



UNIVERSIDAD DE GRANADA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA CLÍNICA Y
SALUD PÚBLICA

TESIS DOCTORAL

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR EN LA
ENDOMETRIOSIS. FACTORES RELACIONADOS.

HIPERSENSIBILIDAD AL DOLOR, ALTERACIONES
FUNCIONALES, CALIDAD DE VIDA Y DISEÑO DE UN
PROGRAMA DE REHABILITACIÓN.

AUTORA: ANA MARÍA LARA RAMOS

DIRECTORES: FRANCISCO ARTACHO CORDÓN

Y OLGA OCÓN HERNÁNDEZ

Granada, 2023

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ana María Lara Ramos
ISBN: 978-84-1117-743-6
URI: <https://hdl.handle.net/10481/80698>

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a todas las pacientes afectadas por endometriosis que aceptaron con amabilidad, participar en nuestro estudio. Ojalá la investigación y la ciencia logren encontrar caminos que faciliten vuestra calidad de vida.

Gracias a todo el equipo investigador que ha hecho posible la realización de estos trabajos, así como al equipo clínico asistencial del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, especialmente a los compañeros de la sección de Ginecología y de la Hospitalización Ginecológica, que prestaron su ayuda en el reclutamiento de las pacientes.

Quiero agradecer especialmente a mis directores de tesis, Olga Ocón Hernández y Francisco Artacho Cordón, el tiempo, paciencia, cariño y dedicación en la elaboración de la tesis. Gracias por ser mi guía y animarme en todo el proceso.

Quiero dedicar esta tesis a las personas que me sostienen cada día, mis padres, M^ª Ángeles y Juan Carlos; y a mi compañero de vida, Guillermo. En mis padres encuentro siempre el mejor ejemplo de constancia, esfuerzo y responsabilidad.

Y, sobre todo, quiero dedicarla a ti hijo, que estás por llegar, y que me has acompañado en cada minuto de la redacción de esta tesis.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	5
2. RESUMEN.....	7
3. INTRODUCCIÓN.....	12
2.1. Definición.....	12
2.2. Etiología.....	14
2.3. Clasificación.....	16
2.4. Epidemiología.....	19
2.5. Síntomas y situaciones clínicas acompañantes.....	21
2.6. Diagnóstico.....	23
2.7. Tratamiento.....	29
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	37
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
4.1. Objetivo 1.....	39
4.2. Objetivo 2.....	50
4.3. Objetivo 3	57
6. RESULTADOS.....	58
5.1. Objetivo 1.....	58
5.2. Objetivo 2:	77
5.3. Objetivo 3.....	86
7. DISCUSIÓN.....	105
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	121
9. CONCLUSIONES.....	123
10. BIBLIOGRAFÍA.....	125
11. ANEXO.....	150

ABREVIATURAS

- **AHC:** Anticoncepción hormonal combinada.
- **AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos.
- **ASMR:** Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (American Society for Reproductive Medicine por sus siglas en inglés).
- **ICC:** Coeficiente de correlación intraclase (Intraclass Correlation Coefficient por sus siglas en inglés).
- **CIE:** Código Internacional de Enfermedades.
- **CMBD-AH:** Conjunto mínimo de datos básicos al alta hospitalaria.
- **CVRS:** Calidad de Vida Relacionada con la Salud.
- **CuPP:** Dolor Pélvico Actual (Current Pelvic Pain por sus siglas en inglés).
- **DPAE:** Dolor pélvico asociado a la endometriosis.
- **EHP-30:** Perfil de Salud de endometriosis
- **EOb:** Músculo oblicuo externo (External Oblique por sus siglas en inglés).
- **ERF:** Fatiga relacionada con la endometriosis (Endometriosis Related Fatigue por sus siglas en inglés).
- **ESHRE:** European Society of Human Reproduction and Embryology.
- **FSFI:** Índice de Función Sexual Femenina.
- **FSH:** Hormona folículo estimulante.
- **GQLI:** Índice de calidad de vida Gastrointestinal.
- **GnRH:** Hormona liberadora de gonadotropina.
- **HADS:** Escala Hospitalaria de ansiedad y depresión.
- **IFIS:** Escala internacional Fitness.

- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **IOb:** Músculo oblicuo interno.
- **LH:** Hormona Luteinizante.
- **LNG- SIU:** Sistema intrauterino liberador de Levonorgestrel.
- **MHz:** Megahercio.
- **MmHg:** Milímetros de Mercurio.
- **NRS:** Escala Numérica del dolor.
- **PCS:** Escala de catastrofización del dolor (Pain Catastrophizing Scale, por sus siglas en inglés).
- **PFS:** Escala de Fatiga de Piper (Piper Fatigue Scale, por sus siglas en inglés).
- **PFS-R:** Escala de Fatiga de Piper revisada.
- **PPT:** Umbral del dolor a la presión (pressure pain threshold por sus siglas en inglés)
- **PSQI:** Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh.
- **RMN:** Resonancia Magnética nuclear.
- **TrA:** Músculo transversal abdominal.
- **UCEES:** Unidad científica de Excelencia en Ejercicio Físico y Salud (Scientific Unit of Excellence on Exercise and Health, por sus siglas en inglés).
- **USD:** Dólar estadounidense.
- **6MWT:** Test de la marcha de 6-min (6-min walking test por sus siglas en inglés)

RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria heterogénea estrógeno-dependiente caracterizada por la proliferación de tejido similar al endometrio fuera de la cavidad del útero. La extensión de la enfermedad es variable, desde pocas y pequeñas lesiones hasta grandes quistes en el ovario, conocidos como endometriomas y/o grandes y extensos nódulos y adherencias que causan una severa distorsión de la anatomía pélvica normal. Las localizaciones más frecuentes son: el ovario, peritoneo, ligamentos uterosacros y fondo de saco de Douglas, y más raramente se manifiesta en localizaciones extrapélvicas, pudiendo afectar a cualquier órgano (pleura, meninges, etc.). En la pelvis, pueden afectar e invadir órganos diferentes de los genitales internos, como el intestino, frecuentemente recto y/o sigma, y vejiga y uréteres.

El curso de la enfermedad es impredecible y tiene una gran capacidad de recurrencia incluso tras cirugía aparentemente completa. Se trata de una enfermedad crónica cuya causa se desconoce, aunque se ha comprobado una cierta predisposición genética. Podemos distinguir un subgrupo con endometriosis más grave denominada endometriosis profunda, que suele asociar un grado de fibrosis muy superior al resto. Este tipo de endometriosis es menos conocida y frecuente, pero es la forma más grave de presentación de la enfermedad y puede llegar a constituir un serio problema de salud. Las pacientes afectadas por endometriosis profunda suelen presentar síntomas graves e intensos que pueden persistir a pesar de recibir un tratamiento médico o quirúrgico adecuado, lo que afecta su calidad de vida a causa del dolor debilitante y crónico que padecen, además de la esterilidad asociada. A esta situación se le añade la

incertidumbre sobre su futuro, por la posibilidad de cirugías repetidas y morbilidad asociada a los tratamientos.

Un porcentaje elevado de pacientes con endometriosis no alivian satisfactoriamente su carga sintomática a pesar del abordaje terapéutico convencional, que incluye tratamiento farmacológico y/o quirúrgico, lo que provoca la cronicidad del dolor pélvico en estas pacientes no respondedoras a tratamiento convencional. Por este motivo, en los últimos años se están proponiendo posibles intervenciones, fundamentalmente basadas en el mindfulness y en la terapia cognitivo-conductual, dado que la cronicidad de la enfermedad tiene también graves repercusiones en la salud mental y el bienestar emocional de las pacientes con endometriosis.

La hipótesis de esta tesis doctoral es que este dolor pélvico cronificado en aquellas pacientes donde el tratamiento convencional no consigue reducir satisfactoriamente la carga sintomática podría conllevar, además de afectación en la salud mental y emocional de las pacientes con endometriosis, la instauración de un círculo vicioso en el que el dolor se asociaría a una menor actividad física y esta, a su vez, a un desacondicionamiento físico a medio-largo plazo que repercutirá negativamente en la experiencia dolorosa de estas pacientes, condicionando su vida diaria. Por ello, podría ser útil una intervención terapéutica que, complementaria al tratamiento convencional farmacológico y/o quirúrgico, ayude a aliviar la carga sintomática de la enfermedad y, por tanto, mejore el desempeño diario de las pacientes.

El primer objetivo de esta tesis doctoral fue analizar la presencia de hipersensibilidad y alteraciones funcionales en la región lumbopélvica en mujeres con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional en comparación con mujeres sin la enfermedad. Los resultados de este primer estudio mostraron la presencia generalizada de umbrales dolorosos a la presión disminuidos en la región abdómino-lumbo-pélvica en pacientes con endometriosis, así como alteraciones en el sistema músculo-esquelético local, con disminución del grosor de la musculatura profunda, menor fuerza de flexión y extensión de tronco, y menor estabilidad de la región abdómino-lumbopélvica. Dichas alteraciones funcionales estaban más pronunciadas en aquellas pacientes con una mayor intensidad de dolor pélvico.

El segundo objetivo de esta tesis doctoral buscaba explorar si las pacientes con endometriosis no respondedoras a tratamiento convencional presentaban un desacondicionamiento físico generalizado en comparación con mujeres sin la enfermedad. Los resultados de este estudio demostraron que las mujeres con endometriosis presentaban niveles muy elevados de fatiga crónica y un desacondicionamiento físico generalizado (menor fuerza, flexibilidad, equilibrio y tolerancia al esfuerzo), así como menor calidad de sueño y calidad de vida. Además, se observó un desacondicionamiento físico más pronunciado en aquellas pacientes que presentaron un mayor grado de fatiga.

Finalmente, dado que este trabajo de Tesis Doctoral ha logrado demostrar por primera vez la presencia de alteraciones funcionales tanto a nivel local en la región abdómino-lumbo-pélvica como a nivel sistémico, el último objetivo de esta tesis

doctoral fue diseñar un programa de intervención basado en ejercicio terapéutico supervisado y adaptado a cada paciente. Este programa consta de 2 partes, una primera de una semana de duración donde la paciente, mediante la ayuda del ecógrafo, aprende a realizar un reclutamiento selectivo de la musculatura profunda de la región abdomino-lumbo-pélvica con objeto de favorecer la estabilidad de la región. Una vez superada esta primera fase de aprendizaje, la paciente comienza un bloque de 8 semanas de duración con sesiones de ejercicio terapéutico consistentes en ejercicios aeróbicos, de fuerza y de estabilización lumbopélvica. Este esquema de tratamiento trata de aliviar de forma global el cuadro sintomático observado en estas pacientes, ya que, a la hipoalgesia inducida por ejercicio ampliamente demostrada en diversos grupos de pacientes, esta intervención puede mejorar las alteraciones físicas puestas de manifiesto en esta Tesis Doctoral. Además, son múltiples las evidencias que demuestran que una intervención basada en ejercicio terapéutico repercute beneficiosamente en la salud mental y emocional de los pacientes.

Esta Tesis Doctoral es, por tanto, pionera al demostrar que las mujeres con endometriosis experimentan profundas alteraciones funcionales a nivel local en la región lumbopélvica y a nivel global que pueden ser las responsables de la afectación en el desempeño ocupacional y la calidad de vida de estas pacientes. Además, propone por primera vez un protocolo de intervención claro y bien estructurado que podría mejorar la sintomatología asociada. En definitiva, pone de manifiesto la necesidad de abordar la enfermedad desde otras perspectivas a las tradicionales, incluyendo profesionales de otras disciplinas para conformar equipos de trabajo multidisciplinares, cuya acción

conjunta pueda repercutir en un beneficio neto para la paciente con endometriosis no respondedora al tratamiento convencional.

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

Este tejido endometriósico tiene dependencia hormonal del ciclo menstrual, produciéndose sangrado y desprendimiento del mismo con la menstruación. Con capacidad para crecer, puede infiltrar e incluso diseminarse de forma similar al tejido tumoral, pero su transformación maligna es infrecuente. El sangrado cíclico conduce a una respuesta inflamatoria, con fibrosis y formación de adherencias secundarias que causan en parte los síntomas de la enfermedad.

Presenta una amplia variación en la presentación anatómica y clínica, y los síntomas no siempre corresponden a la carga de la enfermedad (Johnson, 2017), encontrando desde personas asintomáticas hasta formas severas y crónicas con síntomas dolorosos intensos y/o infertilidad asociada, que requieren varias intervenciones quirúrgicas y para las que no se consigue un tratamiento curativo.

Podemos decir que la endometriosis es una enfermedad inflamatoria estrógeno-dependiente. El curso de la enfermedad es impredecible y tiene una gran capacidad de recurrencia incluso tras cirugía aparentemente completa. Se trata de una enfermedad crónica cuya causa se desconoce, aunque se ha comprobado una cierta predisposición genética.

Se puede diferenciar entre dos tipos de endometriosis, las cuales son muy distintas entre ellas, tanto en su histogénesis como en su clínica:

1. Adeniosis: focos ectópicos de endometrio que se localizan en el espesor del miometrio, más de 2,5mm bajo la capa basal.
2. Endometriosis: focos ectópicos de endometrio que se localizan fuera del útero; pueden localizarse tanto en pelvis como en cualquier parte de la cavidad abdominal o incluso en lugares más lejanos a estas localizaciones, como pulmón (Herrera Lama, 2013; Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2014; Carrillo Torres, 2021).

Podemos distinguir un subgrupo con endometriosis más grave denominada endometriosis profunda. La endometriosis profunda suele asociar un grado de fibrosis muy superior al resto. Este tipo de endometriosis es menos conocida y frecuente, pero es la forma más grave de presentación de la enfermedad y puede llegar a constituir un serio problema de salud. En esta presentación clínica, los focos de endometriosis forman nódulos que infiltran más de 5 mm el peritoneo subyacente y afectan sobre todo a la zona de los ligamentos útero-sacros, fondo de saco de Douglas y el tabique recto-vaginal, aunque también puede afectar a los uréteres, el intestino y la vejiga. La fibrosis y/o posible invasión ureteral, vesical e intestinal puede causar daños renales irreversibles y/o obstrucciones intestinales graves. La profundidad de la infiltración de los implantes endometriósicos está relacionada con el tipo y gravedad de los mismos, de forma que implantes de endometriosis profunda extensos y con un gran componente infiltrante producen síntomas más dolorosos. Las pacientes afectadas por endometriosis profunda, suelen presentar síntomas graves e intensos que pueden persistir a pesar de recibir un tratamiento médico o quirúrgico adecuado, lo que afecta su calidad de vida a causa del dolor debilitante y crónico que padecen, además de la esterilidad asociada. A

esta situación se le añade la incertidumbre sobre su futuro, por la posibilidad de cirugías repetidas y la morbilidad asociada a los tratamientos (Simoens, 2007).

Además, el componente inflamatorio asociado a las lesiones endometriósicas puede estimular las terminaciones nerviosas pélvicas, causando dolor, alteración de la función tubárica, disminución de la receptividad endometrial y alteración de la calidad de los ovocitos y embriones. Asimismo, las adherencias que produce la enfermedad pueden ocasionar obstrucción de las trompas de Falopio causando infertilidad.

Debido a las características referidas anteriormente de la enfermedad, y la complejidad que conlleva el tratamiento de la endometriosis avanzada, distintas sociedades científicas, incluida la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE, European Society for Human Reproduction and Embryology), han remarcado la necesidad de referir a estas pacientes a centros que dispongan de la experiencia suficiente para ofrecer todos los tratamientos disponibles y actualizados en un contexto multidisciplinar.

ETIOLOGÍA

A día de hoy sigue sin dilucidarse el proceso etiopatogénico por el que se produce la endometriosis. Existen múltiples teorías para poder explicar su etiología, pero ninguna de ellas explica completamente todas las formas de endometriosis que conocemos, ya que, actualmente, se cree que la adenomiosis y la endometriosis (tanto ovárica como peritoneal y profunda) son identidades diferentes con etiopatogénesis distintas. Aún con ello, todas las teorías existentes intentan explicar el origen de la endometriosis; unas atribuyen la causa de los implantes endometriósicos en el propio

endometrio uterino, mientras que otras proponen que el origen de los mismos surge de tejidos que nada tienen que ver con el útero.

Sin embargo, todas las teorías tienen un punto común: la imposibilidad de que se produzca la endometriosis sin la dependencia estrogénica de las células endometriales ectópicas, además de una resistencia a la progesterona para la correcta implantación, invasión y crecimiento del endometrio ectópico.

La hipótesis más aceptada sobre la etiología de la enfermedad es la menstruación retrógrada. Este fenómeno se puede observar en el 90% de todas las mujeres, tengan o no endometriosis. Hay una serie de factores en investigación que predisponen a la aparición de endometriosis: genéticos, inmunológicos, hormonales, medioambientales, etc. Estos factores, permitirían que el tejido endometrial que alcanza la cavidad peritoneal mediante la menstruación retrógrada implantara, proliferara y se desprendiera cíclicamente, de la misma manera que el tejido endometrial normal, provocando la consiguiente inflamación, fibrosis y adherencias.

Otra hipótesis que se propone sobre la etiología de la endometriosis, defiende la metaplasia del peritoneo en tejido endometriósico, sobre todo en los implantes de endometriosis profunda que suelen presentar un grado de fibrosis mayor (Herrera Lama, 2013; Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2014).

Sea cual sea la causa de la presencia de estas células en lugares fuera del endometrio uterino, parece existir un denominador común que les permite el crecimiento y la generación de las lesiones endometriósicas. En este sentido, se sospecha una habilidad de estas células para evadir el sistema inmune de la paciente, lo

que explicaría que unas mujeres con menstruación retrógrada desarrollen endometriosis y otras no.

CLASIFICACIÓN

La estadificación de la enfermedad es fundamental para poder realizar una correcta toma de decisiones referentes al tratamiento y seguimiento a realizar. Esta premisa es la que impulsa la necesidad de obtener un sistema de clasificación homogéneo que tenga en cuenta aspectos tan fundamentales en la endometriosis como la distribución o la intensidad de la afectación (Carrillo Torres, 2021). Dado el desconocimiento sobre la patogénesis de la endometriosis, existen múltiples clasificaciones de la misma, pero ninguna de ellas se considera ideal para estadificar la enfermedad. Sin embargo, la más utilizada a día de hoy es la propuesta por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, American Society for Reproductive Medicine, 1996), la cual se basa en (i) la localización (si se encuentra en ovario o peritoneo), (ii) extensión de los implantes endometriósicos y (iii) la existencia, calidad (finas o densas) y localización de adherencias, otorgando una serie de puntos en función de estos parámetros (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2014; Herrera Lama, 2013).

Es importante destacar que esta clasificación (Figura 1) no tiene en cuenta el dolor pélvico crónico (síntoma fundamental de endometriosis), las posibles recurrencias o la posibilidad de implantes endometriósicos a distancia del aparato genital; o el pronóstico de embarazo tras la cirugía; por ello no tiene valor pronóstico.

De forma resumida, este sistema clasifica la enfermedad de la siguiente manera:

1. **Estadio I (Mínima):** Implantes aislados y sin adherencias.
2. **Estadio II (Leve):** Implantes superficiales menores de 5 cm. Adheridos o diseminados sobre la superficie del peritoneo y ovarios.
3. **Estadio III (Moderada):** Implantes múltiples superficiales o invadidos. Adherencias alrededor de las trompas o periováricas, que pueden ser evidentes.
4. **Estadio IV (Severa):** Implantes múltiples, superficiales y profundos que incluyen grandes endometriomas ováricos. Habitualmente se observan adherencias membranosas extensas.

síntomas menos severos y habitualmente no van a precisar de atención multidisciplinar especializada. Como ya hemos referido anteriormente, y siguiendo las recomendaciones de las principales sociedades científicas implicadas en el estudio de la endometriosis, las pacientes con criterios de endometriosis profunda van a requerir la participación de equipos multidisciplinarios, al presentar por lo general síntomas más severos y un mayor riesgo de afectación intestinal y/o urinaria.

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el sexo femenino, estimándose que aproximadamente el 2-15% de las mujeres en edad fértil se ven afectadas a nivel mundial, llegando hasta el 20-25% entre aquellas mujeres con dolor pélvico crónico y hasta el 50% entre las mujeres infértiles (Mounsey, 2006) Los datos de incidencia sugieren una tasa de entre 5-10 casos anuales por cada 10.000 mujeres, observándose un incremento anual del 1.6% en esta incidencia (Eisenberg, 2018).

Es muy difícil estimar la incidencia real de la enfermedad, ya que el diagnóstico de certeza de la misma solo es posible mediante verificación histológica, además de que la recogida de datos difiere sustancialmente entre los diferentes estudios publicados. Si atendemos a los datos reportados de mujeres sometidas a laparoscopia, se producen dos sesgos importantes: dejamos fuera del estudio tanto a pacientes con clínica de endometriosis no confirmada, como a pacientes asintomáticas que sí pueden padecer de hecho la enfermedad, y, por otro, restringimos nuestras estimaciones a mujeres con un acceso privilegiado a determinadas técnicas diagnósticas. Teniendo en cuenta estas

dificultades metodológicas, se estima, de manera generalizada, que la endometriosis afecta al menos a un 10% de la población femenina en edad fértil, y que esta proporción asciende al 30-50%, si consideramos tan solo a mujeres en ese mismo rango de edad que presenten problemas de infertilidad-esterilidad o dolor pélvico crónico (Herrera Lama, 2013).

En cuanto a nuestro país, recientemente se publicó un estudio retrospectivo de base poblacional (Ávalos Marfil, 2021) cuyo objetivo fue evaluar la incidencia de endometriosis en la población general en España y en cada una de sus comunidades autónomas. Los autores utilizaron la incidencia de endometriosis diagnosticada en el conjunto mínimo básico de datos al alta en el registro nacional de altas hospitalarias de España. Este análisis se realizó con datos de hospitales con diagnóstico de endometriosis (Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9 código 617.xx y CIE-10 código N80.xx) y abarcó el período del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2017 y una población de 12.775.911 mujeres en edad reproductiva (de 15 a 54 años). A continuación, se analizaron los datos a nivel nacional y por separado para cada comunidad autónoma. Este estudio nacional español estimó que la incidencia global de endometriosis entre las comunidades autónomas de España es de 16,1 por 10.000 mujeres (rango, 6,8 a 24). La edad media de las 20.547 mujeres diagnosticadas con endometriosis durante el período de estudio fue de $36,8 \pm 5,4$ años y la distribución de la localización de la endometriosis fue endometriosis uterina (28,4%), tubo-ovárica (35,2%), peritoneal (8,1%), vesical (6,8%) e intestinal (3,2%).

Finalmente, los datos referentes a la comunidad autónoma de Andalucía más actuales datan de 2018. La información recogida en el Conjunto Mínimo Básico de Datos

al Alta hospitalaria (CMBD-AH) en Andalucía establece una media de mujeres hospitalizadas con diagnóstico de endometriosis de diferentes localizaciones de aproximadamente 1.500 mujeres cada año. La forma más frecuente es la ovárica (60-65%), seguida de la uterina (18%-20%) y, posteriormente la localización peritoneal pélvica y otras (Sistema Andaluz de Salud, 2018)

SÍNTOMAS Y SITUACIONES CLÍNICAS ACOMPAÑANTES

La clínica de la endometriosis es muy variable, existiendo, además, un solapamiento de síntomas con otras condiciones, tanto ginecológicas como no ginecológicas, como son la enfermedad inflamatoria pélvica o el síndrome de intestino irritable. Este es uno de los motivos que explicarían por qué el diagnóstico de la endometriosis puede llegar a retrasarse hasta 10 años desde el inicio de los síntomas. Además, un alto porcentaje de pacientes con endometriosis, la enfermedad cursa de forma asintomática, estimándose que entre el 15-30% de las pacientes con endometriosis no tienen síntomas (Herrera Lama, 2013)

La endometriosis es la causa más frecuente de dolor pélvico crónico, que puede asociarse o no a esterilidad. El dolor pélvico crónico es aquel que se localiza a nivel de abdomen inferior, la pelvis o estructuras intrapelvianas y que persiste durante al menos seis meses (Moore, 2000). En el caso concreto de la endometriosis, este dolor tiene la característica particular de que se presenta con un patrón cíclico, junto con la menstruación. El dolor pélvico crónico es el síntoma más relevante y debilitante en mujeres con endometriosis (Morotti, 2017).

Otros síntomas clásicos de la endometriosis son la dismenorrea severa progresiva (75%)², la dispareunia (44%) y la disquecia, los cuales se hacen más evidentes durante el periodo menstrual y mejoran tras la menopausia (Coxon, 2018). De hecho, los estudios histopatológicos han revelado que las lesiones endometriósicas suelen estar inervadas, lo que puede estar relacionado con el aumento del dolor informado por estas pacientes (McKinnon, 2012).

Es importante destacar que la clínica no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, es decir, la intensidad del dolor no se relaciona con la extensión o estadio de la enfermedad. Aún con todo ello, algunos autores afirman que en el caso de la endometriosis profunda o infiltrante sí que existe una correlación directa positiva entre clínica y gravedad, coexistiendo un dolor severo e intenso y a menudo persistente cuando la infiltración en profundidad del peritoneo es mayor o igual a 5mm (Herrera Lama, 2013).

El dolor crónico puede conducir a una sensibilización local del área afectada, así como a una sensibilización central, como se informó recientemente en pacientes con dolor pélvico intenso (Grundsröm, 2019) en comparación con mujeres sanas. Recientemente se han descrito otros síntomas no específicos a largo plazo en la salud de las mujeres afectadas, como molestias digestivas, alteraciones psicosociales, funcionamiento sexual o infertilidad (De Ziegler, 2010; Roman 2012; Lagaña, 2017; De Graaff 2016), lo que repercute negativamente en la productividad laboral (Soliman, 2017) y calidad de vida de estas pacientes (Soliman et al., 2017). También vale la pena

mencionar que la endometriosis se ha relacionado con un riesgo dos o tres veces mayor de cáncer de ovario (Wilbur, 2017).

Contrariamente a esta serie bien documentada de síntomas, hasta donde sabemos, no hay apenas datos disponibles sobre las consecuencias musculoesqueléticas de la endometriosis en el área afectada más allá de la hipertonia en la musculatura del suelo pélvico en algunas pacientes (Mabrouk, 2019). En este sentido, la cronificación del dolor podría conducir a una disminución de la actividad física y, por lo tanto, a un deterioro de su condición física, lo que a su vez podría causar inestabilidad lumbopélvica, generando un círculo vicioso, como se sugiere en diferentes patologías caracterizadas por dolor crónico en el área lumbopélvica (Sánchez-Jiménez, 2014). De hecho, los ejercicios de estabilidad lumbopélvica han demostrado ser un factor crucial para mejorar la eficacia durante las actividades de la vida diaria que involucran las extremidades superiores y/o inferiores (Akuthota, 2008), asegurando la correcta activación de la cadena cinética a través de la pre-/co-activación de los músculos abdominales profundos y lumbares durante los movimientos de hombros y piernas (Hodges PW et al., 1996; Hodges, 2003).

DIAGNÓSTICO

Tanto el diagnóstico como el tratamiento de la endometriosis son procesos muy complejos dado el desconocimiento de su patogénesis, así como la inespecificidad de la clínica. Por tanto, la aproximación al manejo de estas pacientes es muy diferente entre distintos países, incluso dentro del mismo país, lo que suscita mucha controversia a la hora de llegar a un consenso y establecer un protocolo a

seguir entre las distintas sociedades científicas. Una reciente revisión sistemática de 7 guías de práctica clínica, encontró 152 recomendaciones para el manejo de dicha enfermedad. De esas 152 recomendaciones, solo 10 contenían información uniforme y homogénea, es decir, solo 10 de las 152 recomendaciones eran similares en las 7 guías de practica clínica evaluadas. Con estos datos, podemos hacernos una idea de la dificultad existente en la actualidad a la hora de asumir protocolos unificados (DiVasta, 2018).

La evaluación diagnóstica se guía por la anamnesis y exploración física de la paciente y los síntomas en caso de que los presente.

Exploración física

Hay algunos datos en la exploración que, aunque no son específicos de la endometriosis, ni sirven para hacer un diagnóstico de la misma, sí nos sirven como signos guía para sospechar la presencia de la enfermedad fundamentalmente de endometriosis profunda. Algunos de estos hallazgos son el dolor pélvico a la palpación, útero fijo en retroversión, ligamentos úterosacros dolorosos y el aumento de tamaño de los ovarios. Otro signo más específico sería la palpación de nódulos en los ligamentos úterosacros o en el fondo de saco de Douglas, así como la visualización directa de lesiones características en el fondo de la vagina o en fondo de saco de Douglas. Otro dato muy sugerente de endometriosis profunda y que ayuda mucho en muchas ocasiones de sospecha diagnóstica es el tacto rectal, el cual será doloroso en el caso de afectación del tabique rectovaginal.

Con todo esto, es muy importante tener en cuenta que en la mayoría de las ocasiones la exploración física de las pacientes con endometriosis es normal.

El rendimiento de la exploración clínica puede mejorarse si esta se efectúa durante la menstruación, aunque con nivel bajo de evidencia (nivel de evidencia: IV-C, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2014). Sin embargo, la mayoría de los signos que podemos recoger durante la exploración física, suelen no ser concluyentes, y es por eso por lo que tenemos que recurrir a una serie de pruebas complementarias para el diagnóstico de endometriosis (Herrera Lama, 2013).

Diagnóstico de presunción

Hablamos de este tipo de diagnóstico cuando utilizamos la combinación de síntomas, signos y hallazgos de pruebas complementarias (Eskenazi, 2001). El diagnóstico clínico puede ser suficiente para iniciar un tratamiento de bajo riesgo y fácilmente tolerable, por ejemplo, anticonceptivos hormonales combinados en mujeres sin deseos genésicos. Sin embargo, la presencia o ausencia de una respuesta al tratamiento empírico no puede interpretarse como confirmación o exclusión definitiva del diagnóstico (Ling, 1999).

Ecografía

La ecografía transvaginal es la primera prueba complementaria que se realiza para el diagnóstico o exclusión de endometriosis debido a su alta sensibilidad y especificidad (Moore, 2002).

La ecografía transvaginal es muy útil en el diagnóstico de los endometriomas ováricos así como de la adenomiosis, pero es también una herramienta muy precisa en el diagnóstico de la endometriosis infiltrativa profunda, aunque se requiere de habilidad y formación especializada del ecografista para llegar al diagnóstico de esta última entidad (Guerriero, 2016). Aún así, para el diagnóstico de endometriosis profunda se tiende a utilizar medidas complementarias a la ecografía para una mejor caracterización de las lesiones, que incluyen la realización de RMN con contraste en recto y vagina.

Resonancia Magnética

Presenta una buena sensibilidad (94%, con IC 95%: 90-97%) y especificidad (77%, con IC 95%: 44-100%) para el diagnóstico de la endometriosis infiltrante profunda y se aproxima a la precisión de la laparoscopia diagnóstica en esta entidad clínica de la endometriosis (Noventa, 2015). A pesar de ello, su utilidad en el diagnóstico de la endometriosis no ha sido establecida por lo que no debería utilizarse de forma sistemática, quedando relegada a una prueba de segunda línea, cuando con la ecografía no somos capaces de diagnosticar una endometriosis sospechada clínicamente.

Sin embargo, la revisión Cochrane de Nisenblat y colaboradores (Nisenblat, 2016) concluyó que ni la ecografía ni la resonancia magnética son capaces de detectar la endometriosis peritoneal, especialmente si los implantes peritoneales son menores de 5 mm. En estos casos es donde entra en juego la exploración laparoscópica, aunque es importante destacar que este hecho no justificaría la necesidad de una laparoscopia

diagnóstica en todas las pacientes en las que sospechemos una endometriosis peritoneal (Lasa, 2019).

Biomarcadores

Desde hace muchos años se vienen buscando una serie de marcadores en sangre, orina, plasma o tejido endometrial con la suficiente sensibilidad y especificidad como para desplazar a las técnicas diagnósticas más invasivas, pero todavía no disponemos de ellos (Lasa, 2019).

En este sentido, se ha trabajado desde hace muchos años con el antígeno del cáncer 125 (Ca 125), que en pacientes con endometriosis puede encontrarse elevado. En un estudio prospectivo en el que se incluyó a 58 pacientes a las que se le realizó laparoscopia exploradora por sospecha de endometriosis, se vio que en aquellas pacientes a las que finalmente se les diagnosticó de dicha enfermedad presentaban niveles de Ca 125 mayores que las que no presentaban la enfermedad (54,7 frente a 16,2 u/ml). En este estudio se calculó que la sensibilidad de un nivel de CA125 > 30 u/ml para el diagnóstico de endometriosis es del 57% (IC 95%: 37,4-74,5%) y la especificidad del 96% (IC 95%: 81,7-99,9%) (Hirsch, 2016)

La dificultad que encontramos en la utilización de este marcador es que es un marcador no específico de endometriosis, al encontrarse también elevado en otras afecciones del peritoneo y especialmente, en los casos de cáncer de ovario, por lo que en ocasiones la interpretación de sus niveles puede dar lugar a confusión o error diagnóstico.

A pesar de los múltiples intentos por encontrar biomarcadores específicos de la endometriosis 2 revisiones Cochrane publicadas en el año 2016, una relacionada

con marcadores séricos (Nisenblat, 2016) y otras con marcadores endometriales (Gupta, 2016), concluyeron que no existe evidencia de suficiente calidad para el uso de este tipo de biomarcadores en la práctica clínica (Lasa, 2019).

Diagnóstico definitivo

La endometriosis se diagnostica definitivamente por evaluación histológica de una lesión biopsiada durante la cirugía, habitualmente vía laparoscópica. Para algunos expertos, la confirmación visual de la endometriosis sin biopsia es considerada diagnóstica (Lasa, 2019), pero hemos de tener en cuenta que la confirmación visual por sí sola es limitada porque es cirujano dependiente.

Laparoscopia

El gold standard para el diagnóstico de endometriosis es la exploración laparoscópica del abdomen con toma de biopsias y análisis anatomopatológico de las lesiones endometriósicas visualizadas (Kuznetsov, 2017). No obstante, la mayoría de las guías de práctica clínica de las sociedades científicas que se dedican a endometriosis, consideran que esta entidad puede ser diagnosticada de forma empírica no invasiva, con la historia clínica, un examen físico pélvico y el examen ecográfico (Dunselman, 2014), dado que la cirugía no está exenta de riesgos y complicaciones.

Entre las indicaciones para la exploración laparoscópica se incluyen el diagnóstico de dolor pélvico persistente que no responde a tratamiento médico, la evaluación de síntomas graves que limitan la función y el tratamiento de anomalías

anatómicas, como, por ejemplo, las lesiones de la vejiga. La exploración laparoscópica permite tanto el diagnóstico definitivo como el tratamiento (Goyal, 2017).

TRATAMIENTO

Para el abordaje terapéutico de la endometriosis es necesario tener en cuenta varios factores, fundamentalmente la sintomatología de la paciente, la edad y el deseo genésico de la misma. Por tanto, el tratamiento de la endometriosis debe ser un tratamiento individualizado, que gira en torno a las variables descritas y siempre basándose en las recomendaciones avaladas por las distintas sociedades científicas.

Como se ha comentado anteriormente, la endometriosis es una enfermedad crónica, por este motivo, el enfoque terapéutico de esta patología debe ser el menos invasivo y el tratamiento que, siendo eficaz a largo plazo, presente los mínimos efectos secundarios posibles.

El objetivo final del tratamiento es tratar los síntomas (dolor y subfertilidad) y prevenir las recurrencias. En general, podemos afirmar que el enfoque terapéutico es diferente en los casos en los que el síntoma predominante es el dolor de aquellos en los que el motivo de la consulta es la esterilidad. Además, en las pacientes cuyo síntoma principal sea el dolor, debemos distinguir las que tienen deseo genésico (a corto o largo plazo) y las que no.

Podemos distinguir entre dos tipos de tratamiento en la endometriosis: el tratamiento no invasivo o tratamiento médico y el invasivo o tratamiento quirúrgico. Por tanto, atendiendo a las características de la endometriosis, la “escala terapéutica” debe comenzar por el tratamiento médico y debe reservarse el tratamiento quirúrgico para aquellos casos en los que la primera opción falle o sea insuficiente, o cuando la

endometriosis produce síntomas obstructivos ureteral o intestinal. Es importante destacar que la reducción del dolor tras tratamiento quirúrgico conservador, es habitualmente temporal, y se estima que un 25% de las pacientes serán operadas de nuevo en el plazo de 4 años y un 50% volverá a presentar síntomas en el plazo de 7 años (Shakiba, 2008).

Atendiendo al dolor como principal síntoma de la endometriosis, el algoritmo terapéutico sería el siguiente:

1. No tratar: Síntomas escasos, leves. Hallazgo ecográfico incidental.
2. Analgésicos. Fundamentalmente AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), aunque también puede usarse el paracetamol. A pesar de que la evidencia sobre su eficacia es baja y que una reciente revisión sistemática no ha encontrado diferencias con placebo, los AINEs son los fármacos más utilizados por los clínicos (Brown, 2017).
3. Tratamiento hormonal. El mecanismo de actuación es la reducción del nivel de estrógeno para regular la estimulación estrogénica provocada por los focos de endometriosis. La supresión de la función ovárica reduce el dolor asociado a la endometriosis en un plazo aproximado de seis meses. Los diferentes tratamientos hormonales que se detallan a continuación, son igualmente eficaces, pero difieren en sus efectos secundarios y perfiles de coste (Servicio Andaluz de Salud, 2009).

Anticoncepción hormonal combinada

Las guías de práctica clínica de las principales sociedades relacionadas con la ginecología como el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología –ACOG–

(American College of Obstetricians and Gynecologist, 2010) o la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología o ESHRE por sus siglas en inglés (Dunselman, 2014) recomiendan el uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHC) como primera línea terapéutica en pacientes con endometriosis (Lasa, 2019).

El mecanismo de acción por el que los AHC son efectivos para controlar el dolor pélvico asociado a la endometriosis (DPAE) es producir una atrofia endometrial y por tanto la disminución del sangrado menstrual (incluyendo el sangrado menstrual retrógrado) además de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (Lasa, 2019). Hay que destacar que los AHC actuales contienen bajas dosis de estrógeno (etinilestradiol o estradiol) y presentan un efecto progestacional más marcado que los AHC iniciales (Barcena De Arellano, 2011). La administración de AHC en pauta continua puede resultar más efectiva en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis (Muzii, 2016).

Gestágenos

Los gestágenos son capaces de inhibir la ovulación e inducir amenorrea, lo que ayuda en el control de la dismenorrea. Tanto el acetato de medroxiprogesterona como la noretisterona han demostrado su capacidad para disminuir el dolor.

La noretisterona demostró en un estudio comparativo ser más efectiva que la cirugía en mejorar la dispareunia profunda en 154 pacientes (Vercellini, 2012). Sin embargo, por su elevado perfil androgénico se empezaron a realizar estudios con dienogest, un gestágeno derivado de la 19-nortestosterona que ha demostrado una gran selectividad por los receptores endometriales de progesterona. El dienogest se ha comparado con los análogos de GnRH. En una revisión sistemática de 2015 en la

que se recogieron 8 ensayos clínicos y 1273 pacientes con endometriosis sintomática se concluyó que dienogest es superior a placebo y similar a los análogos de GnRH en el control del DPAE (de Paula Andres, 2015).

Aunque la mayor parte de la evidencia sobre los tratamientos con AHC o gestágenos se limita a endometriosis peritoneal, una revisión sistemática sobre el tratamiento médico de la endometriosis infiltrativa del recto y recto-sigma, que incluyó 14 estudios retrospectivos y prospectivos, concluyó que los AHC y gestágenos reducen los síntomas intestinales en aproximadamente 2/3 de las pacientes con endometriosis colorrectal suboclusiva, si bien para los autores es preferible el uso de gestágenos durante largo tiempo (de Paula Andres, 2015).

Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-SIU)

La función del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel es llevar a cabo una atrofia endometrial y por tanto reducir la cantidad de sangrado. Un reciente metaanálisis en el que se incluyeron 7 estudios (4 ensayos clínicos aleatorizados, un estudio prospectivo y 2 estudios retrospectivos, para un total de 491 pacientes) concluyó que el LNG-SIU es tan efectivo como otras terapias en el control del DPAE y la recurrencia de la dismenorrea (Song, 2018).

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.

Estas hormonas bloquean la secreción hipofisiaria de gonadotropinas (FSH, LH), por lo que inducen en la paciente que las toma de manera continua, un estado de menopausia, liberando así a la paciente de los síntomas de endometriosis, al eliminar la estimulación estrogénica de los focos endometriósicos. Su uso está limitado a una duración máxima de seis meses por los efectos secundarios que produce: síndrome

climatérico, impacto negativo sobre la densidad mineral ósea, entre otros; por lo que, en caso de ser utilizados, deberemos optar por hacerlo en periodos de tiempo cortos y/o en combinación con una hormona esteroidea, denominada terapia sustitutiva adyuvante o add-back therapy (Dunselman, 2014).

Danazol

El danazol es un derivado isoxazólico sintético químicamente relacionado con la 17 etinil-testosterona que crea un ambiente con alto contenido androgénico y bajo estrogénico, lo que provoca atrofia endometrial y las siguientes consecuencias que eso conlleva. En los años 90 era prácticamente el único tratamiento que se utilizaba en pacientes con endometriosis, siendo sustituido paulatinamente por las terapias anteriormente mencionadas por sus efectos secundarios.

Inhibidores de la aromatasas

La aromatasas es la enzima que activa, en los adipocitos, la transformación de andrógenos en estrona. Por tanto, su uso lleva a la paciente que los toma a un estado de hipoestrogenismo que puede ayudar en el tratamiento de la endometriosis. Sin embargo, durante muchos años se ha tratado de estudiar el resultado de estos tratamientos en pacientes con endometriosis sin resultados sólidos. No obstante, se ha podido comprobar que cuando se usan asociados a otros fármacos, como gestágenos, AHC o análogos de la GnRH, han demostrado ser un buen adyuvante para el control del dolor (Patwardhan, 2008).

Antioxidantes

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria en la que los mecanismos que generan estrés oxidativo están aumentados por la presencia de hematíes dentro

de la cavidad abdominal. Por tanto, en esta patología existe un aumento de las especies reactivas del oxígeno y una disminución de la cantidad y actividad de los antioxidantes naturales: superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa. Entre los antioxidantes disponibles, la acetilcisteína es el más potente y utilizado (Lasa, 2019).

Tratamiento quirúrgico

Este tratamiento, como hemos comentado anteriormente, debería ser considerado como terapia de segunda línea en el tratamiento de la endometriosis (Schenken, 2016).

Las indicaciones para la exploración quirúrgica incluyen el diagnóstico de dolor pélvico persistente que no responde a la terapia médica, la evaluación de síntomas graves que limitan la función y el tratamiento de anomalías anatómicas, como las lesiones de la vejiga. La cirugía, casi siempre laparoscópica, permite tanto el diagnóstico definitivo como el tratamiento.

Durante la laparoscopia, las áreas de endometriosis peritoneal aparecen como parches elevados en forma de llama, opacificaciones blanquecinas, decoloraciones amarillo-marrones, manchas translúcidas o islas irregulares de forma rojiza o azul rojiza.

La superficie peritoneal puede tener cicatrices o arrugas, tener defectos (síndrome de Allen-Masters) o dar lugar a nódulos o quistes. Rara vez, la endometriosis aparece como una masa poliploide, que puede imitar la aparición de un tumor maligno. Adherencias fibrosas densas significan enfermedad grave (Schenken, 2016).

Aunque la endometriosis puede estar presente en ausencia de una lesión aparente, no es una práctica estándar realizar biopsias aleatorias durante la laparoscopia, dado que las lesiones de endometriosis pueden retroceder en respuesta al tratamiento hormonal.

Apoyo psicológico y otras terapias

El dolor y la infertilidad que acompañan a la endometriosis pueden causar efectos significativos en la vida personal, laboral o social de las mujeres que la padecen, lo que unido a la incertidumbre de progresión de la enfermedad hacia un grado de mayor severidad y los posibles efectos sobre la fertilidad causan una considerable ansiedad y estrés. El apoyo psicológico y emocional es fundamental y sería deseable que las mujeres fueran informadas en todo momento y se vieran implicadas en la toma de decisiones respecto a su enfermedad.

Por tanto, aquellas mujeres que, por la severidad de sus síntomas o por la presencia de afectación psicológica importante, así lo requieran, serán derivadas a las Unidades de Salud Mental.

De la misma manera, habrá mujeres en las que, a pesar de una terapia analgésica adecuada, el dolor persista y precisen otro nivel de atención, por lo que podremos decidir derivar a Unidades del Dolor. Por ello, el tratamiento de la endometriosis, además de ser individual es multidisciplinar (Sistema Andaluz de Salud, 2009).

En los últimos años, se están empezando a publicar estudios demostrando la eficacia de tratamientos complementarios para aliviar la carga sintomática que

persiste al tratamiento convencional, especialmente centrados en el alivio del dolor (Pereira, 2022) o en los problemas en la esfera mental y emocional de las pacientes mediante intervenciones basadas en mindfulness y terapia cognitivo-conductual (Wu, 2022). Sin embargo, no se ha propuesto hasta la fecha ninguna propuesta de tratamiento que trate de aminorar de forma global la carga sintomática que usualmente experimentan las pacientes con endometriosis que no responden al tratamiento convencional.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La endometriosis es una patología benigna altamente prevalente en la población femenina en edad reproductiva que, en muchos casos, implica la presencia de dolor pélvico crónico junto con un amplio abanico de síntomas y situaciones clínicas que influyen profundamente en el día a día de las pacientes que no responden al tratamiento convencional.

Por ello, es necesario identificar aquellas alteraciones que puedan comprometer el desempeño diario de las pacientes con objeto de diseñar intervenciones efectivas que complementen el abordaje convencional pautado a las pacientes con endometriosis.

Por lo tanto, la hipótesis de esta tesis doctoral es:

La cronicidad del dolor pélvico en las pacientes con endometriosis no respondedoras a tratamiento convencional conlleva la instauración de un círculo vicioso en el que el dolor conlleva una menor actividad y esta a su vez un desacondicionamiento físico a medio-largo plazo que agudizará la experiencia dolorosa, lo que condicionará la vida diaria de estas mujeres.

Los objetivos que se plantearon para abordar dicha hipótesis son:

1. Explorar la hipersensibilidad al dolor y las alteraciones músculo-esqueléticas en la región abdómino-lumbo-pélvica en mujeres con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional en comparación con mujeres sanas no afectadas.
2. Analizar la presencia de fatiga, el desacondicionamiento físico global, la calidad del sueño y calidad de vida en mujeres con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional en comparación con mujeres sanas no afectadas.
3. Diseñar un programa de rehabilitación que trate de reducir la presencia de dolor, alteraciones abdómino-lumbo-pélvicas y desacondicionamiento físico general en mujeres con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS

OBJETIVO 1. Explorar la hipersensibilidad al dolor (autoinformado, pinzamiento/irritación de la raíz del nervio lumbar y nociceptivo) y alteraciones músculo-esqueléticas en la región abdómino-lumbo-pélvica en mujeres con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional en comparación con mujeres sanas no afectadas.

1.1 Diseño, reclutamiento y participantes

Para dar respuesta a este objetivo se llevó a cabo un estudio caso-control entre enero de 2018 y enero de 2019, reclutando un total de 66 mujeres (41 mujeres con endometriosis no respondedoras a tratamiento convencional y 25 mujeres sanas). Mientras que los casos fueron reclutados en los Hospitales Universitarios de la ciudad de Granada (San Cecilio y Virgen de las Nieves), los controles fueron reclutados de la comunidad en general a través de anuncios en la Universidad de Granada.

Definición de caso: los criterios de inclusión para el estudio fueron mujeres de 25 a 50 años que tuvieran un diagnóstico clínico de endometriosis y hubieran sido valoradas en las Unidades de Obstetricia y Ginecología de alguno de los Hospitales Universitarios (San Cecilio y Virgen de las Nieves) de Granada, España. Además, las mujeres debían seguir la pauta médica establecida por su ginecólogo/a, estar

experimentando síntomas relacionados con la endometriosis y haber pasado un período igual o mayor a 3 meses desde la última cirugía. Como criterios de exclusión se definieron: el diagnóstico de cualquier afección concomitante, como afecciones musculoesqueléticas (por ejemplo, artrosis de rodilla y/o cadera) o cualquier otro síndrome de dolor crónico diagnosticado, como fibromialgia, cefalea crónica, artritis u otros problemas articulares, antecedentes de graves comorbilidades (cardiovasculares, respiratorias, renales, hematológicas, endocrinas, hepáticas, gastrointestinales o diagnóstico de patología oncológica), neuropatía o rizopatía. También se excluyeron del estudio a las pacientes con enfermedad mental con medicación antidepresiva o discapacidad mental u otras condiciones que no les permitieran leer o realizar la evaluación. Se consultó la presencia o ausencia de estas comorbilidades en las historias clínicas de los hospitales participantes, con pleno acceso a la historia clínica previa completa de los participantes.

Definición de control: Los criterios de inclusión fueron: mujeres sanas de 25 a 50 años de edad sin antecedentes de dolor pélvico u otros síntomas que pudieran indicar endometriosis. Los criterios de exclusión fueron: presencia de antecedentes de infertilidad o alguna condición concomitante considerada como criterio de exclusión para pacientes con endometriosis, así como si habían sido operadas en los últimos tres meses. Dada la plausibilidad de los casos de endometriosis asintomática, los controles sanos también se sometieron a un examen ginecológico y a una ecografía transvaginal, realizada por una ginecóloga con experiencia, con objeto de garantizar que las mujeres del grupo de referencia se encontraran asintomáticas y sin lesiones endometriales visibles ecográficamente.

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 (0792-N-18).

Valoración de las participantes

Las participantes interesadas en participar en el estudio fueron convocadas telefónicamente para recibir información detallada. Posteriormente, fueron recibidas para una valoración in situ y firmaron el consentimiento informado por escrito.

Las evaluaciones se realizaron con una duración aproximada de 90 minutos y, para minimizar la influencia de la variabilidad del ciclo menstrual en los resultados del estudio, todas las evaluaciones se realizaron entre el 2º y el 10º día después de la menstruación en mujeres que no usaban anticonceptivos orales, aunque no se han informado previamente diferencias en los umbrales de dolor a la presión (Bartley, 2013).

Se recopiló información sociodemográfica y relacionada con la endometriosis, incluida la estadificación clínica según los criterios de la ASRM (American Society for Reproductive Medicine, 1996; Zanardi, 2003) la ubicación de las lesiones endometriósicas, el número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con la endometriosis, el uso de anticonceptivos orales y el diagnóstico de endometriosis.

Dolor

- ***Intensidad del dolor autoinformada.*** La escala de calificación numérica (numerical rating scale- NRS, por sus siglas en inglés) es una escala de 11 puntos

para evaluar la intensidad del dolor autoinformada. Va de 0 en un extremo (sin dolor) a 10 en el otro extremo de la escala (el peor dolor imaginable). Se instruyó a los participantes para que eligieran un número entero de la escala que mejor indicara el nivel de dolor pélvico actual (CuPP) que sentían, y luego se clasificó como sin dolor (0), leve [1–3], moderada [4–7] y grave [8–10] (Forchheimer, 2011). La escala NRS ha sido ampliamente utilizada y ha demostrado previamente ser un instrumento fiable y válido para evaluar el dolor con un coeficiente de correlación intraclase (ICC) de 0,95 (Alghadir, 2018), y se ha identificado como la herramienta más adecuada para el dolor autoinformado durante la evaluación de la intensidad en pacientes con endometriosis (Bourdel, 2015).

