



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Eficacia de una intervención de Fisioterapia mediante visualización de movimiento en el abordaje del dolor en pacientes con artropatía hemofílica. Estudio clínico aleatorio multicéntrico.

D. Roberto Ucero Lozano

2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Eficacia de una intervención de Fisioterapia mediante visualización de movimiento en el abordaje del dolor en pacientes con artropatía hemofílica. Estudio clínico aleatorio multicéntrico.

Autor: D. Roberto Uceró Lozano

Directores: D. Rubén Cuesta Barriuso

D. José Antonio López Pina



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Roberto Uceró Lozano

doctorando del Programa de Doctorado en

Programa de Doctorado en salud, discapacidad, dependencia y bienestar

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Eficacia de una intervención de Fisioterapia mediante visualización de movimiento en el abordaje del dolor en pacientes con artropatía hemofílica. Estudio clínico aleatorio multicéntrico.

y dirigida por,

D./Dña. Rubén Cuesta Barriuso

D./Dña. José Antonio López Pina

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones o, tal y como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 24 de Mayo de 2023

Fdo.: Roberto Uceró Lozano

A Alba, compañera de viaje y fatigas.
Por todo tu amor, ayuda y comprensión

A mis bichos, Alex y Erik.
Por ponerme el reto cada día de crecer
con vosotros.

La presente Tesis Doctoral constituye un compendio de los siguientes estudios publicados:

1. Ucero-Lozano R, López-Pina JA, Ortiz-Pérez A, Cuesta-Barriuso R. Quality of life and its predictors among adult patients with haemophilic arthropathy. An observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021, May, 15;22(1):448. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04319-0>
2. Ucero-Lozano, R, López-Pina, JA, Ortiz-Pérez, A, Cuesta-Barriuso, R. The relationship between chronic pain and psychosocial aspects in patients with hemophilic arthropathy. A cross-sectional study. *Haemophilia*. 2022; 28(1): 176– 182. <https://doi.org/10.1111/hae.14469>
3. Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. One Session Effects of Knee Motion Visualization Using Immersive Virtual Reality in Patients with Hemophilic Arthropathy. *J Clin Med*. 2021;10:4725. <https://doi.org/10.3390/jcm10204725>.
4. Ucero-Lozano, R, Pérez-Llanes, R, López-Pina, JA, Cuesta-Barriuso, R. 180-degree immersive VR motion visualization in the treatment of haemophilic ankle arthropathy. *Haemophilia*. 2023; 29: 282– 289. <https://doi.org/10.1111/hae.14683>
5. Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Approach to Knee Arthropathy through 180-Degree Immersive VR Movement Visualization in Adult Patients with Severe Hemophilia: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2022, Jan;11(20):6216. <https://doi.org/10.3390/jcm11206216>.



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. José Antonio López Pina, Catedrático de Universidad del Área de Metodología de las Ciencias del comportamiento en el Departamento de Psicología Básica y Metodología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Eficacia de una intervención de Fisioterapia mediante visualización de movimiento en el abordaje del dolor en pacientes con artropatía hemofílica. Estudio clínico aleatorio multicéntrico.", realizada por D. Roberto Uceró Lozano, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 27 de abril de 2023

**LOPEZ PINA
JOSE ANTONIO
- 22457588C** Firmado digitalmente
por LOPEZ PINA JOSE
ANTONIO - 22457588C
Fecha: 2023.04.27
09:41:12 +02'00'

Mod:T-20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Rubén Cuesta Barriuso, Doctor de Universidad del Área de Fisioterapia en el Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Universidad de Oviedo, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Eficacia de una intervención de Fisioterapia mediante visualización de movimiento en el abordaje del dolor en pacientes con artropatía hemofílica. Estudio clínico aleatorio multicéntrico.", realizada por D. Roberto Uceró Lozano, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 21 de Abril de 2023

**CUESTA
BARRIUSO RUBEN
- 71275388K**

Firmado digitalmente por
CUESTA BARRIUSO RUBEN -
71275388K
Fecha: 2023.04.26 12:07:12
+02'00'

Mod:T-20

AGRADECIMIENTOS

Lo primero, agradecer a todas las personas y Asociaciones de Hemofilia de Bilbao, Madrid, Málaga, Murcia, Santiago de Compostela, Valencia, Valladolid, Vigo, Zaragoza y a la Federación Española de Hemofilia que se implicaron e hicieron posible este proyecto.

En segundo lugar, agradezco a los dos directores de esta Tesis Doctoral, sin los cuales no hubiese sido posible:

- Al Doctor José Antonio López Pina, por el ánimo y apoyo mostrado cuando ha hecho falta.
- Al Doctor Rubén Cuesta Barriuso, por enseñarme, sacar de mi lo mejor y saberme guiar en cómo hacerlo. Eres un referente en el que fijarme.

A Alba por ser como el agua que se cuela por todos lados, en mi vida personal y en la profesional, siempre estás ahí, en todos mis proyectos (por eso eres coautora de algunos de los artículos). Gracias por acompañarme siempre en mis locuras y saberlas sosegar.

A Alex, por todos los sábados y domingos por la mañana que me acompañaste en el despacho mientras trabajaba. Gracias por darme un motivo por el que seguir creciendo.

A Erik, por venir con una baja de paternidad debajo del brazo que me permitió sacar horas para realizar este trabajo entre pañal y pañal.

A mi madre, por creer en mis capacidades a pesar de “hacer sólo una carrera de 3 años”. Y a mi padre, por ser un modelo de aprendizaje constante en el que mirarme.

A Rubén (en esta Tesis, Dr. Cuesta Barriuso), por tu amistad, por liarme en este proyecto increíble e invitarme a descubrir lo que es investigar desde dentro. Quien iba a decir que aquellos descansos entre clases nos iban a dar para tanto.

A todos los compañeros de InHeFis (Raúl, Elena y Javi) por el ánimo y el apoyo en la realización de esta Tesis Doctoral, sois siempre una alegría y no podría pensar en un equipo mejor.

A todos aquellos compañeros que siempre tuvieron una palabra de ánimo, un momento compartido o un instante para resolverme una duda.

A todos ¡¡GRACIAS!!

RESUMEN

El dolor es una de las principales manifestaciones clínicas en los pacientes con hemofilia, afectando su calidad de vida.

El objetivo de esta Tesis Doctoral fue analizar la eficacia de una intervención de Fisioterapia mediante la aplicación de visualización de movimiento en la experiencia del dolor, y su implicación en la calidad de vida, en pacientes con coagulopatías congénitas y artropatía hemofílica.

Para ello, se llevaron a cabo 5 trabajos de investigación. Inicialmente se realizaron dos estudios observacionales referentes al dolor y a la calidad de vida de los pacientes con hemofilia en España y su relación con diversos factores clínicos y psicosociales. Una vez obtenidos los resultados de estos se llevó a cabo un estudio de cohortes sobre el efecto inmediato de una intervención de visualización de movimiento durante 15 minutos. Por último, se realizaron dos estudios piloto no aleatorizados sobre la efectividad de un programa de 28 días de visualización de movimiento durante 15 minutos.

El tratamiento aplicado en los estudios experimentales consistió en la visualización de movimiento de manera inmersiva durante 15 minutos. El video fue grabado en primera persona con video 180° para mejorar la inmersión de los pacientes. Este video presentó un movimiento de extensión de la articulación diana del estudio (rodilla o tobillo).

Los resultados mostraron cómo la intensidad del dolor en pacientes con artropatía hemofílica correlaciona con la ansiedad, el catastrofismo y el grado de kinesiofobia. Además, estos factores psicosociales influyeron en la experiencia dolorosa de los pacientes con artropatía hemofílica, afectando su calidad de vida.

Con respecto a la terapia de visualización inmersiva de movimiento 180° mediante realidad virtual en pacientes con artropatía hemofílica, se ha confirmado su seguridad al no provocar hemartrosis. Además, este tipo de abordaje tiene el potencial de activar el recto anterior del cuádriceps. Por otro lado, esta intervención mantenida durante 28 días es capaz de mejorar el estado articular, el umbral del dolor a la presión y la movilidad en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo. Asimismo, puede mejorar la intensidad del dolor articular en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla. Igualmente, puede mejorar el estado articular y la fuerza muscular de cuádriceps de estos pacientes.

En conclusión, la visualización de movimiento inmersivo 180° mediante realidad virtual es una intervención segura y eficaz en el manejo del dolor en pacientes con artropatía hemofílica.

Palabras clave: Hemofilia; Artropatía; Fisioterapia; Realidad Virtual; Dolor; Amplitud de movimiento.

ABSTRACT

Pain is one of the main clinical manifestations in haemophilia patients, affecting their quality of life.

The aim of this Doctoral Thesis was to analyse the efficacy of a Physiotherapy intervention through the application of movement visualization in patients with congenital coagulopathies and haemophilic arthropathy in their pain experience, and its implication in their quality of life.

To achieve this, five research studies were carried out. Firstly, two observational studies were carried out regarding pain and quality of life in haemophilia patients in Spain and their relationship with various clinical and psychosocial factors. Once the results of these were obtained, a cohort study was implemented on the immediate effect of a 15-minute visualization of movement intervention. Finally, two non-randomised pilot studies were completed on the effectiveness of a 28-day programme of 15-minute per day of movement visualization.

The treatment applied in the experimental studies consisted of 15 minutes of immersive movement visualization. The video was recorded in first person with 180° video to enhance the patients' immersion. This video presented an extension movement of the target joint of the study (knee or ankle).

The results showed how pain intensity in patients with haemophilic arthropathy correlates with anxiety, catastrophizing and degree of kinesiophobia. On the other hand, these psychosocial factors influenced the pain experience of patients with haemophilic arthropathy, affecting their quality of life.

Concerning the immersive visualization therapy of 180° movement using virtual reality in patients with haemophilic arthropathy, it has been confirmed to be safe for not causing hemarthrosis. In addition, this approach has the potential to activate the anterior rectus quadriceps. On the other side, this intervention maintained for 28 days is able to improve joint status, pressure pain threshold and mobility in patients with haemophilic ankle arthropathy. This intervention can also improve the intensity of joint pain in patients with haemophilic arthropathy of the knee. It may also improve joint status and quadriceps muscle strength in these patients.

In conclusion, 180° immersive movement visualization using virtual reality is a safe and effective intervention in pain management in patients with haemophilic arthropathy.

Keywords: Haemophilia; Arthropathy; Physiotherapy; Virtual Reality; Pain; Range of motion.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	9
RESUMEN	11
ABSTRACT	13
ÍNDICE	15
ÍNDICE DE FIGURAS	17
ÍNDICE DE TABLAS	17
1 INTRODUCCIÓN	19
1.1 ¿Qué es la hemofilia?	19
1.2 Historia de la hemofilia.	19
1.3 Características clínicas generales de la hemofilia	23
1.3.1 La hemartrosis	24
1.3.2 Hipertrofia sinovial (sinovitis)	26
1.3.3 Artropatía hemofílica	28
1.4 Tratamiento farmacológico de la hemofilia	31
1.5 El dolor en el paciente con hemofilia	32
1.6 Fisioterapia en la artropatía hemofílica.	36
1.6.1 Generalidades de la Fisioterapia en hemofilia	36
1.6.2 Diferentes líneas de investigación actuales en Fisioterapia en hemofilia	37
1.6.3 Abordajes del dolor en pacientes con hemofilia desde la Fisioterapia	38
1.6.4 La realidad virtual y su uso como terapia	38
2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	41
3 OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo general	43
3.2 Objetivos específicos	43
4 HIPÓTESIS DE LA TESIS	45
4.1 Hipótesis nula	45
4.2 Hipótesis alternativa	45
5 ARTÍCULOS	47

5.1 Quality of life and its predictors among adult patients with haemophilic arthropathy. An observational study.	49
5.2 The relationship between chronic pain and psychosocial aspects in patients with hemophilic arthropathy. A cross-sectional study.	51
5.3 One Session Effects of Knee Motion Visualization Using Immersive Virtual Reality in Patients with Hemophilic Arthropathy.	53
5.4 180-degree immersive VR motion visualization in the treatment of haemophilic ankle arthropathy.	55
5.5 Approach to Knee Arthropathy through 180-Degree Immersive VR Movement Visualization in Adult Patients with Severe Hemophilia: A Pilot Study.	55
<u>6 RESUMEN GENERAL</u>	<u>59</u>
6.1 Objetivos generales de los artículos	59
6.2 Resumen general de los artículos	60
6.2.1 Metodología	60
6.2.2 Resultados de los artículos	70
6.2.3 Discusión	75
6.2.4 Conclusiones de los artículos	85
<u>7 LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS</u>	<u>87</u>
<u>8 REPERCUSIÓN/APLICACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA</u>	<u>89</u>
<u>9 PROSPECTIVA DE LA INVESTIGACIÓN</u>	<u>91</u>
<u>10 CONCLUSIONES</u>	<u>93</u>
<u>11 BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>95</u>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Círculo Vicioso hemartrosis-sinovitis-hemartrosis.	26
Figura 2: Sinovitis de rodilla en un paciente de hemofilia severa de 16 años.	28
Figura 3: Imagen radiológica del daño articular de la artropatía hemofílica de tobillo...29	29
Figura 4: Proceso degenerativo de la artropatía hemofílica.	30
Figura 5: Modelo del organismo maduro de Gifford.	33
Figura 6: Esquema del modelo miedo-evitación de Vlaeyen y Linton.	34
Figura 7: Electromiografo mDurance®, tablet de manejo y electrodos utilizados65	65
Figura 8: Algómetro de presión Wagner® FDIX65	65
Figura 9: Dinamómetro Lafayette Manual Muscle Tester 0116566	66
Figura 10: Goniómetro analógico67	67
Figura 11: App He-Mirror ®68	68
Figura 12: Montaje del smartphone en la gafa de realidad virtual68	68
Figura 13: Captura del video inmersivo del movimiento de flexoextensión de tobillo. ..69	69
Figura 14: Entrenamiento del paciente en la realización del tratamiento69	69

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión en los estudios experimentales.	61
Tabla 2: Variables de los estudios y herramientas de medida.	62

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ¿Qué es la hemofilia?

La hemofilia es una enfermedad poco frecuente, hereditaria y recesiva, ligada al cromosoma X. Se caracteriza por la ausencia o carencia de alguno de los factores de la coagulación: factor VIII (FVIII) o IX (FIX).¹ Los genes que codifican estos factores se encuentran en el brazo largo del cromosoma X,² lo que hace que la hemofilia sea un trastorno de la coagulación ligado al sexo, expresándose en los hombres y siendo las mujeres portadoras.² Sin embargo, aproximadamente un tercio de los casos de hemofilia se producen por mutación espontánea del gen, sin historia previa familiar.²

1.2 Historia de la hemofilia.

Las primeras referencias a problemas hemorrágicos encontradas se remontan a papiros egipcios y al libro judío del Talmud (siglo II a.C.), donde ya se describía cómo algunos varones, tras la circuncisión, sufrían hemorragias que les provocaban la muerte.³ Aunque las causas eran desconocidas, sí eran conscientes de que esto sucedía en algunas familias. Esto llevó al Rabino Judah a establecer que el tercer hijo varón de una familia, en la que los dos primeros hubieran fallecido desangrados, estaría exento de ser circuncidado.⁴ Posteriormente, el Rabbi Simon ben Gamaliel prohibió circuncidar a un niño ya que los hijos varones de las tres hermanas de su madre habían muerto después de ser circuncidados.⁴ Existen diversos escritos rabínicos posteriores que relatan hemorragias mortales tras intervenciones quirúrgicas menores en hermanos o primos varones emparentados por parte de madre. Esto es algo característico de lo que hoy conocemos como hemofilia.⁴

En el siglo X el médico árabe Khalaf ibn Abbas más conocido como Albucasis relató el caso de los hombres de un pueblo que sangraban hasta la muerte por heridas leves.⁴ En el siglo XII, Maimónides, descubrió la transmisión de la hemofilia a través de la madre. Esto llevó a la excepción de la circuncisión a los hijos de una madre que se hubiera vuelto a casar y que en el primer matrimonio hubiera tenido hijos con este problema de sangrados.³

Alejandro Benedicto, en Italia, relata en 1525 las primeras referencias tras la Edad Media en Europa.³ Aunque las primeras descripciones que se refieren a la hemofilia datan de finales del siglo XVIII y principios del siglo XIX, John Conrad Otto publicó, en 1803, la descripción de un trastorno hemorrágico hereditario en *“An Account of an Haemorrhagic Disposition in certain Families”*. Las características de este trastorno eran esencialmente las de la hemofilia.⁵ Reconoció la herencia ligada al sexo y la muerte prematura asociada a sangrados.⁶ Otto trazó para ello el árbol genealógico de una familia de “sangradores” hasta una mujer llamada Smith que vivía cerca de Plymouth (New Hampshire) casi un siglo antes.⁴

Este trastorno sanguíneo recibió diferentes nombres como hemorrea, idiosincrasia hemorrágica, hematofilia, enfermedad hemorrágica, diátesis hemorrágica hereditaria, etc.⁴ No es hasta 1828, cuando Friedrich Hopff (Universidad de Zurich, Suiza) acuñó por primera vez el término hemofilia en la descripción de esta patología en "Über die haemophilie oder die erbliche Anlage zu todlichen Blutungen".^{3,4,6}

En 1890, König describió en detalle la afectación articular, uno de los síntomas más característicos de la hemofilia.⁴

Hasta 1936 se creyó que los sangrados eran debidos a fragilidad vascular o problemas de las plaquetas. Fueron Patek y Taylor (Harvard) quienes descubrieron que el problema de coagulación se solucionaba al añadir una sustancia que denominaron "*globulina antihemofílica*" al plasma.⁶ Este descubrimiento vino a clarificar la fisiopatología de la hemofilia.

Sin embargo, en 1947, Pavlosky sugirió la existencia de dos tipos de hemofilia. Posteriormente, Biggs et al. (Oxford) establecieron una entidad patológica completamente distinta a la hemofilia A. Llamaron a esta patología enfermedad de Christmas, por el nombre del paciente, y que en la actualidad se conoce como hemofilia B.⁶ Posteriormente, se observó cómo la hemofilia A, más común, está relacionada con el déficit del factor VIII y la hemofilia B con el del factor IX.⁶

La hemofilia ha sido conocida como la "Enfermedad Real". La Reina Victoria de Inglaterra (1819-1901) era portadora de hemofilia. Este hecho fue descubierto a raíz del nacimiento de su octavo hijo, Leopoldo, quien padecía hemofilia. Leopoldo murió a consecuencia de una hemorragia cerebral cuando tenía 31 años tras un caída.^{3,6} Además, dos de sus hijas, Alice y Beatrice, resultaron ser portadoras de hemofilia. Esto dio como consecuencia que tres de los nietos y siete de los bisnietos de la Reina Victoria sufrieran este trastorno.^{6,7}

La política de uniones matrimoniales entre la realeza hizo que la enfermedad se extendiera entre las principales familias reales europeas, afectando fundamentalmente a la familia Imperial rusa y la Casa Real española.⁷ Alexandra de Hasse, hija de Alice se casó con el Zar de Rusia Nicolás II, dando a luz al Zarevich Alexis Nikolayevich Romanov quien sufría de repetidos sangrados.^{3,6} Por otro lado, Victoria Eugenia Battenberg, hija de Beatrice, se convirtió en Reina de España tras su matrimonio con Alfonso XIII.⁴ Dos de sus hijos, Alfonso y Gonzalo padecieron hemofilia.⁶

En el caso de la Casa Imperial de Rusia, la hemofilia del pequeño Zarevich Alexis tuvo como consecuencia la aproximación del místico monje Rasputín a esta familia como última alternativa terapéutica tras la consulta de los principales médicos del Imperio. Este monje ejerció una gran influencia en la Zarina y, por ende, en los asuntos de estado. La impopularidad de Rasputín ayudó al

descrédito del gobierno de los zares que, unido al contexto global de la I Guerra Mundial, y la incipiente revolución popular, influyó en la caída de la dinastía Romanov. El asesinato de toda la familia Imperial la noche del 16 de julio de 1918 en Yekaterimburgo, por orden de un comando bolchevique fue el trágico final de uno de los pacientes con hemofilia más relevantes de la historia.⁷

En el caso de la Casa Real española, la enfermedad del heredero al trono influyó en la relación entre los reyes, modificando el orden sucesorio al trono. Tras la abdicación y exilio de Alfonso XIII en 1931, que dio paso a la Segunda República, el Príncipe de Asturias y el infante Gonzalo, ambos con hemofilia, fallecerían en sendos accidentes tras hemorragias internas.⁷

El caso de la hemofilia, a partir de la Reina Victoria, fue un ejemplo de aparición de la hemofilia de novo, a raíz de una nueva mutación.³ Se desconocen antecedentes familiares previos de la existencia de hemofilia en la familia de la Reina Victoria. Se supone que la mutación se produjo en la espermatogénesis de su padre, debido a que ya tenía más de 50 años en el momento de engendrar a la Reina.⁴

El hallazgo de los cuerpos de la familia de los Romanov en Yekaterimburgo, en 1991, permitió su análisis genético. El análisis dio como resultado que el Zarevich Alexis sufría hemofilia B severa y su hermana Anastasia era portadora.⁷ El análisis genético de la mutación llevó a evidenciar que la herencia hemofílica de la Reina Victoria era de tipo B severa.³

Durante siglos, la hemofilia careció de un tratamiento eficaz. Los primeros avances en el tratamiento de la hemofilia llegaron de la mano de las transfusiones sanguíneas.⁸ En 1818, James Blundell (1790-1878) realizó la primera transfusión entre humanos en Londres. En 1840, y con apenas 20 transfusiones realizadas a nivel mundial, The Lancet reportó un caso de Samuel Amstrong Lane que relataba como gracias a una transfusión había logrado frenar una hemorragia en un niño que padecía lo que hoy conocemos como hemofilia.⁹

Lane reconoció que estas transfusiones podían ser fatales. Esto era debido al desconocimiento de las incompatibilidades entre grupos sanguíneos.⁹ No fue hasta 1900 que Karl Landsteiner descubrió los grupos sanguíneos.¹⁰ Otra publicación alemana de 1874 hace referencia a transfusiones de sangre de cordero a humanos. El uso de las transfusiones en esta época resultaron letales en la mitad de los casos.⁸ Por esto, aunque diversos autores demostraron la utilidad de las transfusiones en hemofilia por la reducción del tiempo de coagulación, su uso generalizado no se introdujo hasta 1923 por Feissly.¹⁰ En cambio, Weil, ya desde 1908, recomendaba además de las transfusiones de sangre y plasma, las de suero sanguíneo con fines terapéuticos y profilácticos.¹⁰

El éxito de dichas transfusiones de sangre y plasma en el tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia puso de relevancia la presencia de algún

agente que permitiera mejorar temporalmente el mecanismo de coagulación del paciente.¹⁰

En 1911, Addis desarrolló el primer preparado de "factor antihemofílico" cuando elaboró una fracción muy rudimentaria por acidificación del plasma. En 1916, describió un acortamiento del tiempo de coagulación de la sangre hemofílica tras la administración intravenosa de suero humano fresco.⁸

En 1934, Robert Mc Farlane describió los efectos hemostáticos de veneno de la víbora de Russell (*Daboia russelii*) en aplicación local. Este preparado se comercializó como "STYPEN" y sigue siendo comercializado en la actualidad.⁸

Edwin Cohn et al. (1946) describieron el fraccionamiento de plasma,⁸ llevándolo a cabo a baja temperatura mediante la adición de etanol de entre el 8% y el 40%.¹¹ Se descubrió que poseía actividad antihemofílica, además de fibrinógeno.⁸ Sin embargo, su potencia no era lo suficientemente importante como para convertirse en un medicamento valioso para el tratamiento de la hemofilia.⁸ Posteriormente, se produjeron preparados humanos de FVIII en Gran Bretaña, Francia y Suecia.^{4,8} Este hecho condujo, en 1958, al desarrollo del "modelo sueco" de profilaxis, conocido como protocolo de Malmö.⁸

No es hasta los años 60 cuando resulta posible, gracias a los concentrados de factor de coagulación derivados de plasma sanguíneo, el planteamiento de la terapia por reemplazo del factor de coagulación.^{8,9} Este cambio supuso una mejora importante tanto en la calidad como en la esperanza de vida de las personas con hemofilia.⁸

Uno de los desarrollos tempranos más notables en este campo llegó en 1965 de la mano de Judith Pool, quien observó cómo, al descongelar lentamente el plasma congelado a 4°C,¹² gran parte de la actividad del FVIII permanecía dentro de un sedimento oscuro de fibrinógeno que tardaba en redisolverse. Este "crioprecipitado" revolucionó el tratamiento de la hemofilia, siendo aún hoy una opción terapéutica en algunos países en vías de desarrollo.⁸ Estos concentrados de factor VIII pueden centrifugarse y congelarse de nuevo, permitiendo su almacenamiento.⁴

El debut de los fármacos modernos para el tratamiento de la hemofilia llegó en los años 70, gracias a la producción a gran escala de los concentrados liofilizados de FVIII y FIX. Esta innovación permitió almacenarlos fácilmente, lo que supuso una gran revolución posibilitando de la infusión domiciliaria del factor de coagulación.⁶

Desgraciadamente, esta fase de esperanza inicial en el tratamiento se vio truncada rápidamente con la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a principios de los años 80. Los primeros casos reportados de VIH datan de 1980 y 1981. El primer caso conocido en pacientes con hemofilia se produjo en julio de 1981.¹³ A principios de 1982 se comenzó a relacionar el VIH con el

tratamiento por derivados plasmáticos del FVIII. Esta infección era debida a que el concentrado de FVIII deriva de miles de donantes y se transfundió durante años.¹³ Por otro lado, aunque la hepatitis post-transfusión era reconocida desde los años 70 como una infección de hepatitis no A, no B, no es hasta los albores de los 80 cuando resulta evidente que los pacientes con hemofilia expuestos a derivados de plasma estaban infectados por esta hepatitis. A inicios de los 90 se vio cómo esta infección venía dada por el virus de la hepatitis C (HCV).¹⁴ La coinfección en aquellos años de VIH y HCV resultó muy alta. Miles de personas con hemofilia fueron infectadas y muchas de ellas murieron por las secuelas de estas infecciones de transmisión sanguínea en las décadas de 1980 y 1990.⁶

A partir de 1984 dio comienzo la inactivación vírica de los concentrados por medios térmicos. Los procesos posteriores, mediante procesos de alta temperatura, presión y procesos químicos, resultaron más eficaces en la eliminación del contagio por VIH y HCV. Posteriormente, se añadió a esta inactivación vírica, la exclusión mediante calor húmedo y seco, tratamientos de solvente-detergente y nanofiltración.¹⁴ Estos procesos de inactivación vírica unidos a la vacunación de la hepatitis A y B ha eliminado prácticamente por completo las nuevas infecciones de hepatitis en pacientes con hemofilia.

