. 2020. Prevalence, dimensions, and predictor factors of sexual dysfunction in women of iran multiple sclerosis society: A cross-sectional study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 41:1105-1113.

Giudice LC. 2010. Clinical practice. Endometriosis. *The New England journal of medicine* 362:2389-2398.

Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. 2016. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol* 215:589.e581-589.e586.

Grogan S, Turley E, Cole J. 2018. 'So many women suffer in silence': A thematic analysis of women's written accounts of coping with endometriosis. *Psychology & health* 33:1364-1378.

Grundström H, Gerdle B, Alehagen S, Berterö C, Arendt-Nielsen L, Kjølhede P. 2019. Reduced pain thresholds and signs of sensitization in women with persistent pelvic pain and suspected endometriosis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 98:327-336.

Grundström H, Larsson B, Arendt-Nielsen L, Gerdle B, Kjølhede P. 2020. Pain catastrophizing is associated with pain thresholds for heat, cold and pressure in women with chronic pelvic pain. *Scandinavian journal of pain* 20:635-646.



Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. 2008. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertility and sterility* 90:247-257.

Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB, Schultz R, Forman A. 2013. The influence of endometriosis-related symptoms on work life and work ability: A study of danish endometriosis patients in employment. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 169:331-339.

Hayes AF. 2017. *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*: Guilford publications.

Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. 2003. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (hads) in a spanish population. *General hospital psychiatry* 25:277-283.

Hita-Contreras F, Martínez-López E, Latorre-Román PA, Garrido F, Santos MA, Martínez-Amat A. 2014. Reliability and validity of the spanish version of the pittsburgh sleep quality index (psqi) in patients with fibromyalgia. *Rheumatology international* 34:929-936.

Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Fisher LD. 1999. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *Pain* 83:157-162.

Johnson NP, Hummelshoj L. 2013. Consensus on current management of endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 28:1552-1568.

Jones G, Kennedy S, Barnard A, Wong J, Jenkinson C. 2001. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The endometriosis health profile-30. *Obstetrics and gynecology* 98:258-264.

Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. 2004. The impact of endometriosis upon quality of life: A qualitative analysis. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology* 25:123-133.

Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. 2014. Visible and occult microscopic lesions of endometriosis. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* 3:109-114.

Klemmt PAB, Starzinski-Powitz A. 2018. Molecular and cellular pathogenesis of endometriosis. *Current women's health reviews* 14:106-116.

Kyama CM, Mihalyi A, Simsa P, Falconer H, Fulop V, Mwenda JM, et al. 2009. Role of cytokines in the endometrial-peritoneal cross-talk and development of endometriosis. *Frontiers in bioscience (Elite edition)* 1:444-454.

Lawton MP, Brody EM. 1969. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 9:179-186.

Lee MC, Tracey I. 2013. Imaging pain: A potent means for investigating pain mechanisms in patients. *British journal of anaesthesia* 111:64-72.

Leone Roberti Maggiore U, Bizzarri N, Scala C, Tafi E, Siesto G, Alessandri F, et al. 2017. Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: A case-control study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 209:39-43.

Levander G, Normann P. 1955. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 34:366-398.

Li H, Marsland AL, Conley YP, Sereika SM, Bender CM. 2020. Genes involved in the hpa axis and the symptom cluster of fatigue, depressive symptoms, and anxiety in women with breast cancer during 18 months of adjuvant therapy. *Biological research for nursing* 22:277-286.

Louati K, Berenbaum F. 2015. Fatigue in chronic inflammation - a link to pain pathways. *Arthritis research & therapy* 17:254.

Mabrouk M, Raimondo D, Del Forno S, Baruffini F, Arena A, Benfenati A, et al. 2018. Pelvic floor muscle assessment on three- and four-dimensional transperineal ultrasound in women with ovarian endometriosis with or without retroperitoneal infiltration: A step towards complete functional assessment. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 52:265-268.

Mahoney FI, Barthel DW. 1965. Functional evaluation: The barthel index: A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Maryland state medical journal*.