- **Dolor nociceptivo.** Las mediciones de los umbrales de dolor a la presión (PPT, del inglés *pressure pain threshold*) se determinaron utilizando un algómetro electrónico (SENSEBox System, Somedic AB, Hörby, Suecia), definidos como la presión más baja capaz de provocar una sensación de dolor después de la presión (Vanderweeën, 1996). La presión aplicada fue a un ritmo aproximado de 30 kPa/s con una sonda de 1 cm². Para el análisis principal se utilizó la media de tres intentos, con un período de descanso de 30 segundos entre intentos. La algometría de presión mostró un coeficiente de correlación intraclase (ICC) de 0,91 y una diferencia mínima clínicamente importante de aproximadamente 174 kPa (Chesterton, 2007). La pared abdominal se evaluó usando cuatro puntos marcados bilateralmente teniendo como referencia estudios previos sobre valoración del dolor pélvico crónico (Fenton, 2009). El punto supraumbilical se

evaluó 3 cm por encima del punto umbilical dentro de la línea hemiclavicular (el borde lateral de cada músculo recto). El punto infraumbilical se evaluó 3 cm por debajo del punto umbilical dentro de la línea hemiclavicular. La región pélvica se evaluó a través de tres puntos adicionales: la sínfisis púbica y ambos ligamentos inguinales, evaluados en su punto medio (Fenton, 2009). La zona lumbar se evaluó de forma bilateral, tomando como referencia la apófisis espinosa de la quinta vértebra lumbar, verificada por ecografía, se colocó el algómetro en la zona paraespinal, en medio del vientre del músculo erector de la columna (es decir, aproximadamente 3 cm a la derecha o izquierda de las espinas marcadas) (Figura 2). Finalmente, se evaluaron los segundos metacarpianos de ambos lados como un punto distante al área afectada (Hogeweg, 1995).

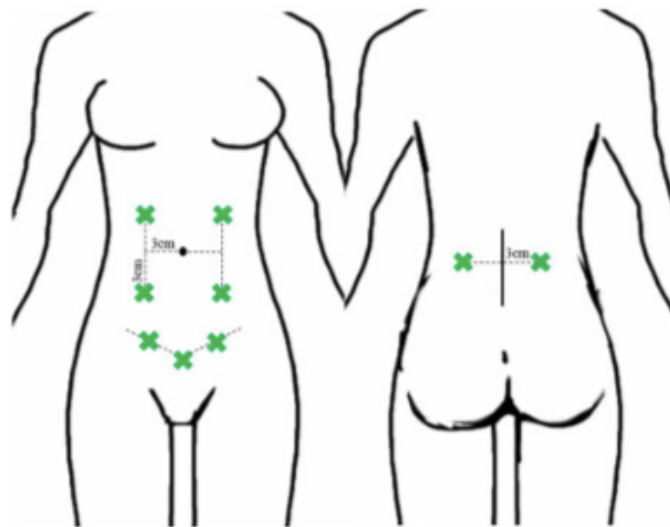


Figura 2. Localizaciones de las mediciones del umbral del dolor a la presión en el área abdominal y lumbopélvica.

Además, se calculó un “índice PPT” teniendo en cuenta publicaciones previas (Fernández-Lao, 2010). Para simplificar, los PPTs de cada paciente se dividieron por la puntuación media para el mismo punto anatómico en el grupo control, y finalmente se

multiplicó por 100. Un mayor índice PPT (%) indica un menor grado de sensibilización. El índice PPT medio para el área lumbopélvica se estimó como el índice PPT medio de los nueve puntos evaluados.

- ***Pinzamiento de la raíz del nervio lumbar/dolor por irritación.*** Se exploró bilateralmente a través de la prueba de contracción. Se realizó con los participantes colocados en una posición sentada con los pliegues poplíteos alineados contra el borde de la camilla y las manos detrás de la espalda. Antes de realizar la prueba, se instruyó a los participantes para que comunicaran el inicio de cualquier sensación (p. ej., estiramiento, hormigueo, dolor). Los movimientos se realizaron hasta el final del rango de movimiento o hasta el inicio de síntomas específicos. La secuencia de movimientos incluía flexión de la columna torácica y lumbar, flexión de cabeza y cuello, dorsiflexión de tobillo y extensión de rodilla. Si se experimentaban síntomas neurales durante la extensión de la rodilla, se detenía el movimiento y se pedía a los participantes que extendieran activamente la columna cervical para determinar la diferenciación estructural. La prueba solo se clasificó como positiva si los participantes experimentaron alivio de los síntomas periféricos con extensión cervical activa (Urban, 2015).
- ***Pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor.*** La Escala de catastrofización del dolor (PCS, Pain catastrophizing scale) es una escala validada para evaluar la presencia de pensamientos catastrofistas relacionados con el dolor. Esta herramienta de 13 ítems consta de tres subescalas (rumiación, magnificación e indefensión) que se puntúan de 0 (nada en absoluto) a 4 (todo

el tiempo), lo que da como resultado una puntuación total posible de 52. Cuanta más alta sea la puntuación, más pensamientos catastróficos están presentes. El PCS ha mostrado una buena fiabilidad (alfa de Cronbach 0,95) (Osman, 2000).

Evaluación de la musculatura abdómino-lumbo-pélvica:

- ***Evaluación de imágenes por ultrasonido:*** Todas las medidas se tomaron bilateralmente siguiendo las metodologías descritas previamente (Sánchez-Jiménez, 2014), y todas las imágenes se capturaron cuando el paciente estaba relajado al final del movimiento de espiración con un dispositivo de ultrasonido (Samsung Medison—Diagnostic Ultrasound System, Model: HM70A, Gangnam-gu, Seúl, Corea) con una sonda lineal de 16 MHz y una profundidad de 5 cm. El grosor de los oblicuos internos y externos (IOb y EOb, respectivamente) y el transverso del abdomen (TrA) se evaluaron con el participante colocado en posición supina con un refuerzo debajo de las piernas. La sonda de ultrasonido se colocó en el abdomen a medio camino entre el borde inferior de la caja torácica y la cresta ilíaca en la línea axilar medial. Una vez identificados los músculos, se tuvo que ajustar la sonda para asegurar que el borde medial anterior del transverso del abdomen estuviera a 2 cm del borde medial de la imagen de ultrasonido. Cuando se capturó la imagen, se midió la distancia desde la porción hipocóica más superficial a la más profunda del TrA, IOb y EOb utilizando calibres de ultrasonido (Figura 3).

El grosor del multífido lumbar se evaluó con el participante en decúbito prono y corrigiendo la lordosis con una almohada debajo de la zona abdominal. Para asegurar una medición adecuada del nivel de la columna, se marcó la quinta vértebra lumbar en la piel del paciente. La medida se tomó a la mayor distancia anteroposterior perpendicular desde el proceso transversal hasta la capa posterior de la fascia lumbar. En cuanto al ancho del multífido lumbar, se utilizó una posición similar a la exploración anterior. El multífido estaba encapsulado medialmente por la apófisis espinosa y la lámina anteriormente. La capa fascial delineaba el multífido del longísimo lateralmente y del tejido subcutáneo posteriormente. La mayor distancia horizontal entre las caras laterales de la apófisis espinosa al límite fascial del músculo longissimus se tomó con los calibres de ultrasonido (Figura 3).

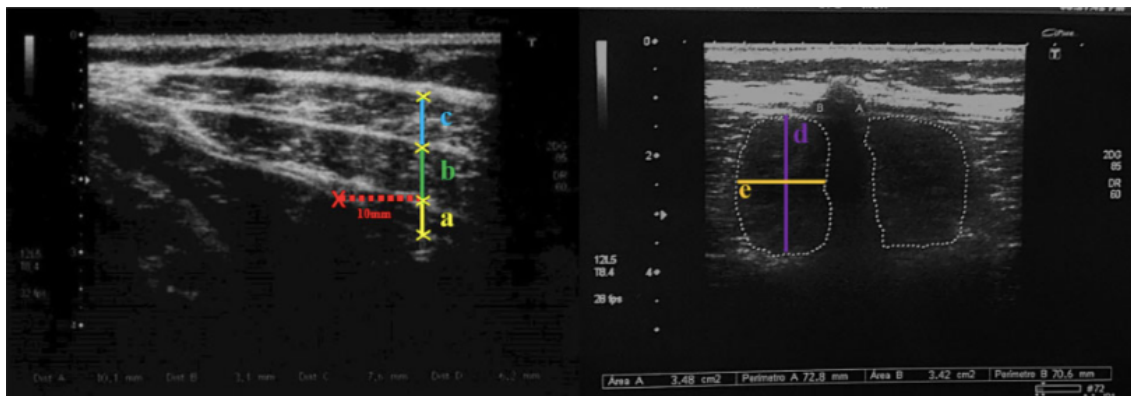


Figura 3: Mediciones ecográficas de la pared abdominal (A) y del multífido lumbar (B). a) músculo transversal, b) músculo oblicuo interno, c) músculo oblicuo externo, d) profundidad del músculo multífido, e) grosor músculo multífido.

- **Fuerza Muscular.** La resistencia isométrica de los músculos abdominales se evaluó con el test de flexión de tronco, el cual mostró un coeficiente de correlación intraclass (CCI) $<0,97$ (66). Colocados en decúbito supino con flexión de ambas rodillas y caderas de 90° y brazos extendidos sin tocar las rodillas, los

participantes debían realizar una flexión de tronco y mantener una posición isométrica que separaba el ángulo inferior de las escápulas de la camilla durante el mayor tiempo posible hasta un máximo de 90 segundos.

La resistencia isométrica de los extensores de la espalda se evaluó con test de extensión del tronco. Los participantes fueron colocados en decúbito prono con las extremidades inferiores apoyadas sobre la camilla y fijadas con una correa, y el tronco y las extremidades superiores colgando en posición horizontal con los brazos cruzados y las manos en contacto con los hombros contralaterales. El borde de la camilla coincide con las espinas ilíacas anterosuperiores. Se pidió a los participantes que mantuvieran esta posición el mayor tiempo posible. Se midió el tiempo en segundos, y las puntuaciones más altas reflejan un mejor desempeño. Esta prueba ha mostrado una alta confiabilidad con un ICC 1/4 0.77 (Latimer, 1999).

- **Estabilidad lumbopélvica.** La prueba de estabilidad central de Sahrman se realizó utilizando el Stabilizer Pressure Bio-Feedback (Chattanooga, California, EE. UU.), con los participantes en posición supina y con la unidad de biofeedback debajo de la columna lumbar. El manómetro se infla a 40 mmHg y se les pide a los participantes que realicen la maniobra de 'hollowing abdominal', la cual consiste en llevar ligeramente el ombligo hacia la columna, consiguiendo con esta maniobra una activación de la musculatura profunda, principalmente del músculo transversal del abdomen. No debería haber ningún cambio en la presión si esto se realiza correctamente. Después de realizar el hollowing abdominal, se

instruyó a los participantes para que realizaran 5 movimientos de piernas diferentes correspondientes a los cinco niveles de la prueba de Sahrman. Para progresar a través de los niveles, se debe mantener la estabilidad central, con un aumento o disminución de la presión de no más de 10 mmHg. Los participantes recibieron una puntuación de 0 a 5 dependiendo del nivel que pudieran completar (Stanton, 2004) El nivel de estabilidad lumbopélvica se clasificó en dos grupos (0-1, 2-5).

1.2 Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, las variables continuas se resumieron como la media \pm desviación estándar e intervalos de confianza del 95% de la media, mientras que las variables categóricas se mostraron como porcentajes. En las tablas, los lados dominantes y no dominantes reflejan el patrón femenino de lateralidad. Dada la ausencia de normalidad en los resultados del estudio, se realizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para variables continuas, mientras que para variables categóricas se eligió la prueba chi-cuadrado. Ninguna de las variables categóricas cumplió con los criterios de la prueba exacta de Fisher.

Para todos los análisis estadísticos, la presencia o ausencia de diagnóstico de endometriosis sirvió como variable independiente, y el dolor autoinformado, los PPT, la mecanosensibilidad del tejido neural, las imágenes por ultrasonido, la resistencia de los músculos del tronco y la estabilidad central se usaron como variables dependientes. También se examinaron las diferencias en los resultados dependientes entre los

subgrupos [según el estadio de la endometriosis y la gravedad de la CuPP (CuPP leve y moderado/grave)] a través de la prueba de tendencia de Jonckheere. Dado el tamaño reducido de la muestra, los análisis estratificados de ASRM se realizaron agrupando los casos en grupos lo más similares posible para maximizar el poder estadístico (estadios I, II y III [n = 15] frente a estadio IV [n = 26]), aunque se realizaron análisis adicionales siguiendo un criterio clínico (estadios I y II [n = 11] y estadios III y IV [n = 30]).

No fueron necesarias técnicas de imputación de datos dada la ausencia de valores faltantes. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico para las ciencias sociales (IBM SPSS Statistic for Windows, Armonk, Nueva York, EE. UU., versión 23.0), mientras que las figuras se diseñaron con el software Graphpad Prism 5.0 (San Diego, California, EE. UU.). Se consideró que los valores de $p < 0,05$ indicaban significación estadística con un intervalo de confianza (IC) del 95 %, aunque también se discutieron con cautela los resultados con valores de p entre 0,10 y 0,05.

El tamaño de la muestra se calculó con Epidat 3.4 (Xunta de Galicia, España) y los PPT sirvieron como variable principal. Por lo tanto, para detectar una diferencia mínima del 20 % en los PPT entre los grupos (Grundström, 2019) con un nivel α de 0,05, una potencia deseada del 80% y un coeficiente de variación interindividual estimado para medidas de PPT del 18%, Epidat software reveló un tamaño de muestra requerido de al menos 21 participantes por grupo.

OBJETIVO 2. Analizar la presencia de fatiga, el desacondicionamiento físico global, la calidad del sueño y calidad de vida en mujeres con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional en comparación con mujeres sanas no afectadas.

2.1 Diseño, reclutamiento y participantes

Este estudio caso-control se realizó entre enero de 2018 y enero de 2019, reclutando un total de 50 mujeres (25 mujeres con endometriosis no respondedoras a tratamiento convencional -grupo ENDO- y 25 mujeres sanas -grupo CONTROL-). Mientras que los casos fueron reclutados en los Hospitales Universitarios de la ciudad de Granada (San Cecilio y Virgen de las Nieves), los controles fueron reclutados de la comunidad en general a través de anuncios en la Universidad de Granada.

Los criterios de inclusión para los casos fueron: las mujeres debían tener entre 25 y 50 años, tener un diagnóstico clínico de endometriosis, estar adheridas a la pauta médica establecida por su ginecólogo/a, presentar síntomas relacionados con la endometriosis y haber pasado un período igual o mayor a tres meses desde la última cirugía. Las participantes fueron excluidas si tenían un diagnóstico de cualquier enfermedad musculoesquelética o autoinmune debilitante concomitante y cualquier condición médica u otras razones que no permitieran a los participantes leer o realizar la evaluación.

Las voluntarias que respondieron al anuncio de la universidad fueron seleccionadas como controles emparejados por edad y altura. Dada la plausibilidad de los casos de endometriosis asintomática, los controles también se sometieron a un examen ginecológico y una ecografía transvaginal por parte de una ginecóloga con experiencia para garantizar que los controles fueran asintomáticos y sin lesiones endometriales visibles ecográficamente. Además, las participantes del grupo control fueron excluidas de este estudio si presentaban antecedentes de síntomas relacionados con la endometriosis o infertilidad, presentaban comorbilidades previas graves y se habían sometido a cirugía en los últimos tres meses.

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 (0792-N-18).

2.2 Valoración de las participantes

Las participantes fueron evaluadas durante aproximadamente una hora. Para minimizar la influencia de las molestias fisiológicas relacionadas con el ciclo menstrual en los resultados del estudio, todas las evaluaciones se realizaron entre el segundo y el décimo día después de la menstruación en mujeres que no estaban utilizando anticonceptivos hormonales.

Fatiga relacionada con la endometriosis (ERF, endometriosis related fatigue)

El nivel de fatiga se determinó con la versión española de la Piper Fatigue Scale -PFS- (Cantarero-Villanueva, 2014). La PFS contiene 22 ítems para los cuales las puntuaciones varían de 0 a 10 e incluye cuatro dimensiones de fatiga subjetiva: conductual/gravedad, significado afectivo, sensorial y cognitivo/anímico. El puntaje total de fatiga se calcula con puntajes más altos que indican niveles más altos de fatiga. La PFS, con alta confiabilidad (α de Cronbach > 0.86), ha sido ampliamente utilizada en una variedad de enfermedades crónicas femeninas como el cáncer de mama y trastornos ginecológicos (Payne, 2002; Zhang, 2018), así como otras afecciones musculoesqueléticas (Pozehl, 2008).

Condición física

Para la medición de la fuerza isométrica de la espalda se utilizó un dinamómetro de espalda (TKK 5002 Back-A, Takey, Tokio, Japón) con una precisión de 1 kg, que ha mostrado una fiabilidad aceptable a buena (coeficiente de correlación intraclase (ICC) entre 0,81 y 0,85) (Gruther, 2009). Para ello, se pidió a las mujeres en posición de pie, con las rodillas totalmente extendidas y una flexión lumbar de 30, que realizaran una extensión de tronco. Para los análisis se utilizó el valor promedio de tres ensayos (retraso entre ensayos de 1 minuto)(España-Romero, 2010).

La flexibilidad de la columna lumbar se evaluó con la prueba Original de Schöber (Schober, 1937). Las participantes debían estar en posición bípeda, y se hacían

marcas en la unión lumbosacra y 10 cm por encima de la primera marca. Se pidió a los participantes que se inclinaran hacia adelante tanto como fuera posible, manteniendo las piernas rectas. La nueva distancia entre las dos marcas se registró como flexión máxima. Las distancias más altas durante la flexión representan una mejor flexibilidad. Esta prueba ha demostrado previamente ser confiable (ICCs 0.85–0.96) (MacDermid, 2014).

El equilibrio corporal se determinó mediante el Test de Flamingo. Las participantes se pusieron de pie sobre una viga sin los zapatos. Mientras se balanceaba sobre la pierna preferida, la pierna libre estaba flexionada y la rodilla y el pie de esta pierna sostenida estaban cerca de las nalgas. Se registró el número de intentos necesarios para completar 30 segundos de posición estática y se detuvo el cronómetro si los participantes no cumplían con las condiciones del protocolo. Las puntuaciones más bajas de equilibrio en el Test de Flamingo indican un mejor equilibrio de todo el cuerpo. En el análisis se utilizó el promedio de ambas piernas. Esta prueba ha demostrado ser válida y fiable con un ICC de 0,71 (Vancampfort, 2015).

La capacidad funcional se evaluó mediante la prueba de la marcha de 6 min, que determina la distancia máxima (en metros) que las mujeres son capaces de caminar en un circuito lineal de 30 m durante 6 min (Rikli, 1997). Esta prueba mostró una fiabilidad adecuada (ICC = 0,74).

Condición física autoinformada, calidad del sueño y calidad de vida

La condición física autoinformada se evaluó a través de la versión española de la International Fitness Scale (IFIS) (Ortega, 2011), una escala sencilla y breve autoadministrada que consta de una escala tipo Likert de 5 puntos con 5 respuestas (“muy pobre”, “pobre”, “promedio”, “bueno” y “muy bueno”), donde las puntuaciones más altas representan una mejor condición física percibida. Esta escala aborda el estado físico general percibido por los pacientes, el estado cardiorrespiratorio, el estado físico muscular, la velocidad-agilidad y la flexibilidad. IFIS ha mostrado una buena fiabilidad (alfa de Cronbach > 0,80) (Español-Moya, 2014).

La calidad del sueño se evaluó con la versión en español del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI). Es una escala de autoinforme validada de 19 ítems que mide la calidad y los patrones de sueño. Las puntuaciones van de 0 a 21, y las puntuaciones más altas indican una peor calidad del sueño. El PSQI ha mostrado una buena fiabilidad (alfa de Cronbach 0,87) (Hita-Contreras, 2014).

Para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud se utilizó la versión en español del SF-12, que es una forma abreviada del cuestionario SF-36 (Vilagut, 2008). Consta de doce preguntas que miden la salud física y mental. Cada uno de los componentes se puntúa en una escala de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida relacionada con la salud. El SF-12 ha mostrado una alta fiabilidad con un ICC que oscila entre 0,64 y 0,73 (Hayes, 2017).

Composición corporal

En cuanto a la composición corporal, la altura se midió con una cinta inelástica, mientras que el peso, el índice de masa corporal (IMC), la masa muscular esquelética y el porcentaje de grasa corporal se obtuvieron con un análisis de impedancia bioeléctrica (InBody 720, Biospace, Seúl, Corea del Sur), que ha demostrado una buena fiabilidad con un ICC > 0,98 (McLester, 2020).

2.3 Análisis de los datos

Se utilizó el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (IBM SPSS Statistic for Windows, Armonk, NY, EE. UU. versión 23.0) con un nivel de significación del 5%. Dado el tamaño de la muestra limitado ($N \leq 50$) y la distribución no normal de las variables (probadas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov), se usaron las pruebas U de Mann-Whitney y Chi-cuadrado para examinar las diferencias entre los grupos para continua y continua, variables categóricas, respectivamente.

El análisis principal se probó utilizando la prueba U de Mann-Whitney. Los grupos sirvieron como una variable independiente (grupo ENDO o grupo CONTROL), y todas las variables de estudio [ERF, condición física (fuerza, flexibilidad, equilibrio corporal, capacidad funcional y composición corporal), condición física autoinformada, calidad del sueño y calidad de vida se utilizaron como variables dependientes. La contribución de la fatiga en la condición física relacionada con la salud, la condición física autoinformada, la calidad del sueño y la calidad de vida se evaluó con la prueba de

tendencia de Jonckheere-Terpstra después de la estratificación del grupo ENDO según la mediana de la puntuación del PFS. No fueron necesarias técnicas de imputación dada la ausencia de valores faltantes.

Se utilizó el software Epidat 3.4 (Xunta de Galicia, Santiago de Compostela A Coruña, España) para estimar el tamaño de muestra requerido. Se calculó para detectar una diferencia mínima de tres puntos en la puntuación total de fatiga. En ausencia de estudios previos que evaluaran la fatiga en mujeres con endometriosis con una escala validada cuando se concibió este estudio, esta diferencia se seleccionó en base a un estudio previo en sobrevivientes de cáncer de mama, otra condición femenina crónica con altos niveles de fatiga crónica y discapacidades físicas. que consideraba esta diferencia de tres puntos como un nivel leve de fatiga (Stover, 2013). Por lo tanto, con un nivel- α de 0,05, una potencia deseada del 90 % y una desviación estándar estimada de 3,0 puntos, necesitábamos un total de 22 participantes para cada grupo. Considerando una tasa de deserción del 10%, finalmente incluimos un total de 25 participantes para cada grupo.

OBJETIVO 3. Diseñar un programa de rehabilitación que trate de reducir la presencia de dolor, alteraciones abdómino-lumbo-pélvicas y desacondicionamiento físico general en mujeres con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional.

El diseño de este programa de rehabilitación es un objetivo como tal de esta Tesis Doctoral y, por tanto, los detalles de dicho programa se mencionarán en el apartado de resultados.

RESULTADOS

Objetivo 1: Explorar la hipersensibilidad al dolor (autoinformado, pinzamiento/irritación de la raíz del nervio lumbar y nociceptivo) y alteraciones músculo-esqueléticas en la región abdómino-lumbo-pélvica en mujeres con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional en comparación con mujeres sanas no afectadas.

De 50 mujeres con endometriosis y 25 mujeres sanas invitadas a este estudio, 9 mujeres afectadas (12,0%) se negaron a participar debido a la disponibilidad limitada de tiempo. Se resumen los resultados de 66 participantes (41 mujeres con endometriosis y 25 mujeres sanas). No se observaron diferencias en las características basales de las 66 participantes a excepción de la situación laboral y el uso de anticonceptivos hormonales, con mayor prevalencia de desempleo y uso de anticonceptivos orales en el grupo de endometriosis (valores de $p \leq 0,001$) (Tabla 1). Dos tercios de las mujeres afectadas se sometieron a laparoscopia (80,5 %) o laparotomía (19,5 %) para aliviar el dolor relacionado con la endometriosis (en la mayoría de los casos) o extirpación de la lesión endometriósica ≥ 1 año antes de la evaluación. Un total de 26 (63,4%) de 41 de ellos fueron diagnosticados con endometriosis en estadio IV. Todas las mujeres con endometriosis declararon tener total adherencia a la medicación (anticonceptivos orales y/o antiinflamatorios en todos los casos). El tipo de anticonceptivo oral prescrito fue desogestrel, dienogest o levonorgestrel (en uso continuado) para pacientes con riesgo de trombosis o la combinación de

etinilestradiol/dienogest para los demás. El uso de este medicamento sirvió como supresor de la menstruación en el 34,1% de las pacientes.

1.1 Dolor

Usando el NRS (escala numérica del dolor), las mujeres con endometriosis informaron niveles de dolor significativamente más altos en comparación con las mujeres del grupo de referencia. Como era de esperar, en comparación con las mujeres sanas, aquellas con endometriosis exhibieron niveles más altos de dolor pélvico actual (CuPP) ($4,85 \pm 2,76$ frente a $0,46 \pm 1,67$, valor de $p < 0,001$). Todas las mujeres afectadas reportaron algún nivel de CuPP. Un total de 9 mujeres con endometriosis en estadio I, II o III y 14 mujeres con endometriosis en estadio IV informaron CuPP moderada/grave. Como se muestra en la Tabla 2, la algometría reveló diferencias significativas entre los grupos en los PPT. Las mujeres con endometriosis mostraron niveles de PPT más bajos con respecto al grupo de referencia en todos los puntos seleccionados de la pared abdominal, la región pélvica y la zona lumbar (los valores de p oscilaron entre $< 0,001$ y $0,003$). Además, los índices PPT oscilaron entre 42,8% y 64,7% para todos los puntos evaluados. Además, también observamos una reducción en las PPT entre grupos para puntos distantes al área afectada, aunque no alcanzó la significación estadística. Cuando las mujeres con endometriosis se estratificaron por estadificación ASRM, en comparación con el grupo de referencia, las pacientes con endometriosis en estadio I-III y IV mostraron una reducción secuencial en los PPT, así como en aquellas pacientes con CuPP moderada/grave en comparación con las mujeres con endometriosis leve. CuPP (Tabla complementaria 1).

De manera similar, considerando solo el subconjunto de mujeres con endometriosis en etapa IV, los PPT fueron aún más bajos en el subconjunto de mujeres con CuPP moderada/grave en comparación con aquellas con CuPP leve (Tabla complementaria 2). También se observó una tendencia similar entre las mujeres sin endometriosis, aquellas con endometriosis en estadios I-II y aquellas con endometriosis en estadios III-IV (Figura 1 complementaria).

La prevalencia del dolor por pinzamiento/irritación de la raíz nerviosa lumbar, evaluada a través de la prueba de contracción, fue significativamente mayor en las mujeres afectadas. Por lo tanto, 14 (34,1 %) mujeres con endometriosis mostraron dolor por pinzamiento/irritación de la raíz nerviosa lumbar, mientras que ninguna de las mujeres sin endometriosis arrojó un resultado positivo en esta prueba (valor de $p = 0,001$), con una mayor prevalencia de pinzamiento/dolor por irritación de la raíz nerviosa lumbar. dolor de irritación en mujeres con endometriosis en estadios III-IV que en aquellas con estadios I-II, aunque no alcanzó la significación estadística (43,3% vs 9,1%, valor de $p 0,064$).

Igualmente, se encontraron niveles más altos de pensamientos catastróficos relacionados con el dolor en mujeres con endometriosis en comparación con los controles (36,88 frente a 19,80, valor de $p < 0,001$). No se observaron diferencias en la puntuación PCS (escala de catastrofización del dolor) entre pacientes estadios I-III y estadio IV ($37,62 \pm 10,11$ vs $35,60 \pm 4,70$; $p\text{-value} > 0,050$) ni entre pacientes estadios I-II y III-IV ($37,63 \pm 9,70$ vs $34,82 \pm 3,31$; valor de $p > 0,050$).

Tabla 1. Características de la población de estudio (N=66)

	Sin endometriosis (n=25) n (%)	Con endometriosis (n=41) n (%)	Valor- p
Edad (años)*	34.5±5.2	36.7 ± 6.3	0.100
Talla (cm)*	164.0±7.9	163.4±5.9	0.695
Peso (Kg)*	62.4 ± 9.0	64.2 ± 7.0	0.200
Índice de masa corporal (Kg/m²)	22.8 ± 2.7	24.1 ± 3.1	0.115
Nivel de estudios			0.495
<i>Universitarios</i>	21 (84.0)	33 (80.5)	
<i>Secundaria</i>	4 (16.0)	8 (19.5)	
Convivencia			0.595
<i>Vive sola</i>	8 (32.0)	13 (31.7)	
<i>Vive en pareja</i>	17 (68.0)	28 (68.3)	
Empleo			0.001
<i>Empleada</i>	23 (92.0)	22 (53.7)	
<i>Desempleada</i>	2 (8.0)	19 (46.3)	
Anticonceptivos orales			<0.001
<i>Si</i>	2 (8.0)	35 (85.4)	
Diagnóstico de endometriosis			-
<i>Cirugía</i>	-	28 (68.3)	
<i>Resonancia Magnética Nuclear</i>	-	13 (31.7)	
Estadio ASRM			-
<i>I-III</i>	-	15 (36.6)	
<i>IV</i>	-	26 (63.4)	
Localización de la lesión endometriósica			-
<i>Endometriosis profunda</i>	-	19 (46.3)	
<i>Endometriosis ovárica/peritoneal</i>	-	22 (53.7)	
Intervención quirúrgica de endometriosis			-
<i>Ninguna</i>	-	14 (34.1)	
<i>Una</i>	-	17 (41.5)	
<i>Dos o más</i>	-	10 (24.4)	
Vía de acceso quirúrgico			-
<i>Laparoscopia</i>	-	33 (80.5)	
<i>Laparotomía</i>	-	8 (19.5)	

1.2 Evaluación de la musculatura lumbopélvica

El grosor de TrA fue significativamente menor en el lado dominante de las mujeres con endometriosis en comparación con el grupo de referencia, con una

disminución significativa según las etapas de ASRM (Tabla 3 y Tabla complementaria 3). También se observó una tendencia similar para EOb, aunque no alcanzó la significación estadística (p -tendencias $> 0,052$). Además, se observó una tendencia inversa en el grosor de TrA y EOb en ambos lados cuando las mujeres con endometriosis se agruparon según la gravedad de CuPP, aunque las diferencias en el grosor de TrA en el lado no dominante no alcanzaron la significación estadística (tendencia- $p = 0,086$). El grosor de TrA en ambos lados fue incluso menor en las mujeres afectadas con endometriosis en estadio IV y CuPP moderada/grave que en aquellas mujeres con endometriosis en estadio IV y CuPP leve, alcanzando la significación estadística en el lado no dominante (Figura 4A).

Con respecto a la resistencia de los músculos del tronco, las mujeres afectadas mostraron una resistencia significativamente menor de los músculos abdominales y de la espalda que el grupo de referencia, con una tendencia negativa según la etapa ASRM (Tabla 4 y Tabla Suplementaria 4). Además, las mujeres con endometriosis en estadio IV y CuPP moderada/grave, en comparación con aquellas con CuPP leve, mostraron menor resistencia en los músculos abdominales y de la espalda (Figura 4B). Del mismo modo, una correlación positiva entre el PPT medio de la región abdominal y lumbopélvica y la resistencia de los músculos abdominales y de la espalda (coeficientes $\rho = 0,396$ y $0,539$, valores de $p < 0,050$). Los análisis de sensibilidad estratificados por situación laboral arrojaron diferencias similares en las mediciones de ultrasonido ni en la resistencia del tronco entre mujeres empleadas con y sin endometriosis (datos no mostrados en tablas).

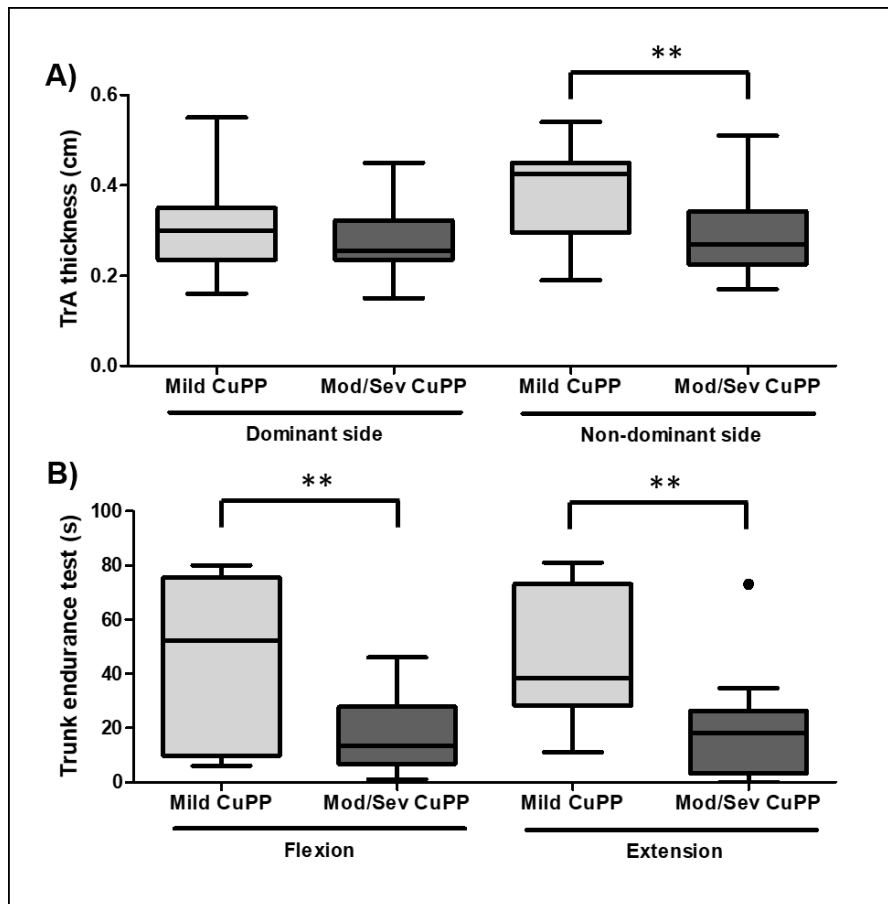


Figura 4. Deficiencias lumbopélvicas en mujeres con endometriosis en estadio IV agrupadas según la gravedad del dolor pélvico actual (CuPP) A) Grosor del músculo transverso del abdomen (TrA). B) Resistencia del tronco. Las diferencias se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. **Valor de $p < 0,050$.

Tabla 2. Umbrales de dolor a la presión (kPa) en mujeres sanas y en mujeres afectadas con dolor pélvico crónico leve y moderado/grave

	Sin endometriosis (n=25)	Con endometriosis						valor- p ^a	Tendencia- p ^b
		Grupo completo (n=41)		Estadio I, II and III (n=15)		Estadio IV (n=26)			
		PPT	Índice PPT (%)	PPT	Índice PPT (%)	PPT	Índice PPT (%)		
Supraumbilical									
<i>Lado dominante</i>	486.37 ± 219.88 (395.61 - 577.13)	300.08 ± 187.66 (240.07 - 360.10)	61.70 ± 38.58 (49.36 - 74.04)	358.54 ± 200.67 (242.68 - 474.41)	73.72 ± 41.26 (49.90 - 97.54)	268.60 ± 176.21 (197.43 - 339.77)	55.23 ± 36.23 (40.59 - 69.86)	0.002	<0.001
<i>Lado no dominante</i>	483.60 ± 223.74 (391.24 - 575.96)	313.78 ± 215.22 (244.95 - 382.61)	64.88 ± 44.50 (50.65 - 79.12)	349.05 ± 210.86 (227.30 - 470.79)	72.18 ± 43.60 (47.00 - 97.35)	294.79 ± 219.25 (206.23 - 383.34)	60.96 ± 45.34 (42.64 - 79.27)	0.002	0.001
Infraumbilical									
<i>Lado Dominante</i>	497.98 ± 244.21 (397.18 - 598.79)	322.26 ± 226.89 (249.70 - 394.82)	64.71 ± 45.56 (50.14 - 79.29)	374.64 ± 208.47 (254.27 - 495.00)	75.23 ± 41.86 (51.06 - 99.40)	294.06 ± 235.25 (199.04 - 389.08)	59.05 ± 47.24 (39.97 - 78.13)	0.003	<0.001
<i>Lado no dominante</i>	504.26 ± 246.81 (402.38 - 606.14)	325.40 ± 225.24 (253.40 - 397.47)	64.54 ± 44.67 (50.25 - 78.82)	365.14 ± 226.97 (234.10 - 496.19)	72.41 ± 45.01 (46.42 - 98.40)	304.05 ± 225.82 (212.84 - 395.26)	60.30 ± 44.78 (42.21 - 78.38)	0.002	0.001
Símfisis del pubis									
	567.82 ± 343.79 (425.91 - 709.73)	321.64 ± 227.14 (248.00 - 394.28)	56.65 ± 40.00 (43.85 - 69.44)	369.75 ± 260.18 (219.52 - 519.97)	65.12 ± 45.82 (38.66 - 91.57)	295.74 ± 208.06 (211.70 - 379.77)	52.08 ± 36.64 (37.28 - 66.88)	0.001	<0.001

Ligamento inguinal									
<i>Lado dominante</i>	492.79 ± 248.35	279.85 ± 198.04	56.79 ± 40.19	323.32 ± 232.07	65.61 ± 47.09	256.44 ± 177.62	52.04 ± 36.04	<0.001	<0.001
	(390.28 - 595.30)	(216.51 - 343.18)	(43.94 - 69.64)	(189.33 - 457.31)	(38.42 - 92.80)	(184.70 - 328.19)	(37.48 - 66.60)		
<i>Lado no dominante</i>	459.46 ± 218.70	280.61 ± 194.73	61.07 ± 42.38	317.26 ± 199.02	69.05 ± 43.32	260.87 ± 193.39	56.78 ± 42.09	0.001	<0.001
	(369.19 - 549.74)	(218.33 - 342.89)	(47.52 - 74.63)	(202.35 - 432.17)	(44.04 - 94.06)	(182.76 - 338.98)	(39.78 - 73.78)		
Lumbar									
<i>Lado dominante</i>	843.73 ± 302.36	446.01 ± 330.65	52.86 ± 39.19	507.76 ± 326.61	60.18 ± 38.71	412.76 ± 334.37	48.92 ± 39.63	<0.001	<0.001
	(718.93 - 968.54)	(340.26 - 551.75)	(40.33 - 65.39)	(319.17 - 696.34)	(37.83 - 82.53)	(277.70 - 547.81)	(32.91 - 64.93)		
<i>Lado no dominante</i>	1093.41 ± 59	467.74 ± 387.33	42.78 ± 35.42	566.39 ± 421.18	51.80 ± 38.52	414.63 ± 365.26	37.92 ± 33.41	<0.001	<0.001
	(524.76 - 1662.05)	(343.87 - 591.62)	(31.45 - 54.11)	(323.21 - 809.57)	(29.56 - 74.04)	(267.10 - 562.16)	(24.43 - 51.41)		
Segundo metacarpiano									
<i>Lado Dominante</i>	488.61 ± 174.75	415.67 ± 248.65	85.07 ± 50.89	462.64 ± 250.77	94.68 ± 51.32	390.37 ± 248.69	79.89 ± 50.90	0.089	0.040
	(416.48 - 560.74)	(336.14 - 495.19)	(68.80 - 101.35)	(317.84 - 607.43)	(65.05 - 124.32)	(289.93 - 490.82)	(59.34 - 100.45)		
<i>Lado no dominante</i>	449.69 ± 179.00	396.98 ± 215.25	88.28 ± 47.87	397.89 ± 207.99	88.48 ± 46.25	396.36 ± 223.13	88.17 ± 49.62	0.197	0.202
	(375.81 - 523.58)	(328.14 - 465.82)	(72.97 - 103.59)	(277.81 - 517.98)	(61.78 - 115.19)	(306.36 - 486.61)	(68.13 - 108.21)		

Los valores se expresan como la media ± la desviación estándar. ^aDiferencias entre el grupo de referencia y las mujeres con endometriosis (Test de U de Mann-Whitney);

^bDiferencias entre el grupo de referencia, mujeres afectadas en estadios I, II y III y mujeres afectadas con endometriosis estadio IV (Prueba de tendencia de Jonckheere).

Tabla 3. Evaluación ecográfica de los músculos de la pared abdominal y multifido lumbar en mujeres con y sin endometriosis.

	Sin endometriosis (n=25)	Con endometriosis			Valor-p ^a	Tendencia-p ^b
		Grupo completo (n=41)	Estadio I, II y III (n=15)	Estadio IV (n=26)		
Grosor del transverso abdominal						
<i>Lado dominante</i>	0.34 ± 0.10 (0.30 - 0.38)	0.30 ± 0.09 (0.27 - 0.33)	0.30 ± 0.08 (0.25 - 0.34)	0.30 ± 0.10 (0.26 - 0.34)	0.031	0.038
<i>Lado no dominante</i>	0.36 ± 0.16 (0.30 - 0.43)	0.32 ± 0.10 (0.29 - 0.35)	0.30 ± 0.04 (0.28 - 0.33)	0.33 ± 0.11 (0.29 - 0.38)	0.397	0.638
Grosor del Oblicuo Interno						
<i>Lado dominante</i>	0.65 ± 0.17 (0.58 - 0.72)	0.60 ± 0.19 (0.55 - 0.66)	0.59 ± 0.19 (0.48 - 0.69)	0.61 ± 0.19 (0.54 - 0.69)	0.416	0.552
<i>Lado no dominante</i>	0.73 ± 0.52 (0.52 - 0.95)	0.59 ± 0.18 (0.53 - 0.64)	0.58 ± 0.17 (0.49 - 0.68)	0.59 ± 0.18 (0.52 - 0.66)	0.293	0.389
Grosor del Oblicuo Externo						
<i>Lado dominante</i>	0.47 ± 0.20 (0.39 - 0.55)	0.42 ± 0.23 (0.34 - 0.49)	0.40 ± 0.20 (0.29 - 0.51)	0.42 ± 0.25 (0.32 - 0.52)	0.107	0.152
<i>Lado no dominante</i>	0.59 ± 0.62 (0.34 - 0.85)	0.40 ± 0.22 (0.33 - 0.47)	0.43 ± 0.22 (0.30 - 0.55)	0.39 ± 0.22 (0.30 - 0.48)	0.059	0.052
Grosor del Multifido lumbar						
<i>Lado dominante</i>	2.33 ± 0.59 (2.08 - 2.58)	2.38 ± 0.48 (2.20 - 2.55)	2.33 ± 0.44 (2.01 - 2.65)	2.40 ± 0.50 (2.17 - 2.63)	0.825	0.771
<i>Lado no dominante</i>	2.38 ± 0.48 (2.18 - 2.58)	2.45 ± 0.48 (2.28 - 2.63)	2.46 ± 0.44 (2.14 - 2.78)	2.45 ± 0.51 (2.22 - 2.68)	0.541	0.631
Ancho del Multifido lumbar						
<i>Lado dominante</i>	2.71 ± 0.71 (2.41 - 3.02)	2.47 ± 0.53 (2.28 - 2.66)	2.59 ± 0.60 (2.16 - 3.02)	2.42 ± 0.48 (2.20 - 2.64)	0.071	0.095
<i>Lado no dominante</i>	2.76 ± 0.49 (2.55 - 2.97)	2.64 ± 0.51 (2.46 - 2.83)	2.90 ± 0.61 (2.46 - 3.33)	2.52 ± 0.42 (2.33 - 2.72)	0.275	0.146

Los valores se expresan como la media ± la desviación estándar (Intervalo de confianza del 95%). ^a Diferencias entre el grupo de referencia y las mujeres con endometriosis (Test de U de Mann-Whitney U); ^b Diferencias entre el grupo de referencia, mujeres afectadas con estadios I, II y III y mujeres afectadas con endometriosis estadio IV (Prueba de tendencia de Jonckheere).

Considerando la estabilidad lumbopélvica, hubo diferencias significativas entre los grupos en la prueba de estabilidad central de Sahrman. Mientras que 20 (48,8%) de las mujeres afectadas tenían un nivel de estabilidad lumbopélvica ≤ 1 , solo 4 (16,0%) mujeres del grupo de referencia tenían este nivel de estabilidad lumbopélvica (valor de p 0,007) (Tabla 4). A pesar de la falta de diferencia estadística observada según la clasificación ASRM, se observó una tendencia hacia una mayor inestabilidad lumbopélvica en aquellas pacientes con endometriosis en estadio IV y CuPP moderada/grave que en aquellas con endometriosis en estadio IV y CuPP leve (71.4% vs 33.3%, p -valor 0,052) (Tabla complementaria 5). Además, se observaron PPT significativamente reducidos en mujeres afectadas con inestabilidad lumbopélvica.

Tabla 4. Resistencia muscular del tronco y estabilidad lumbopélvica en mujeres con y sin endometriosis.

	Sin endometriosis (n=25)	Con endometriosis			valor- p ^c	tendencia- p ^d
		Grupo completo (n=41)	Estadio I, II y III (n=15)	Estadio IV (n=26)		
Test de Resistencia del tronco (s)^a						
<i>Flexión</i>	57.66 ± 24.00 (47.75 - 67.57)	31.13 ± 23.72 (23.64 - 38.62)	34.55 ± 20.25 (23.33 - 45.76)	29.16 ± 25.69 (18.79 - 39.54)	<0.001	<0.001
<i>Extensión</i>	102.34 ± 54.17 (79.98 - 124.70)	38.92 ± 38.80 (26.67 - 51.16)	53.27 ± 52.82 (24.02 - 82.53)	30.63 ± 25.51 (20.33 - 40.94)	<0.001	<0.001
Estabilidad lumbopélvica^b					0.007^e	
<i>0-1</i>	4 (16.0%)	20 (48.8%)	6 (40.0%)	14 (53.8%)		
<i>2-5</i>	21 (84.0%)	21 (51.2%)	9 (60.0%)	12 (46.2%)		

^aLos valores se expresan como la media ± la desviación estándar (Intervalo de confianza del 95%). ^bLos valores se expresan como n (%). ^cDiferencias entre el grupo de referencia y las mujeres con endometriosis (Test de U de Mann-Whitney para la prueba de resistencia del tronco y prueba de Chi-cuadrado para la estabilidad lumbopélvica); ^dDiferencias entre mujeres del grupo de referencia, mujeres afectadas con estadios I, II y III y mujeres afectadas con endometriosis en estadio IV (prueba de tendencia de Jonckheere); ^eDiferencias entre mujeres afectas con estadios I, II y III y mujeres afectadas con endometriosis en estadio IV (prueba de Chi-cuadrado).

Tabla complementaria 1. Umbrales del dolor a la presión (kPa) en mujeres sanas y en mujeres afectadas con dolor pélvico actual leve y moderado/severo (CuPP).

	Sin endometriosis (n=25)	Con endometriosis						Valor- p ^a	Tendencia- p ^b
		Grupo completo (n=41)		Leve CuPP (n=16)		Moderado/Severo CuPP (n=25)			
		PPT	Índice PPT (%)	PPT	Índice PPT(%)	PPT	Índice PPT(%)		
Supraumbilical									
<i>Lado dominante</i>	486.37 ± 219.88 (395.61 - 577.13)	300.08 ± 187.66 (240.07 - 360.10)	61.70 ± 38.58 (49.36 - 74.04)	373.64 ± 215.06 (259.04 - 488.24)	76.82 ± 44.22 (53.26 - 100.38)	251.04 ± 152.56 (186.62 - 315.46)	51.62 ± 31.37 (38.37 - 64.86)	0.002	<0.001
<i>Lado no dominante</i>	483.60 ± 223.74 (391.24 - 575.96)	313.78 ± 215.22 (244.95 - 382.61)	64.88 ± 44.50 (50.65 - 79.12)	412.22 ± 264.51 (271.28 - 553.17)	85.24 ± 54.70 (56.10 - 114.39)	248.14 ± 147.24 (185.97 - 310.32)	51.31 ± 30.45 (38.46 - 64.17)	0.002	<0.001
Infraumbilical									
<i>Lado Dominante</i>	497.98 ± 244.21 (397.18 - 598.79)	322.26 ± 226.89 (249.70 - 394.82)	64.71 ± 45.56 (50.14 - 79.29)	421.72 ± 278.70 (273.21 - 570.23)	84.69 ± 55.97 (55.97 - 114.51)	255.96 ± 158.63 (188.97 - 322.94)	51.40 ± 31.86 (37.95 - 64.85)	0.003	<0.001
<i>Lado no dominante</i>	504.26 ± 246.81 (402.38 - 606.14)	325.40 ± 225.24 (253.40 - 397.47)	64.54 ± 44.67 (50.25 - 78.82)	434.85 ± 272.65 (289.57 - 580.14)	86.24 ± 54.07 (57.42 - 115.05)	252.48 ± 153.82 (187.53 - 317.44)	50.07 ± 30.50 (37.19 - 62.95)	0.002	<0.001
Sínfisis del pubis									
	567.82 ± 343.79 (425.91 - 709.73)	321.64 ± 227.14 (248.00 - 394.28)	56.65 ± 40.00 (43.85 - 69.44)	430.07 ± 282.21 (279.69 - 580.45)	75.74 ± 49.70 (49.26 - 102.22)	249.36 ± 148.02 (186.86 - 311.86)	43.91 ± 26.07 (32.91 - 54.92)	0.001	<0.001

Ligamento Inguinal									
<i>Lado dominante</i>	492.79 ± 248.35	279.85 ± 198.04	56.79 ± 40.19	376.98 ± 236.39	76.50 ± 47.97	215.09 ± 138.27	43.65 ± 28.06	<0.001	<0.001
	(390.28 - 595.30)	(216.51 - 343.18)	(43.94 - 69.64)	(251.02 - 502.95)	(50.94 - 102.06)	(156.71 - 273.48)	(31.80 - 55.50)		
<i>Lado no dominante</i>	459.46 ± 218.70	280.61 ± 194.73	61.07 ± 42.38	371.79 ± 240.81	80.92 ± 52.41	219.82 ± 129.76	47.84 ± 28.24	0.001	<0.001
	(369.19 - 549.74)	(218.33 - 342.89)	(47.52 - 74.63)	(243.47 - 500.11)	(52.99 - 108.85)	(165.03 - 274.62)	(35.92 - 59.77)		
Lumbar									
<i>Lado dominante</i>	843.73 ± 302.36	446.01 ± 330.65	52.86 ± 39.19	543.69 ± 344.05	64.44 ± 40.78	380.88 ± 311.65	45.14 ± 36.94	<0.001	<0.001
	(718.93 - 968.54)	(340.26 - 551.75)	(40.33 - 65.39)	(360.36 - 727.02)	(42.71 - 86.17)	(249.28 - 512.48)	(29.55 - 60.74)		
<i>Lado no dominante</i>	1093.41±1377.59	467.74 ± 387.33	42.78 ± 35.42	581.15 ± 436.00	53.15 ± 39.97	392.14 ± 339.02	35.86 ± 31.01	<0.001	<0.001
	(524.76 - 1662.05)	(343.87 - 591.62)	(31.45 - 54.11)	(348.29 - 814.01)	(31.85 - 74.45)	(248.98 - 535.30)	(22.77 - 48.96)		
Segundo metacarpiano									
<i>Lado dominante</i>	488.61±174.75	415.67 ± 248.65	85.07 ± 50.89	481.22 ± 213.41	98.49 ± 43.68	371.96 ± 264.86	76.13 ± 54.21	0.089	0.022
	(416.48 - 560.74)	(336.14 - 495.19)	(68.80 - 101.35)	(367.50 - 594.94)	(75.21 - 121.76)	(260.12 - 483.80)	(53.24 - 99.02)		
<i>Lado no dominante</i>	449.69±179.00	396.98 ± 215.25	88.28 ± 47.87	480.21 ± 236.97	106.79 ± 52.70	341.49 ± 184.15	75.94 ± 40.95	0.197	0.047
	(375.81 - 523.58)	(328.14 - 465.82)	(72.97 - 103.59)	(353.93 - 606.48)	(78.71 - 134.87)	(263.73 - 419.25)	(58.65 - 93.23)		

Los valores se expresan como la media ± la desviación estándar. ^aDiferencias entre controles y mujeres con endometriosis (Test de U de Mann-Whitney); ^b Diferencias entre controles, mujeres afectadas con estadios I, II y III y mujeres afectadas con endometriosis en estadio IV (prueba de tendencia de Jonckheere). PPT: umbral de dolor a la presión; CuPP: dolor pélvico actual

Tabla complementaria 2. Umbrales de dolor a la presión (kPa) en mujeres con endometriosis en estadio IV agrupados por la gravedad actual del dolor ppélvico (CuPP)

	Stage IV endometriosis		valor- p ^a
	Leve CuPP (n=12)	Moderado/Severo CuPP (n=14)	
	PPT	PPT	
Supraumbilical			
<i>Lado dominante</i>	346.37 ± 212.16 (211.57 - 481.17)	201.95 ± 106.09 (140.69 - 263.21)	0.060
<i>Lado no dominante</i>	394.59 ± 278.12 (217.88 - 571.29)	209.24 ± 99.58 (151.75 - 266.74)	0.046
Infraumbilical			
<i>Lado dominante</i>	401.41 ± 304.63 (207.85 - 594.96)	202.05 ± 90.28 (149.92 - 254.17)	0.027
<i>Lado no dominante</i>	421.29 ± 276.75 (245.45 - 597.13)	203.56 ± 98.48 (146.70 - 260.42)	0.017
Sínfis del pubis			
	393.57 ± 244.35 (238.32 - 548.83)	211.88 ± 127.73 (138.13 - 285.63)	0.145
Ligamento inguinal			
<i>Lado dominante</i>	347.73 ± 217.44 (209.57 - 485.88)	178.20 ± 79.88 (132.08 - 224.32)	0.053
<i>Lado no dominante</i>	355.32 ± 232.08 (207.87 - 502.78)	179.92 ± 105.13 (119.22 - 240.61)	0.041
Lumbar			

<i>Lado dominante</i>	551.58 ± 370.26 (316.33 - 786.83)	293.76 ± 256.84 (145.47 - 442.06)	0.023
<i>Lado no dominante</i>	558.21 ± 416.73 (293.43 - 822.98)	291.56 ± 272.54 (134.20 - 448.92)	0.053
Segundo metacarpiano			
<i>Lado dominante</i>	466.89 ± 235.47 (317.28 - 616.50)	324.79 ± 248.96 (181.04 - 468.53)	0.053
<i>Lado no dominante</i>	469.21 ± 254.99 (307.19 - 631.22)	334.15 ± 177.93 (231.42 - 436.89)	0.095

Los valores se expresan como la media ± la desviación estándar. CuPP: dolor pélvico actual^a Diferencias entre mujeres con endometriosis en estadio IV con CuPP leve o moderado/grave (Test de U de Mann-Whitney)

Tabla complementaria 3. Evaluación ecográfica de los músculos de la pared abdominal y multifido lumbar en mujeres con y sin endometriosis.