En la actualidad, tras más de 30 años sin infecciones secundarias a los tratamientos farmacológicos, la esperanza de vida de las personas con hemofilia ha aumentado notablemente. El conocimiento de los antecedentes de esta enfermedad, y lo ocurrido en las últimas décadas del siglo XX con las coinfecciones víricas, nos permite entender la población de estudio. Los pacientes a partir de los 40 años son personas con comorbilidades por coinfección vírica y con severas secuelas articulares.

1.3 Características clínicas generales de la hemofilia

La hemofilia es una enfermedad rara, hereditaria y recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada por la ausencia o carencia del factor VIII o IX de la coagulación.¹ Esto produce un trastorno de la coagulación ligado al sexo en el que los hombres la padecen y las mujeres son portadoras.² Por otro lado, como en el caso de la Reina Victoria de Inglaterra,³ un tercio de los casos carecen de antecedentes familiares. Son provocados por una mutación de novo.²

Se encuentran excepcionalmente casos de mujeres con hemofilia debido a situaciones clínico-genéticas como fenómenos de inactivación desfavorable del cromosoma X, isodisomía o concomitancia con el síndrome de Turner, siendo la situación clínica más frecuente de mujeres con trastornos de la coagulación.³

En función del factor de la coagulación deficitario o ausente, se diferencian dos tipos de hemofilia:¹⁵ hemofilia A (FVIII) y hemofilia B (FIX).

El FVIII es una glicoproteína plasmática compleja de 2.351 aminoácidos sintetizada fundamentalmente en el hígado. Es uno de los factores de

coagulación más grandes y menos estables. Circula en el plasma en un complejo no covalente con el factor de von Willebrand, que protege al FVIII de la degradación proteolítica prematura y lo concentra en los lugares de lesión vascular. El FVIII tiene una vida media de unas 12 horas en adultos (más corta en niños).¹⁶

El FIX es una serina proteasa de 415 aminoácidos que se sintetiza en el hígado. Es muy dependiente de la vitamina K, necesaria para que se produzca la proteasa terminal. La concentración plasmática del FIX es unas 50 veces superior a la del FVIII. El FIX tiene una vida media de unas 24 horas.¹⁶

Ambos tipos de hemofilia se clasifican en relación con el nivel plasmático de factor de coagulación en:¹⁷ leve (5-40%), moderada (1-5%) y grave (<1%). La severidad de los sangrados es proporcional a la cantidad de actividad residual del factor en la sangre. Los sangrados pueden producirse espontáneamente o ante traumatismos menores en pacientes con hemofilia grave. Sin embargo, en los casos moderados o leves, las hemorragias se producen tras intervenciones quirúrgicas o fuertes traumatismos, requiriendo tratamiento para evitar complicaciones.¹⁷

La prevalencia de esta patología hace que sea considerada como rara o poco frecuente. Se calcula que 24,6/100.000 nacidos vivos padece hemofilia A y 5/100.000 padece hemofilia B.¹⁸

Aunque los sangrados internos o por traumatismos pueden conllevar un desenlace fatal en los pacientes con hemofilia, las manifestaciones clínicas más frecuentes se producen en forma de sangrados en el sistema musculoesquelético. Estas hemorragias representan el 90% de los sangrados en personas con hemofilia severa. Los sangrados en mucosas o las hemorragias cerebrales son mucho menos frecuentes.¹⁹

Los hematomas musculares pueden provocar un acortamiento muscular a causa de la fibrosis que generan y, además, pueden afectar a la fuerza.²⁰ La hemartrosis o sangrado articular representa el 80% de los sangrados musculoesqueléticos y causa hipertrofia sinovial y daño en el cartílago.¹⁹ Estos sangrados suelen afectar a articulaciones de carga, fundamentalmente rodillas, codos y tobillos. El primer episodio de estos sangrados suele producirse alrededor del primer año de vida.²¹ Este primer episodio viene ligado al inicio de la marcha, lo que demuestra la importancia de las fuerzas mecánicas en el inicio del sangrado.²² Este debut también se ve influido por la severidad de la deficiencia del factor.²¹

1.3.1 La hemartrosis

Las hemartrosis se producen sobre todo en pacientes con hemofilia severa, llegando a ser las manifestaciones clínicas características de estos pacientes. Se pueden producir de manera espontánea o por leves traumatismos,

a veces inadvertidos por el paciente. Su clínica aguda se caracteriza por inflamación rápida, rigidez, dolor y un cosquilleo u hormigueo previo referido por el paciente y que se conoce como aura.²³

Estos sangrados pueden darse en cualquier articulación, pero presentan preferencia por las diartrosis. Estas articulaciones poseen una membrana sinovial que recubre toda la superficie articular. Este hecho hace que, en el momento de producirse un sangrado, afecte a toda la articulación.²⁴

La tríada formada por una rica vascularización del tejido sinovial, la exposición a intensas fuerzas mecánicas y un equilibrio hemostático alterado hacen que los sangrados articulares se produzcan fundamentalmente en rodillas, tobillos y codos.²² En pacientes con hemofilia mayores de 30 años se afectan más frecuentemente rodillas y codos. Sin embargo, en adolescentes y jóvenes adultos son los tobillos las articulaciones que muestran una mayor afectación.¹⁹ La media de edad de este primer episodio es de 1,8 años. Incluso en las articulaciones de sujetos sin hemofilia, la formación de coágulos es menos eficaz que en otros tejidos tras un sangrado. Además, la fibrinólisis local está aumentada en la articulación de pacientes con hemofilia.²²

La función de la membrana sinovial es eliminar los restos de sangre de la cavidad sinovial, incluido el hierro derivado de los eritrocitos. El tejido sinovial en pacientes con hemofilia parece estar adaptado a un mayor procesamiento del hierro gracias al aumento de la expresión de los reguladores de este. No obstante, la capacidad de limpieza sinovial puede verse desbordada en caso de hemorragias continuas o repetidas. Esto da lugar a una acumulación de hierro en forma de hemosiderina.²²

Tras una primera hemorragia aumenta el riesgo de hemorragias recurrentes. Se produce un engrosamiento sinovial y la formación de nuevos vasos sanguíneos más quebradizos. En el caso de una única hemorragia, estos cambios pueden ser transitorios, excepto los cambios vasculares que parecen ser irreversibles.²²

Las hemartrosis repetidas inducen cambios sinoviales como inflamación, hiperplasia y angiogénesis. Esta sinovial fragilizada y engrosada facilita la aparición de nuevas hemorragias.²² De esta forma la articulación se vuelve más vulnerable y se producen hemorragias repetidas, que inducen hiperplasia e inflamación persistentes, aumentando aún más el riesgo de hemorragia y sinovitis crónica.²¹

El acúmulo de hierro, enzimas lisosomales y citoquinas proinflamatorias producidas por la membrana sinovial inflamada dañan el cartílago progresivamente. Esto lleva finalmente a la formación de quistes óseos subarticulares.²¹

La sangre produce un efecto directo sobre el cartílago por la combinación de células mononucleares y glóbulos rojos presentes en la sangre.²⁵ Este sangrado induce la apoptosis de los condrocitos,²⁰ lo que conllevará una alteración del recambio de la matriz del cartílago. La figura 1 muestra el círculo vicioso hemartrosis-sinovitis-hemartrosis.¹⁷

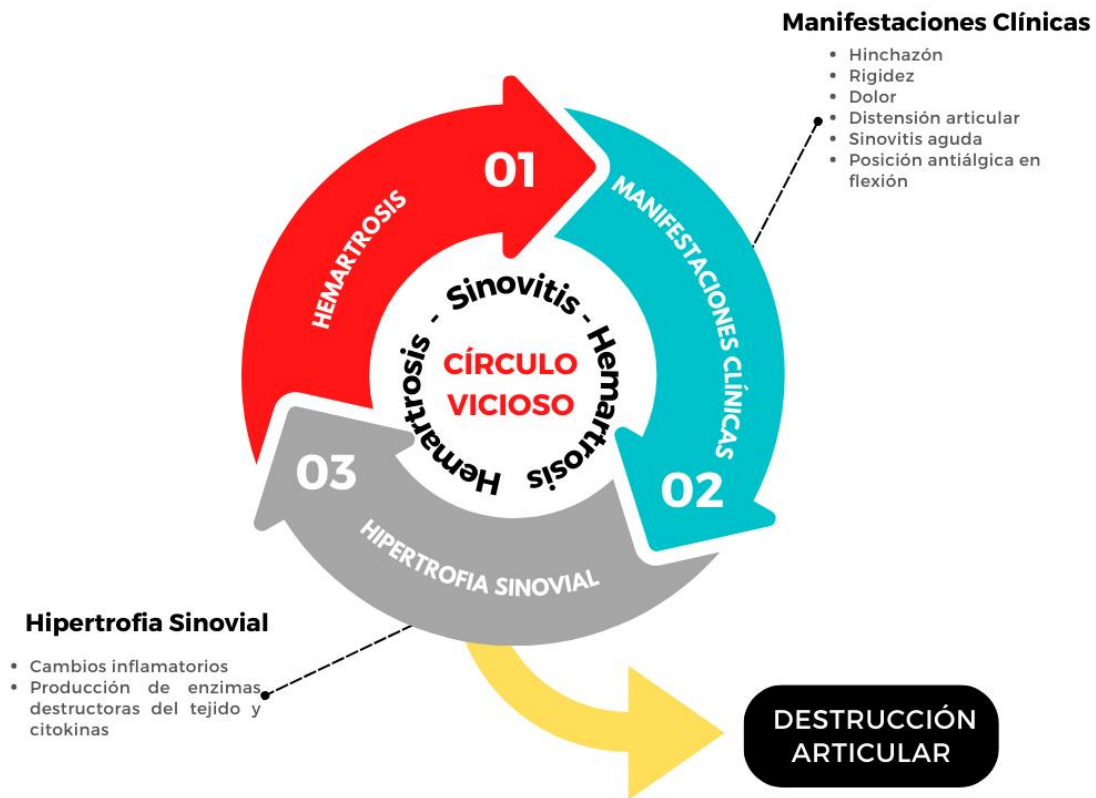


Figura 1: Círculo vicioso hemartrosis-sinovitis-hemartrosis.
Adaptado de Cuesta-Barriuso et al.

Si se une todo esto a un tratamiento farmacológico inadecuado o insuficiente da lugar a recidiva de sangrados (articulación diana) como sucede frecuentemente en países con pocos recursos económicos.

A la exploración física, durante un proceso de hemartrosis, los pacientes presentan los signos típicos de la inflamación: rubor, tumor, calor, dolor e impotencia funcional.

1.3.2 Hipertrofia sinovial (sinovitis)

Cuando se menciona el término sinovial se hace referencia al tejido blando que recubre las articulaciones diartrodias, las vainas tendinosas y las bursas.²⁶

En las articulaciones sinoviales el tejido sinovial se encuentra recubriendo la superficie interna de la cápsula articular.²⁷ Estructuralmente, la cubierta interna de la cápsula articular constituye la membrana sinovial que se extiende por la cavidad y las estructuras articulares.²⁷ Esta membrana está muy vascularizada y cuenta con abundantes vasos linfáticos y terminaciones nerviosas.²⁸

La membrana sinovial consta de una capa continua superficial de células llamada íntima, constituida por macrófagos y fibroblastos. La capa subyacente, llamado subíntima, incluye vasos sanguíneos y linfáticos, un componente celular de fibroblastos residentes y células infiltrantes dentro de una matriz extracelular de colágeno.²⁶ El tejido sinovial es el encargado de la producción de líquido sinovial cuya función es la nutrición del cartílago y la lubricación articular, así como la eliminación de residuos del espacio interarticular.²⁷

El cartílago articular es una estructura avascular y aneurítica que requiere de este líquido sinovial para poder nutrirse.²⁹ Fisiológicamente entre las superficies íntimas, dentro de la cavidad articular, hay una pequeña cantidad de líquido, normalmente rico en ácido hialurónico y líquido intersticial. Esto proporciona una superficie no adherente entre los elementos tisulares. A diferencia de las superficies serosas, que también tienen propiedades no adherentes, la sinovial deriva del ectodermo y no contiene una lámina basal.^{26,29}

La membrana sinovial incluye dos tipos celulares que resultarán muy importantes en los casos de hemartrosis: los sinoviocitos tipo A (donde la hemosiderina procedente de la reabsorción de la sangre tras una hemartrosis es condensada) y los sinoviocitos tipo B (células caracterizadas por su elevada actividad metabólica). Ambos tipos de células son las encargadas de sintetizar y segregar los componentes del líquido sinovial.²⁸

La presencia en la cavidad articular del hierro derivado de la hemoglobina tiene efectos perjudiciales en todos los componentes de la articulación. En la sinovial, el hierro induce una respuesta inflamatoria y estimula la proliferación celular. Los sinoviocitos cargados de hierro producen citocinas proinflamatorias y proteasas destructoras del tejido. Por otro lado, la hipertrofia e inflamación sinovial derivan en un aumento de los requerimientos de oxígeno. Esto conlleva la formación de una rica red de capilares frágiles debajo de la sinovial hipertrofiada. Estos nuevos vasos sanguíneos hacen que la articulación sea más vulnerable a hemorragias repetidas. Esto puede dar lugar a un círculo vicioso en el que el tejido sinovial es incapaz de eliminar completamente los restos de sangre, lo que desencadena aún más inflamación y proliferación sinovial, dando lugar a sinovitis crónica.²⁷

La recidiva de sangrados en una misma articulación produce una hipertrofia sinovial, depósitos de hemosiderina, destrucción del cartílago y cambios en la estructura del hueso subcondral.²⁹ Como consecuencia de la cronificación de la sinovitis y del daño del cartílago asociado, se instaura un proceso de degeneración articular conocido como artropatía hemofílica.³⁰

La figura 2 muestra una sinovitis de rodilla en un paciente con hemofilia A severa de 16 años.



Figura 2: Sinovitis de rodilla en un paciente de hemofilia severa de 16 años. Imagen cedida por InHeFis.

1.3.3 Artropatía hemofílica

Se entiende por artropatía hemofílica el proceso de degeneración articular derivada de las hemorragias intraarticulares recurrentes.³¹ El mecanismo degenerativo se asocia con la destrucción del cartílago y la inflamación como consecuencia de la recidiva de hemartrosis. Sin embargo, el proceso que desemboca en la instauración de la artropatía hemofílica es multifactorial y complejo, por lo que hasta el momento no se comprende plenamente.³² Como consecuencia de este proceso degenerativo aparece una disminución del rango de movimiento, dolor crónico, alteraciones biomecánicas y de la marcha, pérdida de la propiocepción y atrofia muscular periarticular.³³⁻³⁵

En la figura 3 se observa la imagen radiológica del daño articular de la artropatía hemofílica de tobillo en un paciente de 30 años.



Figura 3: Imagen radiológica del daño articular de la artropatía hemofílica de tobillo. Imagen cedida por InHeFis.

El dolor ha sido descrito como la principal causa de incapacidad en pacientes con hemofilia, afectando tanto su capacidad funcional como su percepción de calidad de vida.³⁶ Es más, en pacientes con dolor crónico se considera como “normal” una reducción del 20-30% de fuerza en el miembro doloroso.³⁷ Una explicación para este fenómeno es la frecuente conducta evitativa o kinesiofobia de estos pacientes. Este comportamiento de evitación puede provocar cambios fisiológicos en la extremidad, como la atrofia muscular. La evitación también puede conducir a cambios cualitativos en la contracción muscular, como una coordinación anormal, lo que da como resultado contracciones ineficaces que reducen la fuerza muscular.³⁷ Esta incapacidad contribuye al círculo vicioso de deterioro de la función articular y el consecuente desarrollo de artropatía hemofílica.³⁶ Por ello, la artropatía hemofílica se caracteriza no solo por una disminución de la movilidad, también por un deterioro de la fuerza muscular, tanto en miembros superiores como inferiores.³⁸ En la figura 4 se muestra el proceso degenerativo de la artropatía hemofílica.¹⁷

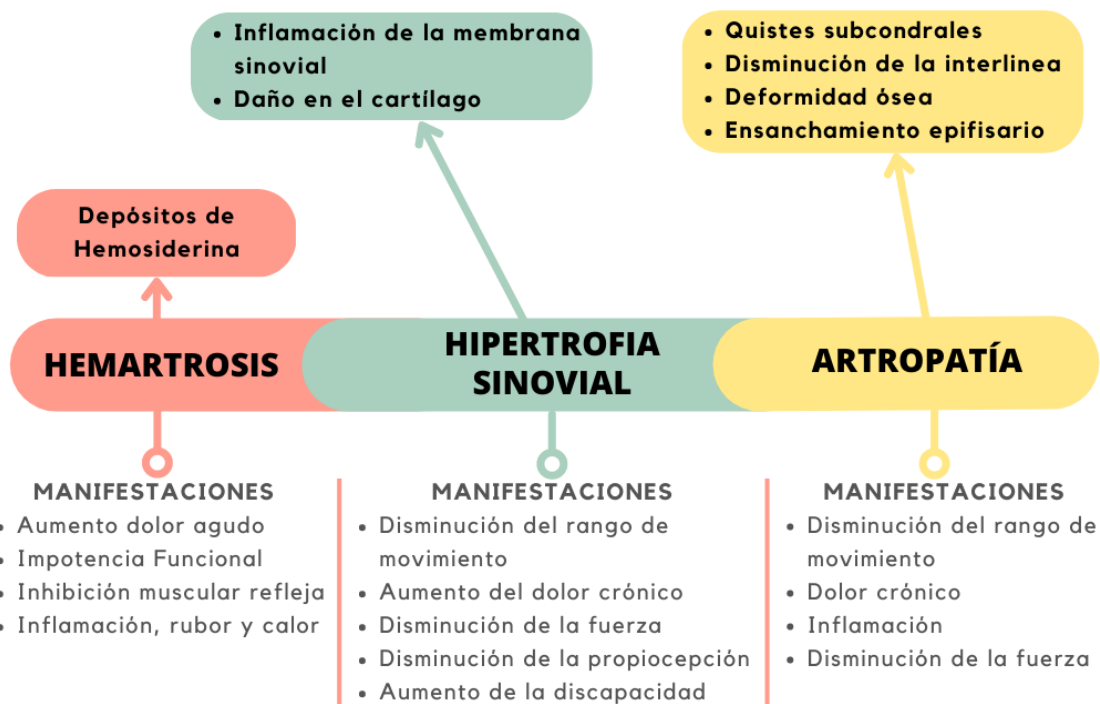


Figura 4: Proceso degenerativo de la artropatía hemofílica.
Adaptado de Cuesta-Barriuso et al.

Por todo ello, el desarrollo de una artropatía hemofílica constituye la principal secuela física invalidante y discapacitante en estos pacientes. De este modo, la artropatía constituye la principal causa de morbilidad de los pacientes con hemofilia.³⁹ El fenotipo de gravedad de la patología repercute sobre la calidad de vida de los pacientes con hemofilia A y B, mostrando peor calidad de vida los pacientes con hemofilia grave, frente a los que presentan fenotipos leve o moderado.⁴⁰ Los pacientes con hemofilia que reportan dolor, presentan limitaciones en la movilidad e independencia, con un aumento de la ansiedad, peor calidad de vida y frustración debidas a las restricciones en la realización de las actividades de la vida diaria.⁴¹ Sin embargo, los avances terapéuticos en el abordaje de los pacientes con hemofilia, y la generalización del tratamiento profiláctico, han permitido mejorar la esperanza y la calidad de vida relacionada con la salud en estos pacientes.⁴²

El desarrollo de la artropatía hemofílica y el dolor articular son predictores de una percepción de salud física más baja⁴³ limitando el tipo de trabajo y las actividades de estos pacientes, especialmente cuando se involucran las extremidades inferiores, provocando una alta prevalencia de trastornos de salud mental.⁴⁴ Por ello, la situación clínica y las variables psicosociales influyen en la calidad de vida percibida por los pacientes con hemofilia.

1.4 Tratamiento farmacológico de la hemofilia

A nivel farmacológico se deben diferenciar dos tipos de tratamientos. Por un lado, se encuentra el tratamiento de sustitución mediante factor exógeno de coagulación, bien en régimen a demanda, bien en régimen de profilaxis. Por otro lado, los medicamentos analgésicos y antiinflamatorios utilizados para mitigar el dolor y la inflamación derivadas de la sinovitis, los hemartros y la artropatía hemofílica.

El pilar fundamental del tratamiento de la hemofilia es la sustitución del factor de coagulación ausente. Se utiliza para prevenir episodios hemorrágicos recurrentes, como la hemartrosis y el desarrollo de artropatía. Sin embargo, en la actualidad no existen tratamientos farmacológicos disponibles que se dirijan específicamente a la sinovitis. La sinovitis es la fuente conocida de hemorragias recurrentes y el motor de la artropatía hemofílica.²¹

Es necesaria la administración de factor de coagulación a fin de romper el círculo vicioso de hemorragia-sinovitis-sangrado y evitar la degeneración progresiva de la articulación. La sustitución del factor de coagulación, a diferencia de su efecto en la hemartrosis aguda, no produce cambios clínicos de forma inmediata, por lo que está indicado un tratamiento a largo plazo.⁴⁵ En muchos casos se indica una profilaxis intensificada para alcanzar unos niveles adecuados que prevengan las hemorragias recurrentes.²⁷

Sin embargo, este tratamiento no siempre es sencillo. El desarrollo de anticuerpos inhibidores del factor de coagulación es una complicación grave en pacientes con hemofilia tras la terapia de sustitución. Los inhibidores hacen ineficaz la profilaxis habitual y aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad. Hasta 2016, con la aprobación del primer anticuerpo monoclonal biespecífico (emicizumab), los tratamientos de inducción de tolerancia inmunitaria eran la única terapia clínicamente probada para erradicar estos inhibidores. Sin embargo, se trata de una estrategia larga y costosa, requiriendo además de agentes bypass para el control hemostático.⁴⁶

Por otro lado, en la última década se han desarrollado nuevos concentrados de FVIII/FIX para prolongar la vida media de los concentrados de la coagulación, los extended half-life treatment (EHL).⁴⁷ En la hemofilia A, la adición de una proteína de fusión Fc al FVIII recombinante (rFVIII Fc) prolonga su vida media,⁴⁸ lo que puede reducir la frecuencia de las infusiones intravenosas un 30-35%, manteniendo un nivel mínimo de FVIII (3%) más alto que con los productos convencionales.⁴⁹ Un reciente estudio de cohortes prospectivo, desarrollado en España con 46 pacientes adultos con hemofilia durante un año de seguimiento,⁵⁰ mostró cómo estos nuevos fármacos disminuyen la frecuencia de hemartrosis de codo, tobillo y rodilla, pudiendo disminuir la intensidad de dolor articular en pacientes con artropatía hemofílica, sin observarse un empeoramiento del estado articular de estos.

Por otro lado, las estrategias para sustituir la función de los factores procoagulantes a través de fármacos de administración por vía subcutánea han supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de la hemofilia, tras la aprobación de los anticuerpos monoclonales biespecíficos como emicizumab. Estos anticuerpos monoclonales, han mostrado su eficacia y seguridad, siendo el tratamiento de opción prioritaria para los pacientes con hemofilia e inhibidor.⁵¹

Por último, aunque la terapia génica con vectores adenoasociados (AAV) ha mostrado cierta eficacia en pacientes con hemofilia A, existen limitaciones debido al estrés celular inducido por AAV, la inmunogenicidad y la menor durabilidad de la expresión génica. Pese a las limitaciones del valor predictivo de las pruebas de inmunogenicidad preclínicas, se ha avanzado en el desarrollo de los principios del diseño de medicamentos genéticos seguros y efectivos en modelos animales.⁵² En junio de 2022, la Agencia Europea del Medicamento ha recomendado conceder una autorización de comercialización condicional en la Unión Europea para la terapia génica con valoctocogene roxaparvovec para el tratamiento de la hemofilia A grave en adultos que no tienen inhibidores del factor VIII ni anticuerpos contra el serotipo 5 del virus adenoasociado (AAV5). En la actualidad, distintos ensayos clínicos están investigando la seguridad y eficacia de la terapia génica en hemofilia A (NCT05454774) y hemofilia B (NCT05203679).