Márki G, Bokor A, Rigó J, Rigó A. 2017. Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 32:1432-1438.

Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. 2019. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? *International journal of molecular sciences* 20.

Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. 2003. Pathogenesis of endometriosis: Natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends in molecular medicine* 9:223-228.

Matura LA, Malone S, Jaime-Lara R, Riegel B. 2018. A systematic review of biological mechanisms of fatigue in chronic illness. *Biological research for nursing* 20:410-421.

McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. 2015. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 26:1-10.

Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. 2014. Endometriosis still a challenge. *Journal of medicine and life* 7:349-357.

Merskey H, Pain IAftSo, Bogduk N, Taxonomy IAftSoPTFo. 1994. *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*: IASP Press.

Meyer R. 1919. The status of adenomyosis and adenomyoma, with a discussion of seroepithelial adenomyosis and sarcomatose adenomyometritis. *Zel Gynaecol* 43:745-750.

Montgomery GH, Kangas M, David D, Hallquist MN, Green S, Bovbjerg DH, et al. 2009. Fatigue during breast cancer radiotherapy: An initial randomized study of cognitive-behavioral therapy plus hypnosis. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 28:317-322.

Neo J, Fettes L, Gao W, Higginson IJ, Maddocks M. 2017. Disability in activities of daily living among adults with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews* 61:94-106.

Nesbitt-Hawes EM, Ledger W. 2015. Endometriosis and infertility. In: *Reproductive surgery in assisted conception*, (Metwally M, Li T-C, eds). London:Springer London, 29-35.

Nieveen Van Dijkum EJ, Terwee CB, Oosterveld P, Van Der Meulen JH, Gouma DJ, De Haes JC. 2000. Validation of the gastrointestinal quality of life index for patients with potentially operable periampullary carcinoma. *The British journal of surgery* 87:110-115.

Nisolle M, Donnez J. 1997. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertility and sterility* 68:585-596.

Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. 2011. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter study across ten countries. *Fertility and sterility* 96:366-373.e368.

Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. 1996. Aromatase expression in endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 81:174-179.

Nunes FR, Ferreira JM, Bahamondes L. 2015. Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis. *European journal of pain (London, England)* 19:15-20.

Nyholt DR, Low SK, Anderson CA, Painter JN, Uno S, Morris AP, et al. 2012. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nature genetics* 44:1355-1359.

O' Regan P, Hegarty J. 2017. The importance of self-care for fatigue amongst patients undergoing chemotherapy for primary cancer. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society* 28:47-55.

Olsson I, Mykletun A, Dahl AA. 2005. The hospital anxiety and depression rating scale: A cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. *BMC psychiatry* 5:46.

Parasar P, Ozcan P, Terry KL. 2017. Endometriosis: Epidemiology, diagnosis and clinical management. *Current obstetrics and gynecology reports* 6:34-41.

Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. 2018. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between endocrine and inflammatory pathways. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 50:50-60.

Peng X, Bao X, Xie Y, Zhang X, Huang J, Liu Y, et al. 2020. The mediating effect of pain on the association between multimorbidity and disability and impaired physical performance among community-dwelling older adults in southern china. *Aging clinical and experimental research* 32:1327-1334.

Pérez-López FR, Ornat L, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Sánchez-Prieto M, Chedraui P. 2020. The effect of endometriosis on sexual function as assessed with the female sexual function index: Systematic review and meta-analysis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 36:1015-1023.

Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. 2008. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 11:390-397.

Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, Weiss MC, Slaughter RE, Paul SM. 1998. The revised piper fatigue scale: Psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncology nursing forum* 25:677-684.

Pluchino N, Wenger JM, Petignat P, Tal R, Bolmont M, Taylor HS, et al. 2016. Sexual function in endometriosis patients and their partners: Effect of the disease and consequences of treatment. *Human reproduction update* 22:762-774.

Pongratz G, Straub RH. 2013. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis. *Nature reviews Rheumatology* 9:117-126.