	Sin endometriosis (n=25)	Con endometriosis			valor-p ^a	tendencia-p ^b
		Grupo completo (n=41)	Estadio I y II (n=11)	Estadio III y IV (n=30)		
Grosor del transverso del abdomen						
<i>Lado Dominante</i>	0.34 ± 0.10 (0.30 - 0.38)	0.30 ± 0.09 (0.27 - 0.33)	0.30 ± 0.08 (0.24 - 0.36)	0.29 ± 0.10 (0.24 - 0.33)	0.031	0.027
<i>Lado no dominante</i>	0.36 ± 0.16 (0.30 - 0.43)	0.32 ± 0.10 (0.29 - 0.35)	0.30 ± 0.05 (0.26 - 0.33)	0.32 ± 0.10 (0.28 - 0.37)	0.397	0.686
Grosor del oblicuo interno						
<i>Lado dominante</i>	0.65 ± 0.17 (0.58 - 0.72)	0.60 ± 0.19 (0.55 - 0.66)	0.61 ± 0.21 (0.45 - 0.77)	0.64 ± 0.17 (0.56 - 0.71)	0.416	0.372
<i>Lado no dominante</i>	0.73 ± 0.52 (0.52 - 0.95)	0.59 ± 0.18 (0.53 - 0.64)	0.60 ± 0.18 (0.46 - 0.74)	0.60 ± 0.17 (0.52 - 0.67)	0.293	0.300
Grosor del oblicuo externo						
<i>Lado dominante</i>	0.47 ± 0.20	0.42 ± 0.23	0.40 ± 0.21	0.41 ± 0.24	0.107	0.114

	(0.39 - 0.55)	(0.34 - 0.49)	(0.24 - 0.56)	(0.30 - 0.52)		
<i>Lado no dominante</i>	0.59 ± 0.62 (0.34 - 0.85)	0.40 ± 0.22 (0.33 - 0.47)	0.41 ± 0.25 (0.22 - 0.61)	0.40 ± 0.23 (0.29 - 0.50)	0.059	0.076
Grosor del multifido lumbar						
<i>Lado dominante</i>	2.33 ± 0.59 (2.08 - 2.58)	2.38 ± 0.48 (2.20 - 2.55)	2.36 ± 0.46 (2.01 - 2.71)	2.38 ± 0.49 (2.16 - 2.60)	0.825	0.868
<i>Lado no dominante</i>	2.38 ± 0.48 (2.18 - 2.58)	2.45 ± 0.48 (2.28 - 2.63)	2.51 ± 0.44 (2.18 - 2.85)	2.43 ± 0.50 (2.21 - 2.65)	0.541	0.764
Ancho del multifido lumbar						
<i>Lado dominante</i>	2.71 ± 0.71 (2.41 - 3.02)	2.47 ± 0.53 (2.28 - 2.66)	2.60 ± 0.64 (2.11 - 3.09)	2.42 ± 0.47 (2.21 - 2.63)	0.071	0.116
<i>Lado no dominante</i>	2.76 ± 0.49 (2.55 - 2.97)	2.64 ± 0.51 (2.46 - 2.83)	2.96 ± 0.61 (2.50 - 3.43)	2.51 ± 0.42 (2.33 - 2.70)	0.275	0.116

Los valores se expresan como la media ± la desviación estándar (Intervalo de confianza del 95%). ^a Diferencias entre el grupo de referencia y las mujeres con endometriosis (prueba de U de Mann-Whitney); ^b Diferencias entre el grupo de referencia, mujeres afectadas con estadios I, II y III y mujeres afectadas con endometriosis en estadio IV (Prueba de tendencia de Jonckheere).

Tabla complementaria 4. Resistencia muscular del tronco y estabilidad lumbopélvica en mujeres con y sin endometriosis

	Sin	Con endometriosis			valor- p ^c	Tendencia- p ^d
	endometriosis (n=25)	Grupo completo (n=41)	Estadio I y II (n=11)	Estadio III y IV (n=30)		
Prueba de resistencia del tronco (s)^a						
<i>Flexion</i>	57.66 ± 24.00 (47.75 - 67.57)	31.13 ± 23.72 (23.64 - 38.62)	36.32 ± 21.96 (21.57 - 51.07)	29.23 ± 24.41 (20.11 - 38.34)	<0.001	<0.001
<i>Extension</i>	102.34 ± 54.17 (79.98 - 124.70)	38.92 ± 38.80 (26.67 - 51.16)	55.18 ± 47.48 (23.28 - 87.08)	32.95 ± 29.26 (20.22 - 45.68)	<0.001	<0.001
Estabilidad lumbopélvica^b					0.007^e	
0-1	4 (16.0%)	20 (48.8%)	5 (45.5%)	15 (50.0%)		
2-5	21 (84.0%)	21 (51.2%)	6 (54.5%)	15 (50.0%)		

^aLos valores se expresan como la media ± desviación estandar (Intervalo de confianza del 95%). ^bValores expresados como n (%). ^cDiferencias entre el grupo de referencia y las mujeres con endometriosis (prueba de U de Mann-Whitney para la prueba de Resistencia y de Chi-cuadrado para la estabilidad lumbopélvica); ^dDiferencias entre el grupo de referencia, mujeres afectadas con estadios I,II y III y mujeres con endometriosis en estadio IV (prueba de tendencia de Jonckheere); ^eDiferencias entre mujeres afectadas con estadios I,II y III y mujeres afectadas con endometriosis en estadio IV (prueba de Chi-Cuadrado).

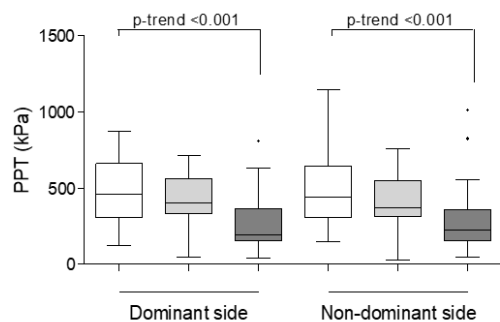
Tabla complementaria 5. Estabilidad lumbopélvica en mujeres con endometriosis en estadio IV agrupadas según la gravedad de dolor pélvico actual (CuPP).

	Estadio IV endometriosis		valor- p ^a
	Leve CuPP (n=16)	Moderado/severo CuPP (n=25)	
Estabilidad lumbopélvica			0.072
0-1	5 (31.3%)	15 (60.0%)	
2-5	11 (68.8%)	10 (40.0%)	

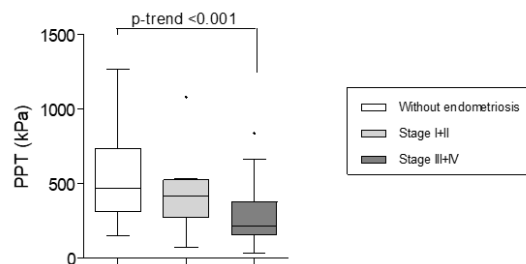
Valores expresados como N (%). CuPP: dolor pélvico actual; ^a Diferencias entre mujeres con CuPP leve y moderada/grave (prueba de Chi-cuadrado)

Figure suplementaria 1

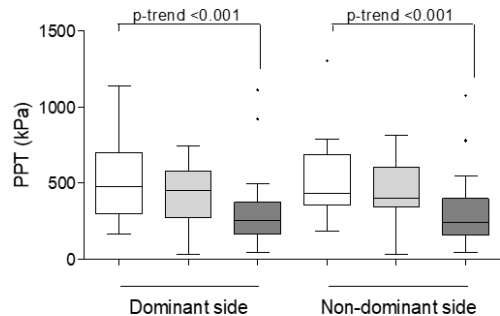
A) Supraumbilical



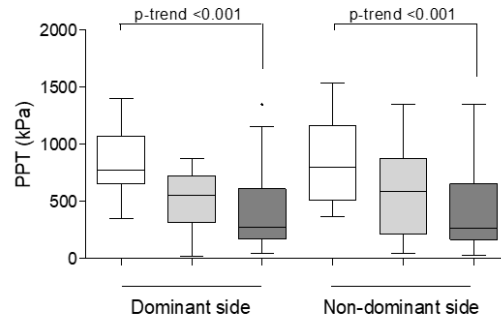
D) Pubis symphysis



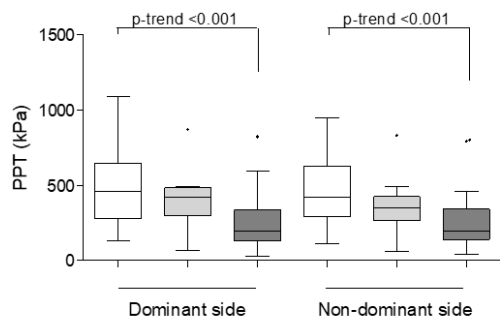
B) Infraumbilical



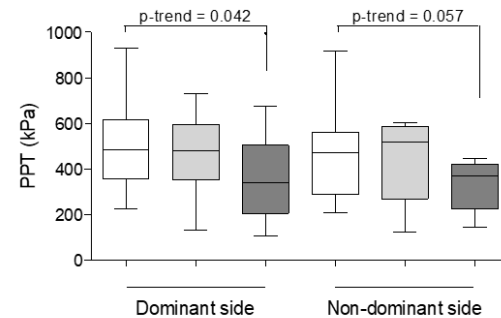
E) Lumbar



C) Inguinal ligament



F) Second metacarpal



Objetivo 2: Analizar la presencia de fatiga, el desacondicionamiento físico global, la calidad del sueño y calidad de vida en mujeres con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional en comparación con mujeres sanas no afectadas.

No se observaron diferencias en las características sociodemográficas de las 50 participantes (incluyendo edad, altura, nivel educativo o convivencia) a excepción de la situación laboral, con mayor tasa de desempleo en el grupo ENDO (p-valor=0,004).

Las características de los grupos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Características del grupo poblacional (N=50)

	Grupo control (N=25)		Grupo ENDO (N=25)		Valor-p
	N	%	N	%	
Edad (años)	34.5±5.2*		36.2±3.7*		0.150
Estatura (m)	164.0±7.9*		163.7±5.5*		0.796
Nivel de estudios					0.185
<i>Universitarios</i>	21	84.0	17	68.0	
<i>Secundarial</i>	4	16.0	8	32.0	
Convivencia					0.333
<i>Vive sola</i>	8	32.0	5	20.0	
<i>Vive en pareja</i>	17	68.0	20	80.0	
Empleo					0.004
<i>Trabaja fuera</i>	23	92.0	14	56.0	
<i>No trabaja fuera</i>	2	8.0	11	44.0	
Diagnóstico de endometriosis					-
<i>Laparoscopia</i>	-	-	19	76.0	
<i>MRI</i>	-	-	6	24.0	

*Media ± desviación estándar; MRI: imagen por resonancia magnética

Fatiga Crónica

Los niveles de ERF (fatiga relacionada con la endometriosis) se resumen en la Figura 5. Los resultados de la prueba U de Mann-Whitney revelaron que la puntuación total de la PFS (Piper Fatigue Scale), así como la puntuación de todas las dimensiones de la PFS, fueron significativamente más altas en las mujeres con endometriosis que en los controles (valores de $p < 0,001$), con una puntuación mediana de fatiga total de $5,3 \pm 2,3$ en el grupo ENDO y $2,9 \pm 2,0$ en el grupo control. Para análisis adicionales que evaluaran la influencia de la fatiga en el estado físico relacionado con la salud y los resultados informados por los pacientes, los participantes del grupo ENDO se clasificaron de acuerdo con el valor mediano de PFS (5,5): poco fatigados ($\leq 5,5$, $n = 13$) y fatigados ($>5,5$, $n=12$).

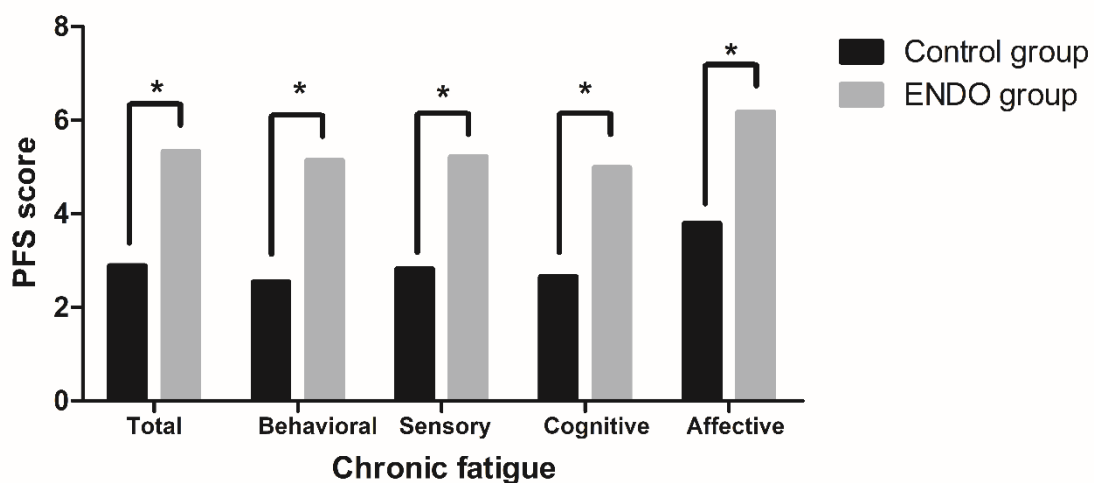


Figura 5. Niveles de fatiga relacionados con la endometriosis (ERF) en mujeres con (grupo ENDO) and sin endometriosis (Grupo control). Los valores de p fueron calculados a través de la U de Mann-Whitney U. *valor- $p < 0.050$

Estado físico relacionado con la salud

Los resultados de las mediciones de condición física relacionadas con la salud se muestran en la Tabla 6. Los resultados de la prueba U de Mann-Whitney revelaron diferencias significativas entre los grupos en la fuerza isométrica de la espalda, pero no en la fuerza de la parte superior del cuerpo. Por lo tanto, los valores de fuerza de la espalda obtenidos en el grupo ENDO fueron más bajos que en el grupo control ($52,2 \pm 14,7$ vs $63,2 \pm 11,4$ Kg, valor de p 0,006). En cuanto a la flexibilidad, el grupo ENDO tuvo menor flexibilidad lumbar que los controles ($14,1 \pm 1,1$ vs $15,0 \pm 1,1$ cm; valor p 0,011). Finalmente, se observaron diferencias significativas entre los grupos para el equilibrio corporal y la capacidad funcional. En este sentido, las mujeres con endometriosis mostraron un peor equilibrio corporal, es decir, una puntuación más alta en la prueba del flamenco ($0,2 \pm 0,3$ vs $0,0 \pm 0,1$; p -valor 0,021), y menor distancia caminada ($561,2 \pm 57,9$ vs $651,2 \pm 54,3$ m, p -valor $< 0,001$) en comparación con el grupo control.

Los subanálisis que compararon el grupo sano y los subgrupos ENDO poco fatigados ($\leq 5,5$) y fatigados ($> 5,5$) mostraron que la fuerza isométrica de la espalda fue significativamente menor en las mujeres con endometriosis con mucha fatiga ($51,0 \pm 17,4$ kg) que en las endometriosis poco fatigadas mujeres ($53,3 \pm 12,2$ kg) y el grupo sano ($63,2 \pm 11,4$ kg) (p -tendencia 0,022) (Tabla complementaria 7). De manera similar, la flexibilidad lumbar se redujo secuencialmente en pacientes con poca fatiga ($14,3 \pm 0,9$ cm) y pacientes con mucha fatiga ($14,0 \pm 1,2$ cm) en comparación con los controles ($15,0 \pm 1,1$ cm) (p -tendencia 0,030). La capacidad funcional también disminuyó en serie en pacientes con endometriosis poco fatigadas ($571,9 \pm 65,5$ m) y con mucha fatiga ($549,8 \pm 48,5$ m) en comparación con el grupo de control ($651,0 \pm 54,3$ m) (tendencia $p < 0,001$).

Tabla 6. Estado físico relacionado con la salud en mujeres con y sin endometriosis

	Grupo control (n=25)	Grupo ENDO (n=25)	Valor-p
Fuerza			
<i>Dinamometría lumbar</i>	63.20 ± 11.40 (58,26 - 68,12)	52.20 ± 14.70 (46,17 - 58,28)	0.006
<i>Dinamometría mano, lado dominante</i>	26.50 ± 4.00 (24,53 - 27,46)	26.10 ± 4.70 (24,18 - 28,07)	0.712
<i>Dinamometría mano, lado no dominante</i>	25.20 ± 3.90 (23,35 - 26,01)	24.10 ± 5.00 (22,04 - 26,18)	0.295
Flexibilidad de la columna lumbar			
<i>Test de Schöeber (cm)</i>	15.00 ± 1.09 (14,48 - 15,46)	14.10 ± 1.06 (13,70 - 14,58)	0.011
Equilibrio corporal			
<i>Test Flamingo</i>	0.02 ± 0.10 (-0,02 - 0,07)	0.18 ± 0.32 (0,05 - 0,31)	0.021
Capacidad Funcional			
<i>Test de la marcha de 6-min (m)</i>	651.20 ± 54.30 (624,42 - 672,71)	561.20 ± 57.90 (537,35 - 585,13)	<0.001

Valores expresados como la media ± desviación estándar (Intervalo de confianza para la media de 95%)

En cuanto a la composición corporal, los resultados se muestran en la Tabla 7.

Las mujeres del grupo ENDO mostraron un mayor porcentaje de masa grasa corporal con respecto al grupo control (35,7±8,9 vs 28,2±7,2%, p-valor 0,007). Del mismo modo, el grupo ENDO mostró aumentos de IMC (26,4±6,1 vs 23,0±2,6 Kg/m²) y peso (70,8±15,9 vs 62,4±9,0 Kg), aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (valores de p 0,054 y 0,075, respectivamente). En los subanálisis que estratificaron el grupo ENDO por el nivel de fatiga, observamos una tendencia significativa en el IMC y la masa grasa entre el grupo de control, los subgrupos ENDO con poca fatiga y con mucha fatiga (Tabla complementaria 8). De igual forma, se encontró una tendencia positiva para el peso, aunque no alcanzó la significación estadística (62,4±9,0 vs 70,5±15,8).

Tabla 7. Composición corporal en mujeres con y sin endometriosis

	Grupo Control (n=25)	Grupo ENDO (n=25)	Valor-p
Peso (Kg)	62.36 ± 8.97 (58,66 - 66,07)	70.76 ± 15.87 (64,06 - 77,46)	0.175
IMC (Kg/m²)	22.98 ± 2.55 (21,93 - 24,03)	26.39 ± 6.05 (23,83 - 28,94)	0.054
Masa magra (Kg)	24.05 ± 2.88 (22,86 - 25,24)	24.27 ± 3.39 (22,84 - 25,70)	0.920
Grasa corporal (%)	28.23 ± 7.16 (25,27 - 31,18)	35.73 ± 8.93 (31,96 - 39,50)	0.007

Los valores se expresan como la media ± desviación estándar (Intervalo de confianza de 95% para la media). IMC: Índice de masa corporal

Aptitud física autoinformada, calidad del sueño y calidad de vida

Los resultados de la aptitud física, la calidad del sueño y la CVRS (calidad de vida relacionada con la salud) autoinformados se resumen en la Tabla 8. La prueba U de Mann-Whitney encontró diferencias significativas entre los grupos en el nivel de aptitud física general percibida, aptitud cardiorrespiratoria, aptitud muscular y velocidad. agilidad, con mejores puntuaciones en el grupo control (valores $p < 0,05$). Del mismo modo, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la calidad del sueño. En este sentido, las mujeres del grupo ENDO exhibieron una puntuación total más alta (valor de $p = 0,017$), lo que indica una peor calidad del sueño que las del grupo control. Finalmente, los resultados de la prueba U de Mann-Whitney revelaron que la CVRS fue significativamente diferente entre los grupos. En ese sentido, el grupo ENDO presentó puntajes más bajos en el dominio salud física, indicando peor CVRS (p -valor $< 0,001$) en comparación con el grupo control. No obstante, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en el dominio de salud mental.

Finalmente, se encontró una condición física general percibida, cardiorrespiratoria y de velocidad-agilidad, así como una peor calidad del sueño, en mujeres poco fatigadas (≤ 5.5) y fatigadas (> 5.5) del grupo ENDO y controles. Además, aquellas mujeres fatigadas del grupo ENDO mostraron puntuaciones más bajas que aquellas mujeres del subgrupo ENDO con poca fatiga y el grupo saludable en CVRS (dominio físico) (Tabla complementaria 9).

Tabla 8. Aptitud física percibida, calidad del sueño y calida de vida en mujeres con y sin endometriosis.

	Grupo Control (n=25)	Grupo ENDO (n=25)	Valor-p
Condición física			
<i>Condición física general</i>	3.60 \pm 0.65 (3.31 - 3.86)	2.74 \pm 0.81 (2.39 - 3.09)	<0.001
<i>Capacidad Cardio-respiratoria</i>	3.25 \pm 0.79 (2.91 - 3.59)	2.57 \pm 0.90 (2.18 - 2.95)	0.011
<i>Condición física muscular</i>	3.63 \pm 0.71 (3.32 - 3.93)	3.09 \pm 0.85 (2.72 - 3.45)	0.032
<i>Velocidad-agilidad</i>	3.71 \pm 0.75 (3.39 - 4.03)	2.96 \pm 0.56 (2.71 - 3.20)	<0.001
<i>Flexibilidad</i>	3.38 \pm 0.77 (3.05 - 3.70)	3.13 \pm 1.06 (2.67 - 3.59)	0.408
Calidad del sueño	6.00 \pm 3.19 (4,68 - 7,32)	8.32 \pm 3.72 (6,79 - 9,85)	0.017
CVRS			
<i>Salud física</i>	55.09 \pm 5.04 (53,01 - 57,17)	37.99 \pm 13.08 (31,68 - 44,29)	<0.001
<i>Salud mental</i>	49.56 \pm 10.54 (45,21 - 53,91)	46.36 \pm 11.66 (40,74 - 51,99)	0.271

Los valores se expresan como la media \pm desviación estándar (Intervalo de confianza de la media del 95%).
CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

Tabla complementaria 7. Estado físico en mujeres sanas y en mujeres con endometriosis con normopeso.

	Grupo Control (n=20)	Grupo ENDO (n=25)		valor- p ^a	valor- p ^b
	Peso normal (n=20)	Peso normal (n=10)	Sobrepeso/obesidad (n=14)		
Fatiga					
<i>PFS</i>	2.92±2.05	5.16±2.01	4.80±2.29	0.003	0.598
<i>puntuación total</i>	(1.93-3.91)	(3.30-7.01)	(3.16-6.44)		
Fuerza					
<i>Dinamometría lumbar</i>	64.4±10.48 (59.37-69.47)	57.57±20.87 (38.27-76.87)	51.83±11.60 (43.56-60.10)	0.054	0.838
<i>Dinamometría mano, lado dominante</i>	25.95±3.67 (24.19-27.72)	26.49±7.19 (19.85-33.14)	25.16±3.85 (22.40-27.91)	0.660	0.305
<i>Dinamometría mano, lado no dominante</i>	24.94±3.26 (23.37-26.51)	25.37±7.54 (18.39-32.34)	22.28±3.51 (19.77-24.80)	0.725	0.253
Flexibilidad columna lumbar					
<i>Test Schöeber(cm)</i>	14.94±1.23 (14.34-15.53)	13.93±0.93 (13.07-14.79)	14.35±1.29 (13.43-15.27)	0.023	0.200
Equilibrio corporal					
<i>Test Flamingo</i>	0	0.21±0.27 (-0.03-0.46)	0.15±0.34 (-0.09-0.39)	0.003	0.359
Capacidad funcional					
<i>Test marcha de 6 min (m)</i>	652.63±55.76 (625.76-679.51)	589.43±70.34 (524.38-654.48)	552.30±50.18 (516.40-588.20)	0.004	0.229
Condición física					
<i>Condición física general</i>	3.58±0.69 (3.25-3.91)	3.14±0.90 (2.31-3.98)	2.70±0.82 (2.11-3.29)	0.148	0.115
<i>Capacidad cardio-respiratoria</i>	3.26±0.87 (2.84-3.68)	2.57±0.53 (2.08-3.07)	2.40±1.07 (1.63-3.17)	0.084	0.411
<i>Condición muscular</i>	3.58±1.07 (3.25-3.91)	3.29±0.76 (2.59-3.98)	2.90±1.10 (2.11-3.69)	0.359	0.315
<i>Velocidad-agilidad</i>	3.63±0.76 (3.26-4.00)	3.29±0.49 (2.83-3.74)	2.80±0.63 (2.35-3.25)	0.132	0.068
<i>Flexibilidad</i>	3.42±0.84 (3.02-3.82)	3.29±0.95 (2.41-4.17)	3.00±1.05 (2.25-3.75)	0.433	0.832

Calidad del sueño				
<i>PSQI</i>	5.79±3.14	7.57±3.15	8.00±4.11	
<i>puntuación total</i>	(4.28-7.30)	(4.65-10.49)	(5.06-10.94)	0.040 0.555
CVRS				
<i>Salud física</i>	55.90±5.13 (53.43-58.37)	41.33±15.99 (26.54-56.12)	38.55±10.70 (30.89-46.20)	0.003 0.995
<i>Salud mental</i>	47.50±11.17 (42.11-52.88)	45.22±7.12 (38.64-51.80)	46.94±13.35 (37.39-56.49)	0.154 0.215

Valores expresados como la media ± desviación estándar (Intervalo de confianza de la media 95%)

Tabla complementaria 8. Estado físico en mujeres sanas y afectadas con fatiga y fatiga leve.

	Grupo Control (n=25)	Grupo ENDO (n=25)		Tendencia-p
		Fatiga leve (n=13)	Fatiga (n=12)	
Fuerza				
<i>Dinamometría lumbar</i>	63.20 ± 11.40 (58.26 - 68.12)	53.33 ± 12.21 (45.95 - 60.71)	51.03 ± 17.43 (39.95 - 62.10)	0,004
<i>Dinamometría mano, lado dominante</i>	26.50 ± 4.00 (24.53 - 27.46)	26.15 ± 4.92 (23.38 - 29.32)	25.89 ± 4.69 (22.90 - 28.87)	0,688
<i>Dinamometría mano, lado no dominante</i>	25.20 ± 3.90 (23.35 - 26.01)	23.59 ± 5.95 (20.17 - 27.00)	24.67 ± 4.40 (21.88 - 27.47)	0,470
Flexibilidad columna				
<i>Test Schöeber (cm)</i>	15.00 ± 1.09 (14.48 - 15.46)	14.31 ± 0.93 (13.75 - 14.87)	13.96 ± 1.20 (13.20 - 14.72)	0,008
Equilibrio				
<i>Test Flamingo</i>	0.02 ± 0.10 (-0,02 - 0.07)	0.19 ± 0.33 (0.00 - 0.39)	0.17 ± 0.33 (-0.04 - 0.37)	0,039
Capacidad funcional				
<i>Test marcha 6 min (m)</i>	651.20 ± 54.30 (624.42 - 672.71)	571.85 ± 65.51 (532.26 - 611-43)	549.75 ± 48.50 (518.94 - 580.56)	<0.001

Los valores se expresan como la media ± desviación estándar (Intervalo de confianza del 95% para la media)

Tabla complementaria 9. Aptitud física percibida, calidad del sueño y calidad de vida en mujeres sanas y afectadas por fatiga y fatiga leve.

	Grupo control (n=25)	Grupo ENDO (n=25)		Tendencia- p
		Fatiga leve (n=13)	Fatiga (n=12)	
Aptitud física				
<i>Condición física general</i>	3.60 ± 0.65 (3.31 - 3.86)	3.08 ± 0.64 (2.69 - 3.46)	2.30 ± 0.82 (1.71 - 2.89)	0,018
<i>Condición cardio-respiratoria</i>	3.25 ± 0.79 (2.91 - 3.59)	2.85 ± 0.80 (2.36 - 3.33)	2.20 ± 0.92 (1.54 - 2.86)	0,087
<i>Condición muscular</i>	3.63 ± 0.71 (3.32 - 3.93)	3.46 ± 0.50 (3.15 - 3.78)	2.60 ± 1.00 (1.91 - 3.29)	0,018
<i>Velocidad-agilidad</i>	3.71 ± 0.75 (3.39 - 4.03)	3.15 ± 0.38 (2.93 - 3.38)	2.70 ± 0.67 (2.22 - 3.18)	0,051
<i>Flexibilidad</i>	3.38 ± 0.77 (3.05 - 3.70)	3.15 ± 1.07 (2.51 - 3.80)	3.10 ± 1.10 (2.31 - 3.89)	0,870
Calidad del sueño	6.00 ± 3.19 (4.68 - 7.32)	6.70 ± 3.47 (4.22 - 9.18)	10.44 ± 3.68 (7.62 - 13.27)	0,014
CVRS				
<i>Salud física</i>	55.09 ± 5.04 (53.01 - 57.17)	44.24 ± 10.0 (37.09 - 51.39)	31.04 ± 13.02 (21.03 - 41.05)	0,034
<i>Salud mental</i>	49.56 ± 10.54 (45.21 - 53.91)	49.40 ± 9.29 (42.75 - 56.04)	43.00 ± 13.59 (32.55 - 53.44)	0,327

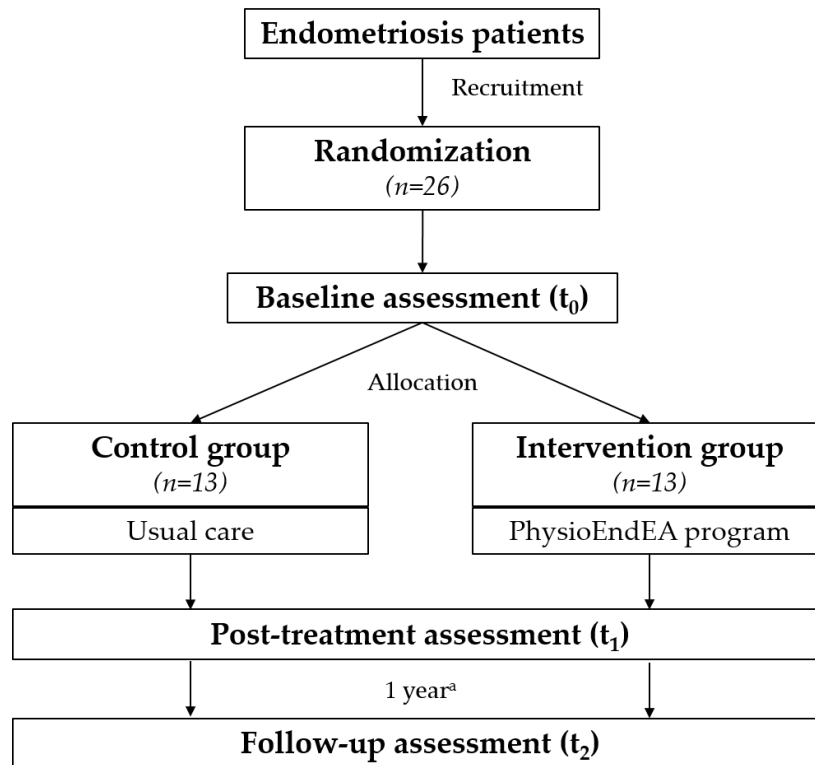
Valores expresados como la media ± desviación estándar (intervalo de confianza del 95% para la media)

OBJETIVO 3. Diseñar un programa de rehabilitación que trate de reducir la presencia de dolor, alteraciones abdómino-lumbo-pélvicas y desacondicionamiento físico general en mujeres con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional.

3.1. Diseño y configuración del estudio

Englobado en un proyecto de investigación multidisciplinar (EndEA, Endometriosis y Exposición Ambiental), el estudio 'Physio-EndEA' es un ensayo de no inferioridad aleatorizado de grupos paralelos (ClinicalTrials.gov, NCT03979183) basado en un programa de ejercicio de 1 + 8 semanas que se llevará a cabo en 26 pacientes diagnosticadas de endometriosis (n = 13 grupo experimental vs. n = 13 grupo control) en Granada (España). El flujo organizacional y de participantes se presenta en la Figura 1. Los resultados primarios y secundarios se evaluarán al inicio del estudio e inmediatamente después de la intervención. Además, también se evaluará el impacto a largo plazo de este programa de ejercicios mediante una evaluación final 1 año después de la intervención con características similares a la evaluación posterior al programa. Physio-EndEA se llevará a cabo en la unidad CUIDATE), unidad de investigación para la rehabilitación en oncología y enfermedades afines. El protocolo ha seguido las recomendaciones de los elementos del protocolo estándar: lista de verificación de recomendaciones para ensayos de intervención (SPIRIT) [Chan, 2013], y la figura 6 muestra el diagrama SPIRIT. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de

Investigación Clínica de Granada, Junta de Andalucía, España (código: 0792-N-18). El estudio 'Physio-EndEA' se registró en ClinicalTrials.gov (código: NCT03979183).



^a Follow-up since intervention ended

Figura 6. Diagrama de flujo del reclutamiento de participantes durante el ensayo según SPIRIT.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión para las participantes asignadas a los grupos de control e intervención son los siguientes: Para participar en este estudio, las mujeres deben declarar un estado premenopáusico, tener un diagnóstico clínico de endometriosis (por laparoscopia o resonancia magnética), tener un antecedentes de síntomas relacionados con la endometriosis, ser capaz de caminar sin ayuda y leer y escribir lo suficiente, ser capaz y estar dispuesto a dar su consentimiento y estar interesado en mejorar su estilo de vida.

Sin embargo, excluirémos a aquellas mujeres con una enfermedad aguda o terminal, una fractura reciente en cualquier extremidad superior o inferior (<3 meses), hernia discal y cualquier enfermedad crónica o problemas ortopédicos que puedan interferir con su capacidad para participar en un programa de actividad física, así como aquellos que expresan falta de voluntad para completar los requisitos de estudio y aquellos involucrados en otro programa de ejercicios.

3.2. Intervención

Grupo de intervención de ejercicio

'Physio-EndEA' es un programa de ejercicio terapéutico personalizado supervisado de 9 (1 + 8) semanas que incorpora ejercicios globales y lumbopélvicos que fue diseñado por un equipo multidisciplinario. Combina ejercicios aeróbicos, de resistencia y de estiramiento con una perspectiva de estabilización del core. La intervención se realizará en pequeños grupos de 4-6 participantes, entrenando 90 min/sesión dos veces por semana. Las sesiones están diseñadas, cuidadosamente supervisadas, guiadas e instruidas por un grupo calificado de fisioterapeutas y especialistas en ejercicio físico con más de 5 años de experiencia en ejercicio terapéutico en oncología y enfermedades relacionadas.

La planificación de la intervención se muestra en la Tabla 9. La primera parte del programa, con una duración de una sola semana, consiste en sesiones individuales para el entrenamiento inicial del control motor utilizando imágenes de ultrasonido de

rehabilitación (RUSI) [Whittaker, 2007] y un Stabilizer® Pressure Biofeedback. (Chattanooga, Hannover, Alemania). Para eso, los pacientes serán inicialmente guiados por RUSI para preactivar o coactivar selectivamente los músculos TrA y del suelo pélvico a través de la maniobra de retracción abdominal (ADIM), como se sugirió anteriormente [Watson, 2013; Urquhart, 2005]. Este método facilita tanto el aprendizaje del paciente como la verificación clínica del patrón de reclutamiento del músculo TrA. Después de eso, un fisioterapeuta capacitado enseña una especie de ejercicios de estabilización con y sin Stabilizer®. Se invita a los pacientes a repetir esta lista de ejercicios dos veces al día (>5 min cada uno) durante esa semana. El paciente no avanzará a la segunda parte del programa hasta que el fisioterapeuta verifique el control motor con RUSI a través de la capacidad de pre/co-activar y mantener la contracción de los músculos TrA y del suelo pélvico durante los ejercicios básicos de las extremidades inferiores. Además, durante las siguientes 2 semanas, se alienta a los pacientes a continuar con los ejercicios de biofeedback en el hogar.

Ejercicio		Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Parte 1	Entrenamiento de estabilización del core guiado por eco	√								
	Ejercicios de Biofeedback	√								
	Ejercicios de Biofeedback en el hogar	√	√	√						
Parte 2	Calentamiento		10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
	Ejercicios de estabilización lumbopélvica ¹		1 por 8–10 reps	1 por 12 reps	2 sets of 8 reps	2 por 10 reps	1 por 12 reps	2 por 12 reps	3 por 8 reps	2 por 10 reps
	Ejercicio aeróbico		20 min	20 min	20 min	30 min	35 min	40 min	40 min	40 min
	Ejercicios de estiramiento		10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
	Enfriamiento ²		10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min

Tabla 9. Programa de intervención de ejercicio supervisado “Physio-EndEA”.

La segunda parte de la intervención tendrá una duración de 8 semanas con sesiones grupales dos veces por semana enfocadas en mejorar el estado físico y el control motor relacionados con la salud. Cada sesión se dividirá en tres secciones: (1) un período inicial con ejercicios de calentamiento (10 min); 2) un período principal con ejercicios aeróbicos (20-40 min) (caminatas rápidas continuas), estiramientos (10-15 min) y ejercicios de estabilización lumbopélvica (30-35 min) (teniendo en cuenta las instrucciones aprendidas previamente sobre el control motor); y un período final de enfriamiento con ejercicios de respiración y relajación. Los detalles de los ejercicios específicos de estabilización lumbopélvica que realizarán estos participantes se resumen en las notas al pie de la Tabla 9. Los aumentos tanto de la duración como de la intensidad de los ejercicios aeróbicos se realizarán en función de la percepción de la fatiga. Alternativamente, la duración, la intensidad y el número de repeticiones de los ejercicios de fuerza se incrementarán secuencialmente con el tiempo en función del control motor adecuado del área lumbopélvica, así como la percepción de la fatiga. Para ello, mediante la utilización de la Escala de Fatiga de Borg [Borg, 1982], el fisioterapeuta (ayudado por dos técnicos) informará diariamente sobre el nivel máximo de fatiga percibida que debe asumir cada paciente (desde <11 en la semana inicial hasta 13-14 al final). del programa), y así, las mujeres aumentarán o disminuirán la intensidad del ejercicio en consecuencia. Para ello, se instruirá previamente a las mujeres con esta escala para que informen adecuadamente de su fatiga percibida actual.

La adherencia se define en base a la asistencia del paciente a las sesiones, considerándose abandonos cuando no participa en al menos 12 (75%) de las 16 sesiones programadas. Para maximizar la adherencia, se implementarán algunas estrategias,

como horarios adaptados a las necesidades del paciente, música en todas las sesiones y llamadas telefónicas después de las sesiones perdidas.

Grupo de control/cuidado habitual

Las participantes asignadas aleatoriamente al grupo control (n = 13) recibirán el tratamiento habitual, que es estipulado por su ginecólogo. Además, durante la sesión de evaluación inicial, el evaluador fisioterapeuta capacitado ofrecerá consejos generales sobre los efectos positivos de la actividad física y un estilo de vida saludable para su CVRS. Por razones éticas, los participantes de control tendrán la oportunidad de participar en un programa de ejercicios con las mismas características de esta intervención de ejercicios terapéuticos después de la finalización de este estudio, aunque sus resultados no se incluirán en los análisis.

La línea de base, inmediatamente después de la intervención y la evaluación a largo plazo, se realizarán en la unidad CUIDATE, una plataforma de investigación en fisioterapia en oncología y enfermedades relacionadas. Las sesiones serán conducidas por un técnico capacitado del grupo de investigación con 5 años de experiencia en la toma de estas medidas y que estará cegado al grupo de pacientes. Para minimizar la influencia de la variabilidad del ciclo menstrual en los resultados del estudio, la evaluación de resultados se realizará entre los días 2 y 10 del ciclo menstrual en mujeres que no usan anticonceptivos hormonales. La Tabla 10 resume los resultados primarios y secundarios que se evaluarán, junto con la lista de instrumentos validados que se utilizarán durante la evaluación.

Tabla 10. 'Esquema del protocolo de evaluación "Physio-EndEA".

Evaluación	Instrumento ¹	Línea de base	Post-Intervención	Desentrenamiento
Consentimiento informado	-	✓		
Datos clínicos/sociodemográficos	Cuestionario ad-hoc	✓		
Composición corporal	Cinta inelástica	✓	✓	✓
	Medidor Impedancia	✓	✓	✓
Calidad de vida relacionada con la salud	EHP-30	✓	✓	✓
Dolor	Algoetría	✓	✓	✓
	NRS	✓	✓	✓
	PCS	✓	✓	✓
Espesor muscular	Imagen de Ultrasonido	✓	✓	✓
Fuerza muscular	Test de Resistencia de los músculos flexores del tronco	✓	✓	✓
	Test de Resistencia de los músculos extensors del tronco	✓	✓	✓
	Dinamometría de mano	✓	✓	✓
	Dinamometría de fuerza de espalda	✓	✓	✓
Flexibilidad	Schöber test	✓	✓	✓
Equilibrio	Flamingo test	✓	✓	✓
Capacidad funcional	6MWT	✓	✓	✓
Fatiga	PFS-R	✓	✓	✓
	Borg Scale	✓	✓	✓
Ansiedad y depresión	HADS	✓	✓	✓
Calidad de la vida sexual	FSFI	✓	✓	✓
Calidad de vida gastrointestinal	GQLI	✓	✓	✓
Calidad del sueño	PSQI	✓	✓	✓

¹ EHP-30: Perfil de salud de la endometriosis-30; NRS: Escala de calificación numérica del dolor; PCS: Escala de catastrofización del dolor; 6MWT: Test de marcha de 6-min; PFS-R: Escala revisada de Fatiga de Piper; HADS: Escala hospitalaria de Ansiedad y depresión; FSFI: Índice de Función Sexual Femenina; GQLI: Índice de Calidad de Vida Gastrointestinal; PSQI: Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh.

3.3 Variable principal: calidad de vida relacionada con la salud

La CVRS se abordará a través de la versión en español del Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) [Jones, 2001; Marí-Alexandre, J], una herramienta específica de la enfermedad de 30 ítems para evaluar la CVRS en mujeres con endometriosis con alta confiabilidad (el α de Cronbach osciló entre 0,79 y 0,97). Contiene un total de cinco dominios (dolor, control e impotencia, bienestar emocional, apoyo social y autoimagen), y los ítems dentro de cada dominio, respondidos en una escala tipo Likert de 5 puntos,

se suman y transforman en una escala de porcentaje La puntuación varía de 0 a 100, donde una puntuación más alta representa un peor estado de salud.

3.4 Variables secundarias.

1. Dolor

Se utilizará algometría para medir los niveles de PPT [Vanderweeën, 1996] en las regiones del abdomen, la pelvis y la parte baja de la espalda en base a protocolos previamente publicados para la evaluación de esta área [Nunes, 2015; Fenton, 2009; Sánchez-Jiménez, 2014] a través de un algómetro electrónico (Somedic AB, Farsta, Suecia). Para ello se aplicará una tasa aproximada de 30 kPa/s con una túnica de 1 cm². Los PPT se evaluarán bilateralmente. Se probarán siete puntos, centrados en el dolor abdominal y pélvico [Fenton, 2009; Sánchez Jiménez, 2014], y dos puntos adicionales de la región lumbar [Nunes, 2015; Sánchez-Jiménez 2014]. Los PPT en la pared abdominal se evaluarán en las siguientes ubicaciones: el punto supraumbilical se evalúa bilateralmente 3 cm por encima del punto umbilical dentro de la línea hemiclavicular (el borde lateral de cada músculo recto); el punto infraumbilical se evalúa bilateralmente 3 cm por debajo del punto umbilical dentro de la línea hemiclavicular. La región pélvica se evaluará utilizando 3 puntos: justo por encima del pubis y ambos ligamentos inguinales en su punto medio en la línea hemiclavicular. También se evaluará la zona lumbar de forma bilateral, a la altura de la quinta vértebra lumbar (verificada mediante ecografía). El algómetro se colocará en el área paraespinal, en el medio de la mitad del vientre del músculo erector de la columna (es decir, aproximadamente 3 cm a la derecha o a la izquierda de la columna marcada). Adicionalmente, se evaluarán los segundos metacarpianos de ambos lados como puntos distantes al área afectada. Antes de la

evaluación de PPT, el asesor les pedirá a los participantes que presionen el interruptor cuando sientan por primera vez un cambio de presión a dolor. Para el análisis se utilizará la media de tres pruebas (fiabilidad intraexaminador), espaciadas 30 s. Se ha encontrado una alta fiabilidad de la algometría de presión (coeficiente de correlación entre clases 0,82-0,97) [Chesterton, 2007].

Además de la algometría, se les pedirá a los participantes que indiquen sus niveles actuales de dolor pélvico crónico, dismenorrea, dispareunia, disquecia y disuria a través de una escala de calificación numérica (NRS). Es una escala de 11 likerts utilizada para la estimación subjetiva del dolor. Va de 0 (“sin dolor”) a 10 (“el peor dolor imaginable”). Se pide a los participantes que seleccionen el número entero que mejor refleje la intensidad del dolor que sienten en el momento de las sesiones de evaluación basal y final. El NRS ha demostrado ser un instrumento fiable y válido para evaluar el dolor en pacientes con endometriosis (correlación producto-momento de Pearson = 0,96) [Ferraz, 1990; Bourdel, 2015].

La Escala de catastrofización del dolor (PCS) [Sullivan, 1995] también se utilizará para evaluar el pensamiento catastrófico relacionado con el dolor. Esta escala de 13 ítems contiene 3 subescalas: impotencia, rumiación y magnificación. Todos los elementos se califican en una escala de 5 puntos (0–4) y, por lo tanto, las puntuaciones varían de 0 a 52. Se ha demostrado que el PCS tiene una consistencia interna adecuada a excelente (el α de Cronbach varió de 0,87 a 0,93) [Sullivan, 1995].

2. Grosor muscular

Las imágenes de pared abdominal y multífido lumbar se obtendrán mediante un ecógrafo (ecógrafo Samsung HM70A, sonda lineal Samsung LA3-16AD) con sonda lineal de 12 MHz y una profundidad de 5 cm. Los grosores del oblicuo externo e interno (OE y OI, respectivamente), los músculos abdominales transversos (TrA) y el multífido lumbar, así como el ancho del multífido lumbar, se evaluarán de acuerdo con una metodología descrita previamente [Sánchez-Jiménez, 2014]. Los pacientes se colocan en decúbito supino con los brazos alineados con el tronco y las imágenes se obtienen cuando los pacientes están relajados y al final del movimiento de espiración. Se registrarán tres mediciones de los diámetros de los músculos derecho e izquierdo con un intervalo de 2 minutos entre intentos. La sonda se colocará 2,5 cm anteromedial al punto medio entre la cresta ilíaca y el margen costal en la línea axilar media, donde los límites fasciales entre TrA, OI y OE y el borde superior de la fascia TrA se encuentran paralelos [Misuri, 1997]. Se utilizará el promedio de tres intentos. Se ha informado que las imágenes de ultrasonido son confiables para evaluar el grosor muscular de TrA, OI y OE (coeficientes de correlación entre clases > 0.85, 0.65 y 0.80, respectivamente) [Linek, 2014; Cuesta-Vargas, 2014].

Se realizará valoración de multífido lumbar en la quinta vértebra lumbar, marcando su apófisis espinal. Para ello, se corregirá la lordosis de los participantes en decúbito prono utilizando almohadas debajo de la zona abdominal. La profundidad del multífido lumbar resultará de la mayor distancia anteroposterior perpendicular desde los procesos transversos hasta la capa posterior de la fascia lumbar. El ancho del multífido lumbar se registrará como la mayor distancia horizontal entre las caras

laterales de la apófisis espinosa y el límite fascial del músculo longísimo [Sánchez-Jiménez, 2014]. Se ha notificado una alta fiabilidad para la evaluación ecográfica del multífido lumbar (coeficiente de correlación entre clases = 0,88) [Cuesta-Vargas,2014].

3. Fuerza de la region lumbopélvica

La fuerza de resistencia de los músculos abdominales se evaluará mediante la prueba de resistencia de los músculos flexores del tronco que evalúa la resistencia isométrica de los flexores del tronco. Para eso, las mujeres se colocan en posición supina con las caderas y las rodillas flexionadas a 90 grados, los pies planos aproximadamente a 30 pulgadas de las nalgas y los brazos extendidos con las manos sobre las rodillas sin llegar a tocarse. Se indicará a los pacientes que separen el tronco de la camilla hasta el ángulo inferior de la escápula y que mantengan esta posición el mayor tiempo posible. Se medirá el tiempo (en segundos) [Therese, 1999]. Las puntuaciones más altas representan un mejor rendimiento. Se ha informado que esta prueba tiene una alta confiabilidad (coeficiente de correlación entre clases (ICC)> 0,95) [Evans, 2007].

La resistencia isométrica de los extensores del tronco se evaluará con la prueba de resistencia de los músculos extensores del tronco que evalúa la resistencia isométrica de los músculos extensores de la espalda. Pacientes en decúbito prono con las extremidades inferiores de pie sobre la cama y fijadas con una correa y el tronco y las extremidades superiores colgando en posición horizontal con los brazos cruzados y la mano en contacto con el hombro contralateral. El borde del lecho coincidirá con las espinas ilíacas anterosuperiores. Se pedirá a las mujeres que mantengan esta posición el mayor tiempo posible. Se medirá el tiempo (en segundos), y las puntuaciones más

altas reflejarán un mejor rendimiento [Biering-Sorensen, 1984]. Esta prueba tiene una alta confiabilidad en individuos con dolor lumbar sintomático y no sintomático (ICC > 0,77) [Latimer, 1999].