Desde el abordaje farmacológico para el manejo de la inflamación y el dolor pueden administrarse inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-2), que tienen propiedades antiinflamatorias, antiangiogénicas y analgésicas.²⁷

En el momento de una hemartrosis aguda se puede resolver rápidamente la inflamación mediante la aspiración de sangre intraarticular o artrocentesis. Otros abordajes como el tratamiento intraarticular con corticosteroides o con ácido hialurónico o plasma rico en plaquetas, que pudieran retrasar la aparición y progresión del daño osteocondral, aún son objeto de debate por su insuficiente evidencia.²¹

1.5 El dolor en el paciente con hemofílica

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial.⁵³ Del mismo modo, el dolor es siempre una experiencia personal influenciada en diferentes grados por factores biológicos, psicológicos y sociales.⁵³ Ciertos factores como el estrés o la ansiedad pueden influir en la experiencia del dolor.⁵⁴ El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes, no pudiéndose culpar del dolor sólo a las neuronas sensitivas.⁵³ Por todo ello, desde la comprensión de estos sistemas moduladores endógenos del dolor, se plantean abordajes que puedan facilitar el desarrollo de intervenciones más efectivas en el manejo del dolor.⁵⁴

El dolor articular, tanto agudo como crónico, es una manifestación clínica característica de la hemofilia. Sin embargo, este dolor no siempre es un indicador de un episodio hemorrágico. Los pacientes con artropatía hemofílica avanzada, con frecuencia encuentran dificultades en distinguir el dolor causado por el sangrado agudo y el dolor crónico artrítico.⁵⁵ Se ha observado⁵⁶ cómo una intervención educativa junto a ejercicios domiciliarios puede mejorar la percepción del dolor articular en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo. Del mismo modo, una intervención educativa en padres de niños con hemofilia ha demostrado su eficacia en la mejoría de la percepción de estrés de estos, así como la cohesión y la adaptabilidad familiar.⁵⁷

En los últimos años, se ha desarrollado un cambio en el paradigma del dolor, dejando de lado el modelo cartesiano de estímulo respuesta, para centrarse en un modelo biopsicosocial, ya propuesto anteriormente por Waddell en 1987.⁵⁸ En este paradigma biopsicosocial del dolor se puede encuadrar, por ejemplo, el Modelo del Organismo Maduro de Gifford,⁵⁹ (véase figura 5),⁶⁰ que engloba diferentes constructos anteriores como la neuromatriz de Melzack o la biología del estrés de Selye y Sapolsky. Actualmente, este modelo, además de los inputs sensoriales, recoge pensamientos, sentimientos, creencias y comportamientos como inputs corticales; la evaluación de estos inputs está influenciada por motivos socioculturales.⁶¹

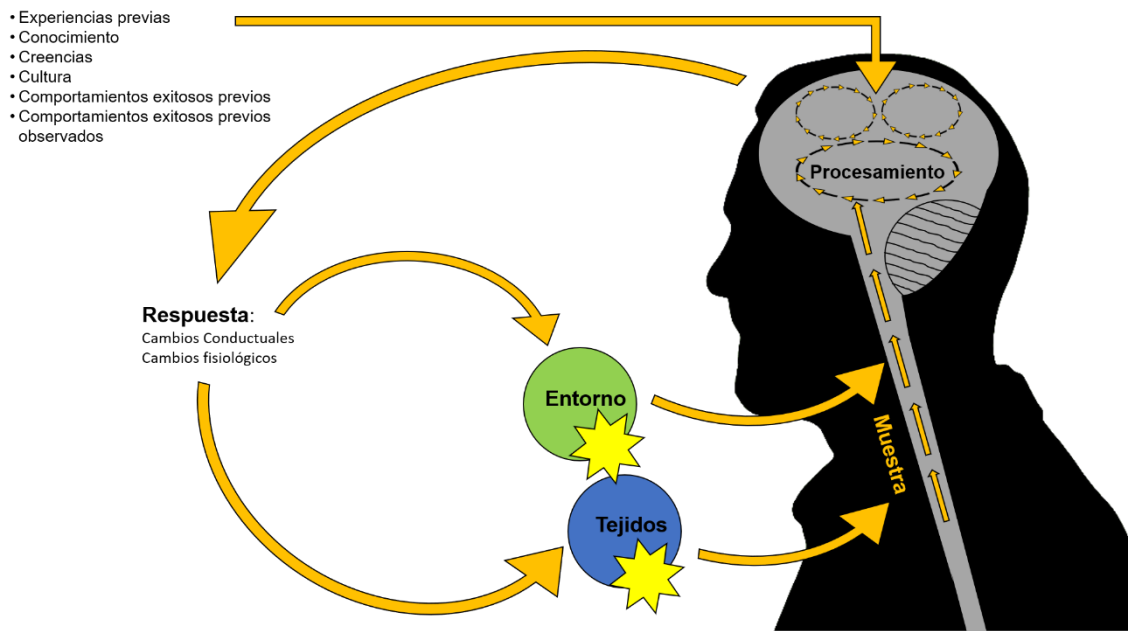


Figura 5: Modelo del Organismo Maduro de Gifford.
Imagen Cedida por el autor.⁶⁰

Dentro de estos inputs cerebrales que condicionan la respuesta ante el dolor, al influir en el proceso evaluativo, se encuentran el catastrofismo y la kinesiofobia. El catastrofismo en el dolor es conceptualizado como una respuesta cognitivo-emocional exagerada y negativa durante la estimulación dolorosa real o anticipada.⁶² Por otro lado, la kinesiofobia, definida como “un miedo excesivo, irracional y debilitante al movimiento físico y la actividad, resultante de un sentimiento de vulnerabilidad debido a una lesión dolorosa o una nueva lesión”, es un factor clave en el proceso de cronificación del dolor.⁶³

Cuando el dolor se interpreta de manera catastrófica, se puede iniciar un círculo vicioso. Estas interpretaciones disfuncionales dan lugar a un miedo relacionado con el dolor y a comportamientos asociados con la búsqueda de la seguridad, como la evitación/escape y la hipervigilancia. Esto puede ser adaptativo en fases iniciales de dolor agudo, pero paradójicamente empeora el problema en el caso de dolor de larga duración.⁶⁴ Todo este proceso lo explican Vlaeyen y Linton⁶⁵ mediante el esquema del modelo miedo-evitación (figura 6).

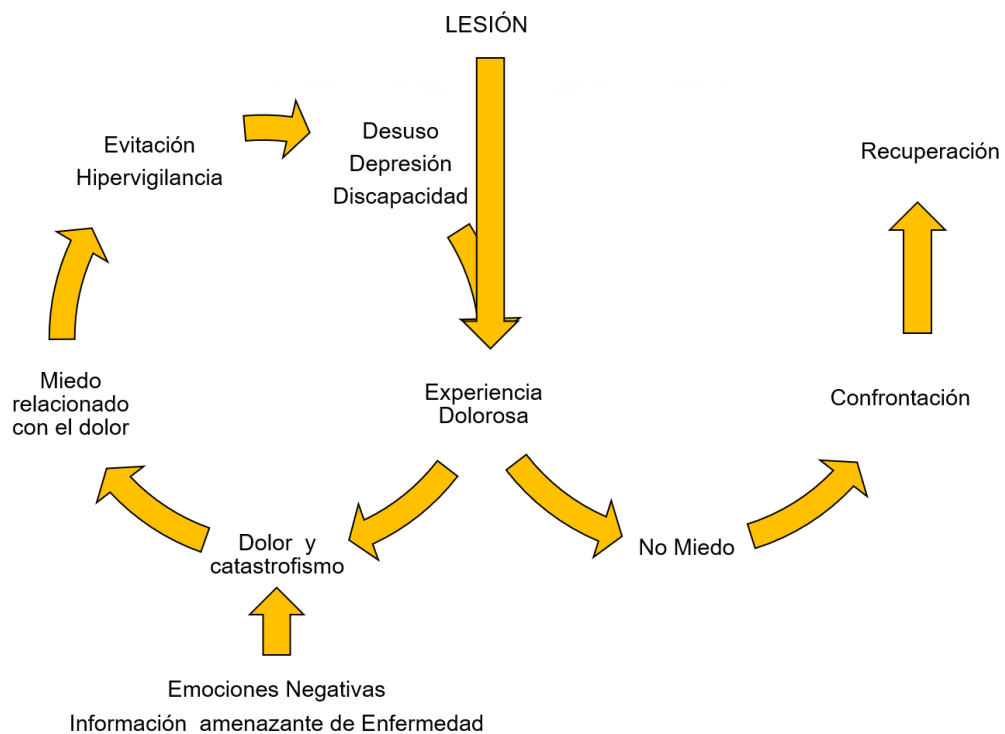


Figura 6: Esquema del modelo miedo-evitación de Vlaeyen y Linton. Imagen cedida por el autor.⁶⁰

Diversos estudios^{66,67} han tratado de relacionar las estrategias de afrontamiento y el dolor, poniendo de relevancia cómo ciertas estrategias, como el pensamiento catastrofista o la delegación de responsabilidad, incrementan la percepción del dolor. Por otro lado, las estrategias dirigidas a la supresión de emociones negativas derivadas del dolor, o estrategias activas, tienden a disminuirlo.

En pacientes con artritis reumatoide se ha observado⁶⁸ una relación positiva entre las estrategias de afrontamiento pasivas y evitativas, con un peor ajuste de los pacientes a su enfermedad. Ésta se ha relacionado con el dolor, la discapacidad y, sobre todo, con las emociones negativas. Esta patología genera cambios articulares similares a la artropatía hemofílica. Por ello, la elección de la estrategia de afrontamiento puede influir en el dolor y la discapacidad, así como en los estados de ánimo, la depresión y la ansiedad.

Otros aspectos importantes a tener en cuenta en el dolor crónico son los cambios plásticos que se producen a nivel de procesamiento o sensibilización central que parecen estar involucrados. Por ello, intervenciones como la terapia cognitivo-conductual y la educación en neurociencia se dirigen potencialmente a la sensibilización cognitivo-emocional y la facilitación descendente. Por otro lado, los medicamentos de acción central y la terapia mediante ejercicio pueden mejorar la analgesia endógena (inhibición descendente) en pacientes con osteoartritis.⁶⁹

En los últimos años, los abordajes terapéuticos que más se han desarrollado frente al dolor crónico vienen de la mano de la neurociencia del dolor. Este enfoque, que se centra en explicar la experiencia dolorosa del paciente, difiere significativamente del enfoque biomédico que se concentra en la anatomía y la patomecánica. Por ello, el enfoque mecanicista biomédico induce más miedo y ansiedad, y va unido al desarrollo de la persistencia del dolor.⁷⁰

Uno de estos tratamientos enfocados al dolor crónico desde un punto de vista neurocientífico es la Imaginería Motora Graduada. Esta técnica ha demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor crónico en entidades como en el síndrome de dolor regional complejo (SDRC). Esta terapia se conforma de diferentes partes, siendo la terapia en espejo la más estudiada en relación con su efecto en el dolor.⁷¹

Algunos estudios^{72,73} han comparado el uso de la terapia en espejo frente a la realidad aumentada o la realidad virtual. Dado que la experiencia del paciente es más realista, la terapia mediante el espejo tradicional ha resultado más eficaz. Esto se debe a que se llevan a cabo en entornos creados y que no reproducen la realidad tal cual es. La observación del movimiento puede producir una disminución de la percepción del dolor.⁷⁴

El dolor es una de las principales características de la artropatía hemofílica. Se ha observado en pacientes con hemofilia una muy elevada incidencia de dolor en más de una articulación.⁷⁵ Además, una encuesta realizada en varios países cifró en un 89% la proporción de pacientes con hemofilia que referían dolor que interfería en la realización de sus actividades diarias.⁷⁶ Witkop et al.⁷⁷ describieron cómo el 20% de los pacientes con hemofilia experimentaron dolor agudo, el 34% dolor crónico y el 32% ambos tipos de dolor.

El manejo farmacológico del dolor de los pacientes con hemofilia, en la práctica clínica, se basa en la experiencia empírica ante la falta de datos y directrices estandarizadas.⁷⁸ La administración de analgésicos para el control del dolor es una opción terapéutica en el 36% de estos pacientes.⁷⁵ Por otro lado, el ejercicio físico³⁶ y la fisioterapia mediante técnicas de terapia manual^{79,80} y la fototerapia⁸¹ han mostrado su eficacia en la mejora de la percepción de dolor articular en pacientes adultos con artropatía hemofílica.

Aunque el dolor tiene una función adaptativa, puede producir efectos adversos tanto en la función como en el bienestar físico y social.⁵³ Esta realidad hace que los pacientes con dolor presenten más probabilidades de desarrollar una depresión, obesidad y una peor calidad de vida. Diversos estudios han señalado^{1,76,82} la relación entre el dolor crónico, y el peor funcionamiento psicológico, y la baja calidad de vida relacionada con la salud física y mental en los pacientes con hemofilia.

El hecho de padecer una enfermedad crónica no aumenta el riesgo de depresión o ansiedad, por sí mismo, pero el dolor asociado a los trastornos crónicos aumenta el riesgo de desarrollar estos trastornos psicológicos. Las estrategias de afrontamiento subóptimas a menudo afectan las relaciones y reducen la motivación para participar en actividades que aumentan la autoestima.⁸³ El dolor, la depresión y la ansiedad tienen interrelaciones complejas y bidireccionales. Aunque la depresión está infradiagnosticada en los pacientes con hemofilia, se asocia con ansiedad, dolor y una menor adherencia al tratamiento.⁸⁴

De hecho, la fisioterapia ha demostrado ser eficaz para reducir el dolor, aumentar la movilidad articular y mejorar la salud de las articulaciones, así como la fuerza muscular y la movilidad de los pacientes con hemofilia.⁸⁵

El desarrollo de un correcto tratamiento del dolor en los pacientes con hemofilia resulta fundamental. Esto hace imprescindible identificar los aspectos conductuales, sociológicos y psicosociales del paciente, siendo tan importante como el conocimiento de los aspectos médicos o clínicos a la hora de determinar cuál es la mejor estrategia para el manejo del dolor de los pacientes.⁵⁵

1.6 Fisioterapia en la artropatía hemofílica.

1.6.1 Generalidades de la Fisioterapia en hemofilia

La Fisioterapia en los años 60 y 70 del siglo XX apenas estuvo presente en el abordaje de los pacientes con hemofilia. Sólo algunos capítulos de libros de texto trataban acerca de la Fisioterapia describiéndola exclusivamente como un recurso rehabilitador tras un episodio hemorrágico agudo.⁸⁶ En los años 90, se comienza a desarrollar el concepto de Fisioterapia preventiva en los pacientes con hemofilia, con el objetivo de mantener y mejorar la función motora. A partir

del cambio de siglo, se publican los primeros artículos que enfatizan el rol de la Fisioterapia preoperatoria a fin permitir una recuperación más rápida.⁸⁶

La fisioterapia se orienta hacia las necesidades de movimiento y el potencial de las personas, proporcionando rehabilitación y prestando servicios para desarrollar, mantener y restaurar el máximo movimiento y la capacidad funcional, y prevenir el deterioro musculoesquelético a lo largo de toda la vida.⁸⁷

Tras un evento de hemartrosis, el tratamiento fisioterapéutico debe comenzar cuanto antes. Inicialmente es necesario reducir la actividad física y en algunos casos puede estar indicado el uso de férulas para mejorar la estabilidad articular. Durante el proceso de recuperación, está indicado un programa de fortalecimiento muscular específicamente adaptado. Se inicia con ejercicios isométricos para los diferentes grupos musculares, aumentando gradualmente la carga y la actividad.²⁷

El objetivo de los fisioterapeutas es maximizar la calidad de vida y el potencial de movimiento en los ámbitos de la promoción, la prevención, el tratamiento/intervención y la rehabilitación. La atención a la hemofilia está experimentando un cambio significativo hacia una nueva era de tratamientos que pueden cambiar la vida y ofrecer un futuro de hemorragias mínimas o inexistentes para las personas con hemofilia.⁸⁷

1.6.2 Diferentes líneas de investigación actuales en Fisioterapia en hemofilia

La fisioterapia puede jugar un papel muy importante en el tratamiento de la artropatía hemofílica. La utilización de técnicas de terapia manual,^{57,88,89} el ejercicio terapéutico⁹⁰ o la electroterapia,⁹¹ han mostrado ser seguras. Además, han obtenido resultados positivos en el control del dolor crónico de estos pacientes. Distintos estudios han determinado la seguridad y la eficacia de programas de fisioterapia basados en la aplicación de terapia manual mediante técnicas miofasciales.⁹²⁻⁹⁴

Del mismo modo, se ha descrito como la tracción articular tanto de forma aislada⁹⁵ como en combinación con diferentes abordajes de fisioterapia (movilización articular, estiramientos, propiocepción, y fortalecimiento)⁹⁶ es segura y eficaz en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.

El manejo del dolor combinado con la administración de un tratamiento profiláctico podrían ser determinantes en la reducción de la frecuencia de sangrados y el dolor, mejorando así la función articular.⁹⁷ La mejora del estado articular evaluado tras un periodo de tratamiento podría justificar la efectividad observada en dichas intervenciones en pacientes.⁹⁸

1.6.3 Abordajes del dolor en pacientes con hemofilia desde la Fisioterapia

Desde la fisioterapia se han propuesto diferentes abordajes. Algunas intervenciones pasivas y analgésicas como el uso del láser, el masaje, el calor o el frío,⁹⁹ no han mostrado demasiada evidencia.^{36,100} Otros abordajes dirigidos a provocar cambios estructurales o a abordar mecanismos nociceptivos, o de tejido, como la terapia manual³⁶ o la liberación miofascial,⁹⁴ han mostrado buenos resultados a corto y medio plazo. Por último, las intervenciones centradas en el abordaje de los mecanismos centrales del dolor, como la educación, y el abordaje de los mecanismos de inhibición descendente como el ejercicio aeróbico y de fuerza³⁶ o propiocepción han demostrado resultados relevantes.¹⁰¹

Sin embargo, muchas de las guías de práctica clínica¹⁰² y publicaciones⁹⁹ encontradas sobre el tratamiento del dolor en pacientes con hemofilia, exponen un abordaje farmacológico mediante analgésicos y antiinflamatorios. Algunas de ellas, abordan la Fisioterapia, pero enfocándose sólo en técnicas pasivas que siguen centradas en el modelo del paciente como sujeto pasivo, no considerándolo como el actor del cambio o buscando su empoderamiento en su proceso y experiencia dolorosa. Este abordaje sigue ahondando en ese enfoque cartesiano, lejos del modelo biopsicosocial del dolor. Es necesario recalcar que los factores psicosociales influyen en la experiencia dolorosa del paciente con hemofilia.¹⁰³

Si se entiende el dolor crónico como una enfermedad en sí misma, y como algo disfuncional que afectará a la vida de las personas,¹⁰⁴ habrá que avanzar en el tratamiento de los pacientes con hemofilia. La investigación futura deberá considerar el tratamiento del dolor crónico en pacientes con hemofilia teniendo en cuenta los mecanismos implicados en el dolor del paciente.

1.6.4 La realidad virtual y su uso como terapia

El término "realidad virtual" o VR, fue propuesto por primera vez por Lanier de American VPL Research Inc. en 1989. Con estos términos describía la tecnología de simulación por ordenador. Tras décadas de desarrollo, esta tecnología ha ido desarrollándose desde sus primeras aplicaciones en entretenimiento y entrenamiento por simulación hasta las aplicaciones en áreas de investigación aeronáutica, arquitectura, visualización científica en medicina, defensa, educación y entrenamiento.¹⁰⁵

Esta definición deja abierto un espectro de aplicaciones que llevan a multitud de definiciones posteriores basadas en la propia tecnología. Algunos autores¹⁰⁵ hacen referencia a la tecnología de interacción natural, otros¹⁰⁵ la describen como una realidad en tres dimensiones, etc. Sin embargo, de acuerdo con el protocolo estándar IEEE la VR se define como "aquel sistema informático capaz de generar un mundo artificial en el que el usuario puede sumergirse,

deambular y manejar objetos".¹⁰⁵ De hecho, generalmente, se entiende por VR un sistema de simulación tridimensional multiinformacional.¹⁰⁶

Esta definición deja abierta la puerta a tecnologías no inmersivas. Se entiende por inmersión: "el estado de estar completamente involucrado en una actividad por sí misma y perder otras percepciones no relacionadas".¹⁰⁵ Por lo que el término "inmersión" se refiere al grado en que el usuario percibe que está en el entorno virtual y no en el mundo real y está relacionado con el diseño tanto del software como del hardware. Los entornos virtuales pueden, por tanto, variar en función del grado de inmersión del usuario. Tomando como base este concepto, se pueden clasificar los sistemas y dispositivos de VR en 2 categorías:¹⁰⁷

- Los sistemas de VR inmersiva, que integran completamente al usuario en el entorno virtual. Requieren de un dispositivo que bloquee la percepción del mundo real.
- Los sistemas de VR semiinmersivos o no inmersivos, considerando de esta forma a aquellos en los que existe una percepción de ambos mundos: real y parte del entorno virtual. Con estos sistemas, el usuario no se encuentra en una inmersión total.

Se han utilizado estos sistemas de realidad virtual tanto en el abordaje de fobias y ansiedad como parte de un tratamiento de exposición gradual al estímulo desencadenante,¹⁰⁸ como en el tratamiento de ictus,¹⁰⁷ y las disfunciones vestibulares.¹⁰⁹ Desde el ámbito del dolor musculoesquelético, la realidad virtual ha demostrado ser efectivo en ámbitos como el tratamiento del dolor lumbar¹¹⁰ o de las lesiones ortopédicas de tobillo. El empleo terapéutico de la VR ha mostrado su eficacia en la mejora del rango de movimiento y funcionalidad en pacientes con artroplastia total de rodilla y cadera.¹¹¹

Dentro de estos abordajes terapéuticos basados en la realidad virtual, se puede encontrar la visualización de movimiento. Este abordaje terapéutico consiste en la observación de un video o directamente de otra persona realizando la acción.¹¹¹ Mediante la activación de las neuronas espejo de los lóbulos frontal y parietal, a través de la información visual, se provoca la activación de las mismas áreas corticales que permitirían la ejecución motriz en la vida real.^{111,112} Este efecto se basa en los mecanismos del aprendizaje motor.¹¹¹ La eficacia de la observación de movimiento es mayor cuando el video observado es inmersivo y grabado en primera persona.^{113,114}

2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La hemofilia, por el riesgo de sangrado, ha sido incluida sistemáticamente como una contraindicación de la mayoría de las técnicas de Fisioterapia. La entrada en escena de los nuevos tratamientos profilácticos, unida a la investigación clínica en Fisioterapia en los últimos años, ha permitido demostrar la seguridad de estas técnicas mediante la ausencia o disminución de la frecuencia de sangrados.

Por la clínica hemorrágica de esta enfermedad, se debe buscar la evaluación de la seguridad y la eficacia de más abordajes fisioterápicos en pacientes con hemofilia.

Por otro lado, entre las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con hemofilia se encuentra el dolor. En muchos casos crónico y que limita la calidad de vida de los pacientes, aunque la mayoría de los pacientes no reciben un tratamiento suficiente.¹¹⁵ Resulta fundamental el abordaje y control de los factores psicosociales de estos pacientes. Por esta razón, se plantea el uso de la visualización de movimiento mediante la observación de video para producir mecanismos de inhibición descendente. Con el propósito de generar mayor ilusión e inmersión, y que el realismo permita al paciente meterse en la acción, se ha optado por el uso del video inmersivo en 180° grabado en primera persona.

La versatilidad que aportan las nuevas tecnologías puede permitir la visualización de movimiento en el tratamiento del dolor causado por la artropatía hemofílica. La simplicidad y veracidad de la visualización de videos inmersivos, mediante el del teléfono móvil para la ilusión de la realidad, la convierte en una buena herramienta.

Aunque cada vez se desarrollan más intervenciones basadas en las nuevas tecnologías, desde el desarrollo de videojuegos o de entornos de realidad virtual o realidad aumentada, en la mayoría de estos desarrollos, su aplicación puede ser meramente clínica u hospitalaria debido a los costes que conllevan. Esta limitación provoca una pérdida de oportunidad, subsanable con las tecnologías de bajo coste a las que gran parte de la población puede tener acceso, como puede ser el empleo de un smartphone de gama baja. Este proyecto se enfoca desde el punto de vista de la democratización del tratamiento, a fin de observar si el uso de este tipo de tecnología nos permitiría llevar un tratamiento domiciliario y accesible a gran parte de la población por su bajo impacto económico.

Por último, se debe valorar la seguridad de una intervención de visualización de movimiento en primera persona y en un entorno en realidad virtual mediante la aplicación de video 180° respecto a la incidencia de frecuencia de hemorragias en las personas con hemofilia.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Analizar la eficacia de una intervención de Fisioterapia mediante la aplicación de visualización de movimiento en la experiencia de dolor, y su implicación en la calidad de vida, en pacientes con coagulopatías congénitas y artropatía hemofílica.