Pope CJ, Sharma V, Sharma S, Mazmanian D. 2015. A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 37:1006-1015.

Pozehl B, Duncan K, Hertzog M. 2008. The effects of exercise training on fatigue and dyspnea in heart failure. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology* 7:127-132.

Quintana JM, Cabriada J, López de Tejada I, Varona M, Oribe V, Barrios B, et al. 2001. Translation and validation of the gastrointestinal quality of life index (giqli). *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva* 93:693-706.

Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. 2003. Evaluation of the psychometric characteristics of the spanish version of the hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica* 107:216-221.

Quiñones M, Urrutia R, Torres-Reverón A, Vincent K, Flores I. 2015. Anxiety, coping skills and hypothalamus-pituitary-adrenal (hpa) axis in patients with endometriosis. *Journal of reproductive biology and health* 3.

Ramin-Wright A, Schwartz ASK, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfler MM, Haeberlin F, et al. 2018. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 33:1459-1465.

Regidor E. 2001. [the goldthorpe social class classification: Reference framework for a proposal for the measurement of social class by the working group of the spanish society of epidemiology]. *Revista española de salud pública* 75:13-22.

Revilla L, Luna J, Bailón E, Medina I. 2005. Validación del cuestionario mos de apoyo social en atención primaria. *Medicina de familia* 6:10-18.

Roman H, Ness J, Suciú N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, et al. 2012. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Human reproduction (Oxford, England)* 27:3440-3449.

Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. 2000. The female sexual function index (fsfi): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of sex & marital therapy* 26:191-208.

Sampson JA. 1927. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* 3:93-110.143.

Sampson JA. 1940. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 40:549-557.



Santos JC, Pyter LM. 2018. Neuroimmunology of behavioral comorbidities associated with cancer and cancer treatments. *Frontiers in immunology* 9:1195.

Santos Salas A, Fuentes Contreras J, Armijo-Olivo S, Saltaji H, Watanabe S, Chambers T, et al. 2016. Non-pharmacological cancer pain interventions in populations with social disparities: A systematic review and meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 24:985-1000.

Sanz Fernández J. 2001. Un instrumento para evaluar la eficacia de los procedimientos de inducción de estado de ánimo: La "escala de valoración del estado de ánimo" (e-vea). *Análisis y modificación de conducta* 27:71-110.

SAS SAdS. 2018. Guía de atención a mujeres con endometriosis en el sistema sanitario público de andalucía.

Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, Manuzzi L, Savelli L, Frascà C, et al. 2008. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: Analysis of 360 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 15:695-699.

Siedentopf F, Tariverdian N, Rütcke M, Kentenich H, Arck PC. 2008. Immune status, psychosocial distress and reduced quality of life in infertile patients with endometriosis. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)* 60:449-461.

Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. 2012. The burden of endometriosis: Costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Human reproduction (Oxford, England)* 27:1292-1299.

Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, et al. 2008. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertility and sterility* 89:538-545.

Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. 2016. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA psychiatry* 73:1154-1162.

Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. 2016. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertility and sterility* 106:959-966.

So WK, Marsh G, Ling WM, Leung FY, Lo JC, Yeung M, et al. 2009. The symptom cluster of fatigue, pain, anxiety, and depression and the effect on the quality of life of women receiving treatment for breast cancer: A multicenter study. *Oncology nursing forum* 36:E205-214.

Soliman AM, Coyne KS, Gries KS, Castelli-Haley J, Snabes MC, Surrey ES. 2017a. The effect of endometriosis symptoms on absenteeism and presenteeism in the workplace and at home. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 23:745-754.

Soliman AM, Coyne KS, Zaiser E, Castelli-Haley J, Fuldeore MJ. 2017b. The burden of endometriosis symptoms on health-related quality of life in women in the united states: A cross-sectional study. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology* 38:238-248.

Stucky CL, Gold MS, Zhang X. 2001. Mechanisms of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:11845-11846.

Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. 1995. The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychological assessment* 7:524.