4. Flexibilidad de la columna

La flexibilidad de la columna lumbar se abordará con la prueba original de Schöber [Schöber, 1937]. Para ello, el fisioterapeuta localizará la unión lumbosacra y la marcará. Se dibujará una segunda marca 10 cm por encima de la primera cuando los pacientes estén en posición erguida. Esta distancia se medirá en posición de flexión, donde las mayores diferencias entre la posición erguida y la de flexión representan una mejor flexibilidad.

5. Equilibrio

El test de Flamingo se utilizará para evaluar el equilibrio corporal. De pie sobre una viga sin zapatos, se les pide a los participantes que mantengan el equilibrio sobre la pierna preferida mientras la pierna libre está flexionada a la altura de la rodilla y el pie de esta pierna está cerca de las nalgas. La prueba se repite con la pierna contralateral. Se registra el número de intentos necesarios para completar 30 segundos de la posición estática. En el análisis se utilizó el promedio de ambas piernas [Rodríguez, 1998]. Las puntuaciones más bajas reflejan un mejor equilibrio.

6. Capacidad Funcional

El Test de la Marcha de los 6 Minutos (6MWT), que mostró una buena fiabilidad (ICC = 0,97) [Hamilton 2000], se utilizará para determinar la distancia máxima (en metros) que cada paciente puede caminar en 6 min. Previamente se familiarizará a los participantes con el protocolo de la prueba, ‘caminando todo lo que puedan en 6 min’, aumentando y disminuyendo la velocidad de forma voluntaria. El examinador dará frases estandarizadas de aliento durante el 6MWT. El ritmo de marcha, definido como al menos un pie soportando peso en todo momento, se controlará durante toda la tarea. La presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno y la escala de fatiga de Borg se evaluarán antes y después de la 6MWT. Las puntuaciones más altas representan un mejor rendimiento.

7. Composición corporal

Se registrarán las medidas antropométricas (incluyendo altura, peso e índice de masa corporal) y la composición corporal (masa muscular esquelética y porcentaje de grasa corporal). Para estas mediciones se utilizará un medidor de impedancia (InBody 720; Biospace, Seúl, Corea del Sur), que ha mostrado una alta confiabilidad en estudios previos [Thomas, 2011]. Se indicará a los pacientes que eviten comer y beber durante la hora anterior a la medición. Además, también se les invitará a quitarse cualquier reloj de pulsera, pulsera, collar o cinturón durante la medición. Finalmente, se registrará la hora del día de la medición.

8. Fatiga

La fatiga relacionada con la endometriosis se evaluará con la versión en español de la Escala de Fatiga de Piper Revisada. Aunque originalmente se desarrolló para evaluar la fatiga relacionada con el cáncer [Piper 1998], también se ha utilizado para evaluar la fatiga en otros trastornos musculoesqueléticos como la insuficiencia cardíaca [Pozehl, 2008] o los problemas ginecológicos [Zhang, 2018; Payne, 2002], incluida la endometriosis [Álvarez-Salvago, 2020]. Esta herramienta de 22 ítems está agrupada en 4 dimensiones (comportamental/gravedad, significado afectivo, sensorial y cognitivo/anímico) y las puntuaciones van de 0 a 10, donde las puntuaciones más bajas reflejan un mejor desempeño. PFS-R tiene una alta fiabilidad (α de Cronbach = 0,96) [Piper, 1998].

9. Calidad de vida sexual

Para evaluar la función sexual, un aspecto importante de la calidad de vida de una persona, utilizaremos el cuestionario Validado Índice de Función Sexual Femenina (FSFI) [Rosen, 2000]. Es un cuestionario autoadministrado de 19 ítems que cubre seis dimensiones, que incluyen deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor. Las puntuaciones de cada dominio se calculan como la suma de los elementos individuales contenidos en cada dominio y se multiplican por el factor de dominio. Finalmente, todos los puntajes de dominio son convocados para calcular el puntaje general, que va de 2 a 36, donde los valores más altos representan una mejor función sexual, considerando que los pacientes con un puntaje total de FSFI inferior a 26 son sexualmente disfuncionales, mientras que los que puntúan en o por encima de este corte -off se clasifican como sexualmente funcionales [Wiegel, 2005].

Este cuestionario tiene una buena fiabilidad (α de Cronbach $> 0,82$ para todos los dominios) [Wiegel, 2005].

10. Calidad de vida Gastrointestinal

El índice de calidad de vida gastrointestinal (GQLI) es un cuestionario validado de 36 ítems autoadministrado que aborda 5 dominios (síntomas digestivos, estado físico, emociones, disfunción social y efectos del tratamiento médico) [Eypasch, 1993]. Las puntuaciones de los elementos individuales (siendo 0 la peor apreciación y 4 la mejor apreciación) se suman para calcular la puntuación global. Tiene un rango de 0 a 144, donde las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida gastrointestinal. Se considera que los pacientes con una puntuación total inferior a 100 padecen enfermedades gastrointestinales, mientras que los controles sanos suelen obtener puntuaciones superiores a 126 [Nieveen, 2000]. Este índice ha mostrado una buena fiabilidad (α de Chronbach $> 0,90$) [Eypasch, 1993] y se ha aplicado previamente a pacientes con endometriosis [Roman, 2012].

11. Calidad del sueño

El índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) validado, utilizado anteriormente en pacientes con endometriosis [Maggiore, 2017], se utilizará para abordar la calidad y los patrones de sueño de las mujeres [Buysse, 1989]. Este instrumento de 19 ítems tiene una fiabilidad moderada-alta (α de Cronbach $> 0,80$) [Carpenter, 1998]. Se compone de siete "componentes" (calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, trastornos del

sueño, uso de medicamentos para dormir y disfunción diurna), cada uno de ellos con un rango de 0 a 3. La suma de las puntuaciones de los componentes conduce a la puntuación global y, por lo tanto, oscila entre 0 y 21; las puntuaciones más altas indican una mala calidad del sueño. Se ha propuesto que una puntuación total ≤ 5 indica una buena calidad del sueño, mientras que una puntuación total > 5 indica una mala calidad del sueño [Smarr, 2016].

3.5 Cronograma de reclutamiento y participantes

Los ginecólogos de ambos hospitales universitarios (San Cecilio y Virgen de las Nieves, Granada) aportarán los pacientes elegibles. Las mujeres interesadas en el estudio recibirán más información sobre los objetivos del estudio, el protocolo y los procedimientos de evaluación y firmarán un consentimiento informado antes de realizar la evaluación inicial. Los participantes potenciales deberán proporcionar una copia de los hallazgos de imágenes por resonancia magnética o laparoscópica que confirmen un diagnóstico de endometriosis.

3.6 Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra estimado se determinó para la variable de resultado primaria (CVRS-dolor) utilizando el cuestionario EHP-30 y los cálculos de un estudio anterior para detectar una diferencia media entre los grupos de control e intervención de 24,7 ($28,4 \pm 18,7$ frente a $3,66 \pm 18,4$; Gonçalves, Barros y Bahamondes [Gonçalves, 2017] Asumiendo un error α de 0,05, una potencia del 85% y un tamaño del efecto de

1,34 (basado en los resultados del estudio de referencia), necesitamos una muestra de 10 participantes para cada grupo. Suponiendo una posible tasa de deserción del 30 %, reclutaremos un mínimo de 13 participantes por grupo ($n = 26$). Se utilizó G*Power v. 3.1 (Universidad de Düsseldorf, Düsseldorf, Alemania) para calcular el tamaño de la muestra.

3.7 Aleatorización y cegamiento

Una vez que se complete la evaluación inicial, los participantes se incluirán en la intervención de ejercicio terapéutico o en el grupo de control (1:1). Para ello, un investigador ajeno a la parte clínica de este estudio creará una secuencia de aleatorización de la muestra generada por ordenador (Epidat 3.4, Xunta de Galicia, España). Una vez conocido, el investigador principal comunicará el grupo asignado a cada participante. Por lo tanto, aunque los profesionales y los participantes no estarán cegados, otros investigadores (evaluadores, estadísticos y administradores de datos) estarán cegados a la asignación de grupos. Se les pedirá a los participantes que no mencionen ningún detalle de su tratamiento o la asignación de su grupo al evaluador (responsable de las sesiones de evaluación). Si el cegamiento se ve comprometido, se contactará a otro evaluador y completará la recopilación de datos.

3.8 Recopilación de datos

Como se muestra en la Figura 4, las mujeres serán evaluadas en tres momentos: evaluación inicial (t_0), inmediatamente después del programa (t_1) y un año

después de finalizar el tratamiento (t2). La evaluación tomará aproximadamente 90 min. La información recopilada se mantendrá bajo llave. Para mantener la confidencialidad de la información personal, se asignará un número de identificación codificado a cada participante.

3.9 Análisis de los datos

Dado que este estudio tiene como objetivo determinar los beneficios potenciales del ejercicio terapéutico en la CVRS de las pacientes con endometriosis, los análisis estadísticos se realizarán por intención de tratar. Solo se incluirán en los análisis aquellos participantes que hubieran asistido al menos al 75 % de las sesiones y completado al menos dos evaluaciones (línea de base y una evaluación de los dos seguimientos). El valor del peor de los casos se utilizará para reemplazar los datos faltantes, después de un procedimiento informado previamente.

La media y la desviación estándar se utilizarán para describir las puntuaciones de las variables al inicio y en ambas mediciones de seguimiento (después del programa y 1 año). Adicionalmente, se utilizará la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de la distribución de las variables. Para evaluar la capacidad del proceso de aleatorización para evitar diferencias entre los grupos al inicio del estudio, se utilizarán la prueba t de Student y la prueba de chi-cuadrado para comparar datos continuos y categóricos, respectivamente. Se llevará a cabo un enfoque estadístico equivalente en el caso de datos no paramétricos (pruebas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis).

Para evaluar la influencia del tratamiento en las puntuaciones de los resultados, se utilizará un ANCOVA de medidas repetidas entre los tres puntos de tiempo (línea de base, después del programa y 24 semanas después) para examinar las diferencias entre grupos y dentro de los sujetos. Se utilizarán como covariables la edad de la paciente, los años transcurridos desde el diagnóstico, el nivel educativo, el estado civil y la presencia de sangrado abundante durante el período de la menstruación. Para completar el análisis, reportaremos el tamaño del efecto (Cohen d) y el nivel de significancia atendiendo a los efectos de interacción (grupo x tiempo) para examinar los efectos intergrupales y determinar si estos fueron insignificantes ($d < 0.2$), pequeños ($0.2 < d < 0.5$), moderado ($0.5 < d < 0.8$) o grande ($d > 0.8$).

La significación estadística se fijará en $\alpha = 0,05$. Los análisis estadísticos se realizarán en el Programa Estadístico para Ciencias Sociales (IBM, SPSS 24.0).

DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral supone el estudio más amplio realizado hasta la fecha en relación a la presencia de alteraciones funcionales tanto a nivel local en la región lumbopélvica como a nivel global. Además, esta tesis doctoral propone una intervención bien diseñada que, en caso de demostrar su efectividad, podría fácilmente complementarse en aquellas pacientes con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional. En concreto, los resultados de esta tesis doctoral muestran (i) la presencia de signos de sensibilización al dolor y de alteraciones lumbopélvicas tales como una reducción en el grosor del transversario del abdomen, una menor fuerza en la musculatura flexora y extensora del tronco y una menor estabilidad lumbopélvica, las cuales están más pronunciadas en aquellas pacientes con endometriosis con estadio IV que presentan un nivel moderado/severo de dolor pélvico; (ii) la presencia de una alta prevalencia de fatiga y un proceso de desacondicionamiento físico generalizado en mujeres con endometriosis, con una reducción de la fuerza de la musculatura lumbar, menor flexibilidad en la columna lumbar, menor equilibrio y capacidad funcional, así como un deterioro en la condición física autopercebida, la calidad del sueño y la calidad de vida, aspectos que presentaron una mayor afectación en aquellas pacientes con un mayor nivel de fatiga; y (iii) que pueden diseñarse propuestas de intervención no farmacológicas y costo-efectivas que pueden contribuir a aliviar la carga sintomática y la calidad de vida en mujeres con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional.

La caracterización del perfil clínico de las pacientes con endometriosis cuyo abordaje farmacológico y/o quirúrgico no consigue eliminar satisfactoriamente la carga sintomática es un paso previo indispensable a la hora de plantear cualquier intervención que pretenda reducir esos síntomas. Por este motivo, existe cierta evidencia de las consecuencias de la cronicidad de la enfermedad y del pobre manejo clínico en la salud mental y el bienestar emocional de las pacientes con endometriosis, con altas tasas de ansiedad y depresión en mujeres con endometriosis (Culley, 2013) en relación a la población general, además de estrés emocional, desesperación y sentimiento de aislamiento social y pensamientos suicidas, tal y como recogen estudios cualitativos que analizan el discurso de mujeres con endometriosis no respondedoras a tratamiento convencional (Cox, 2003; Whelan, 2007) es por ello que en los últimos años se están proponiendo posibles intervenciones, fundamentalmente basadas en el mindfulness y en la terapia cognitivo-conductual en mujeres con endometriosis, con resultados bastante prometedores (Moreira, 2022)(Wu, 2022). Sin embargo, se trata de intervenciones que única y exclusivamente abordan la esfera mental/emocional, dejando de lado todos los problemas experimentados a nivel físico.

Pese al esfuerzo realizado para identificar y abordar las alteraciones psicológicas y emocionales de la enfermedad, apenas se han analizado hasta la fecha las alteraciones músculo-esqueléticas presentes en mujeres con endometriosis donde el dolor persiste a pesar de las indicaciones farmacológicas y/o quirúrgicas.

En el estudio desarrollado en el objetivo 1 de esta tesis (Lara-Ramos, 2021), se revela por primera vez la presencia de alteraciones musculoesqueléticas locales en el área lumbopélvica de mujeres con endometriosis. Este estudio no solo corrobora los hallazgos previos de aumento de la hipersensibilidad al dolor autoinformada en el área afectada y la presencia de dolor por pinzamiento/irritación de la raíz nerviosa lumbar y pensamientos catastróficos relacionados con el dolor, sino que también reveló (i) reducción del grosor y la resistencia de los músculos lumbares y abdominales. músculos y (ii) una menor estabilidad lumbopélvica en mujeres con endometriosis en comparación con mujeres sanas. Finalmente, también se han detectado (iii) mayores alteraciones musculoesqueléticas en aquellas mujeres afectadas con endometriosis más severa, incluso más pronunciadas en aquellas con CuPP moderada/grave.

Se detectaron PPT reducidos en las áreas lumbopélvica y abdominal en mujeres con endometriosis en comparación con mujeres sanas, como se informó anteriormente (Grundström, 2019; Nunes, 2015; Stratton, 2015). Curiosamente, también se detectaron reducciones de PPT dependientes de la gravedad de CuPP y la etapa ASRM. Se encontraron que los PPT en el área lumbopélvica y abdominal en la endometriosis estaban disminuidos (entre 42,8 % y 64,7 %) en comparación con las mujeres sanas. En este sentido, algunos factores pélvicos como el crecimiento de fibras nerviosas en lesiones endometriósicas o el medio inflamatorio se han propuesto como contribuyentes potenciales a la sensibilización periférica en mujeres con endometriosis. Por lo tanto, las propias lesiones endometriósicas están inervadas (McKinnon, 2012), y el factor de crecimiento nervioso se ha postulado como un regulador crucial de este proceso (Barcena de Arellano, 2011). En este sentido, investigaciones previas han

señalado la presencia de disfunción miofascial, además de alodinia regional e hiperalgesia y PPT reducidos de músculos abdominales y ligamentos supraespinosos lumbares en mujeres con endometriosis (Stratton, 2015). Curiosamente, observaron que las mujeres con antecedentes de endometriosis y aquellas con puntos gatillo miofasciales tenían más probabilidades de tener sensibilización, lo que sugiere que la remodelación a largo plazo del sistema nervioso central puede persistir después de tratar las lesiones (Stratton, 2015). Además, se ha demostrado que la cronificación del dolor induce cambios en la estructura y función del sistema nervioso central, lo que con frecuencia conduce a una "sensibilización central" (Morotti, 2017; Woolf, 2011). Así, contrariamente a un estudio previo que sugería sensibilización periférica pero no central en pacientes con endometriosis (Nunes, 2015), se observaron diferencias significativas en los PPT en puntos distantes al área afectada entre mujeres con endometriosis en estadio IV en comparación con el grupo de referencia.

Además, se observaron PPT reducidos en el segundo metacarpiano en mujeres con endometriosis en estadio IV y CuPP moderada/grave. Nuestros resultados están de acuerdo con los informados por Grundström et al. (Grundström, 2019) y As-Saine et al. (As-Saine, 2013) que encontraron PPT inferiores debajo de la tuberositas tibiae y en la uña del pulgar, respectivamente, en mujeres con endometriosis y dolor pélvico crónico en comparación con mujeres sanas y pacientes sin dolor pélvico crónico. En este sentido, además de los posibles cambios en áreas específicas del cerebro, los factores psicológicos como el estado de ánimo deprimido, la ansiedad o la presencia de pensamientos catastróficos también pueden contribuir a la sensibilización central, la interrupción total de los circuitos reguladores de las emociones, la red del hipocampo o

las vías inhibitorias descendentes (Coxon, 2018). Con respecto al dolor por pinzamiento/irritación de la raíz nerviosa lumbar, hemos encontrado una mayor prevalencia de excitabilidad del tejido neural de las extremidades inferiores en las mujeres afectadas en comparación con los controles sanos. Por lo tanto, como se describe para otras afecciones, la sensibilización periférica, probablemente a través de la respuesta inflamatoria, podría contribuir al daño de las fibras nerviosas periféricas, lo que lleva al desarrollo de dolor por pinzamiento/irritación de la raíz nerviosa lumbar (5). Además, nuestros resultados están de acuerdo con un estudio de casos y controles publicado recientemente que mostró excitabilidad de los nervios de las extremidades con valores de rango de movimiento más bajos en mujeres con dolor pélvico crónico en comparación con controles sanos (Fuentes-Marquez, 2019).

Hasta donde sabemos, aún no se ha prestado atención a las deficiencias musculoesqueléticas en mujeres con endometriosis. Por primera vez, hemos revelado reducciones dependientes del estadio ASRM y dependientes de CuPP en el espesor de TrA en mujeres con endometriosis. Por lo tanto, nuestros resultados indican que el efecto de estabilización del área lumbopélvica que TrA suele ejercer a través de la creación de un "cilindro rígido" del tronco podría verse afectado, lo que podría dificultar cargas específicas y la realización de actividades diarias (Lozano-Lozano, 2021). El grosor del EOb también fue menor en aquellas mujeres afectadas con CuPP moderado/grave. Estos resultados están en consonancia con hallazgos previos de un menor grosor de los músculos de la pared abdominal en pacientes con dolor crónico en la zona afectada (Sánchez-Jiménez, 2014). De manera similar, la resistencia del tronco disminuyó significativamente en mujeres con endometriosis en comparación con en mujeres sanas,

con reducciones significativas según las etapas de ASRM y la gravedad de CuPP. Además, hemos encontrado una estabilidad lumbopélvica reducida en mujeres con endometriosis, más prevalente en aquellas mujeres afectadas con CuPP moderada/grave. Aunque no se puede descartar la hipótesis de que los cambios en el control de los músculos del tronco pueden conducir al dolor, estos resultados están de acuerdo con las hipótesis más respaldadas por la evidencia experimental y clínica que consideran al dolor como responsable de los cambios en el control de los músculos del tronco. revisado en: (Hodges, 2003). Hay muchos mecanismos posibles descritos en la literatura, incluyendo cambios en la excitabilidad en la vía motora, cambios en el sistema sensorial y factores asociados con los aspectos del dolor que exigen atención, estrés y miedo (Hodges, 2003). De hecho, también hemos encontrado mayores pensamientos catastróficos en mujeres con menor estabilidad lumbopélvica.

Además, vale la pena mencionar que el dolor pélvico experimentado, además del menor grosor detectado en los músculos abdominales, puede ser responsable de las peores puntuaciones observadas en las pruebas de resistencia del tronco y estabilidad lumbopélvica en mujeres con endometriosis.

Estos resultados podrían poner de manifiesto que el dolor persistente en las mujeres con endometriosis podría ser el responsable de los cambios en el control de la musculatura del tronco, tal y como se ha observado en perfiles de pacientes con dolor crónico (Hodges, 2003). En este sentido, existen varios posibles mecanismos descritos en la literatura que pueden subyacer a esta afectación, como pueden ser los cambios en la excitabilidad de la vía motora, cambios en el sistema sensorial y factores asociados

con la alteración en la demanda de atención, estrés y miedo asociados al dolor, en consistencia con la mayor presencia de pensamientos catastrofistas encontrados en las mujeres con endometriosis con menor estabilidad lumbopélvica.

En el estudio desarrollado en el objetivo 2 de esta Tesis doctoral (Álvarez Salvago, 2020) se objetivó un importante desacondicionamiento físico en las mujeres afectadas en comparación con el grupo control. Por lo tanto, los hallazgos indican que las mujeres con endometriosis tenían fuerza en la parte inferior de la espalda, flexibilidad lumbar, equilibrio corporal y capacidad funcional, así como aumento de la masa grasa y el IMC. Además, las mujeres afectadas percibieron una menor condición física y una peor calidad del sueño y CVRS. Finalmente, se encontró que las mujeres con endometriosis experimentaron ERF que influyó negativamente en todos los resultados relacionados con la salud, la calidad del sueño y la CVRS.

Se encontró un nivel moderado de ERF informado por las mujeres del grupo ENDO respecto a las mujeres del grupo control. Nuestros resultados están en línea con los informados previamente [Ramin-Wright, 2018] que declararon que el 77,8% de las mujeres afectadas experimentaban fatiga ocasional/frecuente, aunque no evaluaron la ERF con una escala ordinal validada. Del mismo modo, Surrey, et al. [Surrey, 2019] informaron que el porcentaje de mujeres con algún grado de fatiga era superior al 60%. En el estudio realizado, se constató que el nivel de fatiga fue significativamente mayor en mujeres con endometriosis, con ERF moderado y severo presente en 13 (52,0%) y 7 (28,0%) de las mujeres afectadas, respectivamente.

Por otro lado, la fatiga ha sido un aspecto poco estudiado en las pacientes con endometriosis hasta hace algunos años. Esta tesis doctoral demuestra la alta prevalencia de fatiga en estas pacientes, en consonancia con estudios previos (Mundo-López, 2020; Ramin-Wright, 2018). Además, los resultados muestran un empeoramiento de la condición física, la calidad del sueño y la calidad de vida en comparación con mujeres sin la enfermedad, características relacionadas con mayores niveles de fatiga.

La fuerza muscular está crucialmente relacionada con la facilidad para afrontar las demandas físicas de la vida diaria. En particular, los músculos lumbares están involucrados en las cargas impuestas sobre la columna lumbar durante las actividades de la vida diaria relacionadas con el manejo manual de materiales durante todo el hogar, el trabajo y el tiempo libre [Redwine, 2001]. En este sentido, hemos encontrado que la fuerza de los músculos lumbares en mujeres con endometriosis fue un 17,4% menor que en las mujeres del grupo control. Aunque ningún estudio previo ha reportado esta diferencia en la fuerza muscular en mujeres con endometriosis, podría explicarse, al menos en parte, por el dolor local que experimentan estas mujeres en esta zona del cuerpo, lo que puede conducir a una menor actividad en los músculos del tronco. De hecho, estos resultados están en línea con los encontrados en otras condiciones crónicas similares, como la espondilitis anquilosante [De Loze, 1994] o el dolor lumbar [Acar, 2019]. De manera similar, se objetivó que esta parte de la columna también mostró una flexibilidad reducida en el grupo ENDO. A pesar de la escasez de estudios previos que evalúen este resultado en mujeres con endometriosis, parece plausible que las adherencias creadas por lesiones endometriósicas en el área abdominal puedan explicar parcialmente la hipomovilidad observada en esta región espinal. Además, el grosor de

la fascia lumbar unida a las vértebras lumbares [Cho, 2014] también puede contribuir a las restricciones en el rango de movimiento de las articulaciones [Barker, 2007]. Además, las mujeres del grupo ENDO mostraron un equilibrio postural más bajo, en línea con los hallazgos de otros estudios que evaluaron la condición física en diferentes subpoblaciones de pacientes con enfermedades crónicas que afectan el área lumbopélvica, como supervivientes de cáncer colorrectal [Sánchez-Jiménez, 2015] o con dolor lumbar crónico [Wilke, 2019; O'Sullivan, 2003], donde los autores informaron alteraciones en la propiocepción espinal y el equilibrio de la parte inferior del cuerpo. Además de las deficiencias musculares que pueden originar un mal sentido de la posición [Mok, 2004], se requieren estrategias sensoriales, biomecánicas y de procesamiento motor para un adecuado equilibrio estático [Brumagne, 2000], que son aún más complejas para una función de movimiento eficiente y el mantenimiento del equilibrio durante tareas dinámicas [Brumagne, 2000]. Además, los déficits en el equilibrio estático o dinámico se asocian con una capacidad disminuida para hacer frente a las actividades de la vida diaria [Cortell-Tormo, 2018]. Finalmente, se encontró una capacidad funcional más pobre en las mujeres del grupo ENDO, con una reducción del 13,8 % en comparación con los controles pareados y una disminución del 5,5 % en comparación con las distancias previamente estimadas en mujeres adultas sanas [Sundstrup, 2010]. Se encontraron reducciones similares en mujeres con enfermedades crónicas como la fibromialgia [Chetta, 2006].

Se han informado discrepancias en la composición corporal de mujeres con endometriosis; algunos estudios informaron índices de adiposidad más bajos para mujeres con endometriosis [Homman, 2011], mientras que otros encontraron un IMC

aumentado en mujeres afectadas [Verket, 2018]. De acuerdo con este último estudio, hemos encontrado que las mujeres afectadas exhibieron un mayor contenido de grasa en comparación con los valores normativos para mujeres (12,6 %) [Leone, 2017] y con controles emparejados (26,6 %).

Además de puntuaciones más bajas en todos los componentes de aptitud física relacionados con la salud, el grupo ENDO también percibió una aptitud física más baja además de una peor calidad del sueño y peor CVRS. Estos hallazgos están de acuerdo con muchos estudios que previamente informaron peores puntuaciones en CVRS [Ek, 2015; Fourquet, 2011; Lovkvist, 2016; Nunes, 2015, Soriano-Maldonado, 2015] e índices de calidad del sueño en mujeres con endometriosis [Fourquet, 2011]. Sin embargo, este estudio constituye el primer informe de menor aptitud física autoinformada en mujeres con endometriosis. A pesar de la novedad de este hallazgo, concuerda con otros estudios en pacientes crónicos como supervivientes de cáncer [Sánchez-Jiménez, 2015] o fibromialgia, entre otros.

Otro hallazgo interesante de este estudio es que aquellas mujeres en el grupo ENDO con niveles más altos de ERF (por encima de la mediana) mostraron una reducción significativa en casi todos los componentes del estado físico relacionado con la salud (incluida la fuerza de la espalda, la flexibilidad lumbar, el equilibrio corporal, capacidad funcional y masa grasa), así como la aptitud física autoinformada, la calidad del sueño y la CVRS.

En conjunto, las alteraciones funcionales observadas en las pacientes con endometriosis pondrían en riesgo la realización de las actividades de la vida diaria (Lozano-Lozano, 2020), tales como las relacionadas con el mantenimiento del hogar, las compras o el cuidado de los hijos. En concreto, este estudio llevado a cabo por nuestro grupo de investigación mostró que la fatiga y el dolor pélvico son dos factores cruciales que explican la presencia de alteraciones en estas actividades de la vida diaria. Además, estas alteraciones funcionales podrían tener una alta repercusión en el desempeño laboral (Mundo-López, 2020), donde pacientes españolas con endometriosis que se encontraban trabajando reportaron una mayor dificultad en los aspectos relacionados con los componentes físicos del trabajo. Del mismo modo, los datos relacionados con la productividad laboral son demoledores, con estimaciones en torno a una pérdida de 300\$ semanales en la productividad laboral en las pacientes con endometriosis de nacionalidad española analizadas en un estudio previo (Nnoaham, 2011).

Este estudio tiene varias implicaciones clínicas. Las mujeres con endometriosis pueden sufrir un proceso de desacondicionamiento global que incluye la fuerza, la flexibilidad lumbar, la resistencia y los componentes del equilibrio que pueden conducir a deficiencias significativas durante el desempeño de las actividades de la vida diaria, incluidas las tareas del hogar, el trabajo y el ocio. Por lo tanto, la rehabilitación a través de la aplicación de programas de ejercicio terapéutico, incluidos varios aspectos de la aptitud física, puede ayudar a reducir la ERF y mejorar la calidad de vida de las mujeres con endometriosis.

Dada la amplia afectación del sistema músculo-esquelético a nivel local y global en mujeres con endometriosis y su estrecha relación con el deterioro en las actividades de la vida diaria, se hace indispensable diseñar y evaluar posibles intervenciones que puedan contrarrestar dichas alteraciones funcionales que tengan una traducción real en la calidad de vida de las pacientes. Por ello, la parte final de esta tesis doctoral ha consistido en el diseño de una intervención no farmacológica que trate de abordar en conjunto el amplio espectro de alteraciones, tanto físicas como psicológicas, en mujeres con endometriosis. Aunque en el momento de la finalización de esta tesis doctoral no se han podido adjuntar publicaciones con los resultados de dicha intervención, sí podemos adelantar que dicha intervención ha supuesto una mejoría en la calidad de vida, así como en una amplia variedad de parámetros tales como dolor autopercibido, umbrales de dolor a la presión, fuerza abdominal y lumbar, estabilidad lumbopélvica, fatiga y calidad de sueño, entre otros, efectos que permanecieron incluso un año tras la finalización de la intervención en el caso de muchos de estos parámetros (resultados en fase de publicación).

El estudio “Physio-EndEA” (Salinas-Asensio, 2022) desarrollado en el objetivo 3 de esta Tesis Doctoral, describe el protocolo desarrollado por un equipo de investigación multidisciplinario de expertos en fisioterapia y ginecología que tiene como objetivo determinar los beneficios potenciales de un programa supervisado de 1 + 8 semanas de ejercicio terapéutico personalizado orientado a la estabilización del núcleo en la CVRS de mujeres diagnosticadas con endometriosis y antecedentes de síntomas clínicos, dado el impacto positivo preliminar observado para este enfoque

fisioterapéutico en pacientes con área afectada similar [Cantarero-Villanueva, 2017; Cantarero-Villanueva, 2016; Park, 2016].

Aunque la carga de los síntomas de la endometriosis es muy variable entre pacientes [Soliman, 2017], es bien sabido que casi todas las mujeres con endometriosis sufren dolor pélvico crónico, lo que puede causar limitaciones variables en su vida diaria [Fourquet, 2011]. Por tanto, en casos de carga severa de síntomas, pueden dar lugar a un estado de invalidez.

Como se mencionó anteriormente, la atención médica habitual, generalmente consistente en analgésicos y anticonceptivos orales en combinación (o no) con intervenciones quirúrgicas, es claramente insuficiente para un control satisfactorio del dolor en la mayoría de las pacientes con endometriosis. En este sentido, la fisioterapia, altamente especializada en el manejo del dolor crónico, podría ofrecer beneficios potenciales que, en combinación con la atención médica habitual, pueden conducir a un mejor control del dolor. Además, este enfoque terapéutico también podría implicar una reducción significativa de los costos directos y/o indirectos de la endometriosis que ahora alcanzan hasta >12 000 USD y >15 000 USD por paciente por año en los EE. UU., respectivamente [Soliman, 2016].

Hasta ahora, enfoques similares han revelado beneficios significativos en la CVRS de pacientes con afectación lumbopélvica, como los que sufren dolor lumbar crónico [Coulombe, 2017] o los supervivientes de cáncer colorrectal [Cantarero-Villanueva, 2017; Cantarero-Villanueva, 2016]. Con respecto a las pacientes con

endometriosis, solo unos pocos estudios han revelado mejoras significativas en la CVRS relacionada con la endometriosis y/o el control del dolor después de tratamientos de fisioterapia como la estimulación eléctrica neuromuscular [Bi, 2018], la terapia con láser de alta intensidad pulsada [El-Monsif, 2018], la osteopatía visceral [Goyal, 2017] o yoga [Gonçalves, 2017]. Sin embargo, hasta donde sabemos, este es el primer ensayo controlado aleatorizado diseñado específicamente para explorar la contribución de un programa personalizado supervisado de ejercicio terapéutico con especial énfasis en el área lumbopélvica en las deficiencias físicas y ocupacionales, así como en la CVRS de mujeres con endometriosis y una historia clínica de síntomas. En este sentido, se reconoce que, además de un control neuromuscular de la estabilidad lumbopélvica (es decir, una entrada sensorial que alerta al sistema nervioso central sobre la interacción entre el cuerpo y el medio ambiente, proporcionando una retroalimentación constante y permitiendo el refinamiento del movimiento), abdominal profunda.

Los músculos (específicamente TrA) y el multifido lumbar, cuyo grosor y fuerza se encontraron reducidos en mujeres con endometriosis [Álvarez-Salvago, 2020; Lara-Ramos, 2021], son los principales músculos responsables de la estabilidad lumbopélvica [Akuthota, 2008]. Además, se ha informado que TrA y el multifido lumbar se reclutan antes de los movimientos del hombro y la pierna en personas sanas (30 y 110 ms, respectivamente) [Hodges, 1999; Hodges, 1996]. Por lo tanto, la contracción conjunta de los músculos profundos del tronco conecta la estabilidad de la parte superior e inferior del cuerpo a través de la porción abdominal y, por tanto, existe una secuencia temporal fisiológica de reclutamiento de los músculos centrales antes de la activación de los músculos de las extremidades durante muchas actividades diarias, permitiendo

una base más estable para la activación muscular y mejorando la firmeza de la columna lumbar. Este patrón anticipado proporciona una "estabilidad proximal para la movilidad distal", que es de particular importancia para las mujeres sintomáticas con endometriosis durante las actividades de la vida diaria, como las demandas del hogar, el trabajo y el ocio [Akuthota, 2008].

En conclusión, esta Tesis Doctoral es pionera al demostrar que las mujeres con endometriosis experimentan profundas alteraciones funcionales a nivel local en la región lumbopélvica y a nivel global que pueden ser las responsables de la afectación en el desempeño ocupacional y la calidad de vida de estas pacientes. Además, propone por primera vez un protocolo de intervención claro y bien estructurado que podría mejorar la sintomatología de estas pacientes. En definitiva, se trata de una tesis doctoral que pone de manifiesto la necesidad de abordar la enfermedad desde otras perspectivas a las tradicionales, incluyendo profesionales de otras disciplinas para conformar equipos de trabajo multidisciplinares, cuya acción conjunta pueda repercutir en un beneficio neto para la paciente con endometriosis no respondedora al tratamiento convencional.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Es necesario tener en cuenta algunas limitaciones para la interpretación de los resultados. En primer lugar, el uso de un diseño transversal dificulta la elucidación de los efectos causales. Dado que los PPT sirvieron como variable principal para el cálculo del tamaño de la muestra del estudio desarrollado en el objetivo 1, los niveles de fatiga para el cálculo de muestra del estudio desarrollado en el objetivo 2 y la CVRS para el cálculo de muestra del estudio desarrollado en el objetivo 3; el tamaño de la muestra limitado podría dificultar la identificación de diferencias significativas entre los grupos y en algunas de las variables secundarias analizadas.

Del mismo modo, a pesar de la confirmación de la ausencia de antecedentes de síntomas relacionados con la endometriosis y lesiones endometriales visibles por ultrasonido por parte de un ginecólogo capacitado en el grupo de referencia antes del examen, no podemos descartar por completo la presencia de cualquier lesión endometrial invisible por ultrasonido en cualquier sujeto control. Además, la exclusión de pacientes con cualquier otra condición de dolor crónico superpuesto puede reducir la generalización de los resultados encontrados. A pesar de que se registró la intensidad del dolor pélvico autoinformado, no se exploraron las asociaciones entre el dolor abdominal y lumbar y las alteraciones lumbopélvicas.

Además, otros parámetros no considerados en este estudio, como el tipo y número de intervenciones quirúrgicas o la vía de acceso quirúrgico, podrían estar involucrados en las asociaciones encontradas. Sin embargo, el hecho de que las mujeres

incluidas no hayan sido operadas en los últimos doce meses antes del examen ha reducido considerablemente la influencia potencial que la cirugía puede tener en los resultados principales. Del mismo modo, a pesar de que todas las participantes con endometriosis declararon la total adherencia al tratamiento prescrito para la endometriosis, las diferencias sutiles en el tratamiento actual de cada paciente también podrían influir en los resultados encontrados. Dado que se han observado diferencias significativas según los estadios de la ASRM, se deben realizar más estudios que exploren las diferencias en mujeres con diferentes presentaciones clínicas de endometriosis.

Además, la arquitectura muscular solo se evaluó a través del grosor muscular. Es posible que la evaluación de la calidad muscular basada en la ecogenicidad aumente nuestra comprensión de los cambios que ocurren en los músculos del tronco de las mujeres con endometriosis. Finalmente, es necesario realizar estudios más completos que evalúen las alteraciones del control motor en estos pacientes, dado que nos hemos limitado a una evaluación indirecta de la estabilidad lumbopélvica. En este sentido, se deben realizar pruebas adicionales, como la electromiografía de superficie que aborde la activación de los músculos del tronco y las extremidades a lo largo del tiempo, para obtener una mejor visión general de la disfunción lumbopélvica durante las cargas en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de esta tesis doctoral son:

1. Las mujeres diagnosticadas con endometriosis y que no responden al tratamiento convencional farmacológico y/o quirúrgico presentan altos niveles de dolor y signos de sensibilización central, así como alteraciones músculo-esqueléticas en la región lumbopélvica. En este sentido, estas pacientes muestran umbrales de dolor disminuidos (tanto en la región afectada como en zonas alejadas) y elevados niveles de pensamientos catastrofistas. También presentan una disminución en el grosor del músculo transversal del abdomen, de la fuerza de la musculatura abdominal y lumbar y de la estabilidad de la región lumbopélvica. Estas alteraciones están, además, más pronunciadas en el subgrupo de pacientes con mayor presencia de dolor pélvico.
2. La gran mayoría de pacientes con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional presentan altos niveles de fatiga. Además, la condición física de estas pacientes está afectada, con una reducción significativa de la fuerza lumbar, la flexibilidad de la columna lumbar, el equilibrio y la capacidad funcional. También se observa en estas mujeres una mala calidad del sueño y una mala calidad de vida. Estos parámetros mostraron, además, peores puntuaciones en aquellas pacientes no respondedoras con mayores niveles de fatiga.

3. 'Physio-EndEA' es una propuesta de intervención no farmacológica y costo-efectiva basada en ejercicio terapéutico supervisado y compuesto por ejercicios aeróbicos y de fuerza centrados en el fomento de la estabilidad de la región lumbopélvica (con incrementos de volumen e intensidad) que, adaptados a la capacidad de cada paciente, podría mejorar la carga sintomática en pacientes con endometriosis no respondedoras a tratamiento convencional.

4. En conjunto, los resultados de esta tesis doctoral demuestran la necesidad de tratamientos multimodales dirigidos a reducir el dolor y las alteraciones músculo-esqueléticas observadas en pacientes con endometriosis no respondedoras al tratamiento convencional. Por tanto, el tratamiento ginecológico en combinación con el de rehabilitación podría suponer un beneficio extra en este subgrupo de pacientes. Debe prestarse, por ende, más atención a los beneficios que puedan ofrecer estas intervenciones no farmacológicas para manejar la carga sintomática de esta enfermedad femenina ampliamente silenciada.

Bibliografía

Acar, Y.; Ilcin, N.; Gurpinar, B.; Can, G., Core stability and balance in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international* 2019, 39, (8), 1389-1396.

Adamson, G.D.; Kennedy, S.; Hummelshoj, L. Creating Solutions in Endometriosis: Global Collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J. Endometr.* 2010, 2, 3–6.

Akuthota V, Ferreiro A, Moore T, Fredericson M. Core stability exercise principles. *Curr Sports Med Rep.* 2008;7(1):39–44.

Alghadir AH, Anwer S, Iqbal A, Iqbal ZA. Test-retest reliability, validity, and minimum detectable change of visual analog, numerical rating, and verbal rating scales for measurement of osteoarthritic knee pain. *J Pain Res.* 2018;11:851–56.

Álvarez-Salvago, F.; Lara-Ramos, A.; Cantarero-Villanueva, I.; Mazheika, M.; Mundo-López, A.; Galiano-Castillo, N.; Fernández-Lao, C.; Arroyo-Morales, M.; Ocón-Hernández, O.; Artacho-Cordón, F. Chronic Fatigue, Physical Impairments and Quality of Life in Women with Endometriosis: A Case-Control Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 3610.

American College of Obstetricians and Gynecologist. Management of endometriosis. ACOG Practice Bulletin nº 114. *Obstet Gynecol.* 2010;116(1):225–36.

American Society for Reproductive M. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and sterility* 1997;67(5): 817-21.

Anaf, V.; Simon, P.; El Nakadi, I.; Fayt, I.; Simonart, T.; Buxant, F.; Noel, J.C. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum. Reprod.* 2002, 17, 1895–1900.

Annette, H.; Gilmour, J.A. A life shaped by pain: Women and endometriosis. *J. Clin. Nurs.* 2005, 14, 1124–1132.

As-Sanie S, Harris RE, Harte SE, Tu FF, Neshewat G, Clauw DJ. Increased pressure pain sensitivity in women with chronic pelvic pain. *Obstetrics and gynecology* 2013;122(5): 1047-55.

Ávalos Marfil A, Barranco Castillo E, Martos García R, Mendoza Ladrón de Guevara N, Mazheika M. Epidemiology of Endometriosis in Spain and Its Autonomous Communities: A Large, Nationwide Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(15):7861.

Awad, E.; Ahmed, H.A.H.; Yousef, A.; Abbas, R. Efficacy of exercise on pelvic pain and posture associated with endometriosis: Within subject design. *J. Phys. Ther. Sci.* 2017, 29, 2112–2115.

Backonja, U.; Buck Louis, G. M.; Lauver, D. R., Overall Adiposity, Adipose Tissue Distribution, and Endometriosis: A Systematic Review. *Nursing research* 2016, 65, (2), 151-66.

Bajaj, P.; Bajaj, P.; Madsen, H.; Arendt-Nielsen, L. Endometriosis is associated with central sensitization: A psychophysical controlled study. *J. Pain* 2003, 4, 372–380.

Barcena De Arellano ML, Arnold J, Vercellino F, Chiantera V, Schneider A, Mechsner S. Overexpression of nerve growth factor in peritoneal fluid from women with endometriosis may promote neurite outgrowth in endometriotic lesions. *Fertil Steril [Internet].* 2011;95(3):1123–6.

Barker, P. J.; Urquhart, D. M.; Story, I. H.; Fahrner, M.; Briggs, C. A., The middle layer of lumbar fascia and attachments to lumbar transverse processes: implications for segmental control and fracture. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2007, 16, (12), 2232-7.

Bartley, E. J.; Rhudy, J. L., Comparing pain sensitivity and the nociceptive flexion reflex threshold across the mid-follicular and late-luteal menstrual phases in healthy women. *Clin J Pain* 2013, 29, (2), 154-161.

Bi, X.-l.; Xie, C.-x. Effect of neuromuscular electrical stimulation for endometriosis-associated pain: A retrospective study. *Medicine* 2018, 97, e11266.

Biering-Sorensen, F. Physical measurements as risk indicators for low-back trouble over a one-year period. *Spine* 1984, 9, 106–119.

Borg, G.A.V. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982, 14, 377–381.

Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: How to choose a scale? *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):136–52.

Brown J, Crawford T, Allen C, Hopewell S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database. Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1.

Brown, D. A.; Miller, W. C., Normative data for strength and flexibility of women throughout life. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 1998, 78, (1), 77-82.

Brumagne, S.; Cordo, P.; Lysens, R.; Verschueren, S.; Swinnen, S., The role of paraspinal muscle spindles in lumbosacral position sense in individuals with and without low back pain. *Spine* 2000, 25, (8), 989-94.

Buck Louis, G.M.; Hediger, M.L.; Peterson, C.M.; Croughan, M.; Sundaram, R.; Stanford, J.; Chen, Z.; Fujimoto, V.Y.; Varner, M.W.; Trumble, A.; et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: The ENDO study. *Fertil. Steril.* 2011, 96, 360–365.

Buysse, D.J.; Reynolds, C.F.; Monk, T.H.; Berman, S.R.; Kupfer, D.J. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989, 28, 193–213.

Burney, R. O.; Giudice, L. C., Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and sterility* 2012, 98, (3), 511-9.

Carrillo Torres P, Martínez Zamora MA, Carmona Herrera F. Endometriosis. Un largo camino. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2021;48(4):100686.

Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, Cuesta-Vargas AI, Fernández-De-Las-Peñas C, Piper BF, et al. The piper fatigue scale-revised: Translation and psychometric evaluation in Spanish-speaking breast cancer survivors. *Qual Life Res.* 2014;23(1):271–6.

Cantarero-Villanueva, I.; Sánchez-Jiménez, A.; Galiano-Castillo, N.; Díaz-Rodríguez, L.; Martín-Martín, L.; Arroyo-Morales, M. Effectiveness of Lumbopelvic Exercise in Colon Cancer Survivors: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2016, 48, 1438–1446.

Cantarero-Villanueva, I.; Cuesta-Vargas, A.I.; Lozano-Lozano, M.; Fernández-Lao, C.; Fernández-Pérez, A.; Galiano-Castillo, N. Changes in Pain and Muscle Architecture in Colon Cancer Survivors After a Lumbopelvic Exercise Program: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Pain Med.* 2017, 18, 1366–1376.

Carpenter, J.S.; Andrykowski, M.A. Psychometric evaluation of the pittsburgh sleep quality index. *J. Psychosom. Res.* 1998, 45, 5–13.

Cavaggioni, G.; Lia, C.; Resta, S.; Antonielli, T.; Benedetti Panici, P.; Megiorni, F.; Porpora, M.G. Are Mood and Anxiety Disorders and Alexithymia Associated with Endometriosis? A Preliminary Study. *BioMed Res. Int.* 2014, 2014, 786830.

Chan, A.W.; Tetzlaff, J.M.; Altman, D.G.; Laupacis, A.; Gotzsche, P.C.; Krleza-Jeric, K.; Hrobjartsson, A.; Mann, H.; Dickersin, K.; Berlin, J.A.; et al. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann. Intern. Med.* 2013, 158, 200–207.

Chan, A.W.; Tetzlaff, J.M.; Gotzsche, P.C.; Altman, D.G.; Mann, H.; Berlin, J.A.; Dickersin, K.; Hrobjartsson, A.; Schulz, K.F.; Parulekar, W.R.; et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: Guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013, 346, e7586.

Chesterton LS, Sim J, Wright CC, Foster NE. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain.* 2007;23(9):760–6.

Chetta, A.; Zanini, A.; Pisi, G.; Aiello, M.; Tzani, P.; Neri, M.; Olivieri, D., Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respiratory medicine* 2006, 100, (9), 1573-8.

Cho, K. H.; Beom, J. W.; Lee, T. S.; Lim, J. H.; Lee, T. H.; Yuk, J. H., Trunk muscles strength as a risk factor for nonspecific low back pain: a pilot study. *Annals of rehabilitation medicine* 2014, 38, (2), 234-40.

Colditz, G.A.; Cannuscio, C.C.; Frazier, A.L. Physical activity and reduced risk of colon cancer: Implications for prevention. *Cancer Causes Control* 1997, 8, 649–667.

Cortell-Tormo, J. M.; Sanchez, P. T.; Chulvi-Medrano, I.; Tortosa-Martinez, J.; Manchado-Lopez, C.; Llana-Belloch, S.; Perez-Soriano, P., Effects of functional resistance training on fitness and quality of life in females with chronic nonspecific low-back pain. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation* 2018, 31, (1), 95-105.

Coulombe, B.J.; Games, K.E.; Neil, E.R.; Eberman, L.E. Core Stability Exercise Versus General Exercise for Chronic Low Back Pain. *J. Athl. Train.* 2017, 52, 71–72.

Cox H, Henderson L, Wood R, Cagliarini G. Learning to take charge: women's experiences of living with endometriosis. *Complement Ther Nurs Midwifery*. 2003;9(2):62–8.

Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;51:53–67.

Cuesta-Vargas, A.I.; González-Sánchez, M. Ability to Discriminate Between Healthy and Low Back Pain Sufferers Using Ultrasound During Maximum Lumbar Extension. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2014, 95, 1093–1099.

Culley L, Law C, Hudson N, Denny E. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(6):625–39.

De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GAJ. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2577–86.

De Looze, M. P.; Kingma, I.; Thunnissen, W.; van Wijk, M. J.; Toussaint, H. M., The evaluation of a practical biomechanical model estimating lumbar moments in occupational activities. *Ergonomics* 1994, 37, (9), 1495-502.

De Paula Andres M, Lopes L, Baracat C. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obs*. 2015;292(3):523–9

De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: Pathophysiology and management. *Lancet*. 2010;376(9742):730–8.

DiVasta A, Vitonis A, Laufer M, Missmer S. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Obstet Gynecol*. 2018;218(3):324.

Dunselman G, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–12.

Duque, I.; Parra, J. H.; Duvallet, A., Physical deconditioning in chronic low back pain. *Journal of rehabilitation medicine* 2009, 41, (4), 262-6.

Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(1):55–62.

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

Ellingson, L.; Stegner, A.; Schwabacher, I.; Koltyn, K.; Cook, D. Exercise Strengthens Central Nervous System Modulation of Pain in Fibromyalgia. *Brain Sci.* 2016, 6, 8.

El-Monsif, T.A.A.; Abdullah, A.M. Effect of Pulsed High-Intensity Laser Therapy on Pain, Adhesions, and Quality of Life in Women Having Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *Photomed. Laser Surg.* 2018, 36, 363–369.

Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76(5):929–35.

Español-Moya M, Ramírez-Vélez R. Validación del cuestionario Fitnes Scales (IFIS) en sujetos colombianos de entre 18 y 30 años de edad. *Rev Esp Salud Pública* 2. 2014;88(2):271–8.

España-Romero V, Ortega F, Vicente-Rodríguez G, Artero E, Rey J, Ruiz J. Elbow Position Affects Handgrip Strength in adolescents: Validity and Reliability of Jamar, DynEx, and TKK Dynamometers. *J Strength Cond Res.* 2010;24(1):272–7.

Evans, K.; Refshauge, K.M.; Adams, R. Trunk muscle endurance tests: Reliability, and

gender differences in athletes. *J. Sci. Med. Sport* 2007, 10, 447–455

Eypasch, E.; Wood-Dauphinee, S.; Williams, J.I.; Ure, B.; Neugebauer, E.; Troidl, H. The Gastrointestinal Quality of Life Index. A clinical index for measuring patient status in gastroenterologic surgery. *Chir. Z. Alle Geb. Oper. Medizen* 1993, 64, 264–274.

Fenton BW, Palmieri PA, Durner C, Fanning J. Quantification of abdominal wall pain using pain pressure threshold algometry in patients with chronic pelvic Pain pnet. *Clin J Pain.* 2009;25(6):500–5.

Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Fernández-De-Las-Peñas C, Del-Moral-Ávila R, Arendt-Nielsen L, Arroyo-Morales M. Myofascial trigger points in neck and shoulder muscles and widespread pressure pain hypersensitivity in patients with postmastectomy pain: Evidence of peripheral and central sensitization. *Clin J Pain.* 2010;26(9):798–806.

Ferraz, M.B.; Quaresma, M.R.; Aquino, L.R.; Atra, E.; Tugwell, P.; Goldsmith, C.H. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1990, 17, 1022–1024.