3.2 Objetivos específicos

Los objetivos específicos planteados fueron:

- Evaluar y analizar la percepción actual de calidad de vida en una población de pacientes adultos con hemofilia en distintas regiones de España.
- Evaluar y analizar la relación de la percepción de la intensidad del dolor crónico, habitual y máximo, con el daño articular, la kinesiofobia, el catastrofismo, la ansiedad y la percepción de calidad de vida de los pacientes adultos con artropatía hemofílica.
- Evaluar los cambios en la activación muscular del cuádriceps en una población de pacientes con artropatía hemofílica de rodilla tras una intervención de visualización de movimiento inmersivo de extensión de rodilla.
- Evaluar y analizar los cambios en el estado articular, el umbral del dolor a la presión, la fuerza y el rango de movimiento, tras una intervención con realidad virtual inmersiva en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.
- Evaluar y analizar la eficacia de una intervención mediante realidad virtual inmersiva en la mejoría de la intensidad del dolor articular, el estado articular, la fuerza muscular y el rango de movimiento en pacientes adultos con artropatía hemofílica de rodilla.

4 HIPÓTESIS DE LA TESIS

4.1 Hipótesis nula

Una intervención de Fisioterapia durante 4 semanas mediante visualización de movimiento inmersivo en pacientes con artropatía hemofílica no produce cambios estadísticamente significativos en la intensidad del dolor, el estado articular, la fuerza muscular y el rango de movimiento, frente a la no administración de una intervención de realidad virtual.

4.2 Hipótesis alternativa

Una intervención de Fisioterapia de 4 semanas mediante visualización de movimiento inmersivo en pacientes con artropatía hemofílica, respecto a la no administración de ninguna intervención de Fisioterapia, produce diferencias estadísticamente significativas en la intensidad del dolor, el estado articular, la fuerza muscular y el rango de movimiento.

5 ARTÍCULOS

1. Ucero-Lozano R, López-Pina JA, Ortiz-Pérez A, Cuesta-Barriuso R. Quality of life and its predictors among adult patients with haemophilic arthropathy. An observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021, May, 15;22(1):448. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04319-0>
2. Ucero-Lozano, R, López-Pina, JA, Ortiz-Pérez, A, Cuesta-Barriuso, R. The relationship between chronic pain and psychosocial aspects in patients with hemophilic arthropathy. A cross-sectional study. *Haemophilia*. 2022; 28(1): 176– 182. <https://doi.org/10.1111/hae.14469>
3. Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. One Session Effects of Knee Motion Visualization Using Immersive Virtual Reality in Patients with Hemophilic Arthropathy. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10:4725. <https://doi.org/10.3390/jcm10204725>.
4. Ucero-Lozano, R, Pérez-Llanes, R, López-Pina, JA, Cuesta-Barriuso, R. 180-degree immersive VR motion visualization in the treatment of haemophilic ankle arthropathy. *Haemophilia*. 2023; 29: 282– 289. <https://doi.org/10.1111/hae.14683>
5. Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Approach to Knee Arthropathy through 180-Degree Immersive VR Movement Visualization in Adult Patients with Severe Hemophilia: A Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022, Jan;11(20):6216. <https://doi.org/10.3390/jcm11206216>.

5.1 Quality of life and its predictors among adult patients with haemophilic arthropathy. An observational study.

Datos personales de todos los coautores (nombres y filiación).

- Roberto Uceró Lozano
 - Department of Physiotherapy, European University of Madrid, Madrid, Spain
- José Antonio López Pina
 - Department of Basic Psychology and Methodology, University of Murcia, Murcia, Spain
- Alba Ortiz Pérez
 - Health Psychologist, Free Exercise of the Profession, Madrid, Spain
- Rubén Cuesta Barriuso
 - Department of Physiotherapy, University of Murcia, Murcia, Spain
 - Royal Victoria Eugenia Foundation, Madrid, Spain

Denominación de la revista de publicación de los artículos:

BMC Musculoskeletal Disorders. Volume: 22, Article number: 448 (2021)

Dirección url donde se encuentra publicado:

<https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-021-04319-0>

Abstract del artículo.

Background: Recurrent hemarthrosis that begin in childhood lead to progressive joint deterioration. Patients with haemophilia have chronic pain, functional disability and a reduced perception of health-related quality of life.

Purpose: To analyse the perceived quality of life of adult patients with haemophilic arthropathy and its relationship with pain, joint condition, kinesiophobia and catastrophism.

Methods: Eighty-three adult patients with haemophilia were included in this multicentre, cross-sectional, descriptive study. Perceived quality of life (36-Item Short Form Health Survey), perceived usual and maximum pain (visual analogue scale), joint condition (Haemophilia Joint Health Score), kinesiophobia (Tampa Scale of Kinesiophobia) and catastrophism (Pain Catastrophizing Scale) were assessed. Sociodemographic, clinical and therapeutic variables and drug consumption for pain control were collected. Descriptive statistics used means and standard deviations. The correlation of quality of life with the dependent variables was calculated with the Pearson correlation test. The differences in quality of life as a function of the binomial variables were calculated with Student's t-test for independent samples.

Results: Physical component of quality of life perceived by patients with hemophilia is lower than Spanish population (30.51 VS 48.85). Regarding the mental component, patients with hemophilia showed higher values (56.07 VS 49.97). Catastrophism correlated ($p < .05$) with all items of quality of life questionnaire. Kinesiophobia correlated ($p < .05$) with all items of quality of life except to role-emotional ($r = -.18$; $p > .05$). Habitual and maximal joint pain correlated with all items except to role-emotional ($r = -.19$ and $r = -.09$, respectively) and mental component score ($r = -.16$ and $r = -.07$, respectively). Catastrophism and weekly drug intake were inversely correlated with quality of life. Age was positively correlated with perceived quality of life. There were differences in quality of life as a function of the severity of haemophilia and the intake of drugs for pain control.

Conclusions: The perceived quality of life of adult patients with haemophilia is worse than that of the Spanish population. Pain, kinesiophobia, catastrophism, haemophilia severity and the intake of pain-control medication influence the quality of life of these patients.

5.2 Ucero-Lozano, R, López-Pina, JA, Ortiz-Pérez, A, Cuesta-Barriuso, R. The relationship between chronic pain and psychosocial aspects in patients with hemophilic arthropathy. A cross-sectional study.

Datos personales de todos los coautores (nombres y filiación).

- Roberto Ucero Lozano
 - Department of Physiotherapy, European University of Madrid, Madrid, Spain
- José Antonio López Pina
 - Department of Basic Psychology and Methodology, University of Murcia, Murcia, Spain
- Alba Ortiz Pérez
 - Health Psychologist, Free Exercise of the Profession, Madrid, Spain
- Rubén Cuesta Barriuso
 - Department of Surgery and Medical-Surgical Specialties, University of Oviedo, Oviedo, Spain
 - Royal Victoria Eugenia Foundation, Madrid, Spain

Denominación de la revista de publicación de los artículos:

Haemophilia. Volume 28, Issue 1, Pages:176-182

Dirección url donde se encuentra publicado:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14469>

Abstract del artículo.

Background: Pain is a major characteristic in haemophilic arthropathy. Identifying the psychosocial variables affected by pain can help when addressing these patients.

Aim: To assess the relationship between perceived intensity of chronic pain and joint damage, kinesiophobia, catastrophism, anxiety and perceived quality of life in adult patients with haemophilic arthropathy.

Methods: Multicentre cross-sectional descriptive study. Seventy-seven adult patients with haemophilic arthropathy were recruited. The usual and maximum pain intensity (Visual Analog Scale), joint status (Haemophilia Joint Health Score), Kinesiophobia (Tampa Scale of Kinesiophobia), catastrophism (Pain catastrophizing scale), anxiety (State-Trait Anxiety inventory) and perceived quality of life (36-Item Short Form Health Survey) were evaluated. The correlation between usual and maximum pain intensity with quantitative variables was obtained with Spearman`s correlation test. Kruskal-Wallis one-way ANOVA analysed differences in perceived pain according to the severity and type of treatment, and development of inhibitors.

Results: The usual intensity of perceived pain correlated positively with catastrophism, kinesiophobia, and state and trait anxiety. The same results were obtained when analysing the maximum perception of pain. We found an inverse correlation between the physical component of perceived quality of life and usual and maximum pain intensity perceived by patients.

Conclusion: Psychosocial factors affect the painful experience of patients with haemophilic arthropathy. Pain intensity affects the quality of life of these patients.

5.3 Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. One Session Effects of Knee Motion Visualization Using Immersive Virtual Reality in Patients with Hemophilic Arthropathy.

Datos personales de todos los coautores (nombres y filiación).

- Roberto Ucero Lozano
 - Department of Physiotherapy, European University of Madrid, Madrid, Spain
- Raúl Pérez Llanes
 - Department of Physiotherapy, Catholic University San Antonio-UCAM, 30107 Murcia, Spain
- José Antonio López Pina
 - Department of Basic Psychology and Methodology, University of Murcia, Murcia, Spain
- Rubén Cuesta Barriuso
 - Department of Physiotherapy, University of Murcia, 30100 Murcia, Spain
 - Royal Victoria Eugenia Foundation, Madrid, Spain

Denominación de la revista de publicación de los artículos:

Haemophilia. Volume 28, Issue 1, Pages:176-182

Dirección url donde se encuentra publicado:

<https://www.mdpi.com/2077-0383/10/20/4725>

Abstract del artículo.

Background: Hemophilic knee arthropathy is characterized by a loss of muscle mass and decreased strength of the quadriceps muscle. The visualization of movement aims to favor the recruitment of the motor system in the same premotor and parietal areas, as would happen with the active execution of the observed action. The aim was to evaluate changes in quadriceps activation in patients with hemophilic knee arthropathy following immersive VR visualization of knee extension movements.

Methods: We recruited 13 patients with severe hemophilia A and knee arthropathy. Patients underwent a 15 min session of immersive VR visualization of knee extension movements. The quadriceps muscle activation was evaluated by surface electromyography.

Results: After the intervention, there were no changes in the muscle activation of vastus medialis, vastus lateralis, or rectus femoris muscles. There was a large effect size of changes in rectus femoris muscle activation. Age and knee joint damage did not correlate with changes in quadriceps activation. Dominance, inhibitor development, and type of treatment were not related with post-intervention muscle activation.

Conclusions: A session of immersive VR visualization of knee extension movement does not modify quadriceps muscle activation. A specific protocol for patients with hemophilic knee arthropathy may be effective in improving the activation of the rectus femoris muscle.

5.4 Ucero-Lozano, R, Pérez-Llanes, R, López-Pina, JA, Cuesta-Barriuso, R. 180-degree immersive VR motion visualization in the treatment of haemophilic ankle arthropathy.

Datos personales de todos los coautores (nombres y filiación).

- Roberto Ucero Lozano
 - Department of Physiotherapy, European University of Madrid, Madrid, Spain
- Raúl Pérez Llanes
 - Department of Physiotherapy, Catholic University San Antonio-UCAM, 30107 Murcia, Spain
- José Antonio López Pina
 - Department of Basic Psychology and Methodology, University of Murcia, Murcia, Spain
- Rubén Cuesta Barriuso
 - Department of Surgery and Medical-Surgical Specialties, University of Oviedo, Oviedo, Spain
 - Royal Victoria Eugenia Foundation, Madrid, Spain

Denominación de la revista de publicación de los artículos:

Haemophilia. Volume 29, Issue 1, Pages:282-289

Dirección url donde se encuentra publicado:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14683>

Abstract del artículo.

Background: Patients with haemophilic arthropathy suffer chronic pain that affects and restricts their quality of life. Visualization of movement through immersive virtual reality is used for pain management.

Aim: To evaluate the efficacy of 180-degree immersive VR motion visualization therapy in patients with haemophilic ankle arthropathy.

Methods: Prospective, multicentre pilot study. Fifteen adult patients with bilateral haemophilic ankle arthropathy were recruited (mean age: 42.73 ± 12.36 years). The intervention lasted 4 weeks, with daily home sessions of 180-degree immersive motion visualization. The patients were given virtual reality glasses to use with their smartphones. From the YouTube mobile app® they accessed the recorded video with access from the He-Mirror App®. The study variables were joint state (Haemophilia Joint Health Score), pressure pain threshold (pressure algometer), muscle strength (dynamometry) and range of motion (goniometry). Three evaluations were performed: at baseline (T0), after the intervention (T1) and at the end of a 16-week follow-up period (T2).

Results: No patient developed ankle hemarthrosis during the experimental phase. In the repeated measures analysis we found statistically significant differences in joint state ($F = 51.38$; $\eta^2p = .63$), pressure pain threshold of the lateral malleolus ($F = 12.34$; $\eta^2p = .29$) and range of motion ($F = 11.7$; $\eta^2p = .28$).

Conclusions: Therapy using immersive motion visualization does not cause hemarthrosis. This intervention can improve joint condition, pressure pain threshold and range of motion in patients with ankle arthropathy. Changes greater than the MDC were reported in more than 40% of patients for the variables pressure pain threshold, anterior tibialis strength and range of motion, which were considered clinically relevant.

5.5 Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Approach to Knee Arthropathy through 180-Degree Immersive VR Movement Visualization in Adult Patients with Severe Hemophilia: A Pilot Study.

Datos personales de todos los coautores (nombres y filiación).

- Roberto Ucero Lozano
 - Department of Physiotherapy, European University of Madrid, Madrid, Spain
- Raúl Pérez Llanes
 - Department of Physiotherapy, Catholic University San Antonio-UCAM, 30107 Murcia, Spain
- José Antonio López Pina
 - Department of Basic Psychology and Methodology, University of Murcia, Murcia, Spain
- Rubén Cuesta Barriuso
 - Department of Surgery and Medical-Surgical Specialties, University of Oviedo, 33006 Oviedo,

Denominación de la revista de publicación de los artículos:

Journal of Clinical Medicine. Volume 11, Issue 20, Article:6216

Dirección url donde se encuentra publicado:

<https://www.mdpi.com/2077-0383/11/20/6216>

Abstract del artículo.

Background: Hemarthrosis is a typical clinical manifestation in patients with hemophilia. Its recurrence causes hemophilic arthropathy, characterized by chronic joint pain. Watching movement recorded from a first-person perspective and immersively can be effective in the management of chronic pain. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of an immersive virtual reality intervention in improving the pain intensity, joint condition, muscle strength and range of motion in patients with hemophilic knee arthropathy.

Methods: Thirteen patients with hemophilic knee arthropathy were recruited. The patients wore virtual reality glasses and watched a flexion–extension movement of the knee on an immersive 180° video, recorded from a first-person perspective over a 28-day period. The primary variable was the pain intensity (visual analog scale). The secondary variables were the joint status (Hemophilia Joint Health Score), quadriceps and hamstring strength (dynamometry), and range of motion (goniometry).

Results: After the intervention period, statistically significant differences were observed in the intensity of the joint pain (Standard error [SE] = 19.31; 95% interval confidence [95%CI] = -1.05; -0.26), joint condition (SE = 18.68; 95%CI = -1.16; -0.52) and quadriceps strength (SE = 35.00; 95%CI = 2.53; 17.47). We found that 38.46% and 23.07% of the patients exhibited an improvement in their quadriceps muscle strength and joint condition above the minimum detectable change for both variables (8.21% and 1.79%, respectively).

Conclusions: One hundred and eighty degree immersive VR motion visualization can improve the intensity of joint pain in patients with hemophilic knee arthropathy. An intervention using immersive virtual reality can be an effective complementary approach to improve the joint condition and quadriceps strength in these patients.

RESUMEN GENERAL

5.6 Objetivos generales de los artículos

Artículo 1

Evaluar la percepción actual de calidad de vida en una población de pacientes adultos con hemofilia en distintas regiones de España.

Artículo 2

Evaluar la relación de la percepción de la intensidad del dolor crónico, habitual y máximo, con el daño articular, la kinesiofobia, el catastrofismo, la ansiedad y la percepción de calidad de vida de los pacientes adultos con artropatía hemofílica.

Artículo 3

Evaluar los cambios en la activación muscular del cuádriceps en una población de pacientes con artropatía hemofílica de rodilla tras una intervención de visualización de movimiento inmersivo de extensión de rodilla.

Artículo 4

Evaluar los cambios en el estado articular, el umbral del dolor a la presión, la fuerza y el rango de movimiento, tras una intervención con realidad virtual inmersiva en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.

Artículo 5

Evaluar la eficacia de una intervención mediante realidad virtual inmersiva en la mejoría de la intensidad del dolor articular, el estado articular, la fuerza muscular y el rango de movimiento en pacientes adultos con artropatía hemofílica de rodilla.

5.7 Resumen general de los artículos

5.7.1 Metodología

Aunque un gran número de Tesis Doctorales comienzan su andadura realizando una revisión sistemática sobre el estado del tema a tratar en la misma, en la presente se rechazó esa opción tras observar el registro de un proyecto de revisión sistemática (registro PROSPERO: CRD42018116482) con el mismo objetivo que el planteado sobre el abordaje fisioterapéutico del dolor en los pacientes con hemofilia. Fruto de ese proyecto, McLaughlin et al. publicaron sus resultados recientemente.¹⁰⁰

Por esta razón, se decidió realizar dos estudios observacionales que permitiesen conocer el estado de la población diana del estudio (pacientes con hemofilia en España), cómo influían sobre el dolor diferentes variables psicosociales y cómo estos aspectos correlacionan con la percepción de calidad de vida de estos pacientes.

Los estudios que conforman esta Tesis Doctoral son dos estudios observacionales (artículos 1 y 2), un estudio de cohortes sobre el efecto inmediato de la técnica empleada (artículo 3), y dos estudios piloto no aleatorizados sobre el uso de la técnica en tobillo y rodilla (artículo 4 y 5). En el estudio de cohortes se llevó a cabo una visualización de movimiento inmersivo de rodilla mediante video 180º grabado en primera persona durante 15 minutos. En los estudios piloto se llevó a cabo un programa de visualización de movimiento de realidad virtual mediante video inmersivo 180º grabado en primera persona durante 28 días. El video tenía una duración de 15 minutos y la frecuencia de tratamiento fue diaria.

El desarrollo de estos estudios experimentales responde a la necesidad de evidenciar la seguridad de la visualización de movimiento en pacientes con artropatía hemofílica (estudios piloto y estudio de cohortes), así como los efectos inmediatos tras una sesión de visualización de movimiento, y los efectos tras un programa de tratamiento diario de 15 minutos durante 28 días (estudios piloto).

Los criterios de inclusión comunes para los estudios observacionales (artículo 1 y 2) fueron: i) pacientes diagnosticados de hemofilia A o B; ii) con diagnóstico de artropatía hemofílica (presentando al menos 3 puntos en el Haemophilia Joint Health Score (HJHS)); iii) y mayores de edad (18 años o más). En el artículo 2, los pacientes no podían haber sido sometidos a cirugía ortopédica o sinovectomía radioactiva en los 6 meses anteriores al estudio. Los criterios de exclusión comunes de estos artículos fueron: i) pacientes que no completaron todos los instrumentos de medición, o bien que no pudieron comprenderlos; ii) pacientes que sufrieron hemartrosis (en las 4 semanas previas al estudio en el artículo 1 y en las 12 semanas anteriores para el artículo 2); iii)

o que no firmaron el consentimiento informado del estudio. Los criterios de selección para los estudios experimentales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión de pacientes en los estudios experimentales.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN			
	ARTÍCULO 3	ARTÍCULO 4	ARTÍCULO 5
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HEMOFILIA	A	A y B	A y B
FENOTIPO GRAVE (< 1% DE FVIII/FIX)	✓	✓	✓
MAYORES DE 18 AÑOS;	✓	✓	✓
ARTROPATÍA HEMOFÍLICA	RODILLA (>3 Puntos HJHS)	TOBILLO (>3 Puntos HJHS)	RODILLA (>4 Puntos HJHS)
FIRMA DEL DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	✓	✓	✓
EN TRATAMIENTO PROFILÁCTICO	✗	✗	✓
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN			
	ARTÍCULO 3	ARTÍCULO 4	ARTÍCULO 5
DESARROLLO DE HEMARTROSIS	3 Meses previos al estudio	Durante el periodo de estudio	Durante el periodo de estudio
AMPUTADOS	✗	✓	✓
PROBLEMAS VISUALES QUE IMPIDAN LA INTERVENCIÓN	✓	✓	✓
EPILEPSIA	✗	✓	✓
DIFICULTAD PARA COMPRENDER LAS PRUEBAS DE EVALUACIÓN	✓	✓	✓
EN TRATAMIENTO DE FISIOTERAPIA	✗	✓	✓
DESARROLLO DE INHIBIDORES	✗	✗	✓
OTROS	ANQUILOSIS DE RODILLA	SIN DOLOR EN TOBILLO	SIN DOLOR EN RODILLA
EL TIPO DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (PROFILÁCTICO O A DEMANDA) NO SE INCLUYÓ EN LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN.			

Para llevar a cabo los estudios observacionales, las muestras obtenidas trataron de cubrir un gran número de territorios. Para el artículo 1, los pacientes fueron reclutados de Asociaciones de pacientes de Bilbao, Madrid, Málaga, Murcia, Santiago de Compostela, Valencia, Valladolid, Vigo y Zaragoza, contando con una muestra de 83 pacientes. Para el artículo 2, los pacientes fueron también reclutados en toda España, incluyendo un total de 77 pacientes.

En el estudio sobre el efecto inmediato de la visualización en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla (artículo 3) la muestra se obtuvo de las asociaciones de pacientes de Madrid, Murcia y Málaga incluyendo a 13 pacientes. En el estudio piloto en pacientes con artropatía de tobillo (artículo 4), la muestra se reclutó a través de la Federación Española de Hemofilia y se reclutaron 15 pacientes. Por último, la muestra para el estudio piloto en pacientes con artropatía de rodilla (artículo 5) fue conformada por 13 pacientes de las asociaciones de pacientes de Galicia, Málaga y la Federación Española de Hemofilia.

Las variables de estudio en cada uno de los artículos y las herramientas de medida son las señaladas en la tabla 2.

Tabla 2: Variables de los estudios y herramientas de medida.

	ARTÍCULO 1	ARTÍCULO 2	ARTÍCULO 3	ARTÍCULO 4	ARTÍCULO 5
CALIDAD DE VIDA PERCIBIDA	SF-36	SF-36	×	×	×
ESTADO ARTICULAR	HJHS	HJHS	HJHS	HJHS	HJHS
INTENSIDAD DEL DOLOR	EVA	EVA	×	×	EVA
CATASTROFISMO	PCS	PCS	×	×	×
KINESIOFOBIA	TSK-11-SV	TSK-11-SV	×	×	×
ANSIEDAD	×	STAI	×	×	×
ACTIVACIÓN MUSCULAR	×	×	SEMG	×	×
UMBRAL DEL DOLOR A LA PRESIÓN	×	×	×	ALGÓMETRO DE PRESIÓN	×
FUERZA MUSCULAR	×	×	×	DINAMÓMETRO DE PRESIÓN	DINAMÓMETRO DE PRESIÓN
RANGO DE MOVIMIENTO	×	×	×	GONIÓMETRO	GONIÓMETRO

• SF-36: item Short Form Health Survey • EVA: escala visual analógica • TSK-11-SV: Tampa Scale of Kinesiophobia • SEMG: Electromiografía de superficie
 • HJHS:Hemophilia Joint Health Score • PCS: Pain catastrophizing scale • STAI:State-Trait Anxiety inventory

La medición de las variables dependientes con los instrumentos de medida indicados se realizó tal y como se describe a continuación:

- **La calidad de vida percibida** se midió con la escala “36 item Short Form Health Survey” (SF-36) versión 2.¹¹⁶ Esta escala autoadministrada consta de 36 ítems en ocho dominios: funcionamiento físico, limitaciones por problemas físicos, dolor físico, rol o función social, salud mental, limitaciones por problemas emocionales, vitalidad y percepción general de la salud. Esta escala está validada en español y ha mostrado una buena consistencia interna (α de Cronbach $> 0,85$; coeficiente de fiabilidad $> 0,75$).¹¹⁷
- **El estado articular** se midió con la escala “Hemophilia Joint Health Score” (HJHS).¹¹⁸ Esta escala, específica para pacientes con hemofilia, evalúa el estado articular de los pacientes con artropatía hemofílica en rodillas, tobillos y codos. Esta herramienta consta de 8 ítems: inflamación; duración de la inflamación; dolor; atrofia muscular; fuerza; crepitaciones; y pérdida de los movimientos de flexión y extensión. El rango de puntuación va de 0 (nada de daño articular) a 20 puntos (máximo daño articular) por articulación. La puntuación máxima de las articulaciones es de 120 puntos, a los que se le añade la valoración de la marcha (rango 0-4 puntos). Esta escala ha mostrado una excelente fiabilidad inter- e intra-observadores (coeficiente de correlación intraclase [CCI] = 0,90 y CCI = 0,91, respectivamente).¹¹⁹
- **La percepción del dolor** se obtuvo con la escala visual analógica (EVA).¹²⁰ Esta escala ha mostrado una buena fiabilidad y validez para la evaluación de la intensidad del dolor.¹²¹ Se pidió a los pacientes que marcasen, en una línea de 10 cm, el dolor en la semana previa al estudio. Esta escala presenta un rango de 0 a 10 puntos (de no dolor, al máximo dolor percibido o imaginable).
- **El catastrofismo** fue evaluado con el instrumento de medida “Pain catastrophizing scale” (PCS) validada en español.¹²² Esta escala, compuesta por 13 ítems, se valora con un rango de 0 a 4 puntos (una menor puntuación señala un menor catastrofismo). La puntuación total se deriva de la suma de las puntuaciones individuales de los 13 ítems. Se valora con un rango de 0 a 52 puntos (a mayor puntuación más características catastróficas del dolor presenta el paciente). Ong et al.¹²³ obtuvieron una buena consistencia interna de esta escala (α de Cronbach = 0,94) en pacientes con osteoartritis de rodilla.
- **La kinesiofobia** fue evaluada con la “Tampa Scale of Kinesiophobia” (TSK-11-SV).¹²⁴ Con ella se evaluó el miedo de los pacientes al movimiento o la actividad física. Se empleó la versión española¹²⁵ de este instrumento autoadministrado, que consta de 11 ítems, con una escala Likert de 4 puntos. La puntuación total oscila entre 11 y 44, correspondiendo los valores más altos a un mayor miedo a lesionarse de nuevo con el movimiento. Las puntuaciones superiores a 27 puntos se consideran altas.¹²⁶ Esta prueba ha mostrado una

buena fiabilidad test–retest (CCI = 0,72).¹²⁷ El cambio mínimo detectable de este instrumento es de 5,6.¹²⁸

- **La ansiedad** fue evaluada con la versión validada al español del cuestionario State-Trate Anxiety inventory (STAI).¹²⁹ Este instrumento de medida tiene dos escalas de autoevaluación para medir dos conceptos diferentes de la ansiedad: estado y rasgo. Ambas escalas tienen 20 ítems cada una, que se puntúan en una escala tipo Likert con cuatro opciones de respuesta (de 0 a 3). Este cuestionario presenta una buena consistencia interna en la adaptación española en la ansiedad/estado (α de Cronbach = 0,90 – 0,93) y en la ansiedad/rasgo (α de Cronbach = 0,84 – 0,87).¹²⁹
- **La activación muscular del cuádriceps** se evaluó con un electromiógrafo de superficie (modelo surface EMG [SEMG]; Shimmer Sensing, Dublin, Ireland). La colocación de los electrodos se realizó según las recomendaciones europeas para la utilización de la electromiografía de superficie ¹³⁰. Se emplearon electrodos bipolares de plata / cloruro de plata (Ag/AgCl) en forma rectangular, con medidas de 28 x 44 mm (modelo Ambu® WhiteSensor 4200) con un área de medición de 46 mm², ubicada en una distancia de 2 cm ¹³¹.