Surrey ES, Soliman AM, Agarwal SK, Snabes MC, Diamond MP. 2019. Impact of elagolix treatment on fatigue experienced by women with moderate to severe pain associated with endometriosis. *Fertility and sterility* 112:298-304.e293.

Suryawanshi S, Huang X, Elishaev E, Budiu RA, Zhang L, Kim S, et al. 2014. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 20:6163-6174.

Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. 2018. The immunopathophysiology of endometriosis. *Trends in molecular medicine* 24:748-762.

Tracey I, Mantyh PW. 2007. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55:377-391.

Tripoli TM, Sato H, Sartori MG, de Araujo FF, Girão MJ, Schor E. 2011. Evaluation of quality of life and sexual satisfaction in women suffering from chronic pelvic pain with or without endometriosis. *The journal of sexual medicine* 8:497-503.

Tu CH, Niddam DM, Chao HT, Liu RS, Hwang RJ, Yeh TC, et al. 2009. Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea. *NeuroImage* 47:28-35.

Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. 2008. Endometriosis: Current and future medical therapies. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 22:275-306.

Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. 2009a. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: The other side of the story. *Human reproduction update* 15:177-188.

Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. 2009b. Endometriosis: Current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 69:649-675.

Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Frattaruolo MP, Fedele L. 2011. 'Waiting for godot': A commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 26:3-13.

Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. 2014. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nature reviews Endocrinology* 10:261-275.

Vercellini P, Giudice LC, Evers JL, Abrao MS. 2015. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: A proposal. *Human reproduction (Oxford, England)* 30:1996-2004.

Vergara I, Bilbao A, Orive M, Garcia-Gutierrez S, Navarro G, Quintana JM. 2012. Validation of the spanish version of the lawton iadl scale for its application in elderly people. *Health and quality of life outcomes* 10:130.

Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. 2004. Endometriosis: Epidemiology and aetiological factors. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 18:177-200.

Villa G, Mabrouk M, Guerrini M, Mignemi G, Montanari G, Fabbri E, et al. 2007. Relationship between site and size of bladder endometriotic nodules and severity of dysuria. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 14:628-632.

Watanabe Y, Kuratsune H. 2006. Brain science on chronic fatigue. *Japan Medical Association Journal* 49:19.

Webber K, Mok K, Bennett B, Lloyd AR, Friedlander M, Juraskova I, et al. 2011. If i am in the mood, i enjoy it: An exploration of cancer-related fatigue and sexual functioning in women with breast cancer. *The oncologist* 16:1333-1344.

Whelan E. 2007. 'No one agrees except for those of us who have it': Endometriosis patients as an epistemological community. *Sociology of health & illness* 29:957-982.

Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. 2017. Effects of antidepressants on sleep. *Current psychiatry reports* 19:63.

Wiegel M, Meston C, Rosen R. 2005. The female sexual function index (fsfi): Cross-validation and development of clinical cutoff scores. *Journal of sex & marital therapy* 31:1-20.

Wilkie DJ, Ezenwa MO. 2012. Pain and symptom management in palliative care and at end of life. *Nursing outlook* 60:357-364.

Woolf CJ. 2011. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152:S2-s15.

Young K, Fisher J, Kirkman M. 2019. "Do mad people get endo or does endo make you mad?": Clinicians' discursive constructions of medicine and women with endometriosis. *Feminism & Psychology* 29:337-356.

Youseflu S, Jahanian Sadatmahalleh S, Roshanzadeh G, Mottaghi A, Kazemnejad A, Moini A. 2020. Effects of endometriosis on sleep quality of women: Does life style factor make a difference? *BMC women's health* 20:168.

Zhang Q, Li F, Zhang H, Yu X, Cong Y. 2018. Effects of nurse-led home-based exercise & cognitive behavioral therapy on reducing cancer-related fatigue in patients with ovarian cancer during and after chemotherapy: A randomized controlled trial. *International journal of nursing studies* 78:52-60.

Zigmond AS, Snaith RP. 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica* 67:361-370.