Forchheimer MB, Richards JS, Chiodo AE, Bryce TN, Dyson-Hudson TA. Cut point determination in the measurement of pain and its relationship to psychosocial and functional measures after traumatic spinal cord injury: A retrospective model spinal cord injury system analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(3):419–24.

Fourquet, J.; Baez, L.; Figueroa, M.; Iriarte, R. I.; Flores, I., Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertility and sterility* 2011, 96, (1), 107-12.

Fuentes-Marquez P, Valenza MC, Cabrera-Martos I, Rios-Sanchez A, Ocon-Hernandez O. Trigger Points, Pressure Pain Hyperalgesia, and Mechanosensitivity of Neural Tissue in Women with Chronic Pelvic Pain. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2019;20(1): 5-13.

Gaspari, L.; Soyer-Gobillard, M.-O.; Paris, F.; Kalfa, N.; Hamamah, S.; Sultan, C. Multigenerational endometriosis: Consequence of fetal exposure to diethylstilbestrol? *Environ. Health* 2021, 20, 96.

Giamberardino, M.A.; Affaitati, G.; Lerza, R.; Lapenna, D.; Costantini, R.; Vecchiet, L. Relationship between pain symptoms and referred sensory and trophic changes in patients with gallbladder pathology. *Pain* 2005, 114, 239–249.

Gonçalves, A.V.; Barros, N.F.; Bahamondes, L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *J. Altern. Complement. Med.* 2017, 23, 45–52.

Goyal K, Goyal M, Narkeesh K, John Samuel A, Sharma S, Chatterjee S, et al. The effectiveness of osteopathic manipulative treatment in an abnormal uterine bleeding related pain and health related quality of life (HR-QoL) – A case report. *J Bodyw Mov Ther* [Internet]. 2017;21(3):569–73.

Grundström H, Gerdle B, Alehagen S, Berterö C, Arendt-Nielsen L, Kjølhed P. Reduced pain thresholds and signs of sensitization in women with persistent pelvic pain and suspected endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(3):327–36.

Gruther W, Wick F, Paul B, Leitner C, Posch M, Matzner M, et al. Diagnostic accuracy and reliability of muscle strength and endurance measurements in patients with chronic low back pain. *J Rehabil Med.* 2009;41(8):613–9.

Guerriero S, G. C, Van den Bosch T, Valentin L. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):318–32.

Gupta D, Hull M, Fraser I. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4.

Hamilton, D.M.; Haennel, R.G. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2000, 20, 156–164.

Hansen, K. E.; Kesmodel, U. S.; Baldursson, E. B.; Schultz, R.; Forman, A., 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* 2013, 169, (2), 331-9.

Hansen, K.E.; Kesmodel, U.S.; Baldursson, E.B.; Kold, M.; Forman, A. Visceral syndrome in endometriosis patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014, 179, 198–203.

Hayes CJ, Bhandari NR, Kathe N, Payakachat N. Reliability and validity of the medical outcomes study short form-12 version 2 (Sf-12v2) in adults with non-cancer pain. *Healthc.* 2017;5(2).

Herrera Lama C, Jimenez Martin Á, Frías Bodega A, Herrera Carmona F, Sebastián Vinuesa MM, Garcia de San José S. Guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud. *Minist Sanid Serv Soc E Igual.* 2013;1–85.

Hirsch M, Duffy J, Davis C. Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(11):1761–8.

Hita-Contreras F, Martínez-López E, Latorre-Román PA, Garrido F, Santos MA, Martínez-Amat A. Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2014;34(7):929–36.

Hodges PW, Richardson CA. Inefficient muscular stabilization of the lumbar spine associated with low back pain. A motor control evaluation of transversus abdominis. *Spine* 1996;21(22): 2640-50.

Hodges, P.W.; Richardson, C.A. Altered trunk muscle recruitment in people with low back pain with upper limb movement at different speeds. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1999, 80, 1005–1012.

Hodges PW, Moseley GL. Pain and motor control of the lumbopelvic region: effect and possible mechanisms. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 2003;13(4): 361-70.

Hogeweg JA, Kuis W, Oostendorp RAB, Helders PJM. General and segmental reduced pain thresholds in juvenile chronic arthritis. *Pain.* 1995;62(1):11–7.

Homann, D.; Stefanello, J. M.; Goes, S. M.; Leite, N., Impaired functional capacity and exacerbation of pain and exertion during the 6-minute walk test in women with fibromyalgia. *Revista brasileira de fisioterapia (Sao Carlos (Sao Paulo, Brazil))* 2011, 15, (6), 474-80.

Huntington, A.; Gilmour, J. A., A life shaped by pain: women and endometriosis. *Journal of clinical nursing* 2005, 14, (9), 1124-32.

Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, Bush D, Kiesel L, Tamimi R, Sharpe-Timms KL, Rombauts L, Giudice LC, Consortium WESSP. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Human Reproduction* 2017;32(2): 315-24.

Jones, G.; Kennedy, S.; Barnard, A.; Wong, J.; Jenkinson, C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet. Gynecol.* 2001, 98, 258–264.

Kohl Schwartz, A. S.; Wolfler, M. M.; Mitter, V.; Rauchfuss, M.; Haeberlin, F.; Eberhard, M.; von Orelli, S.; Imthurn, B.; Imesch, P.; Fink, D.; Leeners, B., Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertility and sterility* 2017, 108, (5), 806-814.e2.

Kondo, W.; Bourdel, N.; Tamburro, S.; Cavoli, D.; Jardon, K.; Rabischong, B.; Botchorishvili, R.; Pouly, J.L.; Mage, G.; Canis, M. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2011, 118, 292–298.

Kosak, M.; Smith, T., Comparison of the 2-, 6-, and 12-minute walk tests in patients with stroke. *Journal of rehabilitation research and development* 2005, 42, (1), 103-7.

Kim, J. H.; Han, E., Endometriosis and Female Pelvic Pain. *Semin Reprod Med* 2018, 36, (2), 143-151.

Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2017;358.

Laganà, A.S.; Condemni, I.; Retto, G.; Muscatello, M.R.A.; Bruno, A.; Zoccali, R.A.; Triolo, O.; Cedro, C. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015, 194, 30–33.

Lagaña AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: Impact and management challenges. *Int J Womens Health [Internet].* 2017;9:323–30.

Lara-Ramos, A.; Álvarez-Salvago, F.; Fernández-Lao, C.; Galiano-Castillo, N.; Ocón-Hernández, O.; Mazheika, M.; Salinas-Asensio, M.M.; Mundo-López, A.; Arroyo-Morales, M.; Cantarero-Villanueva, I.; et al. Widespread Pain Hypersensitivity and Lumbopelvic Impairments in Women Diagnosed with Endometriosis. *Pain Med.* 2021, 22, 1970–1981.

Lasa I. Endometriosis: diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc).* 2019;152(12):508–12.

Latimer J, Maher C., Refshauge K, Colaco I. The reliability and validity of the Biering-Sorensen test in asymptomatic subjects and subjects reporting current or previous nonspecific low back pain. *Spine (Phila Pa 1976) [Internet].* 1999;24(20):2085–90.

Lemaire, G. S., More than just menstrual cramps: symptoms and uncertainty among women with endometriosis. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN* 2004, 33, (1), 71-9.

Lena, L.; Per, B.; Måns, E.; Matts, O. Age-Related Differences in Quality of Life in Swedish Women with Endometriosis. *J. Womens Health* 2016, 25, 646–653.

Leone Roberti Maggiore, U.; Bizzarri, N.; Scala, C.; Tafi, E.; Siesto, G.; Alessandri, F.; Ferrero, S., 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* 2017, 209, 39-43.

Linek, P.; Saulicz, E.; Wolny, T.; Myśliwiec, A. Reliability of B-Mode Sonography of the Abdominal Muscles in Healthy Adolescents in Different Body Positions. *J. Ultrasound Med.* 2014, 33, 1049–1056.

Ling F. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1999;93(1):51–8.

Loeser, J.D.; Treede, R.D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008, 137, 473–477.

Lovkvist, L.; Bostrom, P.; Edlund, M.; Olovsson, M., Age-Related Differences in Quality of Life in Swedish Women with Endometriosis. *Journal of women's health (2002)* 2016, 25, (6), 646-53.

Lozano-Lozano M, Mundo-López A, San-Sebastián A, Galiano-Castillo N, Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, Ocon-Hernandez O, Artacho-Cordón F. Limitations in activities of daily living in Spanish women diagnosed with endometriosis. *AJOT* 2020;75(6).

Lukic, A.; Di Properzio, M.; De Carlo, S.; Nobili, F.; Schimberni, M.; Bianchi, P.; Prestigiacomo, C.; Moscarini, M.; Caserta, D. Quality of sex life in endometriosis patients

with deep dyspareunia before and after laparoscopic treatment. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016, 293, 583–590.

Mabrouk M, Raimondo D, Parisotto M, Del Forno S, Arena A. Pelvic floor dysfunction at transperineal ultrasound and voiding alteration in women with posterior deep endometriosis. *Int Urogynecol J.* 2019;30(9):1527–32.

MacDermid JC, Arumugam V, Vincent JI, Carroll KL. The Reliability and Validity of the Computerized Double Inclinator in Measuring Lumbar Mobility. *Open Orthop J.* 2014;8(1):355–60.

Maggiore, U.L.R.; Bizzarri, N.; Scala, C.; Tafi, E.; Siesto, G.; Alessandri, F.; Ferrero, S. Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: A case–control study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017, 209, 39–43.

Marí-Alexandre, J.; García-Oms, J.; Agababyan, C.; Belda-Montesinos, R.; Royo-Bolea, S.; Varo-Gómez, B.; Díaz-Sierra, C.; González-Cantó, E.; Gilabert-Estellés, J. Toward an improved assessment of quality of life in endometriosis: Evaluation of the Spanish version of the Endometriosis Health Profile 30. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2020, 1–7.

Matias-Guiu, X.; Stewart, C. J. R., Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology* 2018, 50, (2), 190-204.

McGill SM, Childs A, Liebenson C. Endurance times for low back stabilization exercises: Clinical targets for testing and training from a normal database. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(8):941–44.

McKinnon B, Bersinger N, Wotzkow C, Mueller M. Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations. *Fertil Steril [Internet].* 2012;97(2):373–80.

McLester CN, Nickerson BS, Kliszczewicz BM, McLester JR. Reliability and Agreement of Various InBody Body Composition Analyzers as Compared to Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Healthy Men and Women. *J Clin Densitom* [Internet]. 2020;23(3):443–50.

Mehedintu, C.; Plotogea, M. N.; Ionescu, S.; Antonovici, M., Endometriosis still a challenge. *Journal of medicine and life* 2014, 7, (3), 349-57.

Misuri, G.; Colagrande, S.; Gorini, M.; Iandelli, I.; Mancini, M.; Duranti, R.; Scano, G. In vivo ultrasound assessment of respiratory function of abdominal muscles in normal subjects. *Eur. Respir. J.* 1997, 10, 2861–2867.

Montenegro, M.L.; Bonoche, C.M.; Meola, J.; Portella, R.L.; Ribeiro-Silva, A.; Brunaldi, M.O.; Ferriani, R.A.; Rosa, E.S.J.C. Effect of Physical Exercise on Endometriosis Experimentally Induced in Rats. *Reprod. Sci.* 2019, 26, 785–793.

Moore J. Causes of chronic pelvic pain. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(3):402.

Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(6):630–4.

Moreira M, Gamboa O. A single-blind, randomized, pilot study of a brief mindfulness-based intervention for the endometriosis-related pain management. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2022;26(5): 1147–1162.

Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017;209:8–13.

Mounsey A, Wilgus A, Slawson D. Diagnosis and Management of Endometriosis. *Am Fam Physician.* 2006;74(4):594–600.

Mok, N. W.; Brauer, S. G.; Hodges, P. W., Hip strategy for balance control in quiet standing is reduced in people with low back pain. *Spine* 2004, 29, (6), E107-12.

Mundo-López A, Ocón-Hernández O, San-Sebastián AP, Galiano-Castillo N, Rodríguez-Pérez O, Arroyo-Luque MS, et al. Contribution of chronic fatigue to psychosocial status and quality of life in spanish women diagnosed with endometriosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):1–15.

Mundo-López, A.; Ocón-Hernández, O.; Lozano-Lozano, M.; San-Sebastián, A.; Fernández-Lao, C.; Galiano-Castillo, N.; Cantarero-Villanueva, I.; Arroyo-Morales, M.; Artacho-Cordón, F. Impact of symptom burden on work performance status in Spanish women diagnosed with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021, 261, 92–97.

Muzii L, Di Tucci C, Archiii C, Di Donato V. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol*. 2016;214(2):203

Nieveen Van Dijkum, E.J.; Terwee, C.B.; Oosterveld, P.; Van Der Meulen, J.H.; Gouma, D.J.; De Haes, J.C. Validation of the gastrointestinal quality of life index for patients with potentially operable periampullary carcinoma. *Br. J. Surg.* 2000, 87, 110–115.

Nisenblat V, Bossuyt P, Farquhar C. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2.

Nnoaham K, Hummelshoj L, Webster P. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96(2):366–73.

Noventa M, Saccardi C, Litta P, Vitagliano A. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;104(2):366–83.

Nunes FR, Ferreira JM, Bahamondes L. Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis. *European journal of pain (London, England)* 2015;19(1): 15-20.

Ortega FB, Ruiz JR, España-Romero V, Vicente-Rodriguez G, Martínez-Gómez D, Manios Y, et al. The International Fitness Scale (IFIS): Usefulness of self-reported fitness in youth. *Int J Epidemiol.* 2011;40(3):701–11.

Osman A, Barrios FX, Gutierrez PM, Kopper BA, Merrifield T, Grittmann L. The pain catastrophizing scale: Further psychometric evaluation with adult samples. *J Behav Med.* 2000;23(4):351–65.

O'Sullivan, P. B.; Burnett, A.; Floyd, A. N.; Gadsdon, K.; Logiudice, J.; Miller, D.; Quirke, H., Lumbar repositioning deficit in a specific low back pain population. *Spine* 2003, 28, (10), 1074-9.

Park, K.N.; Kwon, O.Y.; Yi, C.H.; Cynn, H.S.; Weon, J.H.; Kim, T.H.; Choi, H.S. Effects of Motor Control Exercise Vs Muscle Stretching Exercise on Reducing Compensatory Lumbopelvic Motions and Low Back Pain: A Randomized Trial. *J. Manip. Physiol. Ther.* 2016, 39, 576–585.

Patel, B.G.; Lenk, E.E.; Lebovic, D.I.; Shu, Y.; Yu, J.; Taylor, R.N. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018, 50, 50–60.

Patwardhan S, Nawathe A, Yates D, Harrison G. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115(7):818–22.

Payne JK. The trajectory of fatigue in adult patients with breast and ovarian cancer receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.* 2002;29(9):1334–40.

Peinado, F. M.; Lendinez, I.; Sotelo, R.; Iribarne-Duran, L. M.; Fernandez-Parra, J.; Velasoria, F.; Olea, N.; Fernandez, M. F.; Freire, C.; Leon, J.; Perez-Cabrera, B.; Ocon-Hernandez, O.; Artacho-Cordon, F., Association of Urinary Levels of Bisphenols A, F, and S with Endometriosis Risk: Preliminary Results of the EndEA Study. *International journal of environmental research and public health* 2020, 17, (4).

Pereira, A., Herrero-Trujillano, M., Vaquero, G., Fuentes, L., Gonzalez, S., Mendiola, A., & Perez-Medina T. Clinical Management of Chronic Pelvic Pain in Endometriosis Unresponsive to Conventional Therapy. *J Pers Med.* 2022;12(1):101.

Petra, A.B.K.; Anna, S.-P. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Curr. Womens Health Rev.* 2018, 14, 106–116.

Piper, B. F.; Dibble, S. L.; Dodd, M. J.; Weiss, M. C.; Slaughter, R. E.; Paul, S. M., The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncology nursing forum* 1998, 25, (4), 677-84.

Pozehl, B.; Duncan, K.; Hertzog, M., 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* 2008, 7, (2), 127-32.

Ramin-Wright A, Schwartz ASK, Geraedts K, Rauchfuss M, Wöfler MM, Haerberlin F, et al. Fatigue - A symptom in endometriosis. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1459–65.

Rico, A. R.; Fernández, J. M., Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburg. *Vigilia-Sueño* 1997, 9, (2), 81-94.

Rikli R, Jones J. Assessing Physical Performance in Independent Older Adults: Issues and Guidelines. *J Aging Phys Act.* 1997;5:244–61.

Rodríguez, F.; Gusi, N.; Valenzuela, A.; Nacher, S.; Nogues, J.; Marina, M. Evaluation of health-related fitness in adults (I): Background and protocols of the AFISAL-INEFC Battery. *Apunts. Educ. Fís. Deportes* 1998, 52, 54–75.

Roman H, Ness J, Suciú N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3440–9.

Rosen, R.; Brown, C.; Heiman, J.; Leiblum, S.; Meston, C.; Shabsigh, R.; Ferguson, D.; D'Agostino, R., Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J. Sex Marital Ther.* 2000, 26, 191–208.

Ruiz-Ruiz, J.; Mesa, J. L.; Gutierrez, A.; Castillo, M. J., Hand size influences optimal grip span in women but not in men. *The Journal of hand surgery* 2002, 27, (5), 897-901.

Salinas-Asensio, M., Ocón-Hernández, O., Mundo-López, A., Fernández-Lao, C., Peinado, F. M., Padilla-Vinuesa, C., Álvarez Salvago, F., Postigo-Martín P., Lozano-Lozano M., Lara-Ramos A., Arroyo-Morales M., Cantarero-Villanueva I., Artacho-Cordón, F. 'Physio-EndEA' Study: A Randomized, Parallel-Group Controlled Trial to Evaluate the Effect of a Supervised and Adapted Therapeutic Exercise Program to Improve Quality of Life in Symptomatic Women Diagnosed with Endometriosis. 2022. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1738.

Sánchez-Jiménez A, Cantarero-Villanueva I, Molina-Barea R, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M. Widespread pressure pain hypersensitivity and ultrasound imaging evaluation of abdominal area after colon cancer treatment. *Pain Med (United States)*. 2014;15(2):233–40

Savaris, A. L.; do Amaral, V. F., Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011, 158, (2), 314-8.

Schenken R. Endometriosis: Treatment of pelvic pain. Uptodate. 2016;

Shakiba K, Bena J, McGill K, Minguer J. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol.* 2008;111(6):1285–92.

Schober P. The lumbar vertebral column in backache. *Munchener Medizinisch Wochenschrift.* 1937;84:336–8.

Simoens S, Hummelshoj L, D’Hooghe T. Endometriosis: Cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update.* 2007;13(4):395–404.

Sinaii, N.; Cleary, S. D.; Ballweg, M. L.; Nieman, L. K.; Stratton, P., High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human reproduction (Oxford, England)* 2002, 17, (10), 2715-24.

Sistema Andaluz de. Guía de atención a mujeres con endometriosis en el sistema sanitario público de Andalucía. In: Servicio Andaluz de Salud. 2009.

Smarr, M.M.; Kannan, K.; Buck Louis, G.M. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil. Steril.* 2016, 106, 959–966.

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolos SEGO. Endometriosis. *Progresos Obstet y Ginecol.* 2014;57(9):436–44.

Soliman AM, Coyne KS, Gries KS, Castelli-Haley J, Snabes MC, Surrey ES. The effect of endometriosis symptoms on absenteeism and presenteeism in the workplace and at home. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(7):745–54.

Soliman AM, Coyne KS, Zaiser E, Castelli-Haley J, Fuldeore MJ. The burden of endometriosis symptoms on health-related quality of life in women in the United States: a cross-sectional study. *J Psychosom Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;38(4):238–48.

Soliman, A.M.; Yang, H.; Du, E.X.; Kelley, C.; Winkel, C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: A systematic literature review. *Hum. Reprod.* 2016, 31, 712–722.

Song S, Park M, Lee G, H C. Efficacy of levonorgestrel releasing intrauterine system as a postoperative maintenance therapy of endometriosis: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:85–92.

Soriano-Maldonado, A.; Ruiz, J. R.; Aparicio, V. A.; Estevez-Lopez, F.; Segura-Jimenez, V.; Alvarez-Gallardo, I. C.; Carbonell-Baeza, A.; Delgado-Fernandez, M.; Ortega, F. B., Association of Physical Fitness With Pain in Women With Fibromyalgia: The al-Andalus Project. *Arthritis care & research* 2015, 67, (11), 1561-70.

Stanton R, Reaburn PR. The effect of short-term Swiss ball training on core stability and running economy. *J Strength Cond Res.* 2004;18(3):522–8.

Stover, A. M.; Reeve, B. B.; Piper, B. F.; Alfano, C. M.; Smith, A. W.; Mitchell, S. A.; Bernstein, L.; Baumgartner, K. B.; McTiernan, A.; Ballard-Barbash, R., Deriving clinically meaningful cut-scores for fatigue in a cohort of breast cancer survivors: a Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2013, 22, (9), 2279-92.

Stratton P, Khachikyan I, Sinaii N, Ortiz R, Shah J. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstetrics and gynecology* 2015;125(3): 719-28.

Sullivan, M.J.; Bishop, S.R.; Pivik, J. The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychol. Assess.* 1995, 7, 524.

Sundstrup, E.; Jakobsen, M. D.; Andersen, J. L.; Randers, M. B.; Petersen, J.; Suetta, C.; Aagaard, P.; Krstrup, P., Muscle function and postural balance in lifelong trained male footballers compared with sedentary elderly men and youngsters. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2010, 20 Suppl 1, 90-7.

Surrey, E. S.; Soliman, A. M.; Agarwal, S. K.; Snabes, M. C.; Diamond, M. P., Impact of elagolix treatment on fatigue experienced by women with moderate to severe pain associated with endometriosis. *Fertility and sterility* 2019, 112, (2), 298-304.e3.

Therese, L.; Karin, H.-R.; Åke, N.; Irene, J. Intra- and inter-rater reliability of an 11-test package for assessing dysfunction due to back or neck pain. *Physiother. Res. Int.* 1999, 4, 214–232.

Thomas, E.; Frost, G.; Harrington, T.; Bell, J. Validation of 'InBody' Bioelectrical Impedance by Whole Bod MRI. *Lab. Rep.* 2011.

Tokushige, N.; Russell, P.; Black, K.; Barrera, H.; Dubinovsky, S.; Markham, R.; Fraser, I.S. Nerve fibers in ovarian endometriomas. *Fertil. Steril.* 2010, 94, 1944–1947.

Urban LM, Macneil BJ. Diagnostic accuracy of the slump test for identifying neuropathic pain in the lower limb. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2015;45(8):596–603.

Urquhart, D.M.; Hodges, P.W.; Allen, T.J.; Story, I.H. Abdominal muscle recruitment during a range of voluntary exercises. *Man. Ther.* 2005, 10, 144–153.

Vancampfort D, Sienaert P, Wyckaert S, De Hert M, Stubbs B, Rosenbaum S, et al. Test-retest reliability, feasibility and clinical correlates of the Eurofit test battery in people with bipolar disorder. *Psychiatry Res [Internet].* 2015;228(3):620–5.

Vanderweeën L, Oostendorp RAB, Vaes P, Duquet W. Pressure algometry in manual therapy. Vol. 1, *Manual Therapy.* 1996. p. 258–65.

Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo M. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3450–9.

Vercellini, P.; Viganò, P.; Somigliana, E.; Fedele, L. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013, 10, 261.

Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature reviews Endocrinology* 2014;10(5): 261-75.

Vercellini, P.; Fedele, L.; Aimi, G.; Pietropaolo, G.; Consonni, D.; Crosignani, P.G. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: A multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum. Reprod.* 2007, 22, 266–271.

Verket, N. J.; Uhlig, T.; Sandvik, L.; Andersen, M. H.; Tanbo, T. G.; Qvigstad, E., Health-related quality of life in women with endometriosis, compared with the general population and women with rheumatoid arthritis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2018, 97, (11), 1339-1348.

Viganò, P.; Parazzini, F.; Somigliana, E.; Vercellini, P. Endometriosis: Epidemiology and aetiological factors. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004, 18, 177–200.

Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: Componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2008;130(19):726–35.

Von Rokitansky, K.F. *Ueber Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus-und Ovarial-Sarcomen;* Druck von Carl Ueberreuter: Wien, Austria, 1860.

Watson, T.; McPherson, S. Getting off the mat: Lumbar stabilization training in standing using ultrasound imaging. *J. Yoga Phys. Ther.* 2013, 3, 1.

Whelan E. “No one agrees except for those of us who have it”: endometriosis patients as an epistemological community. *Sociol Health Illn.* 2007;29(7):957–82.

Whittaker, J.L.; Teyhen, D.S.; Elliott, J.M.; Cook, K.; Langevin, H.M.; Dahl, H.H.; Stokes, M. Rehabilitative ultrasound imaging: Understanding the technology and its applications. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 2007, 37, 434–449.

Wiegel, M.; Meston, C.; Rosen, R. The female sexual function index (FSFI): Cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J. Sex Marital Ther.* 2005, 31, 1–20.

Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):110–16.

Wilke, J.; Macchi, V.; De Caro, R.; Stecco, C., Fascia thickness, aging and flexibility: is there an association? *Journal of anatomy* 2019, 234, (1), 43-49.

Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl): S2-15.

Wu S, Wang X, Liu H, Zheng W. Efficacy of cognitive behavioral therapy after the surgical treatment of women with endometriosis: A preliminary case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(51):e32433.

Wulschleger, M.F.; Imboden, S.; Wanner, J.; Mueller, M.D. Minimally invasive surgery when treating endometriosis has a positive effect on health and on quality of work life of affected women. *Hum. Reprod.* 2015, 30, 553–557.

Zanardi R, Del Frate C, Zuiani C, Bazzocchi M. Staging of pelvic endometriosis based on MRI findings versus laparoscopic classification according to the American Fertility Society. *Abdom Imaging.* 2003;28(5):733–42

Zhang, Q.; Li, F.; Zhang, H.; Yu, X.; Cong, Y., 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* 2018, 78, 52-60.

ANEXOS

ARTÍCULO 1

WIDESPREAD PAIN HYPERSENSITIVITY AND LUMBOPELVIC IMPAIRMENTS IN WOMEN DIAGNOSED WITH ENDOMETRIOSIS

Lara-Ramos A, Álvarez-Salvago F, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Ocón-Hernández O, Mazheika M, Salinas-Asensio MM, Mundo-López A, Arroyo-Morales M, Cantarero-Villanueva I, Artacho-Cordón F.

Pain Medicine, 2021 Sep 8;22(9):1970-1981.

Factor de impacto: 3,637; 2º Cuartil

doi: 10.1093/pm/pnaa463.

ABSTRACT

Objective: To explore hypersensitivity to pain and musculoskeletal impairments in the lumbopelvic area in women with and without endometriosis.

Methods: This cross-sectional study included 66 women (41 women with endometriosis and 25 healthy women). Pain and related catastrophizing thoughts were assessed through a numeric rating scale, pressure pain thresholds (PPTs), the slump test and the Pain Catastrophizing Scale. Lumbopelvic muscles were evaluated through ultrasound imaging, flexor/extensor resistance tests, and the lumbopelvic stability test.

Results: Women with endometriosis showed increased self-reported intensity of current pelvic pain (CuPP), reduced local PPTs (42.8-64.7% in the affected area, p-value <0.001) and higher prevalence of lumbar nerve root impingement/irritation pain and catastrophizing thoughts (p-value ≤0.002). Moreover, affected women showed decreased thickness of transversus abdominis, reduced resistance of flexor and extensor trunk muscles and lower lumbopelvic stability (p-values <0.030). Endometriosis stage and severity of CuPP were related to worse results in these parameters.

Conclusions: The presence of pain sensitization signs and lumbopelvic impairments, more pronounced in patients with stage IV endometriosis and moderate/severe CuPP, warrants the development of rehabilitation interventions targeting pain and lumbopelvic impairments in women with endometriosis.

Keywords: abdominal muscles, back muscles, endometriosis, lumbopelvic stability, pelvic pain, pain pressure threshold

1. INTRODUCTION

Endometriosis is a heterogeneous disease characterized by the proliferation of endometrial-like tissue outside the uterus cavity (also called endometriotic lesions), with extensive variation in anatomical and clinical presentation, and symptoms do not always correspond to the disease burden (1). It is one of the most prevalent chronic diseases in females, estimating that approximately 2-15% of women in childbearing age are affected worldwide, raising up to 20-25% among those women with chronic pelvic pain and up to 50% among infertile women (2). Moreover, it is believed that the incidence is uprising year after year (3).

Although medical treatment (including pain killers and hormonal contraceptives), in addition to surgical ablation of endometriotic lesions in most severe cases, significantly reduces endometriosis-related burden of symptoms, treatment options are currently a palliative approach, that usually fail to completely manage symptoms (4). In this regard, pain is considered the most common, relevant and debilitating symptom in women with endometriosis (5). These patients often report chronic pain in the pelvis, even more pronounced during menstruation (dysmenorrhea) or during daily life activities such as sexual relationships (dyspareunia), defaecation (dyschezia) or urination (dysuria) (6). Indeed, histopathological studies have revealed that endometriotic lesions are often innervated, which may be related to the increased pain reported by these patients (7). Moreover, chronic pain may lead to a local sensitization of the affected area, as well as to a central sensitization, as recently reported for patients with intense pelvic pain (8) when compared with healthy women. Additionally, non-specific long-term health effects on affected women have been recently reported, such as digestive complaints, psychosocial impairments, sexual functioning or infertility (9-12), leading to a significant reduction in work productivity (13) and quality of life (14). It is also worth to mention that endometriosis has also been linked to two- to threefold increased risk for ovarian cancer (15).

Contrary to this well-documented array of symptoms, to the best of our knowledge, there is no available data regarding the musculoskeletal consequences of endometriosis in the affected area. In this regard, chronic pain may lead to decreased

activity and, thus, to physical deconditioning, which in turn may cause lumbopelvic instability, generating a vicious cycle, as suggested in different pathologies characterized by chronic pain in the lumbopelvic area (16). In fact, lumbopelvic stability exercises have been demonstrated to be a crucial factor to improve efficacy during daily life activities involving upper and/or lower extremities (17), ensuring the proper activation of the kinetic chain through pre-/co-activation of deep abdominal and lumbar muscles during shoulder and leg movements (18, 19). Thus, in order to identify potential targets for rehabilitation interventions, the aim of this preliminary study was to explore pain (self-reported, nociceptive and lumbar nerve root impingement/irritation) and the presence of impairments in the lumbopelvic area in women with endometriosis and healthy unaffected women, and analyse how endometriosis stage and pain severity related to the presence of lumbopelvic impairments.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1 Design, setting and participants

This descriptive cross-sectional study was conducted between January 2018 and January 2019. Eligible for the study were women 25-50 years of age who had a clinical diagnosis of endometriosis and had been admitted to the Obstetrics and Gynecology Units of both University Hospitals (San Cecilio and Virgen de las Nieves), Granada, Spain. Moreover, women had to be experiencing from endometriosis-related symptoms, and having passed a period equal to or greater than three months since the last surgery. The exclusion criteria included a diagnosis of any concomitant condition such as musculoskeletal conditions (e.g., knee and/or hip osteoarthritis) or any other diagnosed chronic pain syndrome such as fibromyalgia, chronic headache, arthritis or other joint problems, severe previous comorbidities (cardiovascular, respiratory, renal, hematological, endocrine, hepatic, gastrointestinal or diagnosis of oncological pathology), damaged nerves or rhizopathia. Patients with mental illness with anti-depressive medication or mental disability or other conditions that did not allow them to read or perform the assessment were also excluded. The presence or absence of these comorbidities was consulted in the clinical records of the participating hospitals, with full access to the complete previous medical history of the participants.

A group of 25 healthy women aged 25-50 years without a history of pelvic pain or other symptoms that might indicate endometriosis served as a reference group. They were recruited from the general community through announcements at the University of Granada, Spain. They were excluded if they presented history of infertility or any concomitant conditions considered as exclusion criteria for patients with endometriosis, as well as if they had undergone surgery in the last three months. Given the plausibility of non-symptomatic endometriosis cases, healthy controls additionally underwent a gynecological examination and a transvaginal ultrasonography performed by a trained gynecologist to ensure that women in the reference group were asymptomatic and without ultrasound-visible endometrial lesions.

Participants who were interested in joining the study were summoned by telephone to receive detailed information. Subsequently, they were welcomed for an on-site assessment by a physiotherapist and signed written informed consent. The evaluations were carried out with a duration of approximately 90 minutes and, in order to minimize the influence of menstrual cycle variability on the study results, all the evaluations took place between the 2nd and the 10th day after menstruation in women who were not using oral contraceptives. Sociodemographic and endometriosis-related information was gathered, including the clinical staging according to the ASRM criteria (20, 21), the location of the endometriotic lesions, the number of endometriosis-related surgical interventions, the use of oral contraceptives and the endometriosis diagnosis.

Sample size was calculated with Epidat 3.4 (Xunta de Galicia, Spain) and PPTs served as primary outcome. Hence, to detect a minimal difference of 20% in the PPTs between groups (8) with an α -level of 0.05, a desired power of 80% and an estimated interindividual coefficient of variation for PPT measures of 18%, Epidat software revealed a required sample size of at least 21 participants per group.

The Helsinki Declaration for biomedical research was followed, and the study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee of Granada (CEIm) (0792-N-18).

2.2 Variables

2.2.1 Pain

2.2.1.1 Self-reported pain intensity. The Numeric Rating Scale (NRS) is a 11-point scale to assess self-reported pain intensity. It ranges from 0 at one end (no pain) to 10 at the other end of the scale (the worst possible pain imaginable). Participants were instructed to choose a whole number from the scale that best indicated the level of current pelvic pain (CuPP) that they felt, and then it was categorized as no pain (0), mild (1-3), moderate (4-7) and severe (8-10) (22). The NRS has been widely used and has previously shown to be a reliable and valid instrument for assessing pain with an intraclass correlation coefficient (ICC) 0.95 (23), and it has been identified as the most appropriate tool for self-reported pain intensity assessment in endometriosis patients (24).

2.2.1.2 Nociceptive pain. The measurements of pressure pain thresholds (PPTs) were determined by using an electronic algometer (SENSEBox System, Somedic AB, Hörby, Sweden) which were defined as the lowest pressure able to elicit a sensation of pain after pressure (25). The pressure applied was at an approximate rate of 30 kPa/s with a 1cm² probe. The mean of three trials, with a 30-second resting period between trials, was used for the main analysis. The pressure algometry showed a 0.91 intraclass correlation coefficient (ICC) and a minimum clinically important difference of \approx 174 kPa (26).

The abdominal wall was evaluated using 4 points marked bilaterally as reported elsewhere (27). The supraumbilical point was assessed 3 cm above the umbilical point inside the hemiclavicular line (the lateral border of each rectus muscle). The infraumbilical point was assessed 3 cm below the umbilical point inside the hemiclavicular line. The pelvic region was assessed through three additional points: the pubic symphysis and both inguinal ligaments, tested at its midpoint (27). The lower back area was evaluated bilaterally, using as a reference the spinous process of the fifth lumbar vertebrae, verified by ultrasound imaging, and the algometer will be placed in the paraspinal area, in the middle of the erector spinae muscle belly (i.e., approximately 3 cm to the right or left of the marked spinae) (**Figure 1**). Finally, the second metacarpals of both sides were assessed as a distant point to the affected area (28).

Additionally, a “PPT index” was calculated as previously suggested (29). Briefly, PPTs of each patient were divided by the mean score for the same anatomical point in the control group, and finally multiplied by 100. A greater PPT index (%) indicates a lower degree of sensitization. Moreover, the mean PPT index for the lumbopelvic area was estimated as the mean PPT index of the 9 tested points.

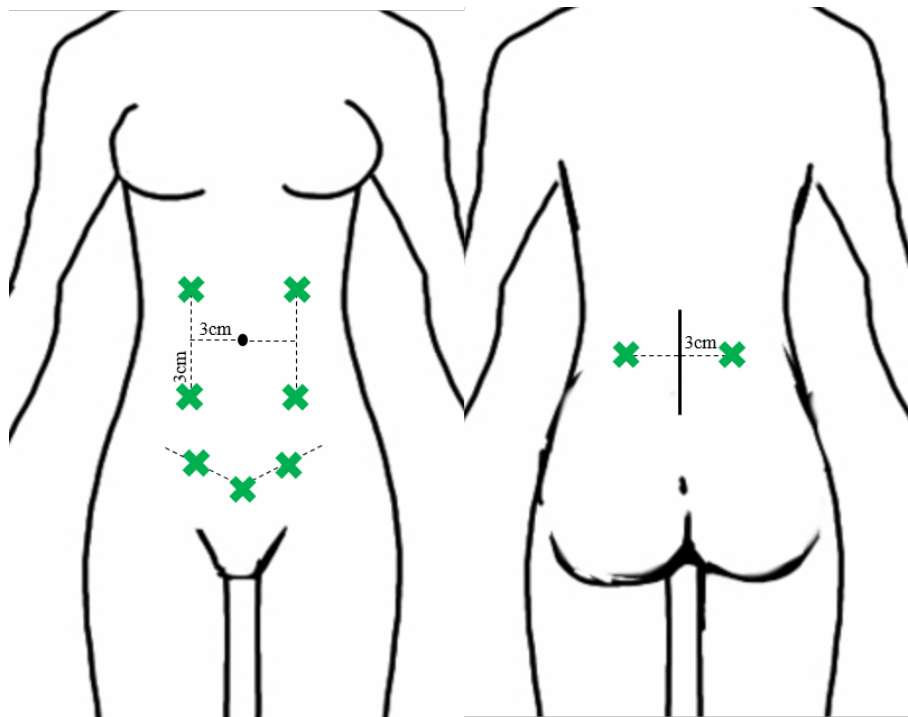


Figure 1. Locations of pressure pain threshold measurements in the abdominal and lumbopelvic area.

2.2.1.3 Lumbar nerve root impingement/irritation pain.

It was bilaterally explored through the Slump test. It was performed with participants placed in a sitting position with the popliteal creases flushed against the edge of the plinth, and their hands behind their backs. Before performing the test, the participants were instructed to communicate the onset of any sensation (e.g., stretch, tingling, pain). The movements were performed until the end of the range of motion or until the start of specific symptoms. The sequence of movements included flexion of the thoracic and lumbar spine, head and neck flexion, ankle dorsiflexion, and knee

extension. If neural symptoms were experienced during knee extension, the motion was halted, and the participants were asked to actively extend the cervical spine to determine structural differentiation. The test was only classified as positive if the participants experienced relief of the peripheral symptoms with active cervical extension (30).

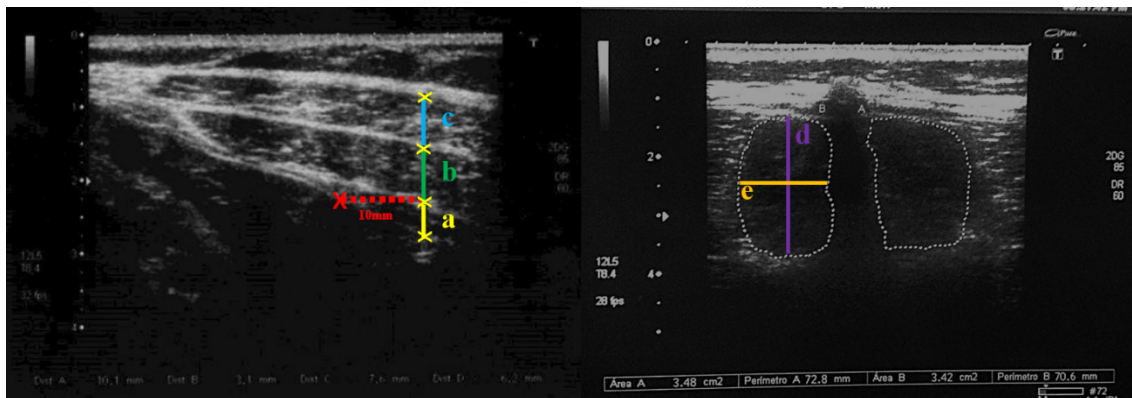


Figura 2. *Ultrasound measurements of the abdominal wall (A) and the lumbar multifidus (B).*

2.2.1.4 Catastrophizing thoughts. The Pain Catastrophizing Scale (PCS) is a validated scale to assess catastrophic thoughts. This 13-item tool consists of three subscales (rumination, magnification and helplessness) that are scored from 0 (not at all) to 4 (all the time), resulting in a total possible score of 52. The higher the score, the more catastrophizing thoughts are present. The PCS has shown good reliability (Cronbach's alpha 0.95) (31).

2.2.2 Lumbopelvic muscle evaluation

2.2.2.1 Ultrasound imaging evaluation. All measurements were taken bilaterally following previously described methodologies (16), and all images were captured when the patient was relaxed at the end of the expiration movement with an ultrasound device (Samsung Medisom - Diagnostic Ultrasound System, Model: HM70A, Gangnam-gu, Seoul, Korea) with a 16MHz linear probe and a depth of 5 cm.

The thickness of Internal and External Obliques (IOb and EOb, respectively) and Transversus Abdominis (TrA) were evaluated with the participant placed in a supine position with a bolster under the legs. The ultrasound probe was placed in the abdomen midway between the inferior border of the rib cage and the iliac crest on the medial axillary line. Once the muscles were identified, the probe had to be adjusted to ensure that the anterior medial edge of the transversus abdominis was 2 cm from the medial edge of the ultrasound image. When the image was captured, the distance from the most superficial to the deepest hypoechoic portion of the TrA, IOb and EOb were measured using ultrasound's calipers (Figure 2).

The thickness of the lumbar multifidus was assessed with the participant in a prone position and correcting the lordosis with a pillow below the abdominal area. To ensure an appropriate spinal level measurement, the fifth lumbar vertebra was marked on the patient's skin. The measurement was taken at the greatest perpendicular anteroposterior distance from the processus transversus to the posterior layer of the lumbar fascia. As for the width of the lumbar multifidus, a position similar to the previous exploration was used. The multifidus was encapsulated by the spinous process medially and the lamina anteriorly. The fascial layer delineated the multifidus from the longissimus laterally and from the subcutaneous tissue posteriorly. The greatest horizontal distance between the lateral aspects of the spinous process to the fascial boundary of the longissimus muscle was taken using the ultrasound's calipers (Figure 2).

2.2.2.2 Muscle strength. The isometric resistance of abdominal muscles was evaluated with the trunk curl test, which showed an intraclass correlation coefficient (ICC) <0.97 (32). Placed in a supine position with a 90° flexion of both knees and hips and arms extended without touching their knees, the participants had to perform a trunk curl and maintain an isometric position that separated the inferior angle of the scapulae from the stretcher for as long as possible up to a maximum of 90s.

The isometric resistance of back extensors was evaluated with the muscle trunk extensor resistance test. Participants were placed in a prone position with the lower extremities standing on the stretcher and fixed with a strap, and the trunk and upper extremities hanging in a horizontal position with arms folded and the hands in

touch with the contralateral shoulders. The stretcher border coincides with the anterior superior iliac spines. Participants were asked to maintain this position as long as possible. Time in seconds was measured, and higher scores reflect better performance. This test has shown high reliability with an ICC = 0.77 (33).

2.2.2.3 Lumbopelvic stability. The Sahrman core stability test was performed using the Stabilizer Pressure Bio-Feedback (Chattanooga California, USA), with the participants in a supine position and with the biofeedback unit under the lumbar spine. The pressure gauge is inflated to 40 mmHg, and the participants were asked to perform abdominal wall hollowing. There should be no change in pressure if this is performed correctly. After abdominal wall hollowing, participants were instructed to perform 5 different leg movements corresponding to the 5 levels of the Sahrman test. To progress through the levels, core stability must be maintained, with no more than a 10 mmHg increase or decrease in pressure. Participants received a score from 0 to 5 depending on the level they could complete (34). Lumbopelvic stability level was categorized in two groups (0-1, 2-5).

2.3 Statistical analyses

For descriptive analyses, continuous variables were summarized as mean±standard deviation and 95% confidence intervals of the mean, while categorical variables were shown as percentages. In tables, the dominant and non-dominant sides reflect the women's pattern for handedness. Given the absence of normality in study outcomes, the non-parametrical Mann-Whitney U test was accomplished for continuous variables, while the chi-square test was chosen for categorical variables. None of the categorical variables fulfilled the criteria for Fisher's exact test.

For all statistical analyses, the presence or absence of endometriosis diagnosis served as independent variable, and self-reported pain, PPTs, mechanosensitivity of the neural tissue, ultrasound imaging, trunk muscle endurance and core stability were used as dependent variables. Differences in dependent outcomes were also examined

between subgroups [according to the endometriosis stage and the CuPP severity (mild and moderate/severe CuPP)] through the Jonckheere's trend test. Given the reduced sample size, ASRM stratified analyses were conducted by grouping cases in similar groups in order to maximize the statistical power [Stages I, II and III (n=15) vs stage IV (n=26)], although additional analyses were carried out following a clinical criterion [Stages I and II (n=11) and stages III and IV (n=30)]. No imputation techniques were necessary given the absence of missing values. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistic for Windows, Armonk, NY, USA version 23.0), while figures were designed with Graphad Prism 5.0 software (San Diego, CA, USA). P-values <0.05 were considered to indicate statistical significance with a 95% confidence interval (CI), although results with p-values between 0.10 and 0.05 were also cautiously discussed.

3. RESULTS

From 50 women with endometriosis and 25 healthy women invited to this study, 9 affected women (12.0%) refused to participate due to limited time availability. Results from 66 participants (41 women with endometriosis and 25 healthy women) are summarized. No differences were observed in the baseline characteristics of the 66 participants except for employment status and the use of hormonal contraceptives, with higher prevalence of unemployment and use of oral contraceptives in the endometriosis group (p-values \leq 0.001) (Table 1). Two-thirds of affected women undergone laparoscopy (80.5%) or laparotomy (19.5%) for endometriosis-related pain relief (in most cases) or endometriotic lesion removal \geq 1 year before evaluation. A total of 26 (63.4%) out of 41 of them were diagnosed with stage IV endometriosis. All women with endometriosis declared to be fully adhered to the medication (oral contraceptives and/or anti-inflammatory in all cases). The type of oral contraceptive prescribed were desogestrel, dienogest or levonorgestrel (on continued use) for patients at risk for thrombosis or the combination of ethinylestradiol/dienogest for the others. The use of this medication served as menses suppressor in 34.1% of patients.

3.1 Pain

Using the NRS, women with endometriosis reported significantly higher pain levels compared with women from the reference group. As expected, compared with healthy women, those with endometriosis exhibited higher levels of current pelvic pain (CuPP) (4.85 ± 2.76 vs 0.46 ± 1.67 , p -value < 0.001). All affected women reported any level of CuPP. A total of 9 women with stage I, II or III endometriosis and 14 women with stage IV endometriosis reported moderate/severe CuPP. As shown in Table 2, algometry revealed significant differences between groups in PPTs. Women with endometriosis showed lower PPT levels with respect to the reference group in all the selected points of the abdominal wall, the pelvic region and the lower back area (p -values ranged from < 0.001 to 0.003). Moreover, PPT indices ranged between 42.8% and 64.7% for all tested points. Moreover, we also observed a reduction in PPTs between groups for distant points to the affected area, although it did not reach the statistical significance. When women with endometriosis were stratified by ASRM staging, compared with the reference group, patients with stage I-III and those with IV endometriosis showed a sequential reduction in PPTs, as well as in those patients with moderate/severe CuPP compared to women with mild CuPP (Supplementary Table 1).

Similarly, considering only the subset of women with stage IV endometriosis, PPTs were even lower in the subset of women with moderate/severe CuPP in comparison with those with mild CuPP (Supplementary Table 2). A similar trend was also observed between women without endometriosis, those with stages I-II endometriosis and those with stages III-IV endometriosis (Supplementary Figure 1).

Prevalence of lumbar nerve root impingement/irritation pain, assessed through the slump test, was significantly higher in affected women. Thus, 14 (34.1%) women with endometriosis showed lumbar nerve root impingement/irritation pain whilst none of the women without endometriosis yielded a positive result in this test (p -value = 0.001), with a higher prevalence of lumbar nerve root impingement/irritation pain in women with stages III-IV endometriosis than in those with stages I-II, although it did not reach the statistical significance (43.3% vs 9.1% , p -value 0.064).

Similarly, higher levels of pain-related catastrophizing thoughts were found in women with endometriosis compared to controls (36.88 vs 19.80 , p -value < 0.001). No

differences were observed in the PCS score between stages I-III and stage IV patients (37.62 ± 10.11 vs 35.60 ± 4.70 ; p-value > 0.050) nor between stages I-II and III-IV patients (37.63 ± 9.70 vs 34.82 ± 3.31 ; p-value > 0.050).

Table 1. Characteristics of the study population (N=66)

	Without endometriosis (n=25) n (%)	With endometriosis (n=41) n (%)	p- value
Age (yrs)*	34.5±5.2	36.7 ± 6.3	0.100
Height (cm)*	164.0±7.9	163.4±5.9	0.695
Weight (Kg)*	62.4 ± 9.0	64.2 ± 7.0	0.200
Body mass index (Kg/m²)	22.8 ± 2.7	24.1 ± 3.1	0.115
Schooling			0.495
University	21 (84.0)	33 (80.5)	
Up to high school	4 (16.0)	8 (19.5)	
Cohabitation			0.595
Living alone	8 (32.0)	13 (31.7)	
Living as a couple	17 (68.0)	28 (68.3)	
Employment			0.001
In employment	23 (92.0)	22 (53.7)	
Unemployed	2 (8.0)	19 (46.3)	
Oral contraceptives			<0.001
Yes	2 (8.0)	35 (85.4)	
Endometriosis diagnosis			-
Surgery	-	28 (68.3)	
MRI	-	13 (31.7)	
ASRM staging			-
I-III	-	15 (36.6)	
IV	-	26 (63.4)	
Endometriotic lesion location			-
Deep infiltrating endometriosis	-	19 (46.3)	
Ovarian/peritoneal endometriosis	-	22 (53.7)	
Endometriosis surgical interventions			-
None	-	14 (34.1)	
One	-	17 (41.5)	
Two or more	-	10 (24.4)	
Route of surgical access			-
Lapasocopy	-	33 (80.5)	
Laparotomy	-	8 (19.5)	

3.2 Lumbopelvic muscle evaluation

The thickness of TrA was significantly lower in the dominant side of women with endometriosis when compared with the reference group, with a significant decrease according to ASRM stages (Table 3 and Supplementary Table 3). A similar trend was also observed for EOb, although it did not reach the statistical significance (p -trends > 0.052). Additionally, an inverse trend in the thickness of TrA and EOb at both sides were observed when women with endometriosis were grouped according to the CuPP severity, although the differences in the thickness of TrA in the non-dominant side did not reach the statistical significance (p -trend = 0.086). The thickness of TrA at both sides were even lower in affected women with stage IV endometriosis and moderate/severe CuPP than in those women with stage IV endometriosis and mild CuPP, reaching the statistical significance in the non-dominant side (Figure 3A).

Regarding trunk muscle resistance, affected women showed significantly reduced resistance of abdominal and back muscles than the reference group, with a negative trend according to the ASRM stage (Table 4 and Supplementary Table 4). Moreover, women with stage IV endometriosis and moderate/severe CuPP, compared to those with mild CuPP, showed lower resistance in both abdominal and back muscles (Figure 3B). Similarly, a positive correlation between the mean PPT of the abdominal and lumbopelvic region and the resistance of both abdominal and back muscles (ρ coefficients = 0.396 and 0.539, p -values < 0.050). Sensitivity analyses stratifying by employment status yielded similar differences in ultrasound measurements nor trunk endurance between employed women with and without endometriosis (data not shown in tables).