Con el objetivo de que los pacientes alcanzaran su máxima fuerza muscular, el evaluador proporcionó el mismo estímulo verbal para motivar en cada contracción, a todos los pacientes incluidos en el estudio. La piel fue preparada según las recomendaciones del proyecto SENIAM (surface EMG for a non-invasive assessment of muscles), mediante afeitado de la zona y limpiado con alcohol que se dejó evaporar antes de colocar el electrodo.¹³⁰

La colocación de los electrodos se realizó siguiendo las recomendaciones de la SENIAM ¹³¹. Para evaluar la activación del recto femoral, se colocó el electrodo en el 50% del trayecto que va de la línea entre la espina iliaca anterosuperior y el polo superior de la rótula. En la medición de la activación del vasto lateral se situó electrodo en los 2/3 de la línea que va desde la espina iliaca anterosuperior y la cara lateral de la rótula. Finalmente, para registrar la activación del vasto medial se localizó el 80% distal de la distancia entre la línea que va desde la espina iliaca anterosuperior y la interlínea articular de la rodilla, delante del borde anterior del ligamento medial. El electrodo de referencia (toma de tierra) se colocó en el borde lateral del tobillo (maléolo externo). Se realizó una medición basal, y otra tras la visualización del movimiento, solicitando al paciente una contracción isométrica de cuádriceps. Para ello, se colocó al paciente en decúbito supino con flexión de cadera y flexión de rodilla de 75°. Se colocó un dinamómetro de presión perpendicular a la pierna a evaluar, justo por encima del maléolo lateral manteniendo los 75° de flexión de rodilla. Se solicitaron al paciente 2 contracciones máximas isométricas de 5 segundos, con un descanso de 30 segundos entre ellas, contra el dinamómetro situado en la mano del evaluador. Este protocolo se basó en el empleado por Skou et al. ¹³² modificado a decúbito supino por las características funcionales de los

pacientes. En la figura 7 se puede observar el electromiografo, la tablet de manejo y los electrodos utilizados.



Figura 7: Electromiografo mDurance®, tablet de manejo y electrodos utilizados

- **El umbral del dolor a la presión** se midió Mediante un algómetro de presión (modelo Wagner FDIX, Wagner Instruments, CT, USA) y se valoró el dolor a la presión¹³². Se realizó una presión de forma bilateral y caudal al maléolo lateral y al maléolo medial.¹³³ La presión efectuada por el evaluador fue aumentando a una velocidad aproximada de 50kPa/s hasta que el paciente indicaba que la sensación comenzaba a ser dolorosa.¹³⁴ La unidad de medida fue en Newton/cm². En la figura 8 se muestra el algómetro usado en estos estudios.



Figura 8: Algómetro de presión Wagner® FDIX

- **La fuerza muscular** fue evaluada con un dinamómetro de presión (modelo Lafayette Manual Muscle Tester 01165)¹³⁵. Para el estudio piloto en artropatía de tobillo (artículo 4) se situó al paciente en decúbito supino con el pie a 90° de flexión dorsal.^{89,136} Se solicitaron 2 contracciones máximas isométricas de 5 segundos, con un descanso de 30 segundos entre ellas, contra el dinamómetro situado en la mano del evaluador.^{89,136} Para la evaluación de la fuerza del tríceps sural, el dinamómetro se colocó proximal a las articulaciones metatarsofalángicas en su cara plantar. En la evaluación de la fuerza de la musculatura dorsiflexora, el dinamómetro se colocó proximal a las articulaciones metatarsofalángicas en su cara dorsal. En el estudio piloto en artropatía de rodilla, la evaluación de la fuerza del músculo cuádriceps se realizó según el protocolo descrito por Skou et al.¹³² Por las características funcionales de estos pacientes, se realizaron adaptaciones para la evaluación en aquellos pacientes con severas restricciones del rango de movimiento.¹³⁷ Con el paciente en decúbito supino y 75° de flexión de cadera y rodilla, se colocó el dinamómetro de presión de forma perpendicular a la pierna, justo por encima del maléolo lateral. Se pidió al paciente que mantuviese la pierna en esa misma posición. Para la evaluación de la fuerza de la musculatura isquiotibial, se situó al paciente en decúbito prono con 45° de flexión de rodilla colocando el dinamómetro en la parte posterior de la pierna craneal al tendón de Aquiles.¹³⁸ Para la evaluación de ambos músculos, se solicitaron 2 contracciones isométricas máximas contra el dinamómetro. Estas contracciones tuvieron una duración de 5 segundos, con 30 segundos de descanso entre ambas.¹³⁶ La dinamometría de presión ha mostrado una alta fiabilidad intraevaluador en pacientes adultos en los movimientos de flexión (CCI=0,91-0,93) y extensión (CCI=0,82-0,93) de rodilla.¹³⁹ En la medición de la fuerza de todos los músculos evaluados se empleó como medida el valor medio de las dos medidas.¹³⁴ A mayor valor, mayor fuerza muscular. La unidad de medida fue el Newton. En la figura 9 se muestra el dinamómetro Lafayette utilizado en estos estudios.



Figura 9: Dinamómetro Lafayette Manual Muscle Tester 01165

- **La amplitud del movimiento articular** se evaluó mediante una medición goniométrica con un goniómetro analógico.¹⁴⁰ En el estudio piloto en artropatía de tobillo (artículo 4), se colocó al paciente en decúbito supino y ligera flexión de rodillas, con el pie fuera de la camilla. El eje del goniómetro se situó en la cara lateral del maléolo lateral, el brazo fijo alineado con el peroné y el brazo móvil paralelo al 5º metatarsiano.⁸⁹ En el estudio piloto en artropatía de rodilla, la amplitud de movimiento articular de la rodilla se midió en el plano sagital sin dolor ni carga, con el paciente en decúbito supino. El eje del goniómetro se colocó sobre la interlínea articular, siendo los puntos de referencia el eje longitudinal del fémur y del peroné.⁹⁸ Este instrumento ha mostrado una excelente fiabilidad intraobservador (CCI= 0,91-0,99) en la medición de la movilidad en esta articulación ¹⁴¹. La unidad de medida son los grados, donde a mayor graduación, mayor rango de movimiento. En la figura 10 se muestra el goniómetro analógico utilizado.

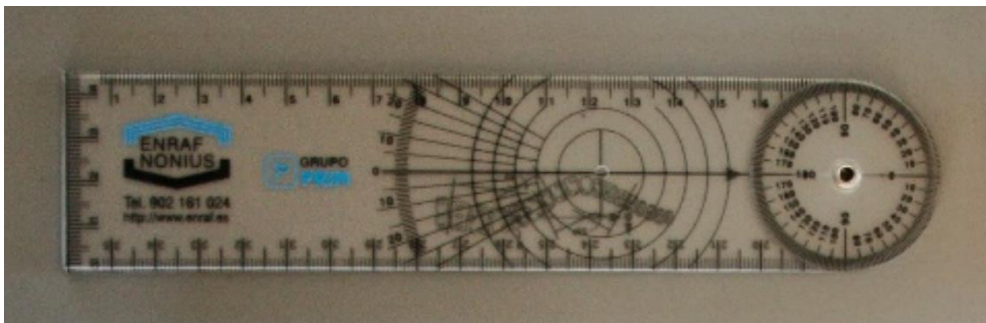


Figura 10: Goniómetro analógico

En ambos estudios piloto (artículos 4 y 5), antes del comienzo de los estudios, se llevaron a cabo sendos pilotajes de la fiabilidad intraobservador de las variables de estudio. Para ello, en cada estudio seis pacientes con hemofilia, no incluidos en el estudio, fueron evaluados en dos días consecutivos. En el estudio piloto en artropatía de tobillo (artículo 4), se encontró una alta fiabilidad intraobservador en el estado articular (CCI=0,98), rango de movimiento (CCI=0,96) y fuerza del tríceps sural (CCI = 0,94). En la medición de la fuerza dorsal de tobillo (CCI = 0,83) y el umbral del dolor a la presión en maléolo externo (CCI = 0,88) e interno (CCI = 0,894), se encontró una fiabilidad intraobservador moderada-alta. En el estudio piloto en artropatía de rodilla (artículo 5), se encontró una excelente fiabilidad intraobservador en las variables estado articular (CCI = 0,98), y fuerza muscular de cuádriceps (CCI = 0,90) e isquiotibiales (CCI = 0,97), siendo buena en el rango de movimiento en flexión (CCI = 0,79) y extensión (CCI = 0,87).

En los estudios observacionales (artículos 1 y 2), por su diseño transversal, sólo captaron datos en un momento dado. En el estudio de cohortes, en el que se evaluó el efecto inmediato (artículo 3) y en el estudio piloto en artropatía de rodilla (artículo 5), se realizaron evaluaciones pretratamiento (T0) y postratamiento (T1). Sin embargo, no se llevó a cabo evaluación de seguimiento alguna. En el estudio piloto en artropatía de tobillo (artículo 4), además de las

evaluaciones pre y postratamiento (T0 y T1), se realizó un seguimiento postintervención a las 16 semanas (T2).

La intervención llevada a cabo en los estudios experimentales (artículos 3, 4 y 5) consistió en la visualización de movimiento inmersiva. Se empleó un video inmersivo 180° grabado en primera persona. El vídeo estaba alojado en YouTube® con acceso desde la App He-Mirror®, diseñada para el estudio por el grupo de investigación. La figura 11 se muestra la App He-Mirror creada ad hoc.

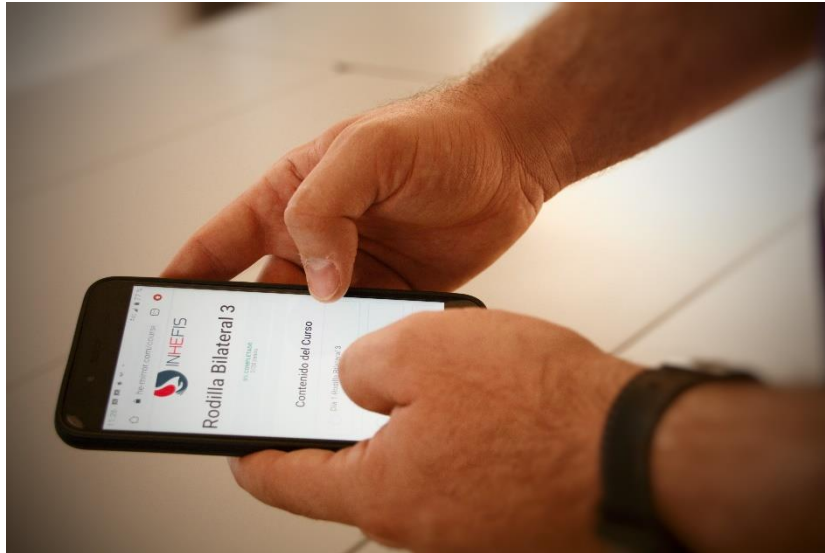


Figura 11: App He-Mirror®

A través del smartphone del paciente, independiente del sistema operativo, se podía visualizar el video inmersivo con la ayuda de unas gafas de realidad virtual (gafas de realidad virtual 3D con mando; modelo Q-MAX).¹¹⁴ En la figura 12 se muestra la instalación del smartphone del paciente en la gafa de VR y en la figura 13 una captura del video inmersivo.



Figura 12: Montaje del smartphone en la gafa de realidad virtual.



Figura 13: Captura del video inmersivo del movimiento de flexoextensión de tobillo.

Los pacientes debían estar sentados en una silla, con los pies relajados y sólo apoyados sobre los talones. Cada sesión tenía una duración de 15 minutos. Durante el desarrollo de cada sesión, el paciente debía sólo observar el movimiento en el vídeo, bien de las rodillas, bien de los tobillos. No debía imaginar el movimiento ni realizarlo. La figura 14 muestra cómo se entrenó a los pacientes incluidos en los estudios en la realización de la intervención.



Figura 14: Entrenamiento del paciente en la realización del tratamiento

En el estudio de cohortes sobre el efecto inmediato de la visualización de movimiento (artículo 3), los pacientes realizaron la observación in situ, en las sedes de las asociaciones de pacientes de Madrid, Murcia y Málaga, donde se realizaron las evaluaciones. En este caso, los pacientes solo realizaron una visualización del video durante 15 minutos. En los estudios piloto en artropatía de tobillo y rodilla (artículos 4 y 5), la intervención se realizó de forma domiciliar durante 28 días consecutivos, durante los cuales los pacientes vieron el video una vez al día.

Los videos para las intervenciones de los estudios experimentales fueron grabados ad hoc. El actor que realizó el movimiento en los videos era un varón (como los pacientes de estudio) sano, sin diferencias aparentes entre ambos miembros inferiores. En el video, las piernas del actor permanecieron cubiertas con una malla negra que ocultó cualquier tipo de rasgo peculiar (como tatuajes o pilosidad) que pudiese interferir en la inmersión del paciente. El video para la intervención de tobillo (artículo 4) mostró un movimiento de extensión de tobillo en primera persona, y el video para la intervención de rodilla (artículos 3 y 5) consistió en un movimiento de extensión de rodilla también en primera persona. Estos videos fueron grabados en video 180° para que el paciente pudiese interactuar con el entorno. La cámara se situó a la altura de la cabeza del actor, para que fuese grabado en primera persona de tal forma que aumentase la inmersión de los pacientes.

5.7.2 Resultados de los artículos

Artículo 1

83 pacientes fueron reclutados en este estudio. La media de edad de la muestra fue de 43,87 (DT: 10,10) años, con una estatura media de 1,79 m (DT: 0,07), un peso medio de 85,93 kg (DT: 13,09) y un índice de masa corporal medio de 26,62 kg/m² (DT: 3,48). La mayoría de los pacientes tenían diagnóstico de hemofilia A (83,1%), recibían tratamiento profiláctico (28,9%) y presentaban fenotipo severo de la enfermedad (85,5%). Respecto al consumo de fármacos para el control del dolor, la mayoría de los pacientes (69,9%) recurrió a la ingesta de fármacos, con una media de 4,13 (DT: 2,99) días a la semana. Los fármacos más empleados fueron: celecoxib (32,8%), AINES (27,6%), etoricoxib (17,2%), etoricoxib y celecoxib (8,6%), celecoxib y AINES (8,6%), y paracetamol (5,2%). En la tabla 1 del artículo se muestran las principales características de la muestra y los descriptivos de las variables evaluadas en el estudio.

El catastrofismo correlacionó negativamente con todos los dominios de la percepción de calidad de vida ($p < 0,05$). La ingesta de fármacos para el control del dolor correlacionó negativamente con todos los dominios ($p < 0,001$) excepto con la puntuación total de salud mental ($r = -0,14$; $p = 0,19$). La kinesiofobia correlacionó negativamente con todos los dominios de calidad de vida ($p < 0,05$) excepto con el rol emocional ($r = -0,18$; $p = 0,09$).

El máximo dolor percibido correlacionó ($p < 0,05$) negativamente con la mayoría de los dominios de calidad de vida, excepto con el rol emocional ($r = -0,09$; $p = 0,38$) y la percepción total de salud mental ($r = -0,07$; $p = 0,48$). El dolor habitual percibido por los pacientes correlacionó negativamente con todos los dominios excepto con el rol emocional ($r = -0,19$; $p = 0,07$) y la percepción total de salud mental ($r = -0,16$; $p = 0,14$).

El estado articular global solo correlacionó negativamente con la salud mental ($r = -0,25$; $p = 0,01$) y la puntuación total de salud mental ($r = -0,22$; $p = 0,04$). Por articulaciones, el deterioro articular de codo presentó una correlación inversa con el funcionamiento social ($r = -0,22$; $p = 0,04$) y la salud mental ($r = -0,27$; $p = 0,01$), mientras el grado de artropatía de tobillo correlacionó negativamente con la percepción total de salud mental ($r = -0,22$; $p = 0,04$).

Finalmente, la edad fue la única variable que correlacionó de forma positiva con los dominios dolor corporal ($r = 0,43$; $p < 0,001$), salud general ($r = 0,37$; $p < 0,001$), vitalidad ($r = 0,32$; $p < 0,01$), funcionamiento social ($r = 0,37$; $p < 0,01$) y percepción total de salud física ($r = 0,30$; $p < 0,01$). En la tabla 2 del artículo se muestran los resultados de la correlación entre variables cuantitativas.

Los pacientes que no tomaban fármacos para el control del dolor mostraron una mejor percepción de calidad en todos los dominios ($p < 0,01$), excepto en la percepción total de salud mental ($p = 0,09$; IC 95%: $-0,41 - 4,96$). Los pacientes con hemofilia severa indicaron una peor percepción de calidad de vida ($p < 0,05$) en todos los dominios evaluados, excepto en la percepción total de salud mental ($p = 0,50$; IC 95%: $-2,36 - 4,76$). Los pacientes sin inhibidores mostraron un mejor funcionamiento físico ($p < 0,01$; IC 95%: $4,40 - 30,04$), rol físico ($p = 0,01$; IC 95%: $4,10 - 32,14$) y percepción total de salud física ($p = 0,01$; IC 95%: $1,17 - 11,24$) que aquellos que no habían desarrollado anticuerpos. La tabla 3 del artículo muestra los resultados del análisis de muestras independientes.

Al analizar que variable influye en mayor proporción en los distintos dominios de la percepción de calidad de vida ($r > 0,5$), se observó como la severidad de la hemofilia influye en la salud mental del paciente ($t(37,28) = 4,14$; $r = 0,56$). La ingesta de fármacos influye en el rol físico ($t(80,65) = 7,39$; $r = 0,63$), el dolor corporal ($t(81) = 6,56$; $r = 0,58$), la vitalidad ($t(75,94) = 5,90$; $r = 0,56$) y la percepción total de salud física ($t(64,08) = 7,13$; $r = 0,66$). El tipo de tratamiento y el desarrollo de inhibidores apenas influyeron en la percepción de calidad de vida ($r < 0,30$). En la tabla 4 del artículo se muestra el análisis del efecto de estas variables sobre la calidad de vida de los pacientes.

Artículo 2

77 pacientes adultos con hemofilia fueron incluidos en el estudio. La media de edad de la muestra fue de 44,04 (DT: 10,17) años. La mayoría de los

pacientes tenían diagnóstico de hemofilia A (83,1%), recibían tratamiento profiláctico (71,4%) y presentaban fenotipo severo de la enfermedad (87,0%). Ninguno de los pacientes realizaba actividad física regular ni participaba en clases de actividades dirigidas (por ejemplo, gimnasia). La tabla 1 del artículo muestra las características clínicas y terapéuticas de los pacientes incluidos en el estudio.

La percepción habitual de dolor en pacientes con hemofilia correlacionó positivamente ($p < 0,001$) con el catastrofismo ($r = 0,68$), la kinesiofobia ($r = 0,67$), la ansiedad estado ($r = 0,58$) y la ansiedad rasgo ($r = 0,39$). Al analizar la máxima percepción de dolor de los pacientes, encontramos correlación ($p < 0,001$) con todas las variables: catastrofismo ($r = 0,49$), la kinesiofobia ($r = 0,52$), la ansiedad estado ($r = 0,49$) y la ansiedad rasgo ($r = 0,39$). Al relacionar la intensidad de dolor con la percepción de calidad de vida, encontramos una correlación inversa ($p < 0,001$) de la puntuación total de salud física con el dolor habitual ($r = -0,64$) y el dolor máximo ($r = -0,66$) percibidos por los pacientes. La tabla 2 del artículo muestra las correlaciones de la intensidad del dolor con el resto de las variables dependientes.

Al comparar la percepción de dolor en función de la severidad de la hemofilia, los pacientes con hemofilia severa mostraron una mayor percepción de dolor ($p < 0,001$) que los pacientes con hemofilia moderada, respecto al dolor habitual (4,73 vs 3,10) y máximo (8,16 vs 6,80). El desarrollo de anticuerpos al tratamiento con concentrados de factor de la coagulación mostró diferencias ($p < 0,01$) respecto a la intensidad habitual del dolor en pacientes con hemofilia (5,67 vs 4,31). Respecto al tipo de tratamiento, no encontramos diferencias ($p > 0,05$) en la intensidad del dolor entre los pacientes con tratamiento profiláctico o a demanda. Por último, se hallaron diferencias en cuanto a los antecedentes de artroplastia de rodilla ($p < 0,05$) y radiosinevectomía ($p < 0,001$) en la intensidad del dolor habitual y del dolor máximo. En la tabla 3 del artículo se muestran los resultados del análisis de muestras independientes entre la percepción de dolor y las variables clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Artículo 3

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio era de 37 (RI:10) años, con una media de 84,3 kg (RI:14,65) de peso y 173 cm (RI:8,5) de altura. Todos los pacientes tenían diagnóstico médico de hemofilia A con fenotipo severo ($< 1\%$ FVIII). La mediana del daño articular de rodilla en el momento del estudio era de 12 (DT: 5,5) puntos en la escala Hemophilia Joint Health Score. La mayoría de los pacientes recibían tratamiento profiláctico con concentrados de factor de la coagulación (84,6%) y solo el 30,8% de los pacientes habían desarrollados anticuerpos a los concentrados de factor. La tabla 1 del artículo muestra los estadísticos descriptivos de la muestra.

Al comparar las dos evaluaciones realizadas en el estudio no se encontraron diferencias en la activación muscular ($p > 0,05$). El tamaño del efecto del cambio en el músculo recto femoral fue muy elevado ($d = 0,89$). En la tabla 2 del artículo se muestran los valores de tendencia central y dispersión, los cambios observados y los valores del tamaño del efecto.

Al comparar la mediana de la frecuencia en ambas evaluaciones, se encontraron diferencias en el vasto medial ($t = 2,62$; $p < 0,05$). La tabla 3 del artículo muestra los valores de diferencia media de la mediana de la frecuencia y los cambios.

Al comparar los cambios con las variables cualitativas dicotómicas (tipo de tratamiento, dominancia y desarrollo de inhibidores), no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre los cambios musculares y el tipo de tratamiento, la dominancia y del desarrollo de inhibidores. Los resultados de análisis de comparación se muestran en la tabla 4 del artículo. La figura 1 del artículo muestra los cambios en la media cuadrática después de la visualización de movimiento.

Cuando se analizó la relación entre las variables musculares de estudio y las variables cuantitativas (edad y daño articular de rodilla) no se obtuvieron correlaciones significativas. En la tabla 5 del artículo se muestra el análisis de correlación.

Artículo 4

Al finalizar la intervención y el periodo de seguimiento se encontraron diferencias intrasujetos ($p < 0,025$) en las variables estado articular ($F(1,45; 42,14) = 51,38$), umbral del dolor a la presión en maléolo externo ($F(2;58) = 12,34$) y rango de movimiento ($F(2;58) = 11,7$). Se obtuvo un tamaño del efecto elevado para las variables estado articular ($\eta^2p = 0,63$), umbral de dolor a la presión en el maléolo externo ($\eta^2p = 0,29$), fuerza del tibial anterior ($\eta^2p = 0,12$) y amplitud de movimiento ($\eta^2p = 0,28$). En la tabla 2 del artículo se muestran los estadísticos de tendencia central y dispersión, y el análisis de medidas repetidas.

Tras la intervención, se produjeron cambios significativos en las variables estado articular ($p < 0,001$), umbral de dolor a la presión en el maléolo externo ($p=0,001$), fuerza del tibial anterior ($p=0,007$) y rango de movimiento ($p < 0,001$). Al comparar las evaluaciones, inicial y de seguimiento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables estado articular ($p < 0,001$), umbral del dolor a la presión en el maléolo externo ($p = 0,004$) y rango de movimiento ($p = 0,009$). La tabla 3 del artículo muestra el análisis comparativo por pares.

Tras el periodo de estudio, el 46% de los pacientes incluidos en el estudio mostraron una mejoría mayor al mínimo cambio detectable (MCD) (6,035)

calculado en el umbral del dolor de maléolo externo (de 39,39 hasta 46,38 tras la intervención). El 40% de los pacientes tuvieron una mejoría del rango de movimiento mayor (de 33,20 a 36,47) al cambio mínimo detectable (3,921). Respecto al estado articular, el 36,66% de los pacientes mostraron cambios mayores (desde 12,07 a 10,87) al cambio mínimo detectable calculado (1,829). En la tabla 4 del artículo se muestran los análisis del cambio mínimo de detectable.

Artículo 5

Ninguno de los pacientes desarrolló hemartrosis de rodilla durante la fase experimental como resultado de la intervención. No hubo efectos adversos derivados de la intervención de este estudio. La mediana de la edad de los pacientes fue de 37 (RI: 14,5) años, con una mediana de índice masa corporal de 26,76 (RI: 6,74) kg/m². La mayoría de los pacientes tenían diagnóstico de hemofilia A (92,3%). Todos los pacientes presentaron fenotipo severo de hemofilia (< 1% FVIII/FIX) y recibían tratamiento profiláctico. En la tabla 1 del artículo se muestran las características descriptivas de los pacientes incluidos en este estudio.

Al comparar los cambios tras el periodo de intervención, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables intensidad de dolor articular (Error Standard [ES] = 19,31; 95%IC = -1,05; -0,26; p < 0,001), estado articular (ES = 18,68; 95%IC = -1,16; -0,52; p < 0,001) y fuerza de cuádriceps (ES = 35,00; 95% IC = 2,53; 17,47; p = 0,012). La tabla 2 del artículo muestra los cambios tras el periodo de estudio en cada variable.

Tras la intervención, el 38,46% de los pacientes obtuvo una mejoría superior al cambio mínimo detectable (8,21), calculado para la fuerza del músculo cuádriceps (T0: 235,02; T1: 245,03). Los cambios en el estado articular (T0: 10,77; T1: 9,92) fueron superiores al cambio mínimo detectable (1,79) en el 23,07 % de los pacientes incluidos en el estudio. El cálculo del cambio mínimo detectable y el porcentaje de pacientes cuyos cambios eran superiores a este valor se muestran en la tabla 3 del artículo.

5.7.3 Discusión

El primer artículo incluido en esta Tesis Doctoral tuvo por objetivo evaluar la percepción de calidad de vida de los pacientes adultos con hemofilia. Además, se trató de determinar con qué variables correlacionaba más la calidad de vida en ellos, siendo estas la kinesiofobia, el catastrofismo, la percepción del dolor y la ingesta de fármacos. Los pacientes con hemofilia moderada y los que no tomaban fármacos para controlar el dolor percibieron una mejor calidad de vida.

Estos pacientes adultos con hemofilia (artículo 1) presentaron valores de percepción de calidad de vida inferiores a los valores normativos de la población española sana¹⁴² en relación al componente físico. Estos mismos resultados se han observado en pacientes con otras patologías crónicas, y podrían deberse a las limitaciones físicas causadas por la artropatía hemofílica.^{143,144} Otro estudio,⁴³ evaluó esta variable de calidad de vida percibida por pacientes con hemofilia en Francia e Inglaterra. Se observaron valores para el componente físico de hasta diez puntos superiores a los encontrados en nuestro estudio. Esta diferencia de resultados ente los pacientes españoles y los de otros países europeos, podría ser debida a la implantación más tardía de los tratamientos profilácticos en España. No fue hasta 2013 cuando se alcanzaron valores cercanos a los de otros países europeos.¹⁴⁵ Este hecho podría haber influido en el estado articular de dichos pacientes con hemofilia.

Sin embargo, los pacientes con hemofilia incluidos en el artículo 1, mostraron valores superiores a la media normativa para la población española¹⁴² en el componente mental de la calidad de vida percibida. Esta diferencia podría estar ligada a su capacidad de adaptación desarrollada a lo largo de los años, pese a las secuelas articulares propias de los pacientes adultos con hemofilia. Con el tiempo, la ausencia de procesos agudos con aparición de daño degenerativo avanzado, el proceso de estabilización y las medidas compensatorias para superar las limitaciones físicas podrían haber sido claves para que los pacientes con hemofilia presenten una mejor salud mental percibida.

Un gran número de pacientes con hemofilia declaran experimentar dolor que interfiere en sus actividades de la vida diaria.⁷⁶ Sin embargo, hay poca evidencia en lo relativo a qué fármacos son los idóneos para el manejo del dolor en estos pacientes. Aunque parece haber acuerdo con respecto al uso del paracetamol como analgésico para niños y adultos con hemofilia.⁵⁵ Otros fármacos como los opioides fuertes, los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no selectivos se utilizan frecuentemente en pacientes con hemofilia. En cambio, en nuestro estudio (artículo 1) se observó que el celecoxib (COX-2) fue el fármaco más empleado para el control del dolor, seguido de los AINES. Ahora bien, dicha ingesta de medicamentos se relacionó con una peor percepción de su calidad de vida en

todos los aspectos excepto en el componente mental. Más aún, un uso elevado de fármacos correlaciona con una peor percepción de calidad de vida.

Se encontraron altos valores de kinesiofobia en los pacientes incluidos en el artículo 1, del mismo modo que en investigaciones previas.^{146,147} Los pacientes con dolor crónico presentan frecuentemente niveles elevados de kinesiofobia. Estos valores se asocian con el mantenimiento del dolor.¹⁴⁸ La kinesiofobia correlacionó negativamente con todos los ítems de calidad de vida percibida a excepción del rol emocional. Luque-Suarez et al.¹⁴⁹ encontraron, en una revisión sistemática reciente, la existencia de una correlación negativa entre la kinesiofobia y la percepción de calidad de vida en pacientes con dolor musculoesquelético en aquellos ítems que más se relacionaban con el componente físico. Los sangrados musculoesqueléticos que sufren estos pacientes provocan dolor intenso y, por tanto, limitan su calidad de vida. Este hecho podría justificar el miedo a lesionarse.

Muchos de los pacientes adultos con hemofilia y algunos niños sufren dolor crónico.¹⁵⁰ Los síntomas que refieren no son muy diferentes a los que describen otros pacientes con dolor crónico musculoesquelético.¹⁴⁷ En el artículo 1 se encontraron correlaciones negativas entre la percepción de calidad de vida en todos los ítems, a excepción del rol emocional y, el componente mental y la intensidad del dolor percibido (tanto de forma habitual, como en picos máximos). Estos resultados, que implican que una mayor intensidad del dolor se relaciona con una percepción de peor calidad de vida, se encuentran alineados con los obtenidos en otro estudio llevado a cabo en pacientes con hemofilia por Forsyth et al.⁷⁶ La influencia del dolor en la actividad, y por tanto en los componentes más físicos percibidos por los pacientes podría ser la causa de esta relación.

Tal y como ocurrió en algún estudio previo,¹⁵¹ el estado articular en los pacientes con artropatía hemofílica del artículo 1 correlacionó negativamente con los ítems salud mental y componente mental de la calidad de vida; no así con los componentes físicos. Esta relación podría venir dada por las adaptaciones y compensaciones realizadas durante años por los pacientes adultos con hemofilia para evitar las limitaciones que han sufrido por la artropatía y que han condicionado sus actividades de la vida diaria. Probablemente, gracias a esas compensaciones mantenidas a lo largo del tiempo, estos pacientes no ven influida su percepción de calidad por su estado articular.

Aunque alguna publicación previa⁷⁶ relacionaba la edad con una peor calidad de vida percibida, en el estudio publicado en el artículo 1 se encontró que a mayor edad, la calidad de vida reportada por los pacientes era mejor en todos los ítems excepto en el rol emocional. Esta discrepancia de resultados podría venir dada por el nivel de aceptación. Se ha encontrado que la aceptación de la patología, en pacientes con patología crónica influye en como perciben su calidad de vida.¹⁵² El hecho de que los pacientes con hemofilia presenten una larga experiencia en relación con su enfermedad, ya que conviven con ella desde

niños, unido al recuerdo de los episodios agudos y a la adaptación a las secuelas y limitaciones derivadas de la artropatía hemofílica podrían ser claves a la hora de entender como los sujetos más mayores perciben una mejor calidad de vida. Además, los casos recidivantes de hemartrosis, los procesos agudos de sinovitis y el desarrollo de la artropatía hemofilia se producen fundamentalmente durante la adolescencia y juventud. Estas situaciones pueden limitar en los pacientes más jóvenes sus capacidades y su calidad de vida.

Tras este primer estudio, en el que se trató de evaluar la calidad de vida de los pacientes con hemofilia, se llevó a cabo el segundo estudio de esta Tesis Doctoral (artículo 2) con el objetivo de evaluar la percepción de la intensidad del dolor, tanto habitual como máxima, en pacientes adultos con artropatía hemofílica y las variables físicas y psicosociales más relacionadas con dicha intensidad. Las variables que más correlacionaron con la percepción de la intensidad del dolor, tanto habitual como máximo, fueron el catastrofismo, la kinesiofobia, la percepción de calidad de vida, la ansiedad-estado y la ansiedad-rasgo.

Los pacientes que presentaban una mayor intensidad del dolor fueron aquellos con mayores índices de catastrofismo, kinesiofobia, ansiedad estado y ansiedad rasgo. De igual forma, aquellos pacientes con mayor intensidad de dolor presentaron una peor calidad de vida percibida en la escala de salud física. De manera similar, aquellos pacientes que tenían una mayor severidad de la hemofilia fueron los que denotaban una mayor intensidad de ambas intensidades del dolor. Por otro lado, los que desarrollaron anticuerpos al tratamiento presentaban un mayor dolor habitual. En definitiva, se relacionó la severidad de la hemofilia con ambas intensidades de dolor percibidas, y la existencia de inhibidores con el dolor habitual.

El dolor habitual es una condición frecuente en los pacientes con artropatía hemofílica.¹⁰⁰ Esto ocurre tanto en los pacientes reclutados para el segundo artículo incluido en esta Tesis Doctoral, que presentaron valores de dolor habitual moderados¹⁵³ con picos de dolor máximo entre moderado y severo,¹⁵³ como en el de Pinto et al.¹ en el que los pacientes presentaron intensidades máximas de dolor entre moderadas y severas.¹⁵⁴

Existen pocos estudios que hayan evaluado el catastrofismo en pacientes con hemofilia. Algunos autores señalaron el catastrofismo como una de las estrategias de afrontamiento entre estos pacientes como es el caso de Santavirta et al.¹⁵⁵. Los pacientes con hemofilia incluidos en el artículo 2 presentaron valores inferiores de catastrofismo en comparación con otros pacientes con dolor crónico tanto en miembros inferiores como miembros superiores.¹⁵⁶ El motivo de estos valores tan bajos de catastrofismo podría estar relacionado con que la hemofilia sea una enfermedad congénita por la que los pacientes se enfrentan a episodios hemorrágicos intraarticulares y a dolor intenso desde edades muy tempranas. Esta experiencia con el dolor podría explicar porqué la respuesta

cognitivo-emocional no es tan elevada o negativa. Esta hipótesis se encontraría en la línea expuesta por la International Association for the Study of Pain (IASP)⁵³ por la que aprendemos el concepto de dolor a través de nuestras experiencias vitales.

Los pacientes del segundo estudio de esta Tesis Doctoral (artículo 2) presentaron un valor promedio de kinesiophobia elevado¹²⁶ en comparación a los valores presentados por Calatayud et al.¹⁵⁷ en pacientes adultos con artropatía hemofílica de codo. Sin embargo, estos resultados sólo superarían a los valores descritos por los pacientes con osteoartritis¹⁴⁸ si se comparan con los valores normativos descritos para poblaciones con dolor crónico musculoesquelético. La correlación de los valores de kinesiophobia con la intensidad del dolor observada en los resultados del artículo 2 coincide con lo observado por Luque-Suárez,¹⁴⁹ quien señaló la asociación de un alto grado de kinesiophobia con elevados niveles de intensidad del dolor. Este alto grado de kinesiophobia podría estar relacionado con el miedo a que se produzcan nuevas hemartrosis que deterioren aún más el estado articular, siendo una importante fuente nociceptiva. Del mismo modo, la experiencia de traumatismos previos y sus consecuencias hemorrágicas pueden justificar el elevado grado de kinesiophobia en pacientes adultos con hemofilia.

Los valores de ansiedad, tanto de rasgo como de estado, encontrados en los pacientes incluidos en el artículo 2 son ligeramente inferiores a la media de la población española,¹²⁹ siendo además considerablemente más bajos que los referidos por pacientes con otras patologías que cursan con dolor crónico por degeneración articular o patología discal.¹⁵⁸ La ansiedad es un estado emocional orientado hacia el futuro, en el que se anticipa la fuente de la amenaza sin que haya sido todavía detectada, provocando una estimulación de la respuesta de prevención.¹⁵⁹ La incertidumbre y la anticipación al estímulo quedan mitigados en estos pacientes con hemofilia por su autoconocimiento ya que sufren hemartrosis y dolor desde edades tempranas. Además, la ansiedad se asocia con comportamientos defensivos, como la hipervigilancia, pensamientos catastróficos y las conductas evitativas.¹⁵⁹ En consecuencia, estos valores bajos de ansiedad estarían en concordancia con los valores señalados para el catastrofismo en este mismo artículo.

Altos valores de kinesiophobia se relacionan con una peor calidad de vida en pacientes con dolor crónico.¹⁴⁹ Forsyth et al.⁷⁶ encontraron que una mayor intensidad de dolor se relaciona con una peor calidad de vida percibida en pacientes con hemofilia tal y como ocurre con los pacientes del artículo 2. Esta relación puede deberse a la influencia del dolor sobre el desarrollo de actividades y, por tanto, en la percepción de los componentes más físicos.

Los resultados del artículo 2 se alinean con los encontrados en otras poblaciones con dolor crónico musculoesquelético,^{149,160} en las que se relaciona altos niveles de catastrofismo y kinesiophobia con altas intensidades del dolor y

con una percepción de peor calidad de vida. Estos resultados sugieren la relevancia de estos factores psicosociales en la percepción de dolor y de calidad de vida en los pacientes con dolor crónico y artropatía hemofílica.

Por otro lado, los pacientes del artículo 2 mostraron una correlación entre la intensidad de su dolor habitual y máximo y la severidad de la hemofilia. La lógica de esta relación parece evidente cuando nos referimos a pacientes que padecen hemartrosis repetidas y lesiones articulares degenerativas graves durante muchos años.

Sin embargo, la existencia de anticuerpos contra los concentrados de factor de la coagulación (inhibidores) sólo presentó una asociación con el dolor habitual. La evolución hacia tratamientos profilácticos con fármacos más modernos que permiten una hemostasia controlada y eficaz desde una historia de hemartrosis graves sin tratamiento hemostático eficaz ha podido estar en el centro de esta relación.

Al igual que en otros estudios previos^{161,162} se encontró una reducción de la percepción de la intensidad del dolor (tanto en su dolor habitual como en el máximo) en pacientes con hemofilia que se habían sometido a una artroplastia total de rodilla o a una radiosinovectomía previa. Dicha mejoría en la percepción del dolor podría ser debida a la reducción de inputs nociceptivos a raíz de ambas intervenciones. La artroplastia elimina la fricción entre las superficies óseas gracias al componente de sustitución articular, lo que favorece el alivio del dolor. En la radiosinovectomía, se produce una disminución de la frecuencia de hemartrosis e inflamación por la reducción del tejido sinovial, que justifica esta mejoría en los pacientes con hemofilia.

Estos dos primeros estudios (artículos 1 y 2) buscaron aumentar la base de conocimiento científico sobre las variables psicosociales en los pacientes con hemofilia. Estas variables influyen en su experiencia dolorosa, el catastrofismo y la kinesiofobia. Del mismo modo, la situación clínica y las variables psicosociales influyen sobre la calidad de vida percibida por estos pacientes.

Los resultados obtenidos en sendos estudios incluidos en esta Tesis Doctoral (artículos 1 y 2) permitieron plantear, como línea de investigación, el estudio de tratamientos que pudieran mejorar el dolor y la calidad de vida de los pacientes con hemofilia. La influencia de los factores psicosociales en ambas variables, así como la escasez de tratamientos con un enfoque top-down en el manejo del dolor en estos pacientes que abordasen más en profundidad estos factores, hizo que se decidiese investigar sobre la efectividad de la visualización de movimiento para el manejo del dolor en estos pacientes. La visualización de movimiento ha demostrado su efectividad en pacientes con dolor crónico en otras patologías.¹⁶³ Todo esto desembocó en la fase experimental (artículos 3, 4 y 5).

Con este fin, se planteó comenzar esta fase con un estudio (artículo 3) cuyo objetivo fuera evaluar los cambios inmediatos en la activación muscular del cuádriceps en una población de pacientes con artropatía hemofílica de rodilla tras una visualización inmersiva en VR de movimientos de extensión de rodilla.

No se encontraron cambios en la activación del vasto medial y lateral ni del recto femoral tras una sesión de visualización de movimiento. Estos resultados discrepan con los obtenidos Obhi et al.¹⁶⁴ que encontraron un aumento de la actividad muscular electromiográfica en sujetos sanos expuestos a la visualización de movimiento tras una única sesión. Este cambio se debió a mecanismos de feedforward previos al movimiento.

Duffell et al.¹⁶⁵ encontraron que durante el movimiento de extensión de rodilla se observaba mediante electromiografía una mayor activación del recto femoral que la realizada por los vastos medial y lateral en contracciones isocinéticas. La intervención utilizada en el artículo 3 incluido esta Tesis Doctoral consistió en la visualización de un video en el que se observaba un movimiento de extensión de rodilla. Esta acción se realizaba de manera activa, libre y lenta por parte del actor. Este movimiento, visualmente, es similar a una contracción isocinética.

En estudios previos se ha encontrado relación entre la activación cortical en tareas motoras.^{166,167} Por un lado, se ha encontrado relación entre la activación cortical y muscular en tareas de fuerza y control postural.¹⁶⁶ Por otro, el hecho de observar una acción favorece el reclutamiento del sistema motor, activando las mismas áreas premotoras y parietales que durante su ejecución.¹⁶⁷ Por esta razón, la visualización de un movimiento de extensión de rodilla libre y a velocidad lenta, como la empleada en nuestro estudio piloto (artículo 3), puede generar una mayor activación cortical de las áreas referentes al recto femoral y de esta forma un mayor entrenamiento de este.

La observación de movimiento ha demostrado efecto sobre la estimulación de las áreas cerebrales y cerebelosas como parte de la respuesta motora, y por tanto a nivel de la respuesta de activación muscular.^{168,169} Cambios similares se han inducido mediante la estimulación transcraneal. Esta intervención provocó cambios electromiográficos a nivel muscular tanto en sujetos sanos, como con Parkinson o con temblor esencial. En el artículo 3, esta estimulación cerebral fue inducida mediante la visualización de movimiento de manera inmersiva.

La fatiga neuromuscular durante las diferentes repeticiones en el vasto medial del cuádriceps fue evaluada gracias a la variación de la mediana de la frecuencia (VMF).¹³¹ La mediana de la frecuencia se define como la frecuencia que divide el espectro de densidad de potencia en dos regiones con la misma cantidad de potencia.¹⁷⁰ En el artículo 3 este valor (VMF) presentó cambios estadísticamente significativos entre el pretest y el postest. Estos resultados son

coherentes con estudios previos,^{131,171} que informaron de un descenso tras el inicio de la tarea, lo que demuestra cómo la intervención central afecta a la fatiga y encontraron diferencias significativas en trabajos de baja carga. Chang et al.¹⁷² describen tres tipos de fatiga: central, de la unión neuromuscular y muscular. En este tercer estudio, por el tipo de intervención sería lógico pensar que esta fatiga del vasto medial fuese de origen central.

El hecho de que no se encontrase relación entre el daño articular y la edad con los cambios en la activación muscular unido a que no existan diferencias en la activación muscular en función del tipo de tratamiento y del desarrollo de inhibidores, permite ser optimistas sobre la eficacia de un protocolo específico de varias semanas de duración mediante observación con movimiento en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla.

En estudios previos de visualización de movimiento^{173,174} los pacientes presentaban diferencias significativas en función de la dominancia. Sin embargo, en el artículo 3 incluido en esta Tesis Doctoral, los pacientes con hemofilia presentaron ausencia de diferencias con respecto al lado dominante. Esta diferencia en función de la dominancia podría ser debida a la observación unilateral de la acción realizada en estos. Sin embargo, en el vídeo observado en este tercer artículo por los pacientes con hemofilia, se les mostraba un movimiento de extensión de rodillas bilateral, lo que puede favorecer la activación de ambos lados, y la ausencia de diferencias entre estos.

Todo estos resultados y datos obtenidos a lo largo de esta primera fase experimental llevaron a plantear la necesidad del estudio de la seguridad en los pacientes con hemofilia y realizar sendos estudios piloto (artículos 4 y 5) sobre la eficacia de esta terapia; uno en tobillo y otro en rodilla (sendas articulaciones diana de la artropatía hemofílica).

Con el primer estudio piloto (artículo 4), se planteó el objetivo de evaluar los cambios asociados al estado articular, el umbral del dolor a la presión, la fuerza muscular y el rango de movimiento, tras una intervención de visualización de movimiento mediante video 180º visionado en un sistema de realidad virtual inmersiva, en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo. Tras esta intervención se encontraron mejoras en el estado articular, el umbral del dolor a la presión sobre el maléolo externo y el rango de movimiento. Durante este período de intervención no se produjeron hemartrosis de tobillo relacionados con la aplicación del tratamiento mediante realidad inmersiva.

El estado articular en pacientes con artropatía de tobillo puede mejorar mediante visualización de movimiento. Esta mejoría articular se debe principalmente al aumento del umbral del dolor a la presión, y el rango de movimiento, variables que influyen en la escala HJHS usada para evaluar el estado articular. Estos cambios en la puntuación de salud articular se han relacionado previamente con una mejor percepción de la calidad de vida en

pacientes con hemofilia.¹⁵¹ Este hecho, unido a estos cambios significativos en el estado articular de los pacientes con un tamaño del efecto elevado abren la posibilidad de incluir esta línea de trabajo en el manejo de estos pacientes, a pesar de que en este estudio no se incluyó la evaluación de la calidad de vida.

Aunque se ha encontrado que el perfil del dolor en pacientes con hemofilia no cambia con el paso del tiempo,¹⁷⁵ los cambios presentados en nuestro estudio (artículo 4), en relación al umbral del dolor a la presión, pueden ser mediados por vías inhibitorias descendentes. El hecho de activarse las mismas áreas corticales durante la visualización de movimiento que durante su ejecución podría estar relacionado con los fenómenos inhibitorios. Así, el aumento de la excitabilidad cortical se asocia a una disminución de la percepción del dolor.¹⁶³ Estos cambios en el umbral del dolor a la presión, coinciden con los observados al aplicar la visualización de movimiento en pacientes adultos asintomáticos y sin dolor cervical¹⁶³. Estos resultados en el aumento del umbral del dolor a la presión a raíz de la visualización de movimiento coinciden con los de un estudio reciente, en el que se realizó una intervención de ocho semanas mediante liberación miofascial autoinducida en pacientes con artropatía de rodilla.⁸⁸

Las técnicas de Fisioterapia que aplican un efecto mecánico sobre los tejidos, como la liberación miofascial autoinducida con Foam Roller⁸⁸ o la terapia manual¹⁷⁶, han mostrado ser eficaces para mejorar el rango de movimiento en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla y codo. Sin embargo, el aumento en el rango de movimiento de tobillo encontrado en este primer estudio piloto mediante realidad virtual inmersiva se puede deber al efecto neurofisiológico asociado a la activación de áreas corticales.¹⁶⁷ La creación de una imagen ilusoria de miembro sano mientras se observa la acción¹⁷⁷ podría asociarse a la disminución de las conductas de miedo-evitación descritas por Vlaeyen et al.¹⁷⁸ Estos resultados se alinean con los de otro estudio que realizó 10 días de visualización postartroplastia de rodilla.¹⁷⁹

La visualización de movimiento en pacientes con artropatía de rodilla es capaz de mejorar la activación muscular de cuádriceps.¹³⁷ Sin embargo, las intervenciones de visualización de movimiento no han sido capaces de mostrar mejoría significativa de la fuerza muscular, que depende de la generación de cambios en la carga o en la velocidad máxima de ejecución del movimiento.¹⁸⁰

Se encontraron mejorías superiores al mínimo cambio detectable (MCD) en el umbral del dolor a la presión en el maléolo externo, la fuerza muscular del tibial anterior y la amplitud de movimiento en gran número de pacientes de este estudio piloto (artículo 4). Aunque sean inferiores a los encontrados en otros estudios,⁹⁸ deben interpretarse desde una perspectiva clínica. Los cambios provocados por esta intervención basada en la visualización de movimiento son debidos a la modulación cerebral. A pesar del pequeño tamaño de la muestra, estos valores pueden indicar la relevancia clínica de esta técnica en el manejo de pacientes con artropatía hemofílica de tobillo ya que también cabe destacar

los elevados valores de tamaño del efecto encontrados para las variables umbral del dolor a la presión del maléolo externo, amplitud de movimiento y estado articular.