Table 2. Pressure pain thresholds (kPa) in healthy women and affected women with mild and moderate/severe chronic pelvic pain

	Without endometriosis (n=25)	With endometriosis						p-value ^a	p-trend ^b	
		Entire group (n=41)			Stage I, II and III (n=15)		Stage IV (n=26)			
		PPT	PPT	PPT index (%)	PPT	PPT index (%)	PPT			PPT index (%)
Supraumbilical										
<i>Dominant side</i>	486.37 ±	300.08 ±		358.54 ±	73.72 ± 41.26	268.60 ±	55.23 ± 36.23	0.002	<0.001	
	219.88	187.66	61.70 ± 38.58	200.67		176.21				
	(395.61 - 577.13)	(240.07 - 360.10)	(49.36 - 74.04)	(242.68 - 474.41)	(49.90 - 97.54)	(197.43 - 339.77)	(40.59 - 69.86)			
<i>Non-dominant side</i>	483.60 ±	313.78 ±		349.05 ±	72.18 ± 43.60	294.79 ±	60.96 ± 45.34	0.002	0.001	
	223.74	215.22	64.88 ± 44.50	210.86		219.25				
	(391.24 - 575.96)	(244.95 - 382.61)	(50.65 - 79.12)	(227.30 - 470.79)	(47.00 - 97.35)	(206.23 - 383.34)	(42.64 - 79.27)			
Infraumbilical										
<i>Dominant side</i>	497.98 ±	322.26 ±		374.64 ±	75.23 ± 41.86	294.06 ±	59.05 ± 47.24	0.003	<0.001	
	244.21	226.89	64.71 ± 45.56	208.47		235.25				
	(397.18 - 598.79)	(249.70 - 394.82)	(50.14 - 79.29)	(254.27 - 495.00)	(51.06 - 99.40)	(199.04 - 389.08)	(39.97 - 78.13)			
<i>Non-dominant side</i>	504.26 ±	325.40 ±		365.14 ±	72.41 ± 45.01	304.05 ±	60.30 ± 44.78	0.002	0.001	
	246.81	225.24	64.54 ± 44.67	226.97		225.82				
	(402.38 - 606.14)	(253.40 - 397.47)	(50.25 - 78.82)	(234.10 - 496.19)	(46.42 - 98.40)	(212.84 - 395.26)	(42.21 - 78.38)			
Pubis symphysis										
	567.82 ±	321.64 ±		369.75 ±	65.12 ± 45.82	295.74 ±	52.08 ± 36.64	0.001	<0.001	
	343.79	227.14	56.65 ± 40.00	260.18		208.06				
	(425.91 - 709.73)	(248.00 - 394.28)	(43.85 - 69.44)	(219.52 - 519.97)	(38.66 - 91.57)	(211.70 - 379.77)	(37.28 - 66.88)			
Inguinal ligament										

<i>Dominant side</i>	492.79 ± 248.35 (390.28 - 595.30)	279.85 ± 198.04 (216.51 - 343.18)	56.79 ± 40.19 (43.94 - 69.64)	323.32 ± 232.07 (189.33 - 457.31)	65.61 ± 47.09 (38.42 - 92.80)	256.44 ± 177.62 (184.70 - 328.19)	52.04 ± 36.04 (37.48 - 66.60)	<0.001	<0.001
	<hr/>								
<i>Non-dominant side</i>	459.46 ± 218.70 (369.19 - 549.74)	280.61 ± 194.73 (218.33 - 342.89)	61.07 ± 42.38 (47.52 - 74.63)	317.26 ± 199.02 (202.35 - 432.17)	69.05 ± 43.32 (44.04 - 94.06)	260.87 ± 193.39 (182.76 - 338.98)	56.78 ± 42.09 (39.78 - 73.78)	0.001	<0.001
	<hr/>								
Lumbar									
<i>Dominant side</i>	843.73 ± 302.36 (718.93 - 968.54)	446.01 ± 330.65 (340.26 - 551.75)	52.86 ± 39.19 (40.33 - 65.39)	507.76 ± 326.61 (319.17 - 696.34)	60.18 ± 38.71 (37.83 - 82.53)	412.76 ± 334.37 (277.70 - 547.81)	48.92 ± 39.63 (32.91 - 64.93)	<0.001	<0.001
	<hr/>								
<i>Non-dominant side</i>	1093.41±1377. 59 (524.76 - 1662.05)	467.74 ± 387.33 (343.87 - 591.62)	42.78 ± 35.42 (31.45 - 54.11)	566.39 ± 421.18 (323.21 - 809.57)	51.80 ± 38.52 (29.56 - 74.04)	414.63 ± 365.26 (267.10 - 562.16)	37.92 ± 33.41 (24.43 - 51.41)	<0.001	<0.001
	<hr/>								
Second metacarpal									
<i>Dominant side</i>	488.61±174.75 (416.48 - 560.74)	415.67 ± 248.65 (336.14 - 495.19)	85.07 ± 50.89 (68.80 - 101.35)	462.64 ± 250.77 (317.84 - 607.43)	94.68 ± 51.32 (65.05 - 124.32)	390.37 ± 248.69 (289.93 - 490.82)	79.89 ± 50.90 (59.34 - 100.45)	0.089	0.040
	<hr/>								
<i>Non-dominant side</i>	449.69±179.00 (375.81 - 523.58)	396.98 ± 215.25 (328.14 - 465.82)	88.28 ± 47.87 (72.97 - 103.59)	397.89 ± 207.99 (277.81 - 517.98)	88.48 ± 46.25 (61.78 - 115.19)	396.36 ± 223.13 (306.36 - 486.61)	88.17 ± 49.62 (68.13 - 108.21)	0.197	0.202
	<hr/>								

Values are expressed as mean±standard deviation. ^aDifferences between the reference group and women with endometriosis (Mann-Whitney U test); ^bDifferences between the reference group, affected women with stages I, II and III and affected women with stage IV endometriosis (Jonckheere's trend test).

Table 3. Ultrasound evaluation of abdominal wall muscles and lumbar multifidus in women with and without endometriosis

	Without endometriosis (n=25)	With endometriosis			p-value ^a	p-trend ^b
		Entire group (n=41)	Stage I, II and III (n=15)	Stage IV (n=26)		
Thickness Transversus abdominis						
<i>Dominant side</i>	0.34 ± 0.10 (0.30 - 0.38)	0.30 ± 0.09 (0.27 - 0.33)	0.30 ± 0.08 (0.25 - 0.34)	0.30 ± 0.10 (0.26 - 0.34)	0.031	0.038
<i>Non-dominant side</i>	0.36 ± 0.16 (0.30 - 0.43)	0.32 ± 0.10 (0.29 - 0.35)	0.30 ± 0.04 (0.28 - 0.33)	0.33 ± 0.11 (0.29 - 0.38)	0.397	0.638
Thickness Internal oblique						
<i>Dominant side</i>	0.65 ± 0.17 (0.58 - 0.72)	0.60 ± 0.19 (0.55 - 0.66)	0.59 ± 0.19 (0.48 - 0.69)	0.61 ± 0.19 (0.54 - 0.69)	0.416	0.552
<i>Non-dominant side</i>	0.73 ± 0.52 (0.52 - 0.95)	0.59 ± 0.18 (0.53 - 0.64)	0.58 ± 0.17 (0.49 - 0.68)	0.59 ± 0.18 (0.52 - 0.66)	0.293	0.389
Thickness External oblique						
<i>Dominant side</i>	0.47 ± 0.20 (0.39 - 0.55)	0.42 ± 0.23 (0.34 - 0.49)	0.40 ± 0.20 (0.29 - 0.51)	0.42 ± 0.25 (0.32 - 0.52)	0.107	0.152
<i>Non-dominant side</i>	0.59 ± 0.62 (0.34 - 0.85)	0.40 ± 0.22 (0.33 - 0.47)	0.43 ± 0.22 (0.30 - 0.55)	0.39 ± 0.22 (0.30 - 0.48)	0.059	0.052
Thickness Lumbar multifidus						
<i>Dominant side</i>	2.33 ± 0.59 (2.08 - 2.58)	2.38 ± 0.48 (2.20 - 2.55)	2.33 ± 0.44 (2.01 - 2.65)	2.40 ± 0.50 (2.17 - 2.63)	0.825	0.771
<i>Non-dominant side</i>	2.38 ± 0.48 (2.18 - 2.58)	2.45 ± 0.48 (2.28 - 2.63)	2.46 ± 0.44 (2.14 - 2.78)	2.45 ± 0.51 (2.22 - 2.68)	0.541	0.631
Width lumbar multifidus						
<i>Dominant side</i>	2.71 ± 0.71 (2.41 - 3.02)	2.47 ± 0.53 (2.28 - 2.66)	2.59 ± 0.60 (2.16 - 3.02)	2.42 ± 0.48 (2.20 - 2.64)	0.071	0.095
<i>Non-dominant side</i>	2.76 ± 0.49 (2.55 - 2.97)	2.64 ± 0.51 (2.46 - 2.83)	2.90 ± 0.61 (2.46 - 3.33)	2.52 ± 0.42 (2.33 - 2.72)	0.275	0.146

Values are expressed as mean±standard deviation (95% confidence interval). ^a Differences between the reference group and women with endometriosis (Mann-Whitney U test); ^b Differences between the reference group, affected women with stages I, II and III and affected women with stage IV endometriosis (Jonckheere's trend test).

Considering the lumbopelvic stability, there were significant differences between groups in the Sahrman core stability test. While 20 (48.8%) of affected women had a lumbopelvic stability level ≤ 1 , only 4 (16.0%) women from the reference group had this lumbopelvic stability level (p-value 0.007) (Table 4). Despite a lack of statistical difference observed according to ASRM classification, a trend towards greater lumbopelvic instability in those patients with stage IV endometriosis and moderate/severe CuPP than in those with stage IV endometriosis and mild CuPP was observed (71.4% vs 33.3%, p-value 0.052) (Supplementary Table 5). Moreover, significantly reduced PPTs were observed in affected women with lumbopelvic instability (Supplementary Table 6).

Table 4. Trunk muscle endurance and lumbopelvic stability in women with and without endometriosis

	Without endometriosis (n=25)	With endometriosis			p-value ^c	p-trend ^d
		Entire group (n=41)	Stage I, II and III (n=15)	Stage IV (n=26)		
Trunk endurance test (s)^a						
<i>Flexion</i>	57.66 ± 24.00 (47.75 - 67.57)	31.13 ± 23.72 (23.64 - 38.62)	34.55 ± 20.25 (23.33 - 45.76)	29.16 ± 25.69 (18.79 - 39.54)	<0.001	<0.001
	<i>Extension</i>	102.34 ± 54.17 (79.98 - 124.70)	38.92 ± 38.80 (26.67 - 51.16)	53.27 ± 52.82 (24.02 - 82.53)		
Lumbopelvic stability^b					0.007^e	
0-1	4 (16.0%)	20 (48.8%)	6 (40.0%)	14 (53.8%)		
2-5	21 (84.0%)	21 (51.2%)	9 (60.0%)	12 (46.2%)		

^aValues are expressed as mean ± standard deviation (95% confidence interval). ^bValues are expressed as n(%).

^cDifferences between the reference group and women with endometriosis (Mann-Whitney U test for trunk endurance test and Chi-squared test for lumbopelvic stability); ^dDifferences between the reference group, affected women with stages I, II and III and affected women with stage IV endometriosis (Jonckheere's trend test); ^eDifferences between affected women with stages I, II and III and affected women with stage IV endometriosis (Chi-squared test).

4. DISCUSIÓN

To date, this study reveals for the first time the presence of local musculoskeletal impairments in the lumbopelvic area of women with endometriosis. This study not only corroborates previous findings of increased self-reported pain hypersensitivity in the affected area and the presence of lumbar nerve root impingement/irritation pain and catastrophizing thoughts related to pain, but also revealed (i) reduced thickness and resistance of lumbar and abdominal muscles and (ii) a lower lumbopelvic stability in women with endometriosis in comparison with healthy women. Finally, we have also detected (iii) increased musculoskeletal impairments in those affected women with more severe endometriosis, even more pronounced in those with moderate/severe CuPP.

Reduced PPTs were detected in the lumbopelvic and abdominal areas in women with endometriosis compared to healthy women, as previously reported (8, 35, 36). Interestingly, we have also detected ASRM stage- and CuPP severity-dependent reductions of PPTs. We found that PPTs in the lumbopelvic and abdominal area in endometriosis were decreased (ranging from 42.8% and 64.7%) in comparison with healthy women. In this regard, some pelvic factors such as nerve fiber growth in endometriotic lesions or inflammatory milieu have been proposed as potential contributors to peripheral sensitization in women with endometriosis. Hence, endometriotic lesions themselves are innervated (7), and the nerve growth factor has been postulated as a crucial regulator of this process (37). In this regard, previous research has pointed out the presence of myofascial dysfunction, in addition to regional allodynia and hyperalgesia and reduced PPTs of abdominal muscles and lumbar supraspinous ligaments in women with endometriosis (36). Interestingly, they observed that women with any history of endometriosis and those with myofascial trigger points were most likely to have sensitization, suggesting that long-term remodeling of the central nervous system may persist after lesions are treated (36). Moreover, pain chronification has been demonstrated to induce changes in the central nervous system

structure and function, frequently leading to “central sensitization” (5, 38). Thus, contrary to a previous study suggesting peripheral but not central sensitization in endometriosis patients (35), significant differences were observed in PPTs at distant points to the affected area between women with stage IV endometriosis in comparison with the reference group.

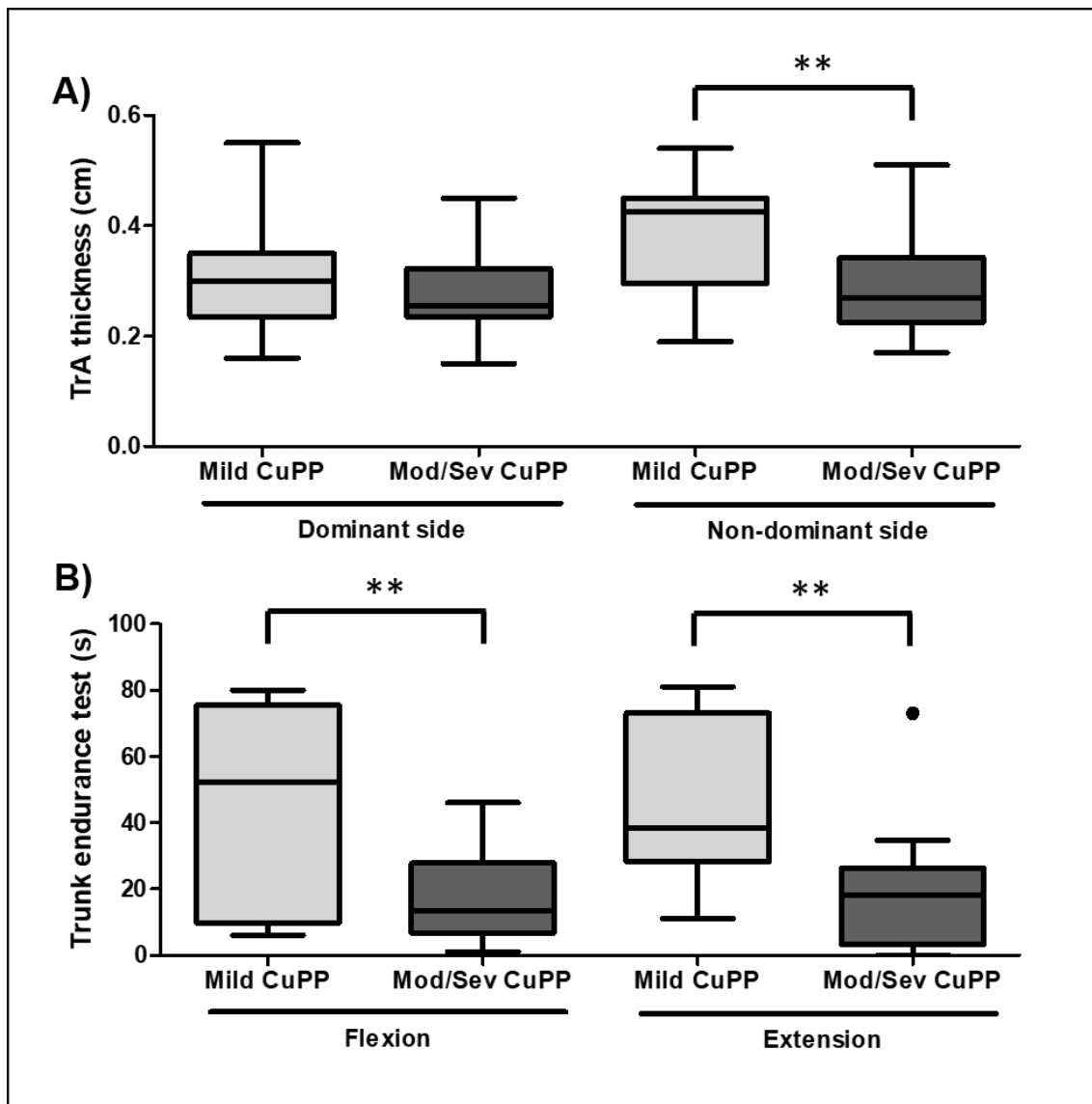


Figure 3. Lumbopelvic impairments in women with stage IV endometriosis grouped by current pelvic pain (CuPP) severity. A) Thickness of transversus abdominis (TrA). B) Trunk endurance. Differences were explored with the Mann-Whitney U test. **P values < .050.

Moreover, reduced PPTs were observed at the second metacarpals in women with stage IV endometriosis and moderate/severe CuPP. Our results are in accordance to those reported by Grundström et al. (8) and As-Saine et al. (39) that found lower PPTs below the tuberositas tibiae and at the thumbnail, respectively, in women with endometriosis and chronic pelvic pain in comparison with healthy women and patients without chronic pelvic pain. In this regard, in addition to potential changes in specific brain areas, psychological factors such as depressed mood, anxiety or the presence of catastrophizing thoughts may also contribute to central sensitization through disruption of emotion regulatory circuitry, the hippocampal network or descending inhibitory pathways [reviewed in: (6)]. Regarding lumbar nerve root impingement/irritation pain, we have found higher prevalence of lower limb neural tissue excitability in affected women in comparison with healthy controls. Hence, as described for other conditions, peripheral sensitization, probably through the inflammatory response, might contribute to the peripheral nerve fiber damage, leading to the development of lumbar nerve root impingement/irritation pain (5). Moreover, our results are in accordance to a recently published case-control study that showed limb nerve excitability with lower range of motion values in women with chronic pelvic pain when compared with healthy controls (40).

To the best of our knowledge, no attention has been paid yet to musculoskeletal impairments in women with endometriosis. For the first time, we have revealed ASRM stage-dependent and CuPP-dependent reductions in the thickness of TrA in women with endometriosis. Thus, our results indicate that the stabilization effect of the lumbopelvic area that TrA usually exerts through a creation of a trunk 'rigid cylinder' might be impaired, that might difficult specific loads and the performance of daily activities (41). The thickness of the EO_b was also lower in those affected women with moderate/severe CuPP. These results are in line with previous findings of a lower thickness of muscles from the abdominal wall in patients with chronic pain in the affected area (16). Similarly, trunk resistance was significantly decreased in women with endometriosis than in healthy women, with significant reductions according to ASRM stages and CuPP severity. Moreover, we have found a reduced lumbopelvic stability in

women with endometriosis, more prevalent in those affected women with moderate/severe CuPP. Although the hypothesis of the fact that changes in the control of trunk muscles may lead to pain cannot be ruled out, these results are in agreement with the most supported by experimental and clinical evidence hypothesis that consider pain as responsible of changes in trunk muscle control [reviewed in: (19)]. There are many possible mechanisms described in the literature, including changes in the excitability in the motor pathway, changes in the sensory system and factors associated with the attention demanding, stressful and fearful aspects of pain (19). In fact, we have also found higher catastrophizing thoughts in women with lower lumbopelvic stability.

Moreover, it is worth to mention that the experienced pelvic pain, in addition to the lower thickness detected in abdominal muscles, may be responsible of the observed poorer scores obtained on the trunk endurance and lumbopelvic stability tests in women with endometriosis.

Some limitations need to be taken into account for the interpretation of these results. Firstly, the use of a cross-sectional design hampers the elucidation of causal effects. Given that PPTs served as primary outcome for sample size calculation, the limited sample size might hamper the identification of significant differences between groups in some outcomes. Similarly, despite the confirmation of the absence of a history of endometriosis-related symptoms and ultrasound-visible endometrial lesions by a trained gynecologist in the reference group before examination, we cannot fully rule out the presence of any ultrasound-invisible endometrial lesion in any control women. Moreover, the exclusion of patients with any other chronic overlapping pain condition may reduce the generalizability of the results found. Despite self-reported pelvic pain intensity was recorded, associations between abdominal and lower back pain and lumbopelvic impairments were not explored. Moreover, other parameters not considered in this study, such as the type and number of surgical interventions or the route of surgical access might be involved in the associations found. However, the fact that included women did not undergone surgery in the last twelve months before examination has considerably reduced the potential influence that surgery may have on the main outcomes. Similarly, despite the fact that all participants with endometriosis

declared the full adherence to their prescribed endometriosis treatment, subtle differences in the current treatment of each patient might also influence the results found. Given that significant differences have been observed according to ASRM stages, further studies exploring differences in women with different clinical presentations of endometriosis should be carried out. Additionally, muscle architecture was only assessed through muscle thickness. It might be possible that assessment of muscle quality based on echogenicity might increase our understanding of the changes that occur in the trunk muscles of women with endometriosis. Finally, more comprehensive studies assessing motor control impairments in these patients need to be accomplished, given that we have been limited to an indirect evaluation of the lumbopelvic stability. In this regard, additional tests, such as superficial electromyography that addresses the activation of trunk and extremity muscles over time, should be accomplished in order to obtain a better overview of lumbopelvic dysfunction during loads in these patients.

Taken together, findings of this study have direct clinical implications. Endometriosis patients, that are currently treated with surgical and medical treatments (in absence of evidence for rehabilitative therapies), develop lumbopelvic impairments that may determine or aggravate endometriosis burden of symptoms, leading to increased economic costs for health systems. Therefore, effectiveness of rehabilitation programs, such as lumbopelvic stabilization interventions, targeting these musculoskeletal impairments should be evaluated in the close future in order to offer additional therapeutic tools for this subset of patients.

In summary, endometriosis patients suffer increased pain in the lumbopelvic area, as well as both central and peripheral sensitization and lumbar nerve root impingement/irritation pain. Additionally, they have decreased thickness of abdominal wall muscles, reduced resistance of both trunk flexor and extensor muscles and decreased lumbopelvic stability with respect to healthy women. Moreover, these musculoskeletal impairments were aggravated in those patients with stage IV endometriosis and moderate/severe CuPP.

Acknowledgments

The authors are indebted with all participants, without whom this work would not have been possible. We are grateful to Ms. Ana Yara Postigo-Fuentes for her assistance with the English language.

Figure legends:

- **Figure 1. Locations of pressure pain threshold measurements in the abdominal and lumbopelvic area.**
- **Figure 2. Ultrasound measurements of the abdominal wall (A) and the lumbar multifidus (B).**
- **Figure 3. Lumbopelvic impairments in women with stage IV endometriosis grouped by current pelvic pain (CuPP) severity.** A) Thickness of transversus abdominis (TrA). B) Trunk endurance. Differences were explored with the U-Mann-Whitney test. **p-value <0.050

References

1. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, Bush D, Kiesel L, Tamimi R, Sharpe-Timms KL, Rombauts L, Giudice LC, Consortium WESSP. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Human Reproduction* 2017;32(2): 315-24.
2. Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. Diagnosis and management of endometriosis. *American family physician* 2006;74(4): 594-600.
3. Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. 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* 2018;125(1): 55-62.
4. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature reviews Endocrinology* 2014;10(5): 261-75.

5. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2017;209: 8-13.
6. Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2018;51: 53-67.
7. McKinnon B, Bersinger NA, Wotzkow C, Mueller MD. Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations. *Fertility and sterility* 2012;97(2): 373-80.
8. Grundstrom H, Gerdle B, Alehagen S, Bertero C, Arendt-Nielsen L, Kjolhede P. Reduced pain thresholds and signs of sensitization in women with persistent pelvic pain and suspected endometriosis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2019;98(3): 327-36.
9. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet (London, England)* 2010;376(9742): 730-8.
10. Roman H, Ness J, Suciu N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, Tuech JJ, Ducrotte P, Savoye-Collet C, Savoye G. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2012;27(12): 3440-9.
11. Lagana AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, Rossetti D, Ban Frangez H, Vrtacnik Bokal E, Vitale SG. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *International journal of women's health* 2017;9: 323-30.
12. De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GA. 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)* 2016;31(11): 2577-86.
13. Soliman AM, Coyne KS, Gries KS, Castelli-Haley J, Snabes MC, Surrey ES. The Effect of Endometriosis Symptoms on Absenteeism and Presenteeism in the

- Workplace and at Home. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 2017;23(7): 745-54.
14. Soliman AM, Coyne KS, Zaiser E, Castelli-Haley J, Fuldeore MJ. 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* 2017;38(4): 238-48.
 15. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Seminars in reproductive medicine* 2017;35(1): 110-16.
 16. Sanchez-Jimenez A, Cantarero-Villanueva I, Molina-Barea R, Fernandez-Lao C, Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M. Widespread pressure pain hypersensitivity and ultrasound imaging evaluation of abdominal area after colon cancer treatment. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2014;15(2): 233-40.
 17. Akuthota V, Ferreiro A, Moore T, Fredericson M. Core stability exercise principles. *Current sports medicine reports* 2008;7(1): 39-44.
 18. Hodges PW, Richardson CA. Inefficient muscular stabilization of the lumbar spine associated with low back pain. A motor control evaluation of transversus abdominis. *Spine* 1996;21(22): 2640-50.
 19. Hodges PW, Moseley GL. Pain and motor control of the lumbopelvic region: effect and possible mechanisms. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 2003;13(4): 361-70.
 20. American Society for Reproductive M. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and sterility* 1997;67(5): 817-21.
 21. Zanardi R, Del Frate C, Zuiani C, Bazzocchi M. Staging of pelvic endometriosis based on MRI findings versus laparoscopic classification according to the American Fertility Society. *Abdominal Imaging* 2003;28(5): 733-42.
 22. Forchheimer MB, Richards JS, Chiodo AE, Bryce TN, Dyson-Hudson TA. Cut point determination in the measurement of pain and its relationship to psychosocial and functional measures after traumatic spinal cord injury: a retrospective

- model spinal cord injury system analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2011;92(3): 419-24.
23. Alghadir AH, Anwer S, Iqbal A, Iqbal ZA. Test-retest reliability, validity, and minimum detectable change of visual analog, numerical rating, and verbal rating scales for measurement of osteoarthritic knee pain. *Journal of pain research* 2018;11: 851-56.
 24. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Human reproduction update* 2015;21(1): 136-52.
 25. Vanderweeen L, Oostendorp RA, Vaes P, Duquet W. Pressure algometry in manual therapy. *Manual therapy* 1996;1(5): 258-65.
 26. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, Foster NE. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *The Clinical journal of pain* 2007;23(9): 760-6.
 27. Fenton BW, Palmieri PA, Durner C, Fanning J. Quantification of abdominal wall pain using pain pressure threshold algometry in patients with chronic pelvic pain. *The Clinical journal of pain* 2009;25(6): 500-5.
 28. Hogeweg JA, Kuis W, Oostendorp RA, Helders PJ. General and segmental reduced pain thresholds in juvenile chronic arthritis. *Pain* 1995;62(1): 11-7.
 29. Fernandez-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Fernandez-de-Las-Penas C, Del-Moral-Avila R, Arendt-Nielsen L, Arroyo-Morales M. Myofascial trigger points in neck and shoulder muscles and widespread pressure pain hypersensitivity in patients with postmastectomy pain: evidence of peripheral and central sensitization. *The Clinical journal of pain* 2010;26(9): 798-806.
 30. Urban LM, MacNeil BJ. Diagnostic Accuracy of the Slump Test for Identifying Neuropathic Pain in the Lower Limb. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy* 2015;45(8): 596-603.
 31. Osman A, Barrios FX, Gutierrez PM, Kopper BA, Merrifield T, Grittmann L. The Pain Catastrophizing Scale: further psychometric evaluation with adult samples. *Journal of behavioral medicine* 2000;23(4): 351-65.

32. McGill SM, Childs A, Liebenson C. Endurance times for low back stabilization exercises: clinical targets for testing and training from a normal database. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1999;80(8): 941-44.
33. Latimer J, Maher CG, Refshauge K, Colaco I. The reliability and validity of the Biering-Sorensen test in asymptomatic subjects and subjects reporting current or previous nonspecific low back pain. *Spine* 1999;24(20): 2085-9; discussion 90.
34. Stanton R, Reaburn PR, Humphries B. The effect of short-term Swiss ball training on core stability and running economy. *Journal of strength and conditioning research* 2004;18(3): 522-8.
35. Nunes FR, Ferreira JM, Bahamondes L. Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis. *European journal of pain (London, England)* 2015;19(1): 15-20.
36. Stratton P, Khachikyan I, Sinaii N, Ortiz R, Shah J. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstetrics and gynecology* 2015;125(3): 719-28.
37. Barcena de Arellano ML, Arnold J, Vercellino F, Chiantera V, Schneider A, Mechsner S. Overexpression of nerve growth factor in peritoneal fluid from women with endometriosis may promote neurite outgrowth in endometriotic lesions. *Fertility and sterility* 2011;95(3): 1123-6.
38. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl): S2-15.
39. As-Sanie S, Harris RE, Harte SE, Tu FF, Neshewat G, Clauw DJ. Increased pressure pain sensitivity in women with chronic pelvic pain. *Obstetrics and gynecology* 2013;122(5): 1047-55.
40. Fuentes-Marquez P, Valenza MC, Cabrera-Martos I, Rios-Sanchez A, Ocon-Hernandez O. Trigger Points, Pressure Pain Hyperalgesia, and Mechanosensitivity of Neural Tissue in Women with Chronic Pelvic Pain. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2019;20(1): 5-13.

41. Lozano-Lozano M, Mundo-López A, San-Sebastián A, Galiano-Castillo N, Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, Ocon-Hernandez O, Artacho-Cordón F. Limitations in activities of daily living in Spanish women diagnosed with endometriosis. . AJOT 2020;75(6).

Supplementary Table 1. Pressure pain thresholds (kPa) in healthy women and affected women with mild and moderate/severe current pelvic pain (CuPP).

	Without endometriosis (n=25)	With endometriosis						p-value ^a	p-trend ^b
		Entire group (n=41)		Mild CuPP (n=16)		Moderate/Severe CuPP (n=25)			
		PPT	PPT index (%)	PPT	PPT index (%)	PPT	PPT index (%)		
Supraumbilical									
<i>Dominant side</i>	486.37 ± 219.88 (395.61 - 577.13)	300.08 ± 187.66 (240.07 - 360.10)	61.70 ± 38.58 (49.36 - 74.04)	373.64 ± 215.06 (259.04 - 488.24)	76.82 ± 44.22 (53.26 - 100.38)	251.04 ± 152.56 (186.62 - 315.46)	51.62 ± 31.37 (38.37 - 64.86)	0.002	<0.001
<i>Non-dominant side</i>	483.60 ± 223.74 (391.24 - 575.96)	313.78 ± 215.22 (244.95 - 382.61)	64.88 ± 44.50 (50.65 - 79.12)	412.22 ± 264.51 (271.28 - 553.17)	85.24 ± 54.70 (56.10 - 114.39)	248.14 ± 147.24 (185.97 - 310.32)	51.31 ± 30.45 (38.46 - 64.17)	0.002	<0.001
Infraumbilical									
<i>Dominant side</i>	497.98 ± 244.21 (397.18 - 598.79)	322.26 ± 226.89 (249.70 - 394.82)	64.71 ± 45.56 (50.14 - 79.29)	421.72 ± 278.70 (273.21 - 570.23)	84.69 ± 55.97 (55.97 - 114.51)	255.96 ± 158.63 (188.97 - 322.94)	51.40 ± 31.86 (37.95 - 64.85)	0.003	<0.001
<i>Non-dominant side</i>	504.26 ± 246.81 (402.38 - 606.14)	325.40 ± 225.24 (253.40 - 397.47)	64.54 ± 44.67 (50.25 - 78.82)	434.85 ± 272.65 (289.57 - 580.14)	86.24 ± 54.07 (57.42 - 115.05)	252.48 ± 153.82 (187.53 - 317.44)	50.07 ± 30.50 (37.19 - 62.95)	0.002	<0.001
Pubis symphysis									
	567.82 ± 343.79 (425.91 - 709.73)	321.64 ± 227.14 (248.00 - 394.28)	56.65 ± 40.00 (43.85 - 69.44)	430.07 ± 282.21 (279.69 - 580.45)	75.74 ± 49.70 (49.26 - 102.22)	249.36 ± 148.02 (186.86 - 311.86)	43.91 ± 26.07 (32.91 - 54.92)	0.001	<0.001

Inguinal ligament									
<i>Dominant side</i>	492.79 ± 248.35	279.85 ± 198.04	56.79 ± 40.19	376.98 ± 236.39	76.50 ± 47.97	215.09 ± 138.27	43.65 ± 28.06	<0.001	<0.001
	(390.28 - 595.30)	(216.51 - 343.18)	(43.94 - 69.64)	(251.02 - 502.95)	(50.94 - 102.06)	(156.71 - 273.48)	(31.80 - 55.50)		
<i>Non-dominant side</i>	459.46 ± 218.70	280.61 ± 194.73	61.07 ± 42.38	371.79 ± 240.81	80.92 ± 52.41	219.82 ± 129.76	47.84 ± 28.24	0.001	<0.001
	(369.19 - 549.74)	(218.33 - 342.89)	(47.52 - 74.63)	(243.47 - 500.11)	(52.99 - 108.85)	(165.03 - 274.62)	(35.92 - 59.77)		
Lumbar									
<i>Dominant side</i>	843.73 ± 302.36	446.01 ± 330.65	52.86 ± 39.19	543.69 ± 344.05	64.44 ± 40.78	380.88 ± 311.65	45.14 ± 36.94	<0.001	<0.001
	(718.93 - 968.54)	(340.26 - 551.75)	(40.33 - 65.39)	(360.36 - 727.02)	(42.71 - 86.17)	(249.28 - 512.48)	(29.55 - 60.74)		
<i>Non-dominant side</i>	1093.41±1377.59	467.74 ± 387.33	42.78 ± 35.42	581.15 ± 436.00	53.15 ± 39.97	392.14 ± 339.02	35.86 ± 31.01	<0.001	<0.001
	(524.76 - 1662.05)	(343.87 - 591.62)	(31.45 - 54.11)	(348.29 - 814.01)	(31.85 - 74.45)	(248.98 - 535.30)	(22.77 - 48.96)		
Second metacarpal									
<i>Dominant side</i>	488.61±174.75	415.67 ± 248.65	85.07 ± 50.89	481.22 ± 213.41	98.49 ± 43.68	371.96 ± 264.86	76.13 ± 54.21	0.089	0.022
	(416.48 - 560.74)	(336.14 - 495.19)	(68.80 - 101.35)	(367.50 - 594.94)	(75.21 - 121.76)	(260.12 - 483.80)	(53.24 - 99.02)		
<i>Non-dominant side</i>	449.69±179.00	396.98 ± 215.25	88.28 ± 47.87	480.21 ± 236.97	106.79 ± 52.70	341.49 ± 184.15	75.94 ± 40.95	0.197	0.047
	(375.81 - 523.58)	(328.14 - 465.82)	(72.97 - 103.59)	(353.93 - 606.48)	(78.71 - 134.87)	(263.73 - 419.25)	(58.65 - 93.23)		

Values are expressed as mean±standard deviation. ^aDifferences between controls and women with endometriosis (Mann-Whitney U test); ^b Differences between controls, affected women with stages I, II and III and affected women with stage IV endometriosis (Jonckheere's trend test). PPT: pressure pain threshold; CuPP: current pelvic pain

Supplementary Table 2. Pressure pain thresholds (kPa) in women with stage IV endometriosis grouped by current pelvic pain (CuPP) severity.

	Stage IV endometriosis		p-value ^a
	Mild CuPP (n=12)	Moderate/Severe CuPP (n=14)	
	PPT	PPT	
Supraumbilical			
<i>Dominant side</i>	346.37 ± 212.16 (211.57 - 481.17)	201.95 ± 106.09 (140.69 - 263.21)	0.060
<i>Non-dominant side</i>	394.59 ± 278.12 (217.88 - 571.29)	209.24 ± 99.58 (151.75 - 266.74)	0.046
Infraumbilical			
<i>Dominant side</i>	401.41 ± 304.63 (207.85 - 594.96)	202.05 ± 90.28 (149.92 - 254.17)	0.027
<i>Non-dominant side</i>	421.29 ± 276.75 (245.45 - 597.13)	203.56 ± 98.48 (146.70 - 260.42)	0.017
Pubis symphysis			
	393.57 ± 244.35 (238.32 - 548.83)	211.88 ± 127.73 (138.13 - 285.63)	0.145
Inguinal ligament			
<i>Dominant side</i>	347.73 ± 217.44 (209.57 - 485.88)	178.20 ± 79.88 (132.08 - 224.32)	0.053
<i>Non-dominant side</i>	355.32 ± 232.08 (207.87 - 502.78)	179.92 ± 105.13 (119.22 - 240.61)	0.041
Lumbar			

<i>Dominant side</i>	551.58 ± 370.26 (316.33 - 786.83)	293.76 ± 256.84 (145.47 - 442.06)	0.023
<i>Non-dominant side</i>	558.21 ± 416.73 (293.43 - 822.98)	291.56 ± 272.54 (134.20 - 448.92)	0.053
Second metacarpal			
<i>Dominant side</i>	466.89 ± 235.47 (317.28 - 616.50)	324.79 ± 248.96 (181.04 - 468.53)	0.053
<i>Non-dominant side</i>	469.21 ± 254.99 (307.19 - 631.22)	334.15 ± 177.93 (231.42 - 436.89)	0.095

Values are expressed as mean±standard deviation. CuPP: current pelvic pain ^aDifferences between women with stage IV endometriosis with mild or moderate/severe CuPP (Mann-Whitney U test);

Supplementary Table 3. Ultrasound evaluation of abdominal wall muscles and lumbar multifidus in women with and without endometriosis

	Without endometriosis (n=25)	With endometriosis			p-value ^a	p-trend ^b
		Entire group (n=41)	Stage I and II (n=11)	Stage III and IV (n=30)		
Thickness transversus abdominis						
<i>Dominant side</i>	0.34 ± 0.10 (0.30 - 0.38)	0.30 ± 0.09 (0.27 - 0.33)	0.30 ± 0.08 (0.24 - 0.36)	0.29 ± 0.10 (0.24 - 0.33)	0.031	0.027
<i>Non-dominant side</i>	0.36 ± 0.16 (0.30 - 0.43)	0.32 ± 0.10 (0.29 - 0.35)	0.30 ± 0.05 (0.26 - 0.33)	0.32 ± 0.10 (0.28 - 0.37)	0.397	0.686
Thickness internal oblique						
<i>Dominant side</i>	0.65 ± 0.17 (0.58 - 0.72)	0.60 ± 0.19 (0.55 - 0.66)	0.61 ± 0.21 (0.45 - 0.77)	0.64 ± 0.17 (0.56 - 0.71)	0.416	0.372
	0.73 ± 0.52	0.59 ± 0.18	0.60 ± 0.18	0.60 ± 0.17	0.293	0.300

<i>Non-dominant side</i>	(0.52 - 0.95)	(0.53 - 0.64)	(0.46 - 0.74)	(0.52 - 0.67)		
Thickness external oblique						
<i>Dominant side</i>	0.47 ± 0.20 (0.39 - 0.55)	0.42 ± 0.23 (0.34 - 0.49)	0.40 ± 0.21 (0.24 - 0.56)	0.41 ± 0.24 (0.30 - 0.52)	0.107	0.114
<i>Non-dominant side</i>	0.59 ± 0.62 (0.34 - 0.85)	0.40 ± 0.22 (0.33 - 0.47)	0.41 ± 0.25 (0.22 - 0.61)	0.40 ± 0.23 (0.29 - 0.50)	0.059	0.076
Thickness lumbar multifidus						
<i>Dominant side</i>	2.33 ± 0.59 (2.08 - 2.58)	2.38 ± 0.48 (2.20 - 2.55)	2.36 ± 0.46 (2.01 - 2.71)	2.38 ± 0.49 (2.16 - 2.60)	0.825	0.868
<i>Non-dominant side</i>	2.38 ± 0.48 (2.18 - 2.58)	2.45 ± 0.48 (2.28 - 2.63)	2.51 ± 0.44 (2.18 - 2.85)	2.43 ± 0.50 (2.21 - 2.65)	0.541	0.764
Width lumbar multifidus						
<i>Dominant side</i>	2.71 ± 0.71	2.47 ± 0.53	2.60 ± 0.64	2.42 ± 0.47	0.071	0.116

	(2.41 - 3.02)	(2.28 - 2.66)	(2.11 - 3.09)	(2.21 - 2.63)		
<i>Non-dominant side</i>	2.76 ± 0.49	2.64 ± 0.51	2.96 ± 0.61	2.51 ± 0.42	0.275	0.116
	(2.55 - 2.97)	(2.46 - 2.83)	(2.50 - 3.43)	(2.33 - 2.70)		

Values are expressed as mean±standard deviation (95% confidence interval). ^a Differences between the reference group and women with endometriosis (Mann-Whitney U test); ^b Differences between the reference group, affected women with stages I, II and III and affected women with stage IV endometriosis (Jonckheere's trend test).

Supplementary Table 4. Trunk muscle endurance and lumbopelvic stability in women with and without endometriosis

	Without	With endometriosis			p-value ^c	p-trend ^d
	endometriosis (n=25)	Entire group (n=41)	Stage I and II (n=11)	Stage III and IV (n=30)		
Trunk endurance test (s)^a						
<i>Flexion</i>	57.66 ± 24.00 (47.75 - 67.57)	31.13 ± 23.72 (23.64 - 38.62)	36.32 ± 21.96 (21.57 - 51.07)	29.23 ± 24.41 (20.11 - 38.34)	<0.001	<0.001
<i>Extension</i>	102.34 ± 54.17 (79.98 - 124.70)	38.92 ± 38.80 (26.67 - 51.16)	55.18 ± 47.48 (23.28 - 87.08)	32.95 ± 29.26 (20.22 - 45.68)	<0.001	<0.001
Lumbopelvic stability^b					0.007^e	
0-1	4 (16.0%)	20 (48.8%)	5 (45.5%)	15 (50.0%)		
2-5	21 (84.0%)	21 (51.2%)	6 (54.5%)	15 (50.0%)		

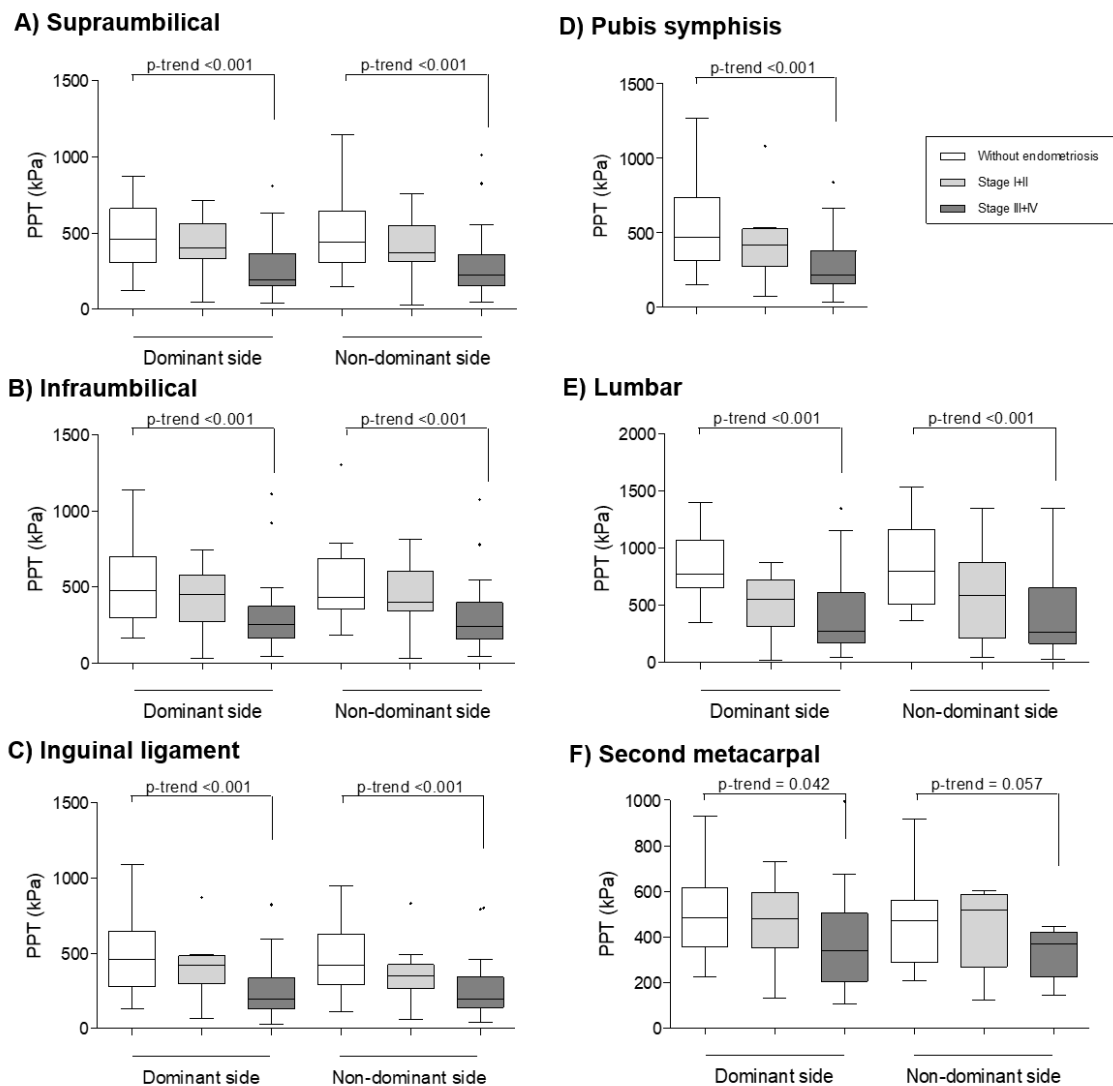
^aValues are expressed as mean±standard deviation (95% confidence interval). ^bValues are expressed as n(%). ^cDifferences between the reference group and women with endometriosis (Mann-Whitney U test for trunk endurance test and Chi-squared test for lumbopelvic stability); ^dDifferences between the reference group, affected women with stages I, II and III and affected women with stage IV endometriosis (Jonckheere's trend test); ^eDifferences between affected women with stages I, II and III and affected women with stage IV endometriosis (Chi-squared test).

Supplementary Table 5. Lumbopelvic stability in women with stage IV endometriosis grouped by current pelvic pain (CuPP) severity.

	Stage IV endometriosis		p-value ^a
	Mild CuPP (n=16)	Moderate/severe CuPP (n=25)	
Lumbopelvic stability			0.072
0-1	5 (31.3%)	15 (60.0%)	
2-5	11 (68.8%)	10 (40.0%)	

Values are expressed as N (%). CuPP: current pelvic pain; ^a Differences between women with mild and moderate/severe CuPP (Chi-squared test).

Figure supplementary 1



ARTÍCULO 2:

**CHRONIC FATIGUE, PHYSICAL IMPAIRMENTS AND QUALITY OF LIFE IN WOMEN WITH
ENDOMETRIOSIS: A CASE-CONTROL STUDY**

Álvarez-Salvago F, **Lara-Ramos A**, Cantarero-Villanueva I, Mazheika M, Mundo-López
A, Galiano-Castillo N, Fernández-Lao C, Arroyo-Morales M, Ocón-Hernández O,
Artacho-Cordón F.

International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020 May
21;17(10):3610.

Factor de Impacto: 3,390; Cuartil: 2º

doi: 10.3390/ijerph17103610

ABSTRACT

Aim: To explore endometriosis-related fatigue (ERF), health-related fitness, sleep quality and health-related quality of life (HRQoL) in women with endometriosis in comparison with matched controls.

Methods: Twenty-five affected women and twenty-five age- and height-matched women without endometriosis were included. ERF was assessed through the Piper Fatigue Scale, health-related fitness through the Schöber, flamingo and 6-min walking tests and dynamometry, and body composition through impedanciometry. Self-perceived physical fitness, sleep quality and HRQoL were assessed through the International Fitness Scale, the Pittsburgh Sleep Quality Index and the 12-item Short Form Health Survey, respectively.

Results: Affected women exhibited higher levels of ERF than controls, increased fat mass and physical deconditioning [reduced back strength, lumbar flexibility, body balance and functional capacity, p-values <0.050]. Moreover, cases also had poorer perceived physical fitness, sleep quality and HRQoL (p-value <0.050). Finally, we observed deteriorated health-related fitness, sleep quality and HRQoL in those women with endometriosis with higher levels of ERF.

Conclusions: This study constitutes the first evidence that women with endometriosis describe a generalized physical deconditioning, even more pronounced in affected women with higher levels of ERF. Further studies assessing the efficacy of rehabilitation interventions to face these physical impairments in women with endometriosis are warranted.

Keywords: chronic fatigue, endometriosis, health-related fitness, health-related quality of life, sleep quality.

INTRODUCTION

Endometriosis is a common gynecological disorder affecting women of reproductive age, which is characterized by the ectopic proliferation of endometrial-like tissue (e.g. in the abdominal wall, intestine or ovaries) [1], with both genetic and environmental factors associated with its development [2]. Despite the absence of national networks of endometriosis registries and the occurrence of asymptomatic cases of endometriosis, it is estimated that 2-15% of women in childbearing age are affected worldwide, raising up to 30% among infertile women and up to 45% among those women with chronic pelvic pain [3]. Besides the absence of accurate non-invasive diagnostic tools, current medical treatments for endometriosis (e.g. surgical ablation of some endometriotic lesions, oral contraceptives and analgesics [1]) are focused on the amelioration of main symptoms and complications, but not on achieving the complete disappearance of the disease. Even so, current treatments usually fail to manage endometriosis symptoms [4]. The absence of definitive curative treatments leads to consider this disease as a chronic and progressive condition [5], which has been described to be a risk factor for miscarriage [6], infertility [1] and mid/long-term gynecological cancer [7]. Moreover, it has been reported the debilitating condition of endometriosis [8, 9]. Apart from the well-acknowledged chronic pelvic pain experienced by almost all affected women, which is usually enhanced during the menstruation period or during the accomplishment of some activities of daily living, such as defecation, urination or sexual intercourse [10], there is a lack of studies that specifically assess the physical performance of these women with endometriosis. Until now, only few studies have pointed out that these women also experience chronic fatigue [11-13] that significantly causes distress in these women [14]. In fact, it has been estimated that this endometriosis-related fatigue (ERF) might be frequent in more than a half of the affected women [11]. Moreover, they also found that ERF was associated with insomnia, depression, pain and occupational stress [11].

However, there is a lack of information regarding other aspects of the physical performance of women with endometriosis. Until now, some studies have reported

physical deconditioning in different subgroups of patients with chronic diseases such as cancer survivors [15], those with fibromyalgia [16] or those with low back pain [17]. Thus, we hypothesized that women with endometriosis would show reduced physical performance, which seems to be a relevant factor on daily living physical demands and quality of life. For that, the aim of the present study was to explore ERF, health-related fitness, sleep quality and health-related quality of life (HRQoL) in women with endometriosis compared with matched controls.

Material and Methods

Subjects

Between January 2018 and January 2019, 25 women diagnosed with endometriosis were recruited from the Gynecology and Obstetrics units of both 'San Cecilio' University Hospital and 'Virgen de las Nieves' University Hospital, Granada, Spain. To be eligible for this observational case-control study, women had to be between 25 and 50 years, had a surgical diagnosis of endometriosis, suffer from endometriosis-related symptoms and have passed a period equal to or greater than three months since the last surgery (ENDO group). Participants were excluded if they had a diagnosis of any concomitant debilitating musculoskeletal or autoimmune disease and any medical condition or other reasons that did not allow participants to read or perform the assessment.

Volunteers who responded to a university announcement were selected as age and height-matched controls. Given the plausibility of non-symptomatic endometriosis cases, controls additionally underwent a gynecological examination and a transvaginal ultrasonography by a trained gynecologist to ensure that controls were asymptomatic and without ultrasound-visible endometrial lesions. Furthermore, control group participants were excluded from this study if they presented history of endometriosis-related symptoms or infertility, severe previous comorbidities, as well as those that had undergone surgery in the last three months.

Epidat 3.4 software (Xunta de Galicia, Spain) was used to estimate the required sample size. It was calculated to detect a minimal difference of three points in the fatigue total score. In absence of previous studies assessing fatigue in endometriosis women with a validated scale when this study was conceived, this difference was selected based on a previous study in breast cancer survivors, another chronic female condition with high levels of chronic fatigue and physical impairments that considered this three-point difference a mild level of fatigue [18]. Hence, with an α -level of 0.05, a desired power of 90% and an estimated standard deviation of 3.0 points, we needed a total of 22 participants for each group. Considering a 10% drop-out rate, we finally included a total of 25 participants for each group.

Participants with endometriosis and matched healthy controls signed informed consent forms prior to being enrolled in the study, which followed the Helsinki Declaration for biomedical research and was approved by the Ethical Committee on Biomedical Research of Granada (CEIm) (0792-N-18).

Assessment

Participants were assessed for one hour approximately by a trained physiotherapist and, in order to minimize the influence of physiological discomfort related to menstrual cycle on the study results, all the evaluations took place between the 2nd and the 10th day after menstruation in women who were not using hormonal contraceptives, although no differences in pressure pain thresholds have been previously reported [19].

Endometriosis-related fatigue (ERF)

The level of fatigue was determined with the Spanish version of the Piper Fatigue Scale (PFS) [20]. The PFS contains 22 items whose scores range from 0 to 10 and includes four dimensions of subjective fatigue: behavioral/severity, affective meaning, sensory and cognitive/mood. The total fatigue score is calculated with higher scores indicating higher levels of fatigue. The PFS, with high reliability (Cronbach's $\alpha > 0.86$) [20, 21], has

been widely used in a variety of chronic female diseases such as breast cancer and gynecological disorders [22, 23], as well as other musculoskeletal conditions [24].

Health-related fitness outcomes

A back dynamometer (TKK 5002 Back-A; Takey, Tokyo, Japan) with a precision of 1 kg was used for the measurement of isometric back strength, which has revealed acceptable to good reliability (ICC ranged between 0.81 and 0.85) [25]. For that, women in a standing position, fully extended knees and a lumbar flexion of 30° were asked to perform an extension of the trunk. The average value of three trials (1-min inter-trial delay) was used for the analyses.

A digital dynamometer (TKK 5101 Grip-D; Takey, Tokyo, Japan) with a precision of 0.1 kg was used to assess the upper body muscular strength in women in a bipedal position and the arm in complete extension. To determine the optimal grip span according to hand size, a validated algorithm was used [26]. The average value of three attempts (1-min inter-trial delay) from each hand was used for analyses. This test has shown to be valid and reliable [27].

Lumbar spine flexibility was evaluated with the Original Schöber test [28]. Participants had to be in a bipedal position and marks were made on the lumbosacral junction and 10 cm above the first mark. Participants were asked to bend forward as far as possible, keeping their legs straight. The new distance between the two marks was recorded as maximum flexion. Subsequently, participants were asked to extend back as far as possible with their hands on their hips. The new distance between the two marks was recorded as the maximum extension. Higher distance during flexion as well as lower distance during extension represent better flexibility. This test has previously shown to be reliable (ICCs 0.85 – 0.96) for both flexion and extension respectively [29].

Body balance was determined using the Flamingo Test. The participants stood on a beam with their shoes removed. While balancing on the preferred leg, the free leg was flexed, and the knee and the foot of this holden leg were close to the buttocks. The number of trials needed to complete 30 s of the static position was recorded and the

chronometer was stopped if the participants did not comply with the protocol conditions. Lower flamingo balance scores indicate a better whole-body balance. The average of both legs was used in the analysis. This test has shown to be valid and reliable with an ICC 0.71 [30].

Functional capacity was evaluated using the 6-min walk test, which determines the maximum distance (in meters) that women are able to walk along a 30-m linear circuit during 6 minutes [31]. This test showed adequate reliability (ICC = 0.74) [32].

Regarding body composition, height was measured with an inelastic tape, while weight, body mass index (BMI), skeletal muscle mass, and percentage of body fat were obtained with a bioelectrical impedance analysis (InBody 720, Biospace, Seoul, South Korea), which has demonstrated good reliability with an ICC >0.98 [33].

Self-reported physical fitness, sleep quality and quality of life

The physical fitness was assessed through the Spanish version of the International Fitness Scale (IFIS) [34], a simple and short self-administered scale consisting on a 5-point Likert scale with 5 responses ('very poor', 'poor', 'average', 'good' and 'very good') with higher scores representing better perceived physical fitness. This scale addresses patients perceived overall fitness, cardio-respiratory fitness, muscular fitness, speed-agility and flexibility. IFIS has shown good reliability (Cronbach's alpha >0.80) [35].

The sleep quality was evaluated with the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [36]. It is a 19-item, validated, self-report scale that measures quality and patterns of sleep. Scores range from 0 to 21, with higher scores indicating poorer sleep quality. The PSQI has shown good reliability (Cronbach's alpha 0.87) [37].

Spanish version of the SF-12 was used to evaluate the HRQoL, which is a shortened form of the SF-36 questionnaire [38]. It consists of twelve questions that measure physical and mental health. Each of the components are scored on a scale from

0 to 100 with higher scores indicating better health-related quality of life. The SF-12 has shown high reliability with an ICC ranged between 0.64 and 0.73 [39].

Data Analysis

We used the Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistic for Windows, Armonk, NY, USA version 23.0) with a 5% level of significance. Given the limited sample size ($N \leq 50$) and the non-normal distribution of variables (tested with the Kolmogorov-Smirnov test), the Mann-Whitney U and Chi-square tests were used to examine differences between groups for continuous and categorical variables, respectively.

The main analysis was tested using the Mann-Whitney U test. The groups served as independent variable (ENDO group or control group), and all ERF, health-related fitness (strength, flexibility, body balance, functional capacity, body composition), self-reported physical fitness, sleep quality and quality of life were used as dependent variables. The contribution of fatigue to health-related fitness, self-reported physical fitness, sleep quality and HRQoL was assessed with the Jonckheere-Terpstra trend test after stratification of the ENDO group according to the median PFS score. No imputation techniques were necessary given the absence of missing values.

RESULTS

No differences were observed in the sociodemographic characteristics of the 50 participants (including age, height, educational level or cohabitation) with the exception of employment status, with higher rate of unemployment in the ENDO group (p -value=0.004). Characteristics of the groups were summarized in Table 1.

Table 1. Characteristics of the study population (N=50)

	Control group (N=25)		ENDO group (N=25)		p-value
	N	%	N	%	
Age (yrs)	34.5±5.2*		36.2±3.7*		0.150
Height (m)	164.0±7.9*		163.7±5.5*		0.796
Schooling					0.185
<i>University</i>	21	84.0	17	68.0	
<i>Up to high school</i>	4	16.0	8	32.0	
Cohabitation					0.333
<i>Living alone</i>	8	32.0	5	20.0	
<i>Living as a couple</i>	17	68.0	20	80.0	
Employment					0.004
<i>Working outside</i>	23	92.0	14	56.0	
<i>Not working outside</i>	2	8.0	11	44.0	
Endometriosis diagnosis					-
<i>Laparoscopy</i>	-	-	19	76.0	
<i>MRI</i>	-	-	6	24.0	

*Mean±standard deviation; MRI: magnetic resonance imaging

Chronic fatigue

Levels of ERF are summarized in Figure 1. The Mann-Whitney U test results revealed that total PFS score, as well as the scoring of all of PFS dimensions were significantly higher in endometriosis women than in controls (p-values < 0.001), with a median total fatigue score of 5.3±2.3 in the ENDO group and 2.9±2.0 in the control group. For further analyses assessing the influence of fatigue in health-related fitness and patient-reported outcomes, ENDO group participants were categorized according to the PFS median value (5.5): low-fatigued (≤ 5.5 , n=13) and fatigued (>5.5 , n=12).

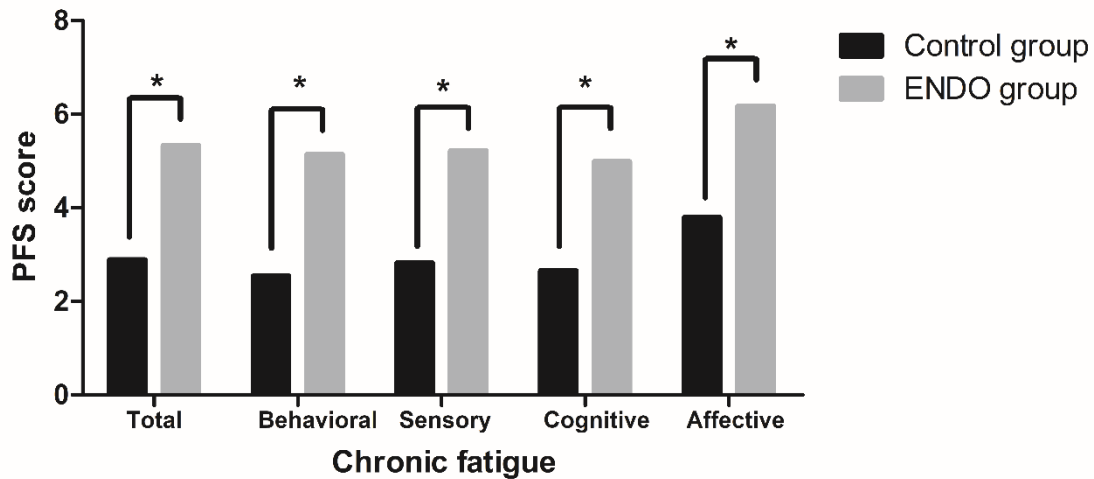


Figure 1. Levels of endometriosis-related fatigue (ERF) in women with (ENDO group) and without endometriosis (Control group). P-values were calculated through the Mann-Whitney U. *p-value < 0.050

Health-related fitness

Results for the health-related fitness measurements are depicted in Table 2. The Mann-Whitney U test results revealed significant differences between groups in the isometric back strength but not in the strength of the upper body. Hence, back strength values obtained in the ENDO group were lower than in the control group (52.2 ± 14.7 vs 63.2 ± 11.4 Kg, p-value 0.006). Regarding flexibility, the ENDO group had lower lumbar flexibility than controls (14.1 ± 1.1 vs 15.0 ± 1.1 cm; p-value 0.011). Finally, significant differences between groups were observed for body balance and functional capacity. In this sense, endometriosis women showed worse body balance, i.e. higher score in the flamingo test (0.2 ± 0.3 vs 0.0 ± 0.1 ; p-value 0.021), and shorter walked distance (561.2 ± 57.9 vs 651.2 ± 54.3 m, p-value < 0.001) compared with the control group.

Subanalyses comparing the healthy group and both the low-fatigued (≤ 5.5) and the fatigued (>5.5) ENDO subgroups showed that isometric back strength was significantly lower in endometriosis women with high fatigue (51.0 ± 17.4 Kg) than in low-fatigued endometriosis women (53.3 ± 12.2 Kg) and the healthy group (63.2 ± 11.4 Kg) (p-trend 0.022) (Supplementary Table 1). Similarly, lumbar flexibility was sequentially

reduced in low-fatigued (14.3 ± 0.9 cm) and high-fatigued patients (14.0 ± 1.2 cm) in comparison to controls (15.0 ± 1.1 cm) (p-trend 0.030). Functional capacity was also serially decreased in low-fatigued (571.9 ± 65.5 m) and high-fatigued endometriosis patients (549.8 ± 48.5 m) in comparison with the control group (651.0 ± 54.3 m) (p-trend < 0.001).

Table 2. Health-related fitness in women with and without endometriosis

	Control group (n=25)	ENDO group (n=25)	p-value
Strength			
<i>Back dynamometer</i>	63.20 \pm 11.40 (58,26 - 68,12)	52.20 \pm 14.70 (46,17 - 58,28)	0.006
<i>Hand dynamometer, dominant side</i>	26.50 \pm 4.00 (24,53 - 27,46)	26.10 \pm 4.70 (24,18 - 28,07)	0.712
<i>Hand dynamometer, non-dominant side</i>	25.20 \pm 3.90 (23,35 - 26,01)	24.10 \pm 5.00 (22,04 - 26,18)	0.295
Lumbar spine flexibility			
<i>Schöeber test (cm)</i>	15.00 \pm 1.09 (14,48 - 15,46)	14.10 \pm 1.06 (13,70 - 14,58)	0.011
Body balance			
<i>Flamingo test</i>	0.02 \pm 0.10 (-0,02 - 0,07)	0.18 \pm 0.32 (0,05 - 0,31)	0.021
Functional capacity			
<i>6-min walking test (m)</i>	651.20 \pm 54.30 (624,42 - 672,71)	561.20 \pm 57.90 (537,35 - 585,13)	<0.001

Values are expressed as mean \pm standard deviation (95% confidence intervals for the mean)

Concerning body composition, results are shown in Table 3. Women in the ENDO group showed an increased percentage of body fat mass with respect to the control group (35.7 ± 8.9 vs $28.2 \pm 7.2\%$, p-value 0.007). Similarly, the ENDO group showed increased BMI (26.4 ± 6.1 vs 23.0 ± 2.6 Kg/m²) and weight (70.8 ± 15.9 vs 62.4 ± 9.0 Kg), although these differences did not reach the statistical significance (p-values 0.054 and 0.075, respectively). In subanalyses stratifying the ENDO group by the level of fatigue, we observed a significant trend in BMI and fat mass between the control group, the low-fatigued and the high-fatigued ENDO subgroups (Supplementary Table 2). Similarly, a

positive trend was found for weight, although it did not reach the statistical significance (62.4 ± 9.0 vs 70.5 ± 15.8).

Table 3. Body composition in women with and without endometriosis

	Control group (n=25)	ENDO group (n=25)	p-value
Weight (Kg)	62.36 ± 8.97 (58,66 - 66,07)	70.76 ± 15.87 (64,06 - 77,46)	0.175
BMI (Kg/m²)	22.98 ± 2.55 (21,93 - 24,03)	26.39 ± 6.05 (23,83 - 28,94)	0.054
Lean mass (Kg)	24.05 ± 2.88 (22,86 - 25,24)	24.27 ± 3.39 (22,84 - 25,70)	0.920
Fat mass (%)	28.23 ± 7.16 (25,27 - 31,18)	35.73 ± 8.93 (31,96 - 39,50)	0.007

Values are expressed as mean ± standard deviation (95% confidence intervals for the mean). BMI: Body mass index

Self-reported physical fitness, sleep quality and quality of life

Results from the self-reported physical fitness, sleep quality and HRQoL are summarized in Table 4. The Mann-Whitney U test did find significant differences between groups in the level of perceived overall physical fitness, cardio-respiratory fitness, muscular fitness and speed-agility, with better scores in the control group (p-values < 0.05). Similarly, significant differences between groups in sleep quality were found. In this sense, women in the ENDO group exhibited a higher total score (p-value = 0.017), indicating poorer sleep quality than those in the control group. Finally, the Mann-Whitney U test results revealed that the HRQoL was significantly different between groups. In this respect, the ENDO group exhibited lower scores in the physical health domain, indicating a worse HRQoL (p-value < 0.001) in comparison with the control group. Notwithstanding, no significant differences between groups in the mental health domain were found.

Finally, poorer perceived overall physical fitness, cardiorespiratory and speed-agility as well as sleep quality was found in low-fatigued (≤ 5.5) and fatigued (>5.5)

women from the ENDO group and controls. Moreover, those fatigued women from the ENDO group showed lower scores than those women from the low-fatigued ENDO subgroup and the healthy group in HRQoL (physical domain) (Supplementary Table 3).

Table 4. Perceived physical fitness, sleep quality and quality of life in women with and without endometriosis

	Control group (n=25)	ENDO group (n=25)	p-value
Physical fitness			
<i>Overall fitness</i>	3.60 ± 0.65 (3.31 - 3.86)	2.74 ± 0.81 (2.39 - 3.09)	<0.001
<i>Cardio-respiratory fitness</i>	3.25 ± 0.79 (2.91 - 3.59)	2.57 ± 0.90 (2.18 - 2.95)	0.011
<i>Muscular fitness</i>	3.63 ± 0.71 (3.32 - 3.93)	3.09 ± 0.85 (2.72 - 3.45)	0.032
<i>Speed-agility</i>	3.71 ± 0.75 (3.39 - 4.03)	2.96 ± 0.56 (2.71 - 3.20)	<0.001
<i>Flexibility</i>	3.38 ± 0.77 (3.05 - 3.70)	3.13 ± 1.06 (2.67 - 3.59)	0.408
Sleep quality	6.00 ± 3.19 (4,68 - 7,32)	8.32 ± 3.72 (6,79 - 9,85)	0.017
HRQoL			
<i>Physical health</i>	55.09 ± 5.04 (53,01 - 57,17)	37.99 ± 13.08 (31,68 - 44,29)	<0.001
<i>Mental health</i>	49.56 ± 10.54 (45,21 - 53,91)	46.36 ± 11.66 (40,74 - 51,99)	0.271

Values are expressed as mean ± standard deviation (95% confidence intervals for the mean). HRQoL: health-related quality of life

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this study is among the very first to offer a complete characterization of the health-related fitness in women with endometriosis. The main finding of this study is a significant physical deconditioning in affected women compared with the control group. Hence, our findings indicate that women with endometriosis had lower back strength, lumbar flexibility, body balance and functional capacity, as well as increased fat mass and BMI. Moreover, affected women perceived

lower physical fitness and poorer sleep quality and HRQoL. Finally, we found that women with endometriosis experienced ERF that negatively influenced all the health-related fitness, sleep quality and HRQoL outcomes.

We have found a moderate level of ERF reported by women in the ENDO group with respect to women from the control group. Our results are in line with those reported previously [11] that declared a 77.8% of affected women experiencing occasional/frequent fatigue, although they did not assess ERF with a validated ordinal scale. Similarly, Surrey, et al. [40] reported that the percentage of women with some degree of fatigue was greater than 60%. In our study, we found that fatigue level was significantly higher in women with endometriosis, with moderate and severe ERF present in 13 (52.0%) and 7 (28.0%) of the affected women, respectively.

Muscle strength is crucially related to the easiness to face daily living physical demands. In particular, low back muscles are involved in loads imposed on the lumbar spine during activities of daily living related to manual handling of materials during all household, worktime and leisure time [41]. In this regard, we have found that strength of low back muscles in women with endometriosis was 17.4% lower than in women from the control group. Although no previous studies have reported this difference in muscle strength in women with endometriosis, it could be explained, at least in part, by the local pain experienced by these women in this body area, which may lead to a reduced activity in trunk muscles. In fact, our results are in line with those found in other similar chronic conditions such as ankylosing spondylitis [42] or low back pain [43]. Similarly, we have found that this part of the spine also showed reduced flexibility in the ENDO group. Despite the scarcity of previous studies assessing this outcome in women with endometriosis, it seems plausible that adhesions created by endometriotic lesions in the abdominal area may partially explain the observed hypomobility in this spinal region. Moreover, thickness of lumbar fascia attached to lumbar vertebrae [44] may also contribute to restrictions in joint range of motion [45]. Additionally, women from the ENDO group showed lower postural balance, in line with findings from other studies assessing physical fitness in different patient subpopulations with chronic diseases affecting the lumbopelvic area, such as colorectal cancer survivors [15] or with chronic

low back pain [46, 47], where authors reported abnormal spinal proprioception and lower body balance. In addition to muscle impairments that can originate a poor position sense [48], sensory, biomechanical and motor-processing strategies are required for an adequate static balance [49], that are even more complex for an efficient movement function and maintenance of balance during dynamic tasks [49]. Moreover, deficits in either static or dynamic balance are associated with an impaired ability to cope with daily living activities [50]. Finally, a poorer functional capacity was found in women from the ENDO group, with a 13.8% reduction in comparison with matched controls and a 5.5% decrease in comparison to previously estimated distances in healthy adult women [51]. Similar reductions were found in women with chronic illnesses such as fibromyalgia [52].

Discrepancies in body composition of women with endometriosis have been reported; some studies reported lower adiposity indices for women with endometriosis [53], while others found increased BMI in affected women [54]. In line with this latter study, we have found that affected women exhibited increased fat content when compared with both normative values for women (12.6%) [55] and with matched controls (26.6%).

In addition to poorer scores in all health-related fitness components, the ENDO group also perceived lower physical fitness in addition to poorer sleep quality and HRQoL. These findings are in agreement with many studies that have previously reported worse scores in HRQoL [56-60] and sleep quality indices in women with endometriosis [57, 61]. However, this study constitutes the first report of lower self-reported physical fitness in women with endometriosis. Despite the novelty of this finding, it is in agreement with other studies involving chronic patients such as cancer survivors [15] or fibromyalgia [62], among others.

Another interesting finding of this study is that those women in the ENDO group with higher levels of ERF (above the median) showed a significant reduction in almost all the components of the health-related fitness (including back strength, lumbar

flexibility, body balance, functional capacity and fat mass), as well as self-reported physical fitness, sleep quality and HRQoL.

This study has some limitations that should be taken into account before extrapolation of the findings reported. Firstly, although the cross-sectional design of this study allowed us to describe differences in physical status of affected women in comparison with matched controls, it hampered us to support the development or change in physical function of women diagnosed with endometriosis through their disease trajectory. Secondly, the limited number of affected women considerably reduced the statistical power of subanalyses performed across patients. However, we satisfactorily identified that ERF is a relevant aspect that may influence the physical status and the HRQoL. Moreover, we cannot rule out the participation of third parameters not included in the associations found in this study. Finally, stage-dependent differences in the study outcomes have not been accomplished given the limited size of sample and the absence of clinical information from some patients that did not undergo surgery.

This study has several clinical implications. Endometriosis women could suffer a global deconditioning process including strength, lumbar flexibility, resistance and balance components that may lead to significant impairments during performance of activities of daily living, including household, work and leisure tasks. Thus, rehabilitation through the application of therapeutic exercise programs, including several aspects of fitness may help to reduce ERF and to improve quality of life in women with endometriosis.

Taken together, these findings strongly support the presence of moderate/severe ERF in most of the women with endometriosis, a perceived and objective amelioration of physical fitness and reduction in sleep quality and the HRQoL, which were even more pronounced in those affected women with higher ERF levels. Thus, further studies assessing (1) stage-dependent differences in physical status and (2) efficacy of exercise-based intervention programs are warranted in the close future.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

FAS: Patient evaluation, data collection; ALR: Patient recruitment, data collection, manuscript writing; ICV: Study conception and design, data analysis, manuscript editing; MM: Patient recruitment, transvaginal ultrasonography examination; AML: Manuscript writing and editing; NGC: Patient evaluation, data collection; CFL: Data analysis, manuscript editing; MAM: Study conception and design, manuscript editing; OOH: Study conception and design, patient recruitment, manuscript editing; FAC: Study conception and design, patient recruitment, data analysis, manuscript editing

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are indebted with all participants, without whom this work would not have been possible. This study was partially supported by a grant from the Health Institute Carlos III (ISCIII) (FIS PI17/01743) and donations from particular women with endometriosis that believed in this project from the first time. It was also partly supported by the PAIDI group CTS-206 (Oncología Básica y Clínica) funds. This study takes place thanks to the additional funding from the University of Granada, Research and Knowledge Transfer Fund (PPIT) 2016, Excellence Actions Programme. Units of Scientific Excellence; Scientific Unit of Excellence on Exercise and Health (UCEES). This paper is part of the PhD thesis developed by A. Lara-Ramos in the Official Doctoral Programme in Clinical Medicine and Public Health of the University of Granada. We are grateful to Ms. Ana Yara Postigo-Fuentes for her assistance with the English language.

REFERENCES

1. Vercellini, P.; Vigano, P.; Somigliana, E.; Fedele, L., Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature reviews. Endocrinology* 2014, 10, (5), 261-75.
2. Peinado, F. M.; Lendinez, I.; Sotelo, R.; Iribarne-Duran, L. M.; Fernandez-Parra, J.; Vela-Soria, F.; Olea, N.; Fernandez, M. F.; Freire, C.; Leon, J.; Perez-Cabrera, B.; Ocon-Hernandez, O.; Artacho-Cordon, F., Association of Urinary Levels of Bisphenols A, F, and S with Endometriosis Risk: Preliminary Results of the EndEA Study. *International journal of environmental research and public health* 2020, 17, (4).
3. Mounsey, A. L.; Wilgus, A.; Slawson, D. C., Diagnosis and management of endometriosis. *American family physician* 2006, 74, (4), 594-600.
4. Mehedintu, C.; Plotogea, M. N.; Ionescu, S.; Antonovici, M., Endometriosis still a challenge. *Journal of medicine and life* 2014, 7, (3), 349-57.
5. Huntington, A.; Gilmour, J. A., A life shaped by pain: women and endometriosis. *Journal of clinical nursing* 2005, 14, (9), 1124-32.
6. Kohl Schwartz, A. S.; Wolfler, M. M.; Mitter, V.; Rauchfuss, M.; Haeberlin, F.; Eberhard, M.; von Orelli, S.; Imthurn, B.; Imesch, P.; Fink, D.; Leeners, B., Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertility and sterility* 2017, 108, (5), 806-814.e2.
7. Matias-Guiu, X.; Stewart, C. J. R., Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology* 2018, 50, (2), 190-204.
8. Culley, L.; Law, C.; Hudson, N.; Denny, E.; Mitchell, H.; Baumgarten, M.; Raine-Fenning, N., The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Human reproduction update* 2013, 19, (6), 625-39.
9. Burney, R. O.; Giudice, L. C., Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and sterility* 2012, 98, (3), 511-9.
10. Kim, J. H.; Han, E., Endometriosis and Female Pelvic Pain. *Semin Reprod Med* 2018, 36, (2), 143-151.

11. Ramin-Wright, A.; Kohl Schwartz, A. S.; Geraedts, K.; Rauchfuss, M.; Wolfler, M. M.; Haeblerlin, F.; von Orelli, S.; Eberhard, M.; Imthurn, B.; Imesch, P.; Fink, D.; Leeners, B., Fatigue - a symptom in endometriosis. *Human reproduction* (Oxford, England) 2018.
12. Sinaii, N.; Cleary, S. D.; Ballweg, M. L.; Nieman, L. K.; Stratton, P., High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human reproduction* (Oxford, England) 2002, 17, (10), 2715-24.
13. Hansen, K. E.; Kesmodel, U. S.; Baldursson, E. B.; Schultz, R.; Forman, A., 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* 2013, 169, (2), 331-9.
14. Lemaire, G. S., More than just menstrual cramps: symptoms and uncertainty among women with endometriosis. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN* 2004, 33, (1), 71-9.
15. Sanchez-Jimenez, A.; Cantarero-Villanueva, I.; Delgado-Garcia, G.; Molina-Barea, R.; Fernandez-Lao, C.; Galiano-Castillo, N.; Arroyo-Morales, M., Physical impairments and quality of life of colorectal cancer survivors: a case-control study. *European journal of cancer care* 2015, 24, (5), 642-9.
16. Soriano-Maldonado, A.; Ruiz, J. R.; Aparicio, V. A.; Estevez-Lopez, F.; Segura-Jimenez, V.; Alvarez-Gallardo, I. C.; Carbonell-Baeza, A.; Delgado-Fernandez, M.; Ortega, F. B., Association of Physical Fitness With Pain in Women With Fibromyalgia: The al-Andalus Project. *Arthritis care & research* 2015, 67, (11), 1561-70.
17. Duque, I.; Parra, J. H.; Duvallet, A., Physical deconditioning in chronic low back pain. *Journal of rehabilitation medicine* 2009, 41, (4), 262-6.
18. Stover, A. M.; Reeve, B. B.; Piper, B. F.; Alfano, C. M.; Smith, A. W.; Mitchell, S. A.; Bernstein, L.; Baumgartner, K. B.; McTiernan, A.; Ballard-Barbash, R., Deriving clinically meaningful cut-scores for fatigue in a cohort of breast cancer survivors: a Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study. *Quality of life research : an*

- international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2013, 22, (9), 2279-92.
19. Bartley, E. J.; Rhudy, J. L., Comparing pain sensitivity and the nociceptive flexion reflex threshold across the mid-follicular and late-luteal menstrual phases in healthy women. *Clin J Pain* 2013, 29, (2), 154-161.
 20. Cantarero-Villanueva, I.; Fernández-Lao, C.; Díaz-Rodríguez, L.; Cuesta-Vargas, A. I.; Fernández-de-las-Peñas, C.; Piper, B. F.; Arroyo-Morales, M., 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* 2014, 23, (1), 271-276.
 21. Piper, B. F.; Dibble, S. L.; Dodd, M. J.; Weiss, M. C.; Slaughter, R. E.; Paul, S. M., The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncology nursing forum* 1998, 25, (4), 677-84.
 22. Payne, J. K., The trajectory of fatigue in adult patients with breast and ovarian cancer receiving chemotherapy. *Oncology nursing forum* 2002, 29, (9), 1334-40.
 23. Zhang, Q.; Li, F.; Zhang, H.; Yu, X.; Cong, Y., 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* 2018, 78, 52-60.
 24. Pozehl, B.; Duncan, K.; Hertzog, M., 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* 2008, 7, (2), 127-32.
 25. Gruther, W.; Wick, F.; Paul, B.; Leitner, C.; Posch, M.; Matzner, M.; Crevenna, R.; Ebenbichler, G., Diagnostic accuracy and reliability of muscle strength and endurance measurements in patients with chronic low back pain. *Journal of rehabilitation medicine* 2009, 41, (8), 613-9.
 26. Ruiz-Ruiz, J.; Mesa, J. L.; Gutierrez, A.; Castillo, M. J., Hand size influences optimal grip span in women but not in men. *The Journal of hand surgery* 2002, 27, (5), 897-901.

27. Espana-Romero, V.; Ortega, F. B.; Vicente-Rodriguez, G.; Artero, E. G.; Rey, J. P.; Ruiz, J. R., Elbow position affects handgrip strength in adolescents: validity and reliability of Jamar, DynEx, and TKK dynamometers. *Journal of strength and conditioning research* 2010, 24, (1), 272-7.
28. Schober, P., The lumbar vertebral column in backache. *Munchener Medizinisch Wochenschrift* 1937, 84, 336-338.
29. MacDermid, J. C.; Arumugam, V.; Vincent, J. I.; Carroll, K. L., The reliability and validity of the computerized double inclinometer in measuring lumbar mobility. *The open orthopaedics journal* 2014, 8, 355-60.
30. Vancampfort, D.; Sienaert, P.; Wyckaert, S.; De Hert, M.; Stubbs, B.; Rosenbaum, S.; Buys, R.; Probst, M., Test-retest reliability, feasibility and clinical correlates of the Eurofit test battery in people with bipolar disorder. *Psychiatry research* 2015, 228, (3), 620-5.
31. Rikli, R. E.; Jones, C. J., Assessing physical performance in independent older adults: Issues and guidelines. *Journal of aging and physical activity* 1997, 5, (3), 244-261.
32. Kosak, M.; Smith, T., Comparison of the 2-, 6-, and 12-minute walk tests in patients with stroke. *Journal of rehabilitation research and development* 2005, 42, (1), 103-7.
33. McLester, C. N.; Nickerson, B. S.; Kliszczewicz, B. M.; McLester, J. R., Reliability and Agreement of Various InBody Body Composition Analyzers as Compared to Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Healthy Men and Women. *J Clin Densitom* 2018, S1094-6950(18)30221-X.
34. Ortega, F. B.; Ruiz, J. R.; Espana-Romero, V.; Vicente-Rodriguez, G.; Martinez-Gomez, D.; Manios, Y.; Beghin, L.; Molnar, D.; Widhalm, K.; Moreno, L. A.; Sjostrom, M.; Castillo, M. J., The International Fitness Scale (IFIS): usefulness of self-reported fitness in youth. *International journal of epidemiology* 2011, 40, (3), 701-11.
35. Español-Moya, M. N.; Ramírez-Vélez, R., Psychometric validation of the International Fitness Scale (IFIS) in Colombian youth. *Rev Esp Salud Publica* 2014, 88, (2), 271-278.

36. Rico, A. R.; Fernández, J. M., Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburg. *Vigilia-Sueño* 1997, 9, (2), 81-94.
37. Hita-Contreras, F.; Martínez-López, E.; Latorre-Román, P. A.; Garrido, F.; Santos, M. A.; Martínez-Amat, A., Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia. *Rheumatology international* 2014, 34, (7), 929-936.
38. Vilagut, G.; María Valderas, J.; Ferrer, M.; Garin, O.; López-García, E.; Alonso, J., Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Medicina Clínica* 2008, 130, (19), 726-735.
39. Hayes, C. J.; Bhandari, N. R.; Kathe, N.; Payakachat, N., Reliability and Validity of the Medical Outcomes Study Short Form-12 Version 2 (SF-12v2) in Adults with Non-Cancer Pain. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2017, 5, (2).
40. Surrey, E. S.; Soliman, A. M.; Agarwal, S. K.; Snabes, M. C.; Diamond, M. P., Impact of elagolix treatment on fatigue experienced by women with moderate to severe pain associated with endometriosis. *Fertility and sterility* 2019, 112, (2), 298-304.e3.
41. de Looze, M. P.; Kingma, I.; Thunnissen, W.; van Wijk, M. J.; Toussaint, H. M., The evaluation of a practical biomechanical model estimating lumbar moments in occupational activities. *Ergonomics* 1994, 37, (9), 1495-502.
42. Acar, Y.; Ilcin, N.; Gurpinar, B.; Can, G., Core stability and balance in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international* 2019, 39, (8), 1389-1396.
43. Cho, K. H.; Beom, J. W.; Lee, T. S.; Lim, J. H.; Lee, T. H.; Yuk, J. H., Trunk muscles strength as a risk factor for nonspecific low back pain: a pilot study. *Annals of rehabilitation medicine* 2014, 38, (2), 234-40.
44. Barker, P. J.; Urquhart, D. M.; Story, I. H.; Fahrer, M.; Briggs, C. A., The middle layer of lumbar fascia and attachments to lumbar transverse processes: implications for segmental control and fracture. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2007, 16, (12), 2232-7.

45. Wilke, J.; Macchi, V.; De Caro, R.; Stecco, C., Fascia thickness, aging and flexibility: is there an association? *Journal of anatomy* 2019, 234, (1), 43-49.
46. O'Sullivan, P. B.; Burnett, A.; Floyd, A. N.; Gadsdon, K.; Logiudice, J.; Miller, D.; Quirke, H., Lumbar repositioning deficit in a specific low back pain population. *Spine* 2003, 28, (10), 1074-9.
47. Mok, N. W.; Brauer, S. G.; Hodges, P. W., Hip strategy for balance control in quiet standing is reduced in people with low back pain. *Spine* 2004, 29, (6), E107-12.
48. Brumagne, S.; Cordo, P.; Lysens, R.; Verschueren, S.; Swinnen, S., The role of paraspinal muscle spindles in lumbosacral position sense in individuals with and without low back pain. *Spine* 2000, 25, (8), 989-94.
49. Cortell-Tormo, J. M.; Sanchez, P. T.; Chulvi-Medrano, I.; Tortosa-Martinez, J.; Manchado-Lopez, C.; Llana-Belloch, S.; Perez-Soriano, P., Effects of functional resistance training on fitness and quality of life in females with chronic nonspecific low-back pain. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation* 2018, 31, (1), 95-105.
50. Sundstrup, E.; Jakobsen, M. D.; Andersen, J. L.; Randers, M. B.; Petersen, J.; Suetta, C.; Aagaard, P.; Krstrup, P., Muscle function and postural balance in lifelong trained male footballers compared with sedentary elderly men and youngsters. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2010, 20 Suppl 1, 90-7.
51. Chetta, A.; Zanini, A.; Pisi, G.; Aiello, M.; Tzani, P.; Neri, M.; Olivieri, D., Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respiratory medicine* 2006, 100, (9), 1573-8.
52. Homann, D.; Stefanello, J. M.; Goes, S. M.; Leite, N., Impaired functional capacity and exacerbation of pain and exertion during the 6-minute walk test in women with fibromyalgia. *Revista brasileira de fisioterapia (Sao Carlos (Sao Paulo, Brazil))* 2011, 15, (6), 474-80.
53. Backonja, U.; Buck Louis, G. M.; Lauver, D. R., Overall Adiposity, Adipose Tissue Distribution, and Endometriosis: A Systematic Review. *Nursing research* 2016, 65, (2), 151-66.

54. Savaris, A. L.; do Amaral, V. F., Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011, 158, (2), 314-8.
55. Brown, D. A.; Miller, W. C., Normative data for strength and flexibility of women throughout life. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 1998, 78, (1), 77-82.
56. Verket, N. J.; Uhlig, T.; Sandvik, L.; Andersen, M. H.; Tanbo, T. G.; Qvigstad, E., Health-related quality of life in women with endometriosis, compared with the general population and women with rheumatoid arthritis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2018, 97, (11), 1339-1348.
57. Leone Roberti Maggiore, U.; Bizzarri, N.; Scala, C.; Tafi, E.; Siesto, G.; Alessandri, F.; Ferrero, S., 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* 2017, 209, 39-43.
58. Ek, M.; Roth, B.; Ekstrom, P.; Valentin, L.; Bengtsson, M.; Ohlsson, B., Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients--A case-cohort study. *BMC women's health* 2015, 15, 59.
59. Fourquet, J.; Baez, L.; Figueroa, M.; Iriarte, R. I.; Flores, I., Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertility and sterility* 2011, 96, (1), 107-12.
60. Lovkvist, L.; Bostrom, P.; Edlund, M.; Olovsson, M., Age-Related Differences in Quality of Life in Swedish Women with Endometriosis. *Journal of women's health (2002)* 2016, 25, (6), 646-53.
61. Nunes, F. R.; Ferreira, J. M.; Bahamondes, L., Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis. *European journal of pain (London, England)* 2015, 19, (1), 15-20.
62. Soriano-Maldonado, A.; Henriksen, M.; Segura-Jimenez, V.; Aparicio, V. A.; Carbonell-Baeza, A.; Delgado-Fernandez, M.; Amris, K.; Ruiz, J. R., Association of

Physical Fitness With Fibromyalgia Severity in Women: The al-Andalus Project.
Archives of physical medicine and rehabilitation 2015, 96, (9), 1599-605.

Supplementary Table 1. Physical status in healthy women and affected women with normalweight

	Control group (n=20)	ENDO group (n=25)		p-value ^a	p-value ^b
	Normalweight (n=20)	Normalweight (n=10)	Overweight/obese (n=14)		
Fatigue					
<i>PFS total score</i>	2.92±2.05 (1.93-3.91)	5.16±2.01 (3.30-7.01)	4.80±2.29 (3.16-6.44)	0.003	0.598
Strength					
<i>Back dynamometer</i>	64.4±10.48 (59.37-69.47)	57.57±20.87 (38.27-76.87)	51.83±11.60 (43.56-60.10)	0.054	0.838
<i>Hand dynamometer, dominant side</i>	25.95±3.67 (24.19-27.72)	26.49±7.19 (19.85-33.14)	25.16±3.85 (22.40-27.91)	0.660	0.305
<i>Hand dynamometer, non-dominant side</i>	24.94±3.26 (23.37-26.51)	25.37±7.54 (18.39-32.34)	22.28±3.51 (19.77-24.80)	0.725	0.253
Lumbar spine flexibility					
<i>Schöeber test (cm)</i>	14.94±1.23 (14.34-15.53)	13.93±0.93 (13.07-14.79)	14.35±1.29 (13.43-15.27)	0.023	0.200
Body balance					
<i>Flamingo test</i>	0	0.21±0.27 (-0.03-0.46)	0.15±0.34 (-0.09-0.39)	0.003	0.359
Functional capacity					
<i>6-min walking test (m)</i>	652.63±55.76 (625.76-679.51)	589.43±70.34 (524.38-654.48)	552.30±50.18 (516.40-588.20)	0.004	0.229
Physical fitness					
<i>Overall fitness</i>	3.58±0.69 (3.25-3.91)	3.14±0.90 (2.31-3.98)	2.70±0.82 (2.11-3.29)	0.148	0.115
<i>Cardio-respiratory fitness</i>	3.26±0.87 (2.84-3.68)	2.57±0.53 (2.08-3.07)	2.40±1.07 (1.63-3.17)	0.084	0.411
<i>Muscular fitness</i>	3.58±1.07 (3.25-3.91)	3.29±0.76 (2.59-3.98)	2.90±1.10 (2.11-3.69)	0.359	0.315
<i>Speed-agility</i>	3.63±0.76 (3.26-4.00)	3.29±0.49 (2.83-3.74)	2.80±0.63 (2.35-3.25)	0.132	0.068
<i>Flexibility</i>	3.42±0.84 (3.02-3.82)	3.29±0.95 (2.41-4.17)	3.00±1.05 (2.25-3.75)	0.433	0.832
Sleep quality					
	5.79±3.14	7.57±3.15	8.00±4.11	0.040	0.555

<i>PSQI total score</i>	(4.28-7.30)	(4.65-10.49)	(5.06-10.94)		
HRQoL					
<i>Physical health</i>	55.90±5.13 (53.43-58.37)	41.33±15.99 (26.54-56.12)	38.55±10.70 (30.89-46.20)	0.003	0.995
<i>Mental health</i>	47.50±11.17 (42.11-52.88)	45.22±7.12 (38.64-51.80)	46.94±13.35 (37.39-56.49)	0.154	0.215

Values are expressed as mean ± standard deviation (95% confidence intervals for the mean)

Supplementary Table 2. Physical status in healthy women and affected women with low fatigued and fatigued

	Control group (n=25)	ENDO group (n=25)		p-trend
		Low fatigue (n=13)	Fatigued (n=12)	
Strength				
<i>Back dynamometer</i>	63.20 ± 11.40 (58.26 - 68.12)	53.33 ± 12.21 (45.95 - 60.71)	51.03 ± 17.43 (39.95 - 62.10)	0,004
<i>Hand dynamometer, dominant side</i>	26.50 ± 4.00 (24.53 - 27.46)	26.15 ± 4.92 (23.38 - 29.32)	25.89 ± 4.69 (22.90 - 28.87)	0,688
<i>Hand dynamometer, non-dominant side</i>	25.20 ± 3.90 (23.35 - 26.01)	23.59 ± 5.95 (20.17 - 27.00)	24.67 ± 4.40 (21.88 - 27.47)	0,470
Lumbar spine flexibility				
<i>Schöeber test (cm)</i>	15.00 ± 1.09 (14.48 - 15.46)	14.31 ± 0.93 (13.75 - 14.87)	13.96 ± 1.20 (13.20 - 14.72)	0,008
Body balance				
<i>Flamingo test</i>	0.02 ± 0.10 (-0,02 - 0.07)	0.19 ± 0.33 (0.00 - 0.39)	0.17 ± 0.33 (-0.04 - 0.37)	0,039
Functional capacity				
<i>6-min walking test (m)</i>	651.20 ± 54.30 (624.42 - 672.71)	571.85 ± 65.51 (532.26 - 611-43)	549.75 ± 48.50 (518.94 - 580.56)	<0.001

Values are expressed as mean ± standard deviation (95% confidence intervals for the mean)

Supplementary Table 3. Perceived physical fitness, sleep quality and quality of life in healthy women and affected women with low fatigued and fatigued

	Control group (n=25)	ENDO group (n=25)		p-trend
		Low fatigue (n=13)	Fatigued (n=12)	
Physical fitness				
<i>Overall fitness</i>	3.60 ± 0.65 (3.31 - 3.86)	3.08 ± 0.64 (2.69 - 3.46)	2.30 ± 0.82 (1.71 - 2.89)	0,018
<i>Cardio-respiratory fitness</i>	3.25 ± 0.79 (2.91 - 3.59)	2.85 ± 0.80 (2.36 - 3.33)	2.20 ± 0.92 (1.54 - 2.86)	0,087
<i>Muscular fitness</i>	3.63 ± 0.71 (3.32 - 3.93)	3.46 ± 0.50 (3.15 - 3.78)	2.60 ± 1.00 (1.91 - 3.29)	0,018
<i>Speed-agility</i>	3.71 ± 0.75 (3.39 - 4.03)	3.15 ± 0.38 (2.93 - 3.38)	2.70 ± 0.67 (2.22 - 3.18)	0,051
<i>Flexibility</i>	3.38 ± 0.77 (3.05 - 3.70)	3.15 ± 1.07 (2.51 - 3.80)	3.10 ± 1.10 (2.31 - 3.89)	0,870
Sleep quality	6.00 ± 3.19 (4.68 - 7.32)	6.70 ± 3.47 (4.22 - 9.18)	10.44 ± 3.68 (7.62 - 13.27)	0,014
HRQoL				
<i>Physical health</i>	55.09 ± 5.04 (53.01 - 57.17)	44.24 ± 10.0 (37.09 - 51.39)	31.04 ± 13.02 (21.03 - 41.05)	0,034
<i>Mental health</i>	49.56 ± 10.54 (45.21 - 53.91)	49.40 ± 9.29 (42.75 - 56.04)	43.00 ± 13.59 (32.55 - 53.44)	0,327

Values are expressed as mean ± standard deviation (95% confidence intervals for the mean)

ARTÍCULO 3:

**'Physio-EndEA' Study: A RANDOMIZED, PARALLEL-GROUP CONTROLLED TRIAL TO
EVALUATE THE EFFECT OF A SUPERVISED AND ADAPTED THERAPEUTIC EXERCISE
PROGRAM TO IMPROVE QUALITY OF LIFE IN SYMPTOMATIC WOMEN DIAGNOSED
WITH ENDOMETRIOSIS**

*Salinas-Asensio MDM, Ocón-Hernández O, Mundo-López A, Fernández-Lao C, Peinado FM, Padilla-
Vinueza C, Álvarez-Salvago F, Postigo-Martín P, Lozano-Lozano M, **Lara-Ramos A**, Arroyo-Morales
M, Cantarero-Villanueva I, Artacho-Cordón F.*

International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022 Feb
2;19(3):1738.

Factor de impacto: 4.614; Cuartil 2º

doi: 10.3390/ijerph19031738.

ABSTRACT

Aim: The 'Physio-EndEA' study aims to explore the potential benefits of a therapeutic exercise program (focused on lumbopelvic stabilization and tolerance to exertion) on the health-related quality of life (HRQoL) of symptomatic endometriosis women. Design: The present study will use a parallel-group randomized controlled trial design.

Methods: A total of 22 symptomatic endometriosis women will be randomized 1:1 to the Physio-EndEA or usual care groups. The 'Physio-EndEA' program will consist of a one-week lumbopelvic stabilization learning phase followed by an eight-week phase of stretching, aerobic and resistance exercises focused on the lumbopelvic area that will be sequentially instructed and supervised by a trained physiotherapist (with volume and intensity progression) and adapted daily to the potential of each participant. The primary outcome measure is HRQoL. The secondary outcome measures included clinician-reported outcomes (pressure pain thresholds, muscle thickness and strength, flexibility, body balance and cardiorespiratory fitness) and patient-reported outcomes (pain intensity, physical fitness, chronic fatigue, sexual function, gastrointestinal function and sleep quality).

Discussion: Findings of this study will help to identify cost-effective non-pharmacological options (such as this exercise-based intervention) that may contribute to the improvement of HRQoL in symptomatic endometriosis women.

Keywords: endometriosis; physiotherapy; therapeutic exercise; quality of life; motor control; pain

1. INTRODUCTION

Endometriosis is considered among the most prevalent disease conditions in women of childbearing age. Although the numbers are still unknown, it has been estimated that 8–11% of women of reproductive age have endometriosis (with or without a clinical diagnosis) [1], counting for approximately 176 million affected women worldwide [2], with a peak incidence in women who are in their thirties and forties [3]. Moreover, this percentage increases, reaching 30–40%, when considering those women with a history of infertility [1]. It is an oestrogen-dependent female disease characterized by the proliferation of endometrial glands and stroma outside the uterine cavity [4]. In general, depending on the site of implementation, lesions can be differentiated into ovarian (ectopic tissue adhered to the ovaries), peritoneal or deeply infiltrating lesions [5].

Although endometriosis was described for the first time by Carl Von Rokitansky more than 150 years ago [6], little is known about the aetiology and pathogenesis of the disease and, therefore, about therapeutic options. Despite that some theories have tried to explain the development of these ectopic lesions [7], it is currently gaining recognition the endocrine-disrupting hypothesis that suggests that human exposure to synthetic chemicals with endocrine mimicking properties may be underlying the pathogenesis of endometriosis [8]. In this regard, it has been recently suggested that foetal exposure to diethylstilbesterol, a known endocrine-disrupting chemical, may underlie the development of endometriosis in adulthood [9]. In any case, an *in situ* chronic oxidative/inflammatory milieu originated by these ectopic lesions is frequently observed, which may lead to an altered microenvironment that includes, among others, the activation of epithelial-mesenchymal transition cell-signalling pathways [7]. Moreover, independently of their implementation site, endometriotic lesions are frequently detected to be vascularized and innervated [10,11]. The development of these nerve fibres (responsible for conveying nociceptive signals), but not the extent, location or type of endometriosis found at laparoscopy seems to be related to the severity of pain [12]. Hence, the affected women usually report dysmenorrhea (i.e., painful menstruation), dyspareunia (i.e., painful sexual intercourse), dyschezia (i.e.,

painful defecation), dysuria (i.e., painful urination) and, in general, chronic pelvic pain (i.e., pain perceived to originate in the pelvis lasting for longer than 6 months) [13].

In fact, pain, considered in its multiple versions, is acknowledged to be the most common and more disabling symptom of endometriosis [14,15], although the burden of endometriosis symptoms is highly variable between patients [16]. Pain is suggested to underlie the reduced level of physical activity [17,18], and the high prevalence of reported chronic fatigue [18–20], as well as the broad burden of disabilities described for some of these affected women [21]. In this regard, it has been published a relevant worse impact on everyday activities [21–23], sleep quality [14,17,20], relationship with their partner and reproductive planning [24,25], emotional and mental health [26,27], education [28,29], work productivity [30–33] or social life [28,29] that, in combination, leads to a significant reduction in health-related quality of life (HRQoL) [14,18,20,24,31,34]. Even more, endometriosis is acknowledged to be a risk factor for gynaecological cancer [4]. As a result, a systematic review confirms a substantial economic burden associated with endometriosis [35]. Although they greatly varied by country, direct costs (including inpatient, outpatient, surgery, drug and other healthcare service cost) ranged from USD 1109 per patient per year in Canada to USD 12,118 in the USA. Indirect costs (related to the loss of productivity at work) ranged from USD 3314 per patient per year in Austria to USD 15,737 in the USA [35].

In spite of the medical management of endometriosis having not been fully standardized worldwide, treatment schedules often include a palliative pharmacological control of pain symptoms (analgesics and oral contraceptives being the most commonly indicated) and surgery for resection of lesions although with an elevated risk for recurrence [4]. Nevertheless, this therapeutic approach is clearly insufficient to manage the burden of symptoms in many women with endometriosis [4,36]. In this context, rehabilitation, through the vast array of therapeutic strategies for pain control might offer a substantial benefit to ameliorate pain-related disabilities and to improve HRQoL in endometriosis women. Indeed, a case–control study focused on visceral osteopathy [37], a retrospective study evaluating electrical muscle stimulation [38] and two

randomized controlled trials exploring the potential benefits of pulsed high-intensity laser therapy [39] and yoga [40] have reported a significant improvement in HRQoL in these patients, although the contribution to individual occupational roles have not been addressed yet. Moreover, in contrast to osteopathy (with limited scientific evidence) or laser therapy (with non-standardized dosimetry), therapeutic exercise has been widely demonstrated to induce either soft tissue remodelling [41] and modifications in the nervous system [42], of particular interest in endometriosis given the elevated prevalence of central sensitization in these patients [43,44]. Additionally, it has been shown that regular physical exercise also exerts a protective effect against diseases that involve oxidative and/or inflammatory processes since it induces an increase in the systemic levels of mediators with anti-oxidant and anti-inflammatory properties [45]. In fact, a recent study has shown that the practice of regular physical exercise increases anti-oxidative responses in experimentally induced endometriosis in rats [46]. However, the limited number of publications lead the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) to declare that the usefulness of physical practice for primary prevention of endometriosis is uncertain [47].

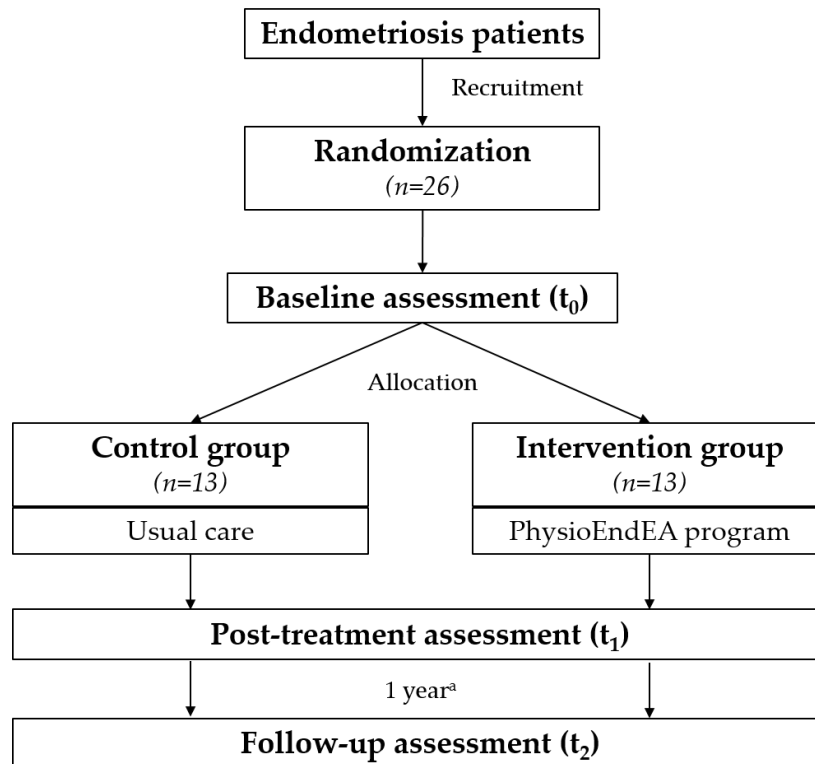
Chronic pelvic and visceral pain are typically referred to as somatic structures (skin, subcutis and muscle) leading to significant trophic changes of soft tissues, such as decreased muscle thickness [48], probably due to pain-derived physical inactivity. In this context, a vicious circle is often identified in which pain in the lumbopelvic area [17,49] leads to physical inactivity and thus to muscle deconditioning that potentially affects deep abdominal muscles (with a postural function), which, in turn, might jeopardize motor control of the lumbopelvic area [44], increasing pain and decreasing the capacity to carry out their occupational roles [21]. In particular, recent findings of our research group have identified a number of physical impairments in women with endometriosis, including reduced pressure pain thresholds (PTTs), flexibility, body balance, muscle thickness and/or muscle strength of the lumbopelvic and abdominal regions; lower lumbopelvic stability and functional capacity; and increased fatigue when compared with healthy women [18,44]. In spite of the fact that few studies have recently reported benefits of exercise on HRQoL in endometriosis patients [40,50], none of them have

been focused on the stabilization of the lumbopelvic area. Thus, the global aim of the 'Physio-EndEA' study will be to explore the short- and long-term effects of a supervised tailored therapeutic exercise program on the HRQoL and health-related fitness on women with a clinical diagnosis of endometriosis and a history of clinical symptoms. This therapeutic exercise program has been designed to improve tolerance to exertion, endurance and flexibility, paying special attention to the lumbopelvic area in order to mitigate pain associated to a poor motor control. The present methodological article describes the study design, procedures and methods that will be conducted in this project.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Study Design and Setting

Encompassed in a multidisciplinary research project (EndEA, Endometriosis y Exposición Ambiental), the 'Physio-EndEA' study is a parallel-group randomized non-inferiority trial (ClinicalTrials.gov, NCT03979183) based on a 1 + 8-week exercise program that will be conducted in 26 patients diagnosed with endometriosis (n = 13 experimental group vs. n = 13 control group) in Granada (Spain). The organizational and participants flow is presented in Figure 1. Primary and secondary outcomes will be assessed at baseline and immediately after intervention. Moreover, we will also evaluate the long-term impact of this exercise program by a final assessment 1 year after intervention with similar characteristics to the post-program evaluation. Physio-EndEA will be carried out at CUIDATE unit ([http://csaludable.ugr.es/pages/dossierultimo/%21, 15 june 2021](http://csaludable.ugr.es/pages/dossierultimo/%21,15%20june%202021)), a research unit for rehabilitation in oncology and related diseases. The protocol has followed the recommendations of the Standard Protocol Items: Recommendations for Intervention Trials (SPIRIT) checklist [51,52], and Figure 1 shows the SPIRIT diagram. This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Granada, Government of Andalusia, Spain (code: 0792-N-18). 'Physio-EndEA' study was registered with ClinicalTrials.gov (code: NCT03979183).



^a Follow-up since intervention ended

Figure 1. Flow diagram of participant recruitment during the trial according to SPIRIT.

2.2. Eligibility Criteria

The inclusion criteria for participants allocated to both control and intervention groups are as follows: To become a participant in this study, women need to declare a premenopausal status, hold a clinical diagnosis of endometriosis (by laparoscopy or magnetic resonance imaging), have a clinical history of endometriosis-related symptoms, be able to walk without assistance and to read and write enough, be capable and willing to provide consent and to be interested in improving their lifestyle.

However, we will exclude those women with acute or terminal illness, a recent fracture in any upper or lower extremity (<3 months), disc herniation and any chronic disease or orthopaedic issues that would interfere with her ability to participate in a physical activity program, as well as those that express unwillingness to complete the study requirements and those involved in other exercise program.

2.3. Intervention

2.3.1. Exercise Intervention Group

'Physio-EndEA' is a 9 (1 + 8)-week supervised tailored program of therapeutic exercise that incorporates global and lumbopelvic exercises that was designed by a multidisciplinary team. It combines aerobic, resistance and stretching exercises with a core stabilization perspective. The intervention will be performed in small groups of 4–6 participants, training 90 min/session twice a week. Sessions are designed, carefully supervised, guided and instructed by a qualified group of physiotherapists and physical exercise specialists with more than 5yr of experience in therapeutic exercise in oncology and related diseases.

The intervention planning is shown in Table 1. The first part of the program, with a single week duration, consists of individual sessions for initial training of motor control by using both rehabilitative ultrasound imaging (RUSI) [53] and a Stabilizer® Pressure Biofeedback (Chattanooga, Hannover, Germany). For that, patients will be initially RUSI-guided to selective pre- or co-activate both TrA and pelvic floor muscles through the abdominal drawing-in manoeuvre (ADIM), as previously suggested [54,55]. This method facilitates both patient learning and clinician verification of TrA muscle recruitment pattern. After that, a trained physiotherapist teaches a sort of stabilization exercises with and without Stabilizer®. Patients are invited to repeat this list of exercises twice daily (>5 min each) during that week. Patient will not progress to the second part of the program until the physiotherapist verifies motor control with RUSI through the ability to pre-/co-activate and maintain contraction of TrA and pelvic floor muscles during basic lower-limb exercises. Moreover, during the following 2 weeks, patients are encouraged to continue with home-based biofeedback exercises.

	Exercise	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9
Part 1	US-guided training of core stabilization	√								
	Biofeedback exercises	√								
	Home-based biofeedback exercises	√	√	√						
Part 2	Warm-up		10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
	Lumbopelvic stabilization exercises ¹		1 set of 8–10 reps	1 set of 12 reps	2 sets of 8 reps	2 sets of 10 reps	1 set of 12 reps	2 sets of 12 reps	3 sets of 8 reps	2 sets of 10 reps
	Aerobic exercise		20 min	20 min	20 min	30 min	35 min	40 min	40 min	40 min
	Stretching exercises		10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
	Cool-down ²		10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min

Table 1. Supervised ‘Physio-EndEA’ exercise intervention program.

The second part of the intervention will last 8 weeks with group sessions twice per week focused on health-related fitness and motor control improvement. Each session will be divided into three sections: (1) an initial period with warm-up exercises (10 min); (2) a main period with aerobic (20–40 min) (continuous brisk walks), stretching (10–15 min) and lumbopelvic stabilization exercises (30–35 min) (taking into consideration the instructions previously learnt about motor control); and a final cool-down period of breathing and relaxation exercises. Details of the specific lumbopelvic stabilization exercises that these participants will perform are summarized in Table 1’s footnotes. Increases in both duration and intensity for aerobic exercises will be carried out based on fatigue perception. Alternatively, duration, intensity and number of repetitions for resistance exercises will be sequentially increased over time based on the adequate motor control of the lumbopelvic area, as well as fatigue perception. For that, by using the Borg Fatigue Scale [56], the physiotherapist (aided by two technicians) will daily inform about the maximum level of perceived fatigue that each patient must assume (from <11 at initial week to 13–14 at the end of the program), and thus, the women will increase or decrease the exercise intensity accordingly. For that purpose, women will be previously instructed with this scale to appropriately report their current perceived fatigue.

Adherence is defined based on the patient’s attendance to the sessions, considering as dropouts when they do not participate in at least 12 (75%) of 16

scheduled sessions. To maximize adherence, some strategies will be implemented, including adapted timetables to patient needs, music in all sessions and telephone calls following missed sessions.

2.3.2. Usual Care/Control Group

Participants randomly assigned to the control group ($n = 13$) will receive the usual treatment, which is stipulated by their gynaecologist. Additionally, during the initial evaluation session, the trained physiotherapist assessor will offer general advice about the positive effects of physical activity and a healthy lifestyle for their HRQoL. For ethical reasons, control participants will be given the opportunity to participate in an exercise program with the same characteristics of this therapeutic exercise intervention after completion of this study, although their results will not be included in the analyses.

2.4. Outcome Assessment

Baseline, immediately after intervention and long-term evaluation, will be carried out in the CUIDATE unit, a platform for physiotherapy research in oncology and related diseases. Sessions will be conducted by a trained technician from the research group with 5 years of experience in taking these measurements and who will be blinded to patient group. In order to minimize the influence of menstrual cycle variability on study results, outcome assessment will be performed between days 2 and 10 of the menstrual cycle in women who are not using hormonal contraceptives. Table 2 summarizes primary and secondary outcomes that will be assessed, together with the list of validated instruments that will be used during the assessment.

Table 2. 'Physio-EndEA' evaluation protocol scheme.

Assessment	Instrument ¹	Baseline	Post-Intervention	Detraining
Informed consent	-	√		
Sociodemographic/clinical data	Ad-hoc questionnaire	√		
Body composition	Inelastic tape	√	√	√
	Impedance meter	√	√	√
Health-related quality of life	EHP-30	√	√	√
Pain	Algometry	√	√	√
	NRS	√	√	√
	PCS	√	√	√
Muscle thickness	Ultrasound imaging	√	√	√
Muscle strength	Muscle trunk flexor endurance test	√	√	√
	Muscle trunk extensor endurance test	√	√	√
	Handgrip dynamometry	√	√	√
	Back strength dynamometry	√	√	√
Flexibility	Schöber test	√	√	√
Body balance	Flamingo test	√	√	√
Functional capacity	6MWT	√	√	√
Fatigue	PFS-R	√	√	√
	Borg Scale	√	√	√
Anxiety and depression	HADS	√	√	√
Quality of sexual life	FSFI	√	√	√
Gastrointestinal quality of life	GQLI	√	√	√
Sleep quality	PSQI	√	√	√

¹ EHP-30: Endometriosis Health Profile-30; NRS: Numeric Rating Scale; PCS: Pain Catastrophizing Scale; 6MWT: 6-min walking test; PFS-R: Piper Fatigue Scale-Revised; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; FSFI: Female Sexual Function Index; GQLI: Gastrointestinal Quality of Life Index; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index.

2.4.1. Primary Outcome: Health-Related Quality of Life

HRQoL will be addressed through the Spanish version of the Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) [57,58], a 30-item, disease-specific tool to evaluate HRQoL in women with endometriosis with high reliability (Cronbach's α ranged between 0.79 and 0.97). It contains a total of five domains (pain, control and powerlessness, emotional well-being, social support and self-image), and items within each domain, answered on a 5-point Likert-type scale, are summed and transformed to a percentage scale. Scoring ranges from 0 to 100, with higher scoring representing a worse health status.

2.4.2. Secondary Outcomes

12. Pain

Algometry will be used to measure PPT [59] levels in abdomen, pelvis and lower back regions based on previously published protocols for the evaluation of this area [17,49,60] through an electronic algometer (Somedic AB, Farsta, Sweden). For this purpose, an approximate rate of 30 kPa/s will be applied with a 1 cm² robe. PPTs will be bilaterally assessed. Seven points, focused on abdominal and pelvic pain [49,60], and two additional points from the lower back region [17,60], will be tested. PPTs in the abdominal wall will be assessed in the following locations: the supraumbilical point is bilaterally assessed 3 cm above the umbilical point inside the hemiclavicular line (the lateral border of each rectus muscle); the infraumbilical point is bilaterally assessed 3 cm below the umbilical point inside the hemiclavicular line. The pelvic region will be assessed using 3 points: just above the pubis and both inguinal ligaments at its midpoint in the hemiclavicular line. The lower back area will be also assessed bilaterally, at the level of the fifth lumbar vertebrae (verified by ultrasound imaging). The algometer will be placed in the paraspinal area, in the middle of halfway on the belly of the erector spinae muscle (i.e., approximately 3 cm to the right or left of the marked spinae). Additionally, the second metacarpals of both sides will be assessed as distant points to the affected area. Prior PPT assessment, assessor will ask for participants to press the switch when they first feel a change from pressure to pain. The mean of three tests (intra-examiner reliability), spaced by 30 s, will be used for the analysis. A high reliability of pressure algometry has been found (interclass correlation coefficient 0.82–0.97) [61].

In addition to algometry, participants will be asked to indicate their current levels of chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia and dysuria through a Numeric Rating Scale (NRS). It is a 11-likert scale used for subjective pain estimation. It ranges from 0 (“no pain”) to 10 (“worst imaginable pain”). Participants are asked to select the whole number that best reflects the intensity of the pain that they feel at the moment of basal and final evaluation sessions. The NRS has shown to be a reliable and

valid instrument to assess pain in endometriosis patients (Pearson product moment correlation = 0.96) [62,63].

The Pain Catastrophizing Scale (PCS) [64] will be also used to assess catastrophic thinking related to pain. This 13-item scale contains 3 subscales: helplessness, rumination and magnification. All items are rated on a 5-point scale (0–4), and therefore, scores range from 0 to 52. The PCS has been shown to have adequate to excellent internal consistency (Cronbach's α ranged from 0.87 to 0.93) [64].

13. Muscle thickness

Images of the abdominal wall and lumbar multifidus will be obtained using an ultrasound device (Samsung HM70A echograph, Samsung LA3-16AD Linear probe) with a 12 MHz linear probe and a depth of 5 cm. The thicknesses of the external and internal oblique (OE and OI, respectively), the transversus abdominal muscles (TrA) and the lumbar multifidus, as well as the width of the lumbar multifidus, will be assessed according to a previously described methodology [60]. Patients are placed in supine position with arms lined up with the trunk, and images are gathered when patients are relaxed and at the end of the expiration movement. Three measurements of both right and left muscles diameters will be recorded with a 2-min interval between trials. Probe will be set 2.5 cm anteromedial to the mid-point between the iliac crest and the costal margin on the mid-axillary line, where the fascial boundaries between TrA, OI and OE and the superior edge of the TrA fascia lie parallel [65]. The average of three trials will be used. Ultrasound imaging has been reported to be reliable for testing muscle thickness of TrA, OI and OE (interclass correlation coefficients > 0.85, 0.65 and 0.80, respectively) [66,67].

Lumbar multifidus assessment will be performed at the fifth lumbar vertebra, marking its spinal process. For that, lordosis of prone-positioned participants will be corrected using pillows below the abdominal area. Depth of lumbar multifidus will result from the greatest perpendicular anteroposterior distance from the processes

transversus to posterior layer of the lumbar fascia. Width of lumbar multifidus will be recorded as the greatest horizontal distance between the lateral aspects of the spinous process and the fascial boundary of the longissimus muscle [60]. High reliability for ultrasound evaluation of lumbar multifidus has been reported (interclass correlation coefficient = 0.88) [67].

14. Strength of the lumbopelvic region

Endurance strength of abdominal muscles will be assessed by the muscle trunk flexor endurance test that evaluates the isometric endurance of trunk flexors. For that, women are placed in supine position with hips and knees flexed at 90 degrees, feet flat approximately 30 inches from the buttocks and arms extended with hands on knees without actually touching. Patients will be instructed to separate the trunk from the stretcher to the inferior angle of the scapula and maintain this position as long as possible. Time (in seconds) will be measured [68]. Higher scores represent better performance. It has been reported that this test has high reliability (interclass correlation coefficient (ICC) > 0.95) [69].

Isometric endurance of trunk extensors will be evaluated with the muscle trunk extensor endurance test that assess the isometric endurance of back extensor muscles. Patients lying in prone position with the lower extremities stand on the bed and fixed with a strap and the trunk and upper extremities hanging on in a horizontal position with arms folded and hand in touch with the contralateral shoulder. The bed border will coincide with the anterior superior iliac spines. Women will be asked to maintain this position as long as possible. Time (in seconds) will be measured, with higher scores reflecting better performance [70]. This test has high reliability in either symptomatic and non-symptomatic low back pain individuals (ICC > 0.77) [71].

15. Lumbar spine flexibility

Flexibility of the lumbar spine will be addressed with the original Schöber test [72]. For that purpose, the physiotherapist will localize the lumbosacral junction and mark it.

A second mark will be drawn 10 cm above the first one when the patients are in erect position. This distance will be measured in flexion position, with higher differences between erect and flexion position representing better flexibility.

16. Body balance

Flamingo test will be used to assess body balance. Standing on a beam with shoes removed, participants are asked to balance on the preferred leg while the free leg is flexed at the knee and the foot of this leg is close to the buttocks. Test is repeated with the contralateral leg. The number of trials needed to complete 30 s of the static position is recorded. The average of both legs was used in the analysis [73]. Lower scores reflect better balance.

17. Functional capacity

The 6-Minute Walking Test (6MWT), which showed good reliability (ICC = 0.97) [74], will be used to determine the maximum distance (in metres) that each patient can walk in 6 min. Participants will be previously familiarized with the test protocol, 'walking as far as they can in 6 min', increasing and decreasing the speed voluntarily. Standardized phrases of encouragement will be given by the examiner during the 6MWT. Walking pace, defined as at least one foot being weight-bearing at all times, will be monitored during the entire task. Blood pressure, heart rate, oxygen saturation and Borg Fatigue Scale will be assessed before and after the 6MWT. Higher scores represent better performance.

18. Body composition

Anthropometric measurements (including height, weight and body mass index) and body composition (skeletal muscle mass and percentage of body fat) will be recorded. An impedance meter (InBody 720; Biospace, Seoul, South Korea) will be used for these measurements, which has exhibited high reliability in previous studies [75]. Patients will be instructed to avoid eating and drinking during the hour prior to measurement. Moreover, they will be also invited to take off any wristwatch, wristband, necklace or

belt during the measurement. Finally, the hour of the day of the measurement will be recorded.

19. Fatigue

Endometriosis-related fatigue will be evaluated with the Spanish version of the Piper Fatigue Scale-Revised. Although it was originally developed to assess cancer-related fatigue [76], it has been also used to assess fatigue in other musculoskeletal disorders such as heart failure [77] or gynaecological problems [78,79], including endometriosis [18,20]. This 22-item tool is grouped in 4 dimensions (behavioural/severity, affective meaning, sensory and cognitive/mood) and scores ranges from 0 to 10, with lower scores reflecting a better performance. PFS-R has high reliability (Cronbach's $\alpha = 0.96$) [76].

20. Quality of sexual life

To assess sexual function, an important aspect of the quality of life of a person, we will use the validated Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire [80]. It is a self-reported 19-item questionnaire that covers six dimensions, including desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain. Scores of each domain are calculated as the sum of the individual items contained in each domain and multiplied by the domain factor. Finally, all domain scores are summoned to calculate the overall score, ranging from 2 to 36, with higher values representing a better sexual function, considering that patients with a FSFI total score below 26 are sexually dysfunctional, whereas those scoring at or above this cut-off score are categorized as sexually functional [81]. This questionnaire has good reliability (Cronbach's $\alpha > 0.82$ for all domains) [81].

21. Gastrointestinal quality of life

The Gastrointestinal Quality of Life Index (GQLI) is a validated, 36-item, self-administered questionnaire that addresses 5 domains (digestive symptoms, physical status, emotions, social dysfunction and effects of medical treatment) [82]. Scores of individual items (0 being the worst appreciation and 4 the best appreciation) are

summed in order to calculate the global score. It ranges from 0 to 144, with higher scores indicating a better gastrointestinal quality of life. It is considered that patients with a total score below 100 suffer from gastro-intestinal diseases, while healthy controls usually obtain punctuations above 126 [83]. This index has shown good reliability (Chronbach's $\alpha > 0.90$) [82] and has been previously applied to endometriosis patients [22].

22. Sleep quality

The validated Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), previously used in endometriosis patients [14], will be used to address the quality and patterns of sleep of the women [84]. This 19-item instrument has moderate-high reliability (Cronbach's $\alpha > 0.80$) [85]. It is composed of seven "components" (subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication and daytime dysfunction), each of them ranging from 0 to 3. The sum of component's scores leads to the global score and thus ranges from 0 to 21, with higher scores indicating poor sleep quality. It has been proposed that a total score ≤ 5 indicates good sleep quality while a total score > 5 indicates poor sleep quality [84].

2.5. Recruiting and Participant Timeline

Gynaecologists from both University hospitals (San Cecilio and Virgen de las Nieves, Granada) will provide eligible patients. Women interested in the study will receive more information about the study objectives, evaluation protocol and procedures and will sign informed consent before undertaking baseline assessment. Potential participants will need to provide a copy of laparoscopic or magnetic resonance imaging findings confirming a diagnosis of endometriosis.

2.6. Sample Size

The estimated sample size was determined for the primary outcome variable (HRQoL-pain) using the EHP-30 questionnaire and calculations from a previous study to detect a mean difference between control and intervention groups of 24.7 (28.4 ± 18.7

vs. 3.66 ± 18.4 ; Gonçalves, Barros and Bahamondes [40] Assuming an α error of 0.05, a power of 85% and an effect size of 1.34 (based on the results of the reference study), we need a sample of 10 participants for each group. Assuming a possible 30% dropout rate, we will recruit a minimum of 13 participants per group ($n = 26$). G*Power v. 3.1 (Düsseldorf University, Düsseldorf, Germany) was used to calculate the sample size.

2.7. Randomization and Blinding

Once the baseline evaluation will be completed, participants will be included in either the therapeutic exercise intervention or the control group (1:1). For that, a computer-generated sample randomization sequence will be created by a researcher not involved in the clinical part of this study (Epidat 3.4, Xunta de Galicia, Spain). Once known, the primary investigator will communicate the assigned group to each participant. Therefore, although practitioners and participants will not be blinded, other researchers (assessors, statisticians and data managers) will be blind to group allocation. Participants will be asked not to mention any details of their treatment or their group allocation to the assessor(s) (responsible for evaluation sessions). If blinding is compromised, another assessor will be contacted and will complete the data collection.

2.8. Data Collection

As shown in Figure 1, women will be evaluated in three moments: baseline assessment (t0), immediately after program (t1) and one year after completion of treatment (t2). Assessment will take approximately 90 min. Information gathered will be kept under lock and key. To maintain the confidentiality of personal information, a coded ID number will be assigned to each participant.

2.9. Data Analysis

Since this study aims to determine the potential benefits of therapeutic exercise on the HRQoL of endometriosis patients, statistical analyses will be performed on an intention-to-treat basis. Only those participants that would have attended at least 75% of the sessions and completed at least two assessments (baseline and one evaluation of

the two follow-ups) will be included in the analyses. The worst-case value will be used to replace missing data, after a previous reported procedure.

Mean and standard deviation will be used to describe variable scores at baseline and both follow-up measurements (postprogram and 1 year). Additionally, the Shapiro–Wilk test will be used to assess the normality of the distribution of the variables. To evaluate the ability of the randomization process to avoid differences between groups at baseline, Student’s t-test and chi-square test will be used to compare continuous and categorical data, respectively. An equivalent statistical approach will be conducted in case of non-parametrical data (Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests).

To evaluate the influence of treatment on outcome scores, a repeated-measure ANCOVA between the three time points (baseline, postprogram and 24 weeks later) will be used to examine the between-group and within-subject differences. Patient age, years since diagnosis, education level, marital status and the presence of heavy bleeding during the menstruation period will be used as covariates. To complete the analysis, we will report effect size (Cohen d) and level significance attending to interaction effects (group x time) to examine intergroup effects and to determine whether these were negligible ($d < 0.2$), small ($0.2 < d > 0.5$), moderate ($0.5 < d > 0.8$) or large ($d > 0.8$).

The statistical significance will be set at $\alpha = 0.05$. Statistical analyses will be conducted on the Statistical Program for Social Sciences (IBM, SPSS 24.0).

3. DISCUSSION

This paper describes the protocol developed by a multidisciplinary research team of experts in physical therapy and gynaecology that aims to determine the potential benefits of a 1 + 8-week supervised program of supervised tailored therapeutic exercise oriented toward core stabilization on the HRQoL of women diagnosed with endometriosis and a history of clinical symptoms, given the preliminary positive impact

observed for this physiotherapeutic approach in patients with similar affected area [41,86,87].

Although the burden of endometriosis symptoms is highly variable between patients [16], it is well known that almost all women with endometriosis suffer from chronic pelvic pain, which may cause variable limitations in their daily lives [31]. Therefore, in cases of a severe burden of symptoms, they may lead to a disability status. As mentioned above, usual medical care, generally consisting of analgesics and oral contraceptives in combination (or not) with surgical interventions, is clearly insufficient for a satisfactory pain control in the majority of endometriosis patients. In this regard, physical therapy, highly specialized in chronic pain management, might offer potential benefits that, in combination with usual medical care, may lead to a better pain control. Moreover, this therapeutic approach might also imply a meaningful reduction of direct and/or indirect costs of endometriosis that now reach up to >USD 12.000 and >USD 15.000 per patient per year in the USA, respectively [35].

Until now, similar approaches have revealed significant benefits on the HRQoL for patients with a lumbopelvic affectation such as those suffering chronic low-back pain [88] or colorectal cancer survivors [41,86]. Concerning endometriosis patients, only few studies have revealed significant improvements in endometriosis-related HRQoL and/or pain control after physical therapy treatments such as neuromuscular electrical stimulation [38], pulsed high-intensity laser therapy [39], visceral osteopathy [37] or yoga [40]. However, this is, to our knowledge, the first randomized controlled trial specifically designed to explore the contribution of a supervised tailored program of therapeutic exercise with special emphasis on the lumbopelvic area on physical and occupational impairments, as well as on the HRQoL of women with endometriosis and a clinical history of symptoms. In this regard, it is acknowledged that, apart from a neuromuscular control of lumbopelvic stability (i.e., a sensory input that alerts the central nervous system about interaction between the body and the environment, providing constant feedback and allowing refinement of movement), deep abdominal muscles (specifically TrA) and lumbar multifidus, whose thicknesses and strengths were

found to be reduced in women with endometriosis [18,44], are the main muscles responsible for lumbopelvic stability [89]. Moreover, it has been reported that TrA and the lumbar multifidus are recruited prior shoulder and leg movements in healthy people (30 and 110 ms, respectively) [90,91]. Hence, the co-contraction of deep trunk muscles connects the stability of the upper and lower body via the abdominal portion, and thus, there is a physiologic temporal sequence of core muscle recruitment prior to activation of the muscles of the extremities during many daily activities, allowing a more stable base for muscle activation and improving the firmness of the lumbar spine. This anticipated pattern provides a “proximal stability for distal mobility”, which is of particular importance for symptomatic women with endometriosis during the daily life activities such as household, work and leisure demands [89].

4. CONCLUSIONS

The establishment of this type of intervention could benefit the HRQoL of symptomatic women with endometriosis. Moreover, it might reduce the direct and indirect costs of this health problem. Consequently, findings derived from the ‘Physio-EndEA’ study will help the Health Systems to design cost-effective strategies for health promotion among a numerous group of affected women, whose prevalence is estimated in 1 to 10 women in childbearing age, i.e., approximately 176 women worldwide [2,3].

Author contributions

Conceptualization, F.A.-C., I.C.-V. and O.O.-H.; methodology, F.A.-C., I.C.-V., M.A.-M., C.F.-L., A.M.-L., F.Á.-S. and P.P.-M.; writing—original draft preparation, M.d.M.S.-A. and F.A.-C.; writing—review and editing, O.O.-H., A.M.-L., C.F.-L., F.M.P., C.P.-V., F.Á.-S., P.P.-M., M.L.-L., A.L.-R. and I.C.-V.; supervision, F.A.-C.; project administration, F.A.-C.; funding acquisition, F.A.-C. and O.O.-H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This research was funded by the Health Institute Carlos III (FEDER funds), grant number PI17/01743, and donations from particular endometriosis women that believed in this project from the beginning. It was also partly supported by funds from the PAIDI group CTS-206 (Oncología Básica y Clínica). This study takes place thanks to the additional funding from the University of Granada, Plan Propio de Investigación 2016, Excellence actions: Units of Excellence; Unit of Excellence on Exercise and Health (UCEES).

Institutional Review Board Statement

Physio-EndEA received the favourable approval of the Biomedical Research Ethics Committee (Granada, Spain) (0792-N-18, 27 July 2018). In case of substantial changes in the project, it will be communicated to both the Research Ethics Committee and to the staff involved. Prior to the beginning of the study, women will be informed about study goals and procedures, and informed consent will be obtained from all patients. Physio-EndEA is in concordance with the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statements

Members of the research group will encourage the publication of future results of the study in scientific papers in an open access journal and will try to do so if possible. Furthermore, access to the full protocol and data will also be encouraged.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the contributions of endometriosis patients that will participate in this project, as well as the staff of the Departments of Gynaecology and

Obstetrics participating in this study. We are grateful to Ana Yara Postigo-Fuentes for her assistance with the English language.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Viganò, P.; Parazzini, F.; Somigliana, E.; Vercellini, P. Endometriosis: Epidemiology and aetiological factors. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004, 18, 177–200.
2. Adamson, G.D.; Kennedy, S.; Hummelshoj, L. Creating Solutions in Endometriosis: Global Collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J. Endometr.* 2010, 2, 3–6.
3. Buck Louis, G.M.; Hediger, M.L.; Peterson, C.M.; Croughan, M.; Sundaram, R.; Stanford, J.; Chen, Z.; Fujimoto, V.Y.; Varner, M.W.; Trumble, A.; et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: The ENDO study. *Fertil. Steril.* 2011, 96, 360–365.
4. Vercellini, P.; Viganò, P.; Somigliana, E.; Fedele, L. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013, 10, 261.
5. Petra, A.B.K.; Anna, S.-P. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Curr. Womens Health Rev.* 2018, 14, 106–116.
6. von Rokitsansky, K.F. Ueber Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus-und Ovarial-Sarcomen; Druck von Carl Ueberreuter: Wien, Austria, 1860.
7. Patel, B.G.; Lenk, E.E.; Lebovic, D.I.; Shu, Y.; Yu, J.; Taylor, R.N. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018, 50, 50–60.
8. Smarr, M.M.; Kannan, K.; Buck Louis, G.M. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil. Steril.* 2016, 106, 959–966.
9. Gaspari, L.; Soyer-Gobillard, M.-O.; Paris, F.; Kalfa, N.; Hamamah, S.; Sultan, C. Multigenerational endometriosis: Consequence of fetal exposure to diethylstilbestrol? *Environ. Health* 2021, 20, 96.

10. Tokushige, N.; Russell, P.; Black, K.; Barrera, H.; Dubinovsky, S.; Markham, R.; Fraser, I.S. Nerve fibers in ovarian endometriomas. *Fertil. Steril.* 2010, 94, 1944–1947.
11. Anaf, V.; Simon, P.; El Nakadi, I.; Fayt, I.; Simonart, T.; Buxant, F.; Noel, J.C. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum. Reprod.* 2002, 17, 1895–1900.
12. Vercellini, P.; Fedele, L.; Aimi, G.; Pietropaolo, G.; Consonni, D.; Crosignani, P.G. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: A multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum. Reprod.* 2007, 22, 266–271.
13. Loeser, J.D.; Treede, R.D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008, 137, 473–477.
14. Maggiore, U.L.R.; Bizzarri, N.; Scala, C.; Tafi, E.; Siesto, G.; Alessandri, F.; Ferrero, S. Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: A case–control study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017, 209, 39–43.
15. Hansen, K.E.; Kesmodel, U.S.; Baldursson, E.B.; Kold, M.; Forman, A. Visceral syndrome in endometriosis patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014, 179, 198–203.
16. Soliman, A.M.; Coyne, K.S.; Zaiser, E.; Castelli-Haley, J.; Fuldeore, M.J. The burden of endometriosis symptoms on health-related quality of life in women in the United States: A cross-sectional study. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 2017, 38, 238–248.
17. Nunes, F.R.; Ferreira, J.M.; Bahamondes, L. Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis. *Eur. J. Pain* 2015, 19, 15–20.
18. Álvarez-Salvago, F.; Lara-Ramos, A.; Cantarero-Villanueva, I.; Mazheika, M.; Mundo-López, A.; Galiano-Castillo, N.; Fernández-Lao, C.; Arroyo-Morales, M.; Ocón-Hernández, O.; Artacho-Cordón, F. Chronic Fatigue, Physical Impairments and Quality of Life in Women with Endometriosis: A Case-Control Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 3610.

19. Ramin-Wright, A.; Kohl Schwartz, A.S.; Geraedts, K.; Rauchfuss, M.; Wölfler, M.M.; Haeberlin, F.; von Orelli, S.; Eberhard, M.; Imthurn, B.; Imesch, P.; et al. Fatigue—A symptom in endometriosis. *Hum. Reprod.* 2018, 33, 1459–1465.
20. Mundo-López, A.; Ocón-Hernández, O.; San-Sebastián, A.P.; Galiano-Castillo, N.; Rodríguez-Pérez, O.; Arroyo-Luque, M.S.; Arroyo-Morales, M.; Cantarero-Villanueva, I.; Fernández-Lao, C.; Artacho-Cordón, F. Contribution of Chronic Fatigue to Psychosocial Status and Quality of Life in Spanish Women Diagnosed with Endometriosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 3831.
21. Lozano-Lozano, M.; Mundo-López, A.; San-Sebastián, A.-P.; Galiano-Castillo, N.; Fernández-Lao, C.; Cantarero-Villanueva, I.; Arroyo-Morales, M.; Ocón-Hernández, O.; Artacho-Cordón, F. Limitations in activities of daily living in Spanish women diagnosed with endometriosis. *Am. J. Occup. Ther.* 2021, 75, 7506205050.
22. Roman, H.; Ness, J.; Suci, N.; Bridoux, V.; Gourcerol, G.; Leroi, A.M.; Tuech, J.J.; Ducrotté, P.; Savoye-Collet, C.; Savoye, G. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum. Reprod.* 2012, 27, 3440–3449.
23. Ek, M.; Roth, B.; Ekstrom, P.; Valentin, L.; Bengtsson, M.; Ohlsson, B. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients—A case-cohort study. *BMC Womens Health* 2015, 15, 59.
24. De Graaff, A.A.; Van Lankveld, J.; Smits, L.J.; Van Beek, J.J.; Dunselman, G.A.J. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum. Reprod.* 2016, 31, 2577–2586.
25. Lukic, A.; Di Properzio, M.; De Carlo, S.; Nobili, F.; Schimberni, M.; Bianchi, P.; Prestigiacomo, C.; Moscarini, M.; Caserta, D. Quality of sex life in endometriosis patients with deep dyspareunia before and after laparoscopic treatment. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016, 293, 583–590.
26. Cavaggioni, G.; Lia, C.; Resta, S.; Antonielli, T.; Benedetti Panici, P.; Megiorni, F.; Porpora, M.G. Are Mood and Anxiety Disorders and Alexithymia Associated with Endometriosis? A Preliminary Study. *BioMed Res. Int.* 2014, 2014, 786830.

27. Laganà, A.S.; Condemì, I.; Retto, G.; Muscatello, M.R.A.; Bruno, A.; Zoccali, R.A.; Triolo, O.; Cedro, C. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015, 194, 30–33.
28. Annette, H.; Gilmour, J.A. A life shaped by pain: Women and endometriosis. *J. Clin. Nurs.* 2005, 14, 1124–1132.
29. Gilmour, J.A.; Annette, H.; Wilson, H.V. The impact of endometriosis on work and social participation. *Int. J. Nurs. Pract.* 2008, 14, 443–448.
30. Wulschleger, M.F.; Imboden, S.; Wanner, J.; Mueller, M.D. Minimally invasive surgery when treating endometriosis has a positive effect on health and on quality of work life of affected women. *Hum. Reprod.* 2015, 30, 553–557.
31. Fourquet, J.; Báez, L.; Figueroa, M.; Iriarte, R.I.; Flores, I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil. Steril.* 2011, 96, 107–112.
32. Soliman, A.M.; Coyne, K.S.; Gries, K.S.; Castelli-Haley, J.; Snabes, M.C.; Surrey, E.S. The Effect of Endometriosis Symptoms on Absenteeism and Presenteeism in the Workplace and at Home. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2017, 23, 745–754.
33. Mundo-López, A.; Ocón-Hernández, O.; Lozano-Lozano, M.; San-Sebastián, A.; Fernández-Lao, C.; Galiano-Castillo, N.; Cantarero-Villanueva, I.; Arroyo-Morales, M.; Artacho-Cordón, F. Impact of symptom burden on work performance status in Spanish women diagnosed with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021, 261, 92–97.
34. Lena, L.; Per, B.; Måns, E.; Matts, O. Age-Related Differences in Quality of Life in Swedish Women with Endometriosis. *J. Womens Health* 2016, 25, 646–653.
35. Soliman, A.M.; Yang, H.; Du, E.X.; Kelley, C.; Winkel, C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: A systematic literature review. *Hum. Reprod.* 2016, 31, 712–722.
36. Kondo, W.; Bourdel, N.; Tamburro, S.; Cavoli, D.; Jardon, K.; Rabischong, B.; Botchorishvili, R.; Pouly, J.L.; Mage, G.; Canis, M. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2011, 118, 292–298.

37. Goyal, K.; Goyal, M.; Narkeesh, K.; John Samuel, A.; Sharma, S.; Chatterjee, S.; Arumugam, N. The effectiveness of osteopathic manipulative treatment in an abnormal uterine bleeding related pain and health related quality of life (HR-QoL)—A case report. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2017, 21, 569–573.
38. Bi, X.-l.; Xie, C.-x. Effect of neuromuscular electrical stimulation for endometriosis-associated pain: A retrospective study. *Medicine* 2018, 97, e11266.
39. El-Monsif, T.A.A.; Abdullah, A.M. Effect of Pulsed High-Intensity Laser Therapy on Pain, Adhesions, and Quality of Life in Women Having Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *Photomed. Laser Surg.* 2018, 36, 363–369.
40. Gonçalves, A.V.; Barros, N.F.; Bahamondes, L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *J. Altern. Complement. Med.* 2017, 23, 45–52.
41. Cantarero-Villanueva, I.; Cuesta-Vargas, A.I.; Lozano-Lozano, M.; Fernández-Lao, C.; Fernández-Pérez, A.; Galiano-Castillo, N. Changes in Pain and Muscle Architecture in Colon Cancer Survivors After a Lumbopelvic Exercise Program: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Pain Med.* 2017, 18, 1366–1376.
42. Ellingson, L.; Stegner, A.; Schwabacher, I.; Koltyn, K.; Cook, D. Exercise Strengthens Central Nervous System Modulation of Pain in Fibromyalgia. *Brain Sci.* 2016, 6, 8.
43. Bajaj, P.; Bajaj, P.; Madsen, H.; Arendt-Nielsen, L. Endometriosis is associated with central sensitization: A psychophysical controlled study. *J. Pain* 2003, 4, 372–380.
44. Lara-Ramos, A.; Álvarez-Salvago, F.; Fernández-Lao, C.; Galiano-Castillo, N.; Ocón-Hernández, O.; Mazheika, M.; Salinas-Asensio, M.M.; Mundo-López, A.; Arroyo-Morales, M.; Cantarero-Villanueva, I.; et al. Widespread Pain Hypersensitivity and Lumbopelvic Impairments in Women Diagnosed with Endometriosis. *Pain Med.* 2021, 22, 1970–1981.

45. Colditz, G.A.; Cannuscio, C.C.; Frazier, A.L. Physical activity and reduced risk of colon cancer: Implications for prevention. *Cancer Causes Control* 1997, 8, 649–667.
46. Montenegro, M.L.; Bonoche, C.M.; Meola, J.; Portella, R.L.; Ribeiro-Silva, A.; Brunaldi, M.O.; Ferriani, R.A.; Rosa, E.S.J.C. Effect of Physical Exercise on Endometriosis Experimentally Induced in Rats. *Reprod. Sci.* 2019, 26, 785–793.
47. Dunselman, G.A.J.; Vermeulen, N.; Becker, C.; Calhaz-Jorge, C.; D’Hooghe, T.; De Bie, B.; Heikinheimo, O.; Horne, A.W.; Kiesel, L.; Nap, A.; et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014, 29, 400–412.
48. Giamberardino, M.A.; Affaitati, G.; Lerza, R.; Lapenna, D.; Costantini, R.; Vecchiet, L. Relationship between pain symptoms and referred sensory and trophic changes in patients with gallbladder pathology. *Pain* 2005, 114, 239–249.
49. Fenton, B.W.; Palmieri, P.A.; Durner, C.; Fanning, J. Quantification of Abdominal Wall Pain Using Pain Pressure Threshold Algometry in Patients With Chronic Pelvic Pain. *Clin. J. Pain* 2009, 25, 500–505.
50. Awad, E.; Ahmed, H.A.H.; Yousef, A.; Abbas, R. Efficacy of exercise on pelvic pain and posture associated with endometriosis: Within subject design. *J. Phys. Ther. Sci.* 2017, 29, 2112–2115.
51. Chan, A.W.; Tetzlaff, J.M.; Altman, D.G.; Laupacis, A.; Gotzsche, P.C.; Krleza-Jeric, K.; Hrobjartsson, A.; Mann, H.; Dickersin, K.; Berlin, J.A.; et al. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann. Intern. Med.* 2013, 158, 200–207.
52. Chan, A.W.; Tetzlaff, J.M.; Gotzsche, P.C.; Altman, D.G.; Mann, H.; Berlin, J.A.; Dickersin, K.; Hrobjartsson, A.; Schulz, K.F.; Parulekar, W.R.; et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: Guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013, 346, e7586.
53. Whittaker, J.L.; Teyhen, D.S.; Elliott, J.M.; Cook, K.; Langevin, H.M.; Dahl, H.H.; Stokes, M. Rehabilitative ultrasound imaging: Understanding the technology and its applications. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 2007, 37, 434–449.
54. Watson, T.; McPherson, S. Getting off the mat: Lumbar stabilization training in standing using ultrasound imaging. *J. Yoga Phys. Ther.* 2013, 3, 1.

55. Urquhart, D.M.; Hodges, P.W.; Allen, T.J.; Story, I.H. Abdominal muscle recruitment during a range of voluntary exercises. *Man. Ther.* 2005, 10, 144–153.
56. Borg, G.A.V. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982, 14, 377–381.
57. Jones, G.; Kennedy, S.; Barnard, A.; Wong, J.; Jenkinson, C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet. Gynecol.* 2001, 98, 258–264.
58. Marí-Alexandre, J.; García-Oms, J.; Agababyan, C.; Belda-Montesinos, R.; Royo-Bolea, S.; Varo-Gómez, B.; Díaz-Sierra, C.; González-Cantó, E.; Gilabert-Estellés, J. Toward an improved assessment of quality of life in endometriosis: Evaluation of the Spanish version of the Endometriosis Health Profile 30. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2020, 1–7.
59. Vanderweeën, L.; Oostendorp, R.A.B.; Vaes, P.; Duquet, W. Pressure algometry in manual therapy. *Man. Ther.* 1996, 1, 258–265.
60. Sánchez-Jiménez, A.; Cantarero-Villanueva, I.; Molina-Barea, R.; Fernández-Lao, C.; Galiano-Castillo, N.; Arroyo-Morales, M. Widespread Pressure Pain Hypersensitivity and Ultrasound Imaging Evaluation of Abdominal Area after Colon Cancer Treatment. *Pain Med.* 2014, 15, 233–240.
61. Chesterton, L.S.; Sim, J.; Wright, C.C.; Foster, N.E. Interrater Reliability of Algometry in Measuring Pressure Pain Thresholds in Healthy Humans, Using Multiple Raters. *Clin. J. Pain* 2007, 23, 760–766.
62. Ferraz, M.B.; Quaresma, M.R.; Aquino, L.R.; Atra, E.; Tugwell, P.; Goldsmith, C.H. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1990, 17, 1022–1024.
63. Bourdel, N.; Alves, J.; Pickering, G.; Ramilo, I.; Roman, H.; Canis, M. Systematic review of endometriosis pain assessment: How to choose a scale? *Hum. Reprod. Update* 2015, 21, 136–152.
64. Sullivan, M.J.; Bishop, S.R.; Pivik, J. The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychol. Assess.* 1995, 7, 524.

65. Misuri, G.; Colagrande, S.; Gorini, M.; Iandelli, I.; Mancini, M.; Duranti, R.; Scano, G. In vivo ultrasound assessment of respiratory function of abdominal muscles in normal subjects. *Eur. Respir. J.* 1997, 10, 2861–2867.
66. Linek, P.; Saulicz, E.; Wolny, T.; Myśliwiec, A. Reliability of B-Mode Sonography of the Abdominal Muscles in Healthy Adolescents in Different Body Positions. *J. Ultrasound Med.* 2014, 33, 1049–1056.
67. Cuesta-Vargas, A.I.; González-Sánchez, M. Ability to Discriminate Between Healthy and Low Back Pain Sufferers Using Ultrasound During Maximum Lumbar Extension. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2014, 95, 1093–1099.
68. Therese, L.; Karin, H.-R.; Åke, N.; Irene, J. Intra- and inter-rater reliability of an 11-test package for assessing dysfunction due to back or neck pain. *Physiother. Res. Int.* 1999, 4, 214–232.
69. Evans, K.; Refshauge, K.M.; Adams, R. Trunk muscle endurance tests: Reliability, and gender differences in athletes. *J. Sci. Med. Sport* 2007, 10, 447–455.
70. Biering-Sorensen, F. Physical measurements as risk indicators for low-back trouble over a one-year period. *Spine* 1984, 9, 106–119.
71. Latimer, J.; Maher, C.G.; Refshauge, K.; Colaco, I. The Reliability and Validity of the Biering–Sorensen Test in Asymptomatic Subjects and Subjects Reporting Current or Previous Nonspecific Low Back Pain. *Spine* 1999, 24, 2085.
72. Schober, P. The lumbar vertebral column in backache. *Munch. Med. Wochenschr.* 1937, 84, 336–338.
73. Rodríguez, F.; Gusi, N.; Valenzuela, A.; Nacher, S.; Nogues, J.; Marina, M. Evaluation of health-related fitness in adults (I): Background and protocols of the AFISAL-INEFC Battery. *Apunts. Educ. Fís. Deportes* 1998, 52, 54–75. (In Spanish)
74. Hamilton, D.M.; Haennel, R.G. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2000, 20, 156–164.
75. Thomas, E.; Frost, G.; Harrington, T.; Bell, J. Validation of ‘InBody’ Bioelectrical Impedance by Whole Bod MRI. *Lab. Rep.* 2011.
76. Piper, B.F.; Dibble, S.L.; Dodd, M.J.; Weiss, M.C.; Slaughter, R.E.; Paul, S.M. The revised Piper Fatigue Scale: Psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol. Nurs. Forum* 1998, 25, 677–684.

77. Pozehl, B.; Duncan, K.; Hertzog, M. The effects of exercise training on fatigue and dyspnea in heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2008, 7, 127–132.
78. Zhang, Q.; Li, F.; Zhang, H.; Yu, X.; Cong, Y. 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. *Int. J. Nurs. Stud.* 2018, 78, 52–60.
79. Payne, J.K. The trajectory of fatigue in adult patients with breast and ovarian cancer receiving chemotherapy. *Oncol. Nurs. Forum* 2002, 29, 1334–1340.
80. Rosen, R.; Brown, C.; Heiman, J.; Leiblum, S.; Meston, C.; Shabsigh, R.; Ferguson, D.; D'Agostino, R., Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J. Sex Marital Ther.* 2000, 26, 191–208.
81. Wiegel, M.; Meston, C.; Rosen, R. The female sexual function index (FSFI): Cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J. Sex Marital Ther.* 2005, 31, 1–20.
82. Eypasch, E.; Wood-Dauphinee, S.; Williams, J.I.; Ure, B.; Neugebauer, E.; Troidl, H. The Gastrointestinal Quality of Life Index. A clinical index for measuring patient status in gastroenterologic surgery. *Chir. Z. Alle Geb. Oper. Medizen* 1993, 64, 264–274.
83. Nieveen Van Dijkum, E.J.; Terwee, C.B.; Oosterveld, P.; Van Der Meulen, J.H.; Gouma, D.J.; De Haes, J.C. Validation of the gastrointestinal quality of life index for patients with potentially operable periampullary carcinoma. *Br. J. Surg.* 2000, 87, 110–115.
84. Buysse, D.J.; Reynolds, C.F.; Monk, T.H.; Berman, S.R.; Kupfer, D.J. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989, 28, 193–213.
85. Carpenter, J.S.; Andrykowski, M.A. Psychometric evaluation of the pittsburgh sleep quality index. *J. Psychosom. Res.* 1998, 45, 5–13.
86. Cantarero-Villanueva, I.; Sánchez-Jiménez, A.; Galiano-Castillo, N.; Díaz-Rodríguez, L.; Martín-Martín, L.; Arroyo-Morales, M. Effectiveness of

- Lumbopelvic Exercise in Colon Cancer Survivors: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2016, 48, 1438–1446.
87. Park, K.N.; Kwon, O.Y.; Yi, C.H.; Cynn, H.S.; Weon, J.H.; Kim, T.H.; Choi, H.S. Effects of Motor Control Exercise Vs Muscle Stretching Exercise on Reducing Compensatory Lumbopelvic Motions and Low Back Pain: A Randomized Trial. *J. Manip. Physiol. Ther.* 2016, 39, 576–585.
 88. Coulombe, B.J.; Games, K.E.; Neil, E.R.; Eberman, L.E. Core Stability Exercise Versus General Exercise for Chronic Low Back Pain. *J. Athl. Train.* 2017, 52, 71–72.
 89. Akuthota, V.; Ferreiro, A.; Moore, T.; Fredericson, M. Core Stability Exercise Principles. *Curr. Sports Med. Rep.* 2008, 7, 39–44.
 90. Hodges, P.W.; Richardson, C.A. Altered trunk muscle recruitment in people with low back pain with upper limb movement at different speeds. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1999, 80, 1005–1012.
- Hodges, P.W.; Richardson, C.A. Inefficient Muscular Stabilization of the Lumbar Spine Associated With Low Back Pain: A Motor Control Evaluation of Transversus Abdominis. *Spine* 1996, 21, 2640–2650.