Tras este primer estudio piloto realizado en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo, se llevó a cabo un segundo estudio piloto (artículo 5), esta vez centrado en la aplicación de la intervención de visualización de movimiento mediante realidad virtual inmersiva en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla. El objetivo de este segundo estudio piloto fue evaluar los cambios en la intensidad del dolor, el estado articular, el rango de movimiento y la fuerza muscular en la población a estudio tras esta intervención. Al finalizar la intervención, se encontró mejoría en la intensidad del dolor percibido, el estado articular y la fuerza muscular del cuádriceps. Además, durante la aplicación de la intervención ningún paciente incluido en este estudio desarrolló hemartrosis de rodilla.

El uso de la realidad virtual en pacientes tras una artroplastia total de rodilla en pacientes mostró una disminución significativa de la intensidad del dolor.¹⁸¹ Además, se ha indicado la idoneidad del empleo de la realidad virtual para el manejo efectivo del dolor en pacientes con artrosis de rodilla y cadera.¹⁷⁷ Esta mejoría se debe a la multidimensionalidad del dolor.¹⁷⁷ El efecto ilusorio que provoca la visualización a nivel cerebral facilita que el cerebro evalúe la información como algo no aversivo, mejorando la modulación descendente.¹⁸² Todos estos resultados estarían acordes con la mejoría en la intensidad del dolor obtenida en este estudio.

Diversas intervenciones mediante realidad virtual^{179,183} han mostrado la capacidad que presentan estos abordajes para provocar cambios en el rango de movimiento. Han sido capaces tanto de aumentar el rango articular en pacientes tras una artroplastia total,¹⁷⁹ como de generar cambios en la movilidad del hombro en sujetos sanos a los que se les modificaba el feedback visual del avatar.¹⁸³ Los cambios presentados en el segundo estudio piloto (artículo 5) en la movilidad de rodilla también pueden deberse a la capacidad de alteración de la estastesia a través de inputs visuales ilusorios.¹⁸³ Por otro lado, se ha encontrado en sujetos sanos que tras observar un movimiento o al realizarlo con la mano, se activan las mismas áreas corticales.¹¹² Este hecho, podría provocar que la visualización de un movimiento activara estas mismas áreas sin desencadenar inputs nociceptivos, ya que no se genera el movimiento en periferia. Esta activación no nociceptiva podría hacer que el cerebro se viera obligado a reevaluar la información de que dispone y por ende a modular las respuestas del paciente a ese movimiento.¹⁸² Estas respuestas pueden ser de protección como la reducción del rango articular. Sin embargo, en este segundo estudio piloto no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el rango de movimiento de rodilla. Aun así, se debe ser cauteloso con los resultados de este, ya que al ser un estudio piloto el tamaño muestral es pequeño, y por el

número de pacientes que presentaron cambios clínicamente detectables en la extensión de rodilla.

Se han encontrado cambios en la mejora de la fuerza en pacientes con artrosis de rodilla tras ser sometidos a visualización de movimiento.¹⁸⁴ No obstante, aunque en el tercer estudio incluido en esta Tesis Doctoral (artículo 3),¹³⁷ no se apreciaron cambios inmediatos en la mejoría de la fuerza en pacientes con artropatía hemofílica tras haber recibido una sesión de visualización de movimiento de flexo-extensión de rodilla, si se remarcó el gran tamaño del efecto en la activación del recto anterior del cuádriceps. La predicción electromiográfica¹⁸⁵ de la mejora de la fuerza de la musculatura de la rodilla se ve confirmada con los cambios observados con respecto a la fuerza del cuádriceps en este último estudio (artículo 5).

Sin embargo, aunque todos estos resultados permiten ser optimista se debe ser cauto, esperando que estudios clínicos aleatorios confirmen estos cambios.

5.7.4 Conclusiones de los artículos

Artículo 1

- La calidad de vida percibida por los pacientes con hemofilia es menor que la referida por la población española y pacientes de otros países europeos.
- El dolor, la kinesiofobia y el catastrofismo son las principales variables psicosociales que se relacionan con una peor calidad de vida.
- Variables clínicas como la severidad de la hemofilia y el consumo de fármacos para el control del dolor también se relacionan con una peor calidad de vida.

Artículo 2

- Los pacientes con hemofilia presentan una alta prevalencia de dolor de crónico. La intensidad de este dolor es moderada, llegando a picos máximos severos.
- La intensidad del dolor en pacientes con artropatía hemofílica correlaciona con la ansiedad, el catastrofismo y el grado de kinesiofobia.
- La percepción de calidad de vida de los pacientes con hemofilia, especialmente en el componente físico, correlaciona negativamente con la intensidad del dolor.
- Los factores psicosociales influyen en la experiencia dolorosa de los pacientes con artropatía hemofílica, afectando su calidad de vida.

Artículo 3

- La visualización de movimiento inmersivo de extensión de rodilla no produce cambios en la activación muscular de cuádriceps en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla.
- La visualización inmersiva de movimiento de extensión de rodilla mediante realidad virtual tiene el potencial de activar el músculo recto femoral según los resultados del elevado tamaño del efecto.
- La edad, la dominancia o el estado clínico del paciente con hemofilia no influye en los cambios en la activación muscular tras la visualización de movimiento inmersivo de rodilla.
- La realización de estudios clínicos aleatorizados podría confirmar la eficacia de una intervención mediante visualización de movimiento inmersivo de extensión de rodilla en pacientes con artropatía hemofílica.

Artículo 4

- La terapia mediante visualización de movimiento inmersivo 180° VR es segura en pacientes con hemofilia.
- Esta intervención puede mejorar el estado articular, el umbral del dolor a la presión y la movilidad en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.
- Son necesarios estudios clínicos aleatorizados que confirmen los hallazgos de este estudio y la eficacia de la visualización de movimiento inmersivo.

Artículo 5

- La visualización de movimiento inmersivo 180° VR puede mejorar la intensidad del dolor articular en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla.
- La realización de sesiones diarias de visualización de movimiento inmersivo durante 4 semanas puede mejorar el estado articular y la fuerza muscular de cuádriceps en pacientes con artropatía de rodilla.
- Es necesario realizar estudios clínicos aleatorizados con un mayor tamaño muestral para confirmar los cambios observados en este estudio piloto.

6 LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS

Por las características de los estudios podremos diferenciar las limitaciones de los estudios atendiendo a su diseño bien observacional, bien experimental.

En los estudios observacionales incluidos (artículos 1 y 2), las limitaciones vienen dadas por el reclutamiento de la muestra, ya que en ambos estudios la muestra fue reclutada en España. Este hecho podría generar una visión sesgada de la población con hemofilia y dificulta su extrapolación a poblaciones de otros países. Además, como muchas de las variables manejadas son de carácter psicosocial, podrían verse todavía más influidas. Las diferencias socioeconómicas, sanitarias y culturales entre países, sólo permiten comparar resultados con países con un entorno similar. Además, la realidad de cada país en el acceso o no a tratamiento profiláctico podría influir en estos pacientes. Por ello, sería deseable replicar estos estudios en otros países para valorar si los resultados obtenidos serían comparables.

Por otro lado, en estos estudios sólo se captaron pacientes con hemofilia A y B, no así con otras coagulopatías congénitas como la enfermedad de Von Willebrand, aunque compartan manifestaciones clínicas y efectos. Este hecho hace que los resultados tampoco se puedan extrapolar a pacientes que no tengan deficiencia de factor VIII o IX. Sería interesante repetir estos estudios con pacientes con otras coagulopatías para evaluar si los resultados pudieran ser comparables.

El diseño de estos estudios observacionales es de carácter transversal, lo que da una visión parcial de la realidad de la población, ya que sólo se evalúa en un momento dado. Para aportar una visión más fiable, se debería hacer un seguimiento de los pacientes incluidos en los grupos para poder evaluar sus percepciones con el paso del tiempo y la evolución de la enfermedad.

Por último, el hecho de que haya múltiples instrumentos de medida para evaluar las mismas variables (calidad de vida, intensidad del dolor, etc.) dificulta la comparación de los resultados con otros estudios. La unificación de instrumentos de medida favorecería la comunicación de los resultados y la generalización de las conclusiones extraídas de los mismos.

En los estudios experimentales incluidos en esta Tesis Doctoral (artículos 3, 4 y 5), las limitaciones vienen dadas por el diseño de cohorte de estos estudios. Este diseño carece de grupo control aleatorizado con el que comparar. En estos la comparación viene dada entre el previo al tratamiento y las mediciones postratamiento. Por otro lado, estos estudios son estudios piloto con pequeños tamaños muestrales que limitan la generalización de resultados.

Aunque posteriormente se realizaron estudios con un diseño de estudios clínicos aleatorizados multicéntricos con un tamaño muestral adecuado para confirmar los resultados observados en estos pilotajes, no se han podido incluir en esta Tesis Doctoral al no haber sido publicados aún los resultados.

El artículo 3, por otro lado, refleja los resultados de una intervención puntual en la que se miden resultados inmediatos. La ausencia de intervención periódica y una evaluación de seguimiento no permite evaluar la eficacia un programa de visualización de movimiento inmersivo de extensión de rodilla en pacientes con artropatía hemofílica. Por ello, se plantearon los estudios llevados a cabo en los artículos 4 y 5. Sin embargo, el llevar a cabo este estudio de efecto inmediato, tal y como se indicó, con un tamaño muestral mayor y mediante un estudio clínico aleatorizado multicéntrico, podría resultar interesante para conocer los efectos sobre el dolor y sobre el sistema neuromuscular que provoca de manera inmediata una exposición única a visualización de movimiento en estos pacientes. Por otro lado, la inclusión de pacientes en el estudio con hemofilia A grave y artropatía de rodilla limita la generalización de los resultados del estudio.

Los artículos 4 y 5, por su lado, no registraron la ingesta de fármacos analgésicos que podrían sesgar los resultados, especialmente en el umbral del dolor a la presión o en el dolor percibido.

Por último, la ausencia de una evaluación de la funcionalidad, en estos estudios, impide conocer el impacto real de la visualización de movimiento inmersivo en estos pacientes. La evaluación de variables como la funcionalidad, las modificaciones en la contracción muscular y variables psicosociales aportaría más información sobre esta intervención y su utilidad en el abordaje de pacientes con artropatía hemofílica.

7 REPERCUSIÓN/APLICACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Por un lado, los estudios observacionales incluidos en esta Tesis Doctoral (artículos 1 y 2), pretendieron aumentar el conocimiento científico sobre las variables psicosociales de los pacientes con hemofilia. Estas variables influyen en la experiencia dolorosa del paciente. El catastrofismo, la kinesiofobia y la ansiedad de los pacientes son factores determinantes en dicha experiencia en los pacientes con dolor crónico. Su abordaje puede ser esencial en el tratamiento de los pacientes con hemofilia.

La literatura que aborda factores psicosociales como el catastrofismo o la kinesiofobia en pacientes con hemofilia es escasa. La ausencia de estudios limita la comprensión de estos factores y sus posibles abordajes, por lo que es necesario abordar la evaluación de estas variables en futuros estudios sobre el dolor en estos pacientes. Los resultados de estos estudios pueden orientarnos en la comprensión de los factores psicosociales que se relacionan con el dolor en pacientes con hemofilia.

Al igual que en otras poblaciones con dolor crónico, es necesario abordar estas variables para mejorar la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes. Establecer su existencia nos permite abordar su manejo.

Asimismo, la situación clínica y las variables psicosociales influyen en la calidad de vida percibida por estos pacientes. La ausencia de relación entre el estado articular de los pacientes y su calidad de vida percibida debería ser un motivo para investigar la eficacia de intervenciones dirigidas a mejorar la calidad de vida. Las terapias e intervenciones dirigidas a mejorar el dolor, el catastrofismo o la kinesiofobia, como la imaginería motora o la visualización del movimiento, podrían ser alternativas útiles en el manejo del dolor en pacientes con hemofilia.

Por ello, los estudios experimentales (artículos 3, 4 y 5) pretendieron evaluar el uso de la visualización inmersiva de movimiento en pacientes con artropatía hemofílica. Estos estudios demostraron la alta seguridad de esta terapia en pacientes con hemofilia, ya que ningún paciente desarrolló hemartrosis de la articulación diana durante las fases experimentales como resultado de la intervención. Esto hace de la visualización inmersiva de movimiento en primera persona una opción válida en pacientes con hemofilia, independientemente de su régimen terapéutico y fenotipo.

Además, la mejora de la activación muscular del cuádriceps en personas con artropatía hemofílica de rodilla es un objetivo terapéutico en esta población. El rango restringido de movimiento de la rodilla y el dolor crónico que sufren estos pacientes requieren una terapia específica, segura y eficaz, promoviendo una activación muscular específica. La mejora de la intensidad del dolor percibido, el estado articular y la fuerza muscular del cuádriceps en pacientes con artropatía

hemofílica de rodilla tras una intervención de 15 minutos durante 28 días de visualización inmersiva de movimiento de extensión de rodilla, así como el gran tamaño del efecto en el RMS del cuádriceps inmediato a una sola intervención de 15 minutos, hace pensar en esta terapia como una forma eficaz de abordar la artropatía hemofílica de rodilla.

Igualmente, destaca que más del 40% de los pacientes del estudio de tobillo sufrieran una mejoría superior al valor del mínimo cambio detectable en el umbral de dolor a la presión en el maléolo externo de tobillo, la fuerza muscular del tibial anterior y la amplitud del rango de movimiento de tobillo. Del mismo modo, se encontraron elevados valores de tamaño del efecto observados para las variables umbral del dolor por presión del maléolo externo, amplitud de movimiento y el estado articular del tobillo. Todo ello podría indicar la relevancia clínica de esta técnica en el manejo de pacientes con artropatía hemofílica de tobillo, a pesar del pequeño tamaño de la muestra en el estudio de tobillo

Por último, el acceso a esta tecnología resulta fácil y disponible. El coste de las gafas de realidad virtual necesarias para la realización de esta terapia es muy bajo. El vídeo inmersivo puede reproducirse en el propio smartphone del paciente, independientemente del modelo (Android® o iPhone®). Todo ello, hace que el fácil acceso a la intervención implique una democratización del tratamiento, ya que puede utilizarse fácilmente en casa a bajo coste.

8 PROSPECTIVA DE LA INVESTIGACIÓN

Partiendo del trabajo desarrollado y los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral, se plantean una serie de recomendaciones para futuras investigaciones:

- Para la realización de estudios observacionales sobre la influencia de los factores psicosociales en el dolor y en la calidad de vida de los pacientes con hemofilia:
 - Realizar estudios similares en otros países para ver si los resultados son comparables.
 - Llevar a cabo estudios similares en pacientes con otras coagulopatías para ver si los resultados son comparables.
 - Mantener un seguimiento longitudinal de la muestra en estos estudios para generar una visión más fiable de la situación de los pacientes y sus percepciones a lo largo del tiempo y la evolución de la enfermedad.
 - Implementar estudios con un tamaño muestral más grande.
 - Incluir variables sobre el nivel de práctica de actividad física para evaluar la relación de esta variable con la percepción del dolor articular en estos pacientes.
 - Unificar los instrumentos de evaluación para favorecer la comunicación de los resultados y la generalización de las conclusiones y la comparación con otras poblaciones.
- Para la realización de estudios experimentales sobre los efectos de la visualización de movimiento inmersiva en pacientes con artropatía hemofílica:
 - Realizar estudios clínicos aleatorizados y multicéntricos, esenciales para poner en práctica la eficacia de esta intervención y confirmar los resultados de sendos estudios piloto.
 - Reclutar una muestra de mayor tamaño y evaluar variables clínicas de funcionalidad y dolor crónico que permitan confirmar la seguridad y eficacia de la visualización inmersiva de movimiento mediante realidad virtual en pacientes con hemofilia y artropatía hemofílica
 - Incluir en estos estudios variables de funcionalidad, cambios en la contracción muscular y variables psicosociales que permitan establecer el impacto global de la visualización inmersiva del movimiento en pacientes con artropatía hemofílica.
 - Evaluar el dolor con diferentes instrumentos de medida permitiría distinguir entre los cambios en la intensidad del dolor, el umbral del dolor y el control inhibitorio.
 - Medir la ingesta de fármacos analgésicos que pueden afectar a la intensidad del dolor percibido por los pacientes.

9 CONCLUSIONES

Como resultado de la investigación realizada durante esta Tesis Doctoral, se puede concluir con respecto a los pacientes con hemofilia en España afirmando que:

- La calidad de vida percibida por los pacientes con hemofilia en España es menor que la referida por la población española sana y que la de otros pacientes con hemofilia de otros países europeos.
- El dolor, la kinesiofobia y el catastrofismo son las variables psicosociales que más se relacionan con una peor calidad de vida de los pacientes con hemofilia en España.
- Variables clínicas como la severidad de la hemofilia y el consumo de fármacos para el control del dolor también se relacionan con una peor calidad de vida en pacientes con hemofilia en España.
- La percepción de calidad de vida de los pacientes con hemofilia en España correlaciona negativamente con la intensidad del dolor, especialmente en el componente físico.
- Los pacientes con hemofilia presentan una alta prevalencia de dolor de crónico. La intensidad de este dolor es moderada, llegando a picos máximos severos.
- La intensidad del dolor en pacientes con artropatía hemofílica en España correlaciona con la ansiedad, el catastrofismo y el grado de kinesiofobia.
- Los factores psicosociales influyen en la experiencia dolorosa de los pacientes con artropatía hemofílica, afectando su calidad de vida.

Por otro lado, en relación con la terapia de visualización inmersiva de movimiento mediante realidad virtual en pacientes con artropatía hemofílica se puede concluir que:

- La terapia mediante visualización de movimiento inmersivo 180° VR es segura en pacientes con hemofilia.
- La visualización inmersiva de movimiento de extensión de rodilla mediante realidad virtual tiene el potencial de activar el músculo recto femoral en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla. Este efecto no se ve influido por factores como la edad, la dominancia o el estado clínico del paciente.
- La realización de sesiones diarias de visualización de movimiento inmersivo durante 4 semanas puede mejorar el estado articular y la fuerza muscular de cuádriceps en pacientes con artropatía de rodilla.
- Esta intervención puede mejorar la intensidad del dolor articular en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla.
- El uso de este tipo de intervención en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla no mejora del rango de movimiento

- La visualización puede mejorar el estado articular, el umbral del dolor a la presión y la movilidad en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas respecto a la fuerza muscular.
- Es necesaria la realización de estudios clínicos aleatorizados con un mayor tamaño muestral para confirmar la eficacia de una intervención mediante visualización de movimiento inmersivo en pacientes con artropatía hemofílica.

En conclusión, la terapia de visualización inmersiva de movimiento mediante VR es un tratamiento de Fisioterapia que se puede ser eficaz en el manejo del dolor en pacientes con artropatía hemofílica, disminuyendo la intensidad de este, lo que podría mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Pinto PR, Paredes AC, Almeida A. Pain Prevalence, Characteristics, and Impact Among People with Hemophilia: Findings from the First Portuguese Survey and Implications for Pain Management. *Pain Med Malden Mass.* 2020, Mar, 1;21(3):458–71.
 2. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev.* 2013, Jul;34(7):289–94; quiz 295.
 3. Castillo-González D. Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter [Internet].* 2012, Mar;28(1):22–33. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000100003&lng=es
 4. Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol [Internet].* 1976, Jun [cited 2023, Feb, 11];29(6):469–79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC476103/>
 5. Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. *Clin Orthop.* 1996, Jul;(328):4–6.
 6. Franchini M, Mannucci PM. The History of Hemophilia. *Semin Thromb Hemost [Internet].* 2014, Jun, 9 [cited 2023, Feb, 12];571–6. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381232>
 7. Lannoy N, Hermans C. The 'royal disease'--haemophilia A or B? A haematological mystery is finally solved. *Haemophilia.* 2010, Nov;16(6):843–7.
 8. Schramm W. The history of haemophilia - a short review. *Thromb Res.* 2014, Nov;134 Suppl 1:S4-9.
 9. Poon M-C, Card RT. Samuel Armstrong Lane's first successful treatment of haemophilia with blood transfusion in 1840: Could this also be the first successful bypassing therapy? *Haemophilia [Internet].* 2019, Jan;25(1):e45–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.13645>
 10. van Creveld S. Transfusion in hemophilia. *Bibl Haematol.* 1970;34:1–8.
 11. Mousavi Hosseini K, Ghasemzadeh M. Implementation of Plasma Fractionation in Biological Medicines Production. *Iran J Biotechnol [Internet].* 2016, Dec [cited 2023, Feb, 16];14(4):213–20. Available from: <https://doi.org/10.15171/ijb.1401>
 12. Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med.* 1965, Dec, 30;273(27):1443–7.
 13. Lee CA. The natural history of HIV disease in haemophilia. *Blood Rev.* 1998, Sep;12(3):135–44.
-

14. Isfordink CJ, van Erpecum KJ, van der Valk M, Mauser-Bunschoten EP, Makris M. Viral hepatitis in haemophilia: historical perspective and current management. *Br J Haematol.* 2021, Oct;195(2):174–85.
 15. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020, Aug;26 Suppl 6:1–158.
 16. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet Lond Engl.* 2003, May, 24;361(9371):1801–9.
 17. Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, Ucerro-Lozano R, Pérez-Llanes R. Hemophilic Arthropathy: Barriers to Early Diagnosis and Management. *J Blood Med [Internet].* 2022, Oct [cited 2022, Oct, 22];Volume 13:589–601. Available from: <https://doi.org/10.2147/JBM.S343924>
 18. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med [Internet].* 2019, Oct, 15 [cited 2023, Feb, 3];171(8):540. Available from: <https://doi.org/10.7326/M19-1208>
 19. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med.* 2014;5:207–18.
 20. Lobet S, Timmer M, Königs C, Stephensen D, McLaughlin P, Duport G, et al. The Role of Physiotherapy in the New Treatment Landscape for Haemophilia. *J Clin Med [Internet].* 2021, Jun, 26;10(13):2822. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm10132822>
 21. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost.* 2021, Sep;19(9):2112–21.
 22. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia.* 2018, May;24 Suppl 6:44–9.
 23. Forsyth AL, Rivard G-É, Valentino LA, Zourikian N, Hoffman M, Monahan PE, et al. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond. *Haemophilia.* 2012, Jul;18 Suppl 4:112–9.
 24. Wyseure T, Mosnier LO, von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. *Semin Hematol.* 2016, Jan;53(1):10–9.
 25. Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. *J Rheumatol.* 1997, Jul;24(7):1350–4.
 26. Smith MD. The normal synovium. *Open Rheumatol J.* 2011;5:100–6.
-

27. van Vulpen LFD, Thomas S, Keny SA, Mohanty SS. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2021 [cited 2023, Apr, 2];27(S3):96–102. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.14025>
28. Handelsman JE, Lurie A. Pathological changes in the juvenile haemophilic knee. *South Afr J Surg Suid-Afr Tydskr Vir Chir*. 1975, Dec;13(4):243–9.
29. Goddard NJ, Mann H. Diagnosis of haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2007, Nov;13 Suppl 3:14–9.
30. Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FWG, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ* [Internet]. 2012, May, 2;344:e2707. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.e2707>
31. Roosendaal, van Rinsum, Vianen, van den Berg, Lafeber, Bijlsma. Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease: Haemophilic arthropathy compared with OA and RA. *Histopathology* [Internet]. 1999, Feb [cited 2022, Nov, 20];34(2):144–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2559.1999.00608.x>
32. Wyseure T, Mosnier LO, von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. *Semin Hematol*. 2016, Jan;53(1):10–9.
33. Mahmoud Ghaniema E, Fathi Ahmed S, Raouf Amin I, Soliman Ayoub M. Evaluation of osteoporosis in hemophilic arthropathy patients: correlation with disease severity and serum trace minerals. *J Osteoporos* [Internet]. 2011;2011:106380. Available from: <https://doi.org/10.4061/2011/106380>
34. Beeton K. Evaluation of outcome of care in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2002, May;8(3):428–34.
35. Panicker J, Warriar I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia*. 2003, May;9(3):272–8.
36. Schäfer GS, Valderramas S, Gomes AR, Budib MB, Wolff ÁLP, Ramos A a. T. Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: a systematic review. *Haemophilia* [Internet]. 2016, May;22(3):e119-129. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.12909>
37. van Wilgen CP, Akkerman L, Wieringa J, Dijkstra PU. Muscle strength in patients with chronic pain. *Clin Rehabil*. 2003, Dec;17(8):885–9.
38. Tat NM, Tat AM, Can F, Antmen B, Öner AF. Muscle strength and joint health in children with hemophilia: a cross-sectional study. *Turk J Pediatr*. 2020;62(4):606–13.
39. Oymak Y, Yildirim AT, Yaman Y, Gurcinar M, Firat A, Cubuckcu D, et al. The effectiveness of tools for monitoring hemophilic arthropathy. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2015, Mar;37(2):e80-85. Available from: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000210>

40. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia*. 1999, Nov;5(6):378–85.
 41. Brodin E, Sunnerhagen KS, Baghaei F, Törnbohm M. Persons with Haemophilia in Sweden- Experiences and Strategies in Everyday Life. A Single Centre Study. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(10):e0139690. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139690>
 42. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012, May, 2;7:24. Available from: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-24>
 43. Carroll L, Benson G, Lambert J, Benmedjahed K, Zak M, Lee XY. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2019, Jun, 14 [cited 2020, Nov, 24];13:941–57. Available from: <https://doi.org/10.2147/PPA.S202773>
 44. Buckner TW, Batt K, Quon D, Witkop M, Recht M, Kessler C, et al. Assessments of pain, functional impairment, anxiety, and depression in US adults with hemophilia across patient-reported outcome instruments in the Pain, Functional Impairment, and Quality of Life (P-FiQ) study. *Eur J Haematol*. 2018, Apr;100 Suppl 1:5–13.
 45. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2013;19(1):e1–47. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
 46. Luo L, Zheng Q, Chen Z, Huang M, Fu L, Hu J, et al. Hemophilia a patients with inhibitors: Mechanistic insights and novel therapeutic implications. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [cited 2023, Apr, 2];13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1019275>
 47. Ragni MV. New and Emerging Agents for the Treatment of Hemophilia: Focus on Extended Half-Life Recombinant Clotting Proteins. *Drugs*. 2015, Sep;75(14):1587–600.
 48. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, Lu Q, Zhang M, Mei B, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biol J Int Assoc Biol Stand*. 2015, Jul;43(4):213–9.
 49. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014, Jan, 16;123(3):317–25.
 50. Cuesta-Barriuso R, Pérez-Llanes R, Donoso-Úbeda E, Uceró-Lozano R. LongHest project: A prospective, observational study of extended half-life treatment in the musculoskeletal health of patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2022, Sep;28(5):857–64.
-

51. Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*. 2018, May;24(3):344–7.
52. Lundgren TS, Denning G, Stowell SR, Spencer HT, Doering CB. Pharmacokinetic analysis identifies a factor VIII immunogenicity threshold after AAV gene therapy in hemophilia A mice. *Blood Adv*. 2022, Apr, 26;6(8):2628–45.
53. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* [Internet]. 2020, Sep [cited 2021, Jan, 11];161(9):1976–82. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
54. Ossipov MH. The perception and endogenous modulation of pain. *Scientifica*. 2012;2012:561761.
55. Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Ljung R, et al. Pain and pain management in haemophilia: Blood Coagul Fibrinolysis [Internet]. 2016, Dec [cited 2018, Jan, 15];27(8):845–54. Available from: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000571>
56. Cuesta-Barriuso R, Torres-Ortuño A, Nieto-Munuera J, López-Pina JA. Effectiveness of an Educational Physiotherapy and Therapeutic Exercise Program in Adult Patients With Hemophilia: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(5):841–8.
57. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina J-A. Effectiveness of two modalities of physiotherapy in the treatment of haemophilic arthropathy of the ankle: a randomized pilot study. *Haemophilia* [Internet]. 2014, Jan;20(1):e71-78. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.12320>
58. Waddell G. A new clinical model for the treatment of low-back pain. *Spine*. 1987, Sep;12(7):632–44.
59. Gifford L. Pain, the Tissues and the Nervous System: A conceptual model. *Physiotherapy* [Internet]. 1998, Jan, 1 [cited 2022, Mar, 16];84(1):27–36. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)65900-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)65900-7)
60. Ucero-Lozano R. Manejo del dolor crónico en las lesiones traumáticas de la mano. In: *Terapia de mano basada en el razonamiento clínico y la práctica clínica*. 1ª. Seville, Spain: Universidad Internacional de Andalucía; 2020. p. 161–74.
61. Thacker M. Louis Gifford – revolutionary: the Mature Organism Model, an embodied cognitive perspective of pain. *Touch*. 2015;(152):6.

62. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2009, May [cited 2018, Apr, 2];9(5):745–58. Available from: <https://doi.org/10.1586/ERN.09.34>
 63. Larsson C, Ekvall Hansson E, Sundquist K, Jakobsson U. Kinesiophobia and its relation to pain characteristics and cognitive affective variables in older adults with chronic pain. *BMC Geriatr* [Internet]. 2016, Jul, 7 [cited 2020, Dec, 3];16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0302-6>
 64. Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JWS. The Fear-Avoidance Model of Musculoskeletal Pain: Current State of Scientific Evidence. *J Behav Med* [Internet]. 2007, Jan, 31 [cited 2018, Apr, 3];30(1):77–94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10865-006-9085-0>
 65. Vlaeyen JWS, Linton SJ. Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on: *Pain* [Internet]. 2012, Jun [cited 2019, May, 28];153(6):1144–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.12.009>
 66. Rodríguez-Parra M j., Esteve Zarazaga R, López Martínez AE. Dolor crónico y estrategias de afrontamiento. *Análisis Modif Conducta*. 2000;26(106):391–418.
 67. Camacho L. Variables cognitivas y estados de ánimo relacionados con el dolor crónico en pacientes de diferentes servicios médicos. *Rev Psicol Salud* [Internet]. 2002 [cited 2018, Apr, 8];14(2):3–24. Available from: <https://doi.org/10.21134/pssa.v14i2.763>
 68. Redondo-Delgado MM, Miguel-Tobal JJ, Cano-Vindel A. Procesos de afrontamiento y ajuste a la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. *EduPsykhé Rev Psicol Psicopedag*. 2005;4(2):199–217.
 69. Lluch Girbés E, Nijs J, Torres-Cueco R, López Cubas C. Pain Treatment for Patients With Osteoarthritis and Central Sensitization. *Phys Ther* [Internet]. 2013, Jun, 1 [cited 2018, Jan, 13];93(6):842–51. Available from: <https://doi.org/10.2522/ptj.20120253>
 70. Louw A, Puentedura EJ, Zimney K, Cox T, Rico D. The clinical implementation of pain neuroscience education: A survey study. *Physiother Theory Pract*. 2017;33(11):869–79.
 71. Bowering KJ, O’Connell NE, Tabor A, Catley MJ, Leake HB, Moseley GL, et al. The Effects of Graded Motor Imagery and Its Components on Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain* [Internet]. 2013, Jan [cited 2019, Jul, 16];14(1):3–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.09.007>
 72. Rothgangel A, Bekrater-Bodmann R. Mirror therapy versus augmented/virtual reality applications: towards a tailored mechanism-based treatment for phantom limb pain. *Pain Manag* [Internet]. 2019, Mar
-

- [cited 2019, Jul, 25];9(2):151–9. Available from: <https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0066>
73. Rothgangel A, Braun S, Winkens B, Beurskens A, Smeets R. Traditional and augmented reality mirror therapy for patients with chronic phantom limb pain (PACT study): results of a three-group, multicentre single-blind randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2018, Dec [cited 2019, Jul, 16];32(12):1591–608. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269215518785948>
74. Volz MS, Suarez-Contreras V, Portilla ALS, Illigens B, Bempohl F, Fregni F. Movement observation-induced modulation of pain perception and motor cortex excitability. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2015, Jun;126(6):1204–11.
75. van Genderen FR, Fischer K, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, Helders PJM, et al. Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2006, Mar;12(2):147–53.
76. Forsyth AL, Witkop M, Lambing A, Garrido C, Dunn S, Cooper DL, et al. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1549–60.
77. Witkop M, Neff A, Buckner TW, Wang M, Batt K, Kessler CM, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556–65.
78. Riley RR, Witkop M, Hellman E, Akins S. Assessment and management of pain in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2011, Nov;17(6):839–45.
79. Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Effect of manual therapy in patients with hemophilia and ankle arthropathy: a randomized clinical trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2020, Jan [cited 2020, Mar, 1];34(1):111–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269215519879212>
80. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina J-A. The effectiveness of manual therapy in addition to passive stretching exercises in the treatment of patients with haemophilic knee arthropathy: A randomized, single-blind clinical trial. *Haemophilia* [Internet]. 2020, Oct, 23 [cited 2020, Nov, 4];00:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.14181>
81. Elnaggar RK. Pulsed Nd:YAG laser: effects on pain, postural stability, and weight-bearing pattern in children with hemophilic ankle arthropathy. *Lasers Med Sci*. 2020, Jul;35(5):1075–83.
-

82. McLaughlin JM, Munn JE, Anderson TL, Lambing A, Tortella B, Witkop ML. Predictors of quality of life among adolescents and young adults with a bleeding disorder. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2017, Apr, 7;15(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0643-7>
 83. Gerrits MMJG, van Oppen P, Leone SS, van Marwijk HWJ, van der Horst HE, Penninx BW. Pain, not chronic disease, is associated with the recurrence of depressive and anxiety disorders. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2014, Jun, 25;14:187. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-187>
 84. Witkop ML, Lambing A, Nichols CD, Munn JE, Anderson TL, Tortella BJ. Interrelationship between depression, anxiety, pain, and treatment adherence in hemophilia: results from a US cross-sectional survey. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1577–87.
 85. Chen C-M, Lin C-H, Kung K-Y. Effects of Physical Therapy on Joint Pain, Joint Range of Motion, Joint Health, Strength, and Mobility in Patients with Hemophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2023, Feb, 20; Available from: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002212>
 86. Bocalandro EA, Begnozzi V, Garofalo S, Pasca S, Peyvandi F. The evolution of physiotherapy in the multidisciplinary management of persons with haemophilia (PWH): A scoping review. *Haemophilia* [Internet]. 2023, Jan [cited 2023, Feb, 19];29(1):11–20. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.14661>
 87. Wells AJ, Stephensen D. The role of the physiotherapist in the management of people with haemophilia: defining the new normal. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2020, Aug, 2;81(8):1–8.
 88. Pérez-Llanes R, Meroño-Gallut J, Donoso-Úbeda E, López-Pina J, Cuesta-Barruso R. Safety and effectiveness of fascial therapy in the treatment of adult patients with hemophilic elbow arthropathy: a pilot study. *Physiother Theory Pract*. 2020, Mar, 30;1–10.
 89. Tat NM, Can F, Sasmaz HI, Tat AM, Antmen AB. The effects of manual therapy on musculoskeletal system, functional level, joint health and kinesiophobia in young adults with severe haemophilia: A randomized pilot study. *Haemophilia* [Internet]. 2021 [cited 2022, Mar, 10];27(2):e230–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.14031>
 90. Mazloum V, Rahnama N, Khayambashi K. Effects of therapeutic exercise and hydrotherapy on pain severity and knee range of motion in patients with hemophilia: a randomized controlled trial. *Int J Prev Med*. 2014, Jan;5(1):83–8.
 91. Gomis M, González L-M, Querol F, Gallach JE, Toca-Herrera J-L. Effects of electrical stimulation on muscle trophism in patients with hemophilic arthropathy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009, Nov;90(11):1924–30.
-

92. Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Effect of fascial therapy in patients with hemophilia and ankle arthropathy: A randomized clinical trial. *Haemophilia* [Internet]. 2019, Feb [cited 2022, Dec, 24];25(1):164. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.13666>
 93. Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Safety of fascial therapy in adult patients with hemophilic arthropathy of ankle. A cohort study. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018, Jun;35:90–4.
 94. Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Safety and effectiveness of fascial therapy in adult patients with hemophilic arthropathy. A pilot study. *Physiother Theory Pract*. 2018, Oct;34(10):757–64.
 95. Cuesta-Barriuso R, Trelles-Martínez RO. Manual therapy in the treatment of patients with hemophilia B and inhibitor. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2018, 22;19(1):26. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1934-9>
 96. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina J-A. Manual therapy in the treatment of ankle hemophilic arthropathy. A randomized pilot study. *Physiother Theory Pract*. 2014, Nov;30(8):534–9.
 97. Goto M, Takedani H, Nitta O, Kawama K. Joint Function and Arthropathy Severity in Patients with Hemophilia. *J Jpn Phys Ther Assoc*. 2015;18(1):15–22.
 98. Pérez-Llanes R, Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, Uceró-Lozano R, Cuesta-Barriuso R. Safety and efficacy of a self-induced myofascial release protocol using a foam roller in patients with haemophilic knee arthropathy. *Haemophilia*. 2022, Mar;28(2):326–33.
 99. Rodríguez-Merchan EC, De la Corte-Rodríguez H. Pain management in people with hemophilia in childhood and young adulthood. *Expert Rev Hematol*. 2021, Jun;14(6):525–35.
 100. McLaughlin P, Hurley M, Chowdary P, Khair K, Stephensen D. Physiotherapy interventions for pain management in haemophilia: A systematic review. *Haemophilia*. 2020, Jul;26(4):667–84.
 101. Groen WG, den Uijl IEM, van der Net J, Grobbee DE, de Groot PG, Fischer K. Protected by nature? Effects of strenuous physical exercise on FVIII activity in moderate and mild haemophilia A patients: a pilot study. *Haemophilia*. 2013, Jul;19(4):519–23.
 102. Álvarez Román MT, Bernardo Gutierrez Á, Berrueco Moreno R, Bonanad Boix S, Butta Col N, De la Corte-Rodríguez H, et al. Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. España: Arán ediciones s.l.; 190 p.
 103. Uceró-Lozano R, López-Pina JA, Ortiz-Pérez A, Cuesta-Barriuso R. The relationship between chronic pain and psychosocial aspects in patients with
-

- haemophilic arthropathy. A cross-sectional study. *Haemophilia* [Internet]. 2021, Dec, 8 [cited 2021, Dec, 13];28:176–82. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.14469>
104. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* [Internet]. 2019, Jan [cited 2020, Jul, 8];160(1):19–27. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
105. Zhou N-N, Deng Y. Virtual reality: A state-of-the-art survey. *Int J Autom Comput*. 2009, Nov, 1;6:319–25.
106. Yu W, Wen L, Zhao L-A, Liu X, Wang B, Yang H. The applications of virtual reality technology in medical education: a review and mini-research. *J Phys Conf Ser* [Internet]. 2019, Mar [cited 2023, Apr, 3];1176(2):022055. Available from: <https://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/1176/2/022055>
107. Viñas-Diz S, Sobrido-Prieto M. Virtual reality for therapeutic purposes in stroke: A systematic review. *Neurol Engl Ed* [Internet]. 2016, May, 1 [cited 2023, Apr, 3];31(4):255–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.06.007>
108. Andersen NJ, Schwartzman D, Martinez C, Cormier G, Drapeau M. Virtual reality interventions for the treatment of anxiety disorders: A scoping review. *J Behav Ther Exp Psychiatry* [Internet]. 2023, Feb, 25;81:101851. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2023.101851>
109. Hazzaa NM, Manzour AF, Yahia E, Mohamed Galal E. Effectiveness of virtual reality-based programs as vestibular rehabilitative therapy in peripheral vestibular dysfunction: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2023, Mar, 22; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07911-3>
110. Choi T, Heo S, Choi W, Lee S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Virtual Reality-Based Rehabilitation Therapy on Reducing the Degree of Pain Experienced by Individuals with Low Back Pain. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023, Feb, 16;20(4):3502. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph20043502>
111. Paravlic AH. Motor Imagery and Action Observation as Appropriate Strategies for Home-Based Rehabilitation: A Mini-Review Focusing on Improving Physical Function in Orthopedic Patients. *Front Psychol* [Internet]. 2022;13:826476. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.826476>
112. Hsieh Y-W, Lee M-T, Lin Y-H, Chuang L-L, Chen C-C, Cheng C-H. Motor Cortical Activity during Observing a Video of Real Hand Movements versus Computer Graphic Hand Movements: An MEG Study. *Brain Sci* [Internet]. 2020, Dec, 23;11(1):E6. Available from: <https://doi.org/10.3390/brainsci11010006>
-

113. Yoshimura M, Kurumadani H, Hirata J, Osaka H, Senoo K, Date S, et al. Virtual reality-based action observation facilitates the acquisition of body-powered prosthetic control skills. *J Neuroengineering Rehabil* [Internet]. 2020, Aug, 20;17(1):113. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12984-020-00743-w>
114. Choi JW, Kim BH, Huh S, Jo S. Observing Actions Through Immersive Virtual Reality Enhances Motor Imagery Training. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2020, Jul;28(7):1614–22.
115. Kurçaloğlu M, Atay MH. Pain: a neglected symptom in hemophilia. *Ann Hematol* [Internet]. 2023, Apr [cited 2023, Mar, 11];102(4):947–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05134-4>
116. Alonso J, Prieto L, Antó JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)*. 1995, May, 27;104(20):771–6.
117. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992, Jul, 18;305(6846):160–4.
118. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom B-M, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res*. 2011, Feb;63(2):223–30.
119. Sun J, Hilliard PE, Feldman BM, Zourikian N, Chen L, Blanchette VS, et al. Chinese Hemophilia Joint Health Score 2.1 reliability study. *Haemophilia*. 2014, May;20(3):435–40.
120. Frampton CL, Hughes-Webb P. The Measurement of Pain. *Clin Oncol* [Internet]. 2011, Aug [cited 2012, Sep, 6];23(6):381–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.04.008>
121. Hawksley H. Pain assessment using a visual analogue scale. *Prof Nurse Lond Engl*. 2000, Jun;15(9):593–7.
122. Olmedilla Zafra A, Ortega Toro E, Abenza Cano L. Validación de la escala de catastrofismo ante el dolor (Pain Catastrophizing Scale) en deportistas españoles. *Cuad Psicol Deporte*. 2013;13(1):83–94.
123. Ong WJ, Kwan YH, Lim ZY, Thumboo J, Yeo SJ, Yeo W, et al. Measurement properties of Pain Catastrophizing Scale in patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2021, Jan;40(1):295–301.
124. Woby SR, Roach NK, Urmston M, Watson PJ. Psychometric properties of the TSK-11: A shortened version of the Tampa Scale for Kinesiophobia. *Pain* [Internet]. 2005, Sep [cited 2020, Dec, 6];117(1):137–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.05.029>

125. Gómez-Pérez L, López-Martínez AE, Ruiz-Párraga GT. Psychometric Properties of the Spanish Version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *J Pain* [Internet]. 2011, Apr [cited 2018, Mar, 4];12(4):425–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.08.004>
 126. López-Bravo MD, Zamarrón-Cassinello MD, La Touche R, Muñoz-Plata R, Cuenca-Martínez F, Ramos-Toro M. Psychological factors associated with functional disability in patients with hip and knee osteoarthritis. *Behav Med*. 2020, 10;1–11.
 127. French DJ, France CR, Vigneau F, French JA, Evans RT. Fear of movement/(re)injury in chronic pain: a psychometric assessment of the original English version of the Tampa scale for kinesiophobia (TSK). *Pain*. 2007, Jan;127(1–2):42–51.
 128. Hapidou EG, O'Brien MA, Pierrynowski MR, de las Heras E, Patel M, Patla T. Fear and Avoidance of Movement in People with Chronic Pain: Psychometric Properties of the 11-Item Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK-11). *Physiother Can* [Internet]. 2012, Apr, 17 [cited 2020, Dec, 4];64(3):235–41. Available from: <https://doi.org/10.3138/ptc.2011-10>
 129. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual STAI*. Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Madrid: TEA Ediciones; 1982.
 130. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* [Internet]. 2000, Oct, 1 [cited 2021, Jul, 20];10(5):361–74. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1050-6411\(00\)00027-4](https://doi.org/10.1016/S1050-6411(00)00027-4)
 131. Calatayud J, Martín-Cuesta J, Carrasco JJ, Pérez-Alenda S, Cruz-Montecinos C, Andersen LL, et al. Safety, Fear and Neuromuscular Responses after a Resisted Knee Extension Performed to Failure in Patients with Severe Haemophilia. *J Clin Med* [Internet]. 2021, Jun, 11 [cited 2021, Jun, 21];10(12):2587. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm10122587>
 132. Skou ST, Simonsen O, Rasmussen S. Examination of Muscle Strength and Pressure Pain Thresholds in Knee Osteoarthritis: Test-Retest Reliability and Agreement. *J Geriatr Phys Ther* [Internet]. 2015 [cited 2019, Aug, 30];38(3):141–7. Available from: <https://doi.org/10.1519/JPT.0000000000000028>
 133. Plaza-Manzano G, Vergara-Vila M, Val-Otero S, Rivera-Prieto C, Pecos-Martin D, Gallego-Izquierdo T, et al. Manual therapy in joint and nerve structures combined with exercises in the treatment of recurrent ankle sprains: A randomized, controlled trial. *Man Ther*. 2016, Dec;26:141–9.
 134. Leffler A-S, Kosek E, Lerndal T, Nordmark B, Hansson P. Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Eur J Pain* [Internet]. 2002, Apr
-

- [cited 2019, Oct, 9];6(2):161–76. Available from: <https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0313>
135. Baschung Pfister P, de Bruin ED, Sterkele I, Maurer B, de Bie RA, Knols RH. Manual muscle testing and hand-held dynamometry in people with inflammatory myopathy: An intra- and interrater reliability and validity study. Jan Y-K, editor. PLOS ONE [Internet]. 2018, Mar, 29 [cited 2019, Oct, 10];13(3):e0194531. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194531>
 136. Andrews AW, Thomas MW, Bohannon RW. Normative Values for Isometric Muscle Force Measurements Obtained With Hand-held Dynamometers. Phys Ther [Internet]. 1996, Mar, 1 [cited 2019, Oct, 10];76(3):248–59. Available from: <https://doi.org/10.1093/ptj/76.3.248>
 137. Ucerro-Lozano R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. One Session Effects of Knee Motion Visualization Using Immersive Virtual Reality in Patients with Hemophilic Arthropathy. J Clin Med [Internet]. 2021, Oct, 14 [cited 2021, Dec, 13];10(20):4725. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm10204725>
 138. van der Ploeg RJ, Fidler V, Oosterhuis HJ. Hand-held myometry: reference values. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 1991, Mar, 1 [cited 2019, Oct, 10];54(3):244–7. Available from: <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.3.244>
 139. Kelln BM, McKeon PO, Gontkof LM, Hertel J. Hand-held dynamometry: reliability of lower extremity muscle testing in healthy, physically active, young adults. J Sport Rehabil. 2008, May;17(2):160–70.
 140. Gerhardt J, Cocchiarella L, Lea R. The practical guide to range of motion Assessment. United States of America: American Medical Association; 2002. 94–95 p.
 141. Rothstein JM, Miller PJ, Roettger RF. Goniometric reliability in a clinical setting. Elbow and knee measurements. Phys Ther. 1983, Oct;63(10):1611–5.
 142. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. Med Clin (Barc). 1998, Oct, 10;111(11):410–6.
 143. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Care Res [Internet]. 2003 [cited 2020, Nov, 29];49(4):483–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.11197>
 144. Wolfe F, Michaud K, Li T, Katz RS. EQ-5D and SF-36 Quality of Life Measures in Systemic Lupus Erythematosus: Comparisons with Rheumatoid Arthritis, Noninflammatory Rheumatic Disorders, and Fibromyalgia. J Rheumatol [Internet]. 2010, Feb, 1 [cited 2020, Nov, 29];37(2):296–304. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.090778>
-

145. Aznar JA, Altisent C, Álvarez- Román MT, Bonanad S, Mingot- Castellano ME, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: An epidemiological update. *Haemophilia* [Internet]. 2018 [cited 2020, Nov, 29];24(3):e136–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.13462>
 146. Güzel NA, Deniz V. Do Therapeutic Exercises Improve Kinesophobia and Health-Related Quality of Life in Adult Hemophilia Patients? A randomized controlled trial. *Int J Disabil Sports Health Sci* [Internet]. 2020, Jun, 20 [cited 2020, Dec, 5];11–9. Available from: <https://doi.org/10.33438/ijdshts.690280>
 147. Aykar S, Can F, Şahin F. Relationship between fear of movement and physical activity levels in adult hemophilic individuals. *Ann Med Res* [Internet]. 2020 [cited 2020, Dec, 5];27(1):219–23. Available from: <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2019.10.603>
 148. Roelofs J, van Breukelen G, Sluiter J, Frings-Dresen MHW, Goossens M, Thibault P, et al. Norming of the Tampa Scale for Kinesiophobia across pain diagnoses and various countries. *PAIN* [Internet]. 2011, May [cited 2014, Nov, 11];152(5):1090–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.028>
 149. Luque-Suarez A, Martinez-Calderon J, Falla D. Role of kinesiophobia on pain, disability and quality of life in people suffering from chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Br J Sports Med* [Internet]. 2019, May [cited 2020, Dec, 6];53(9):554–9. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098673>
 150. Holstein K, Klamroth R, Richards M, Carvalho M, Pérez-Garrido R, Gringeri A. Pain management in patients with haemophilia: A European survey. *Haemophilia* [Internet]. 2012;18(5):743–52. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02808.x>
 151. Davari M, Gharibnaseri Z, Ravanbod R, Sadeghi A. Health status and quality of life in patients with severe hemophilia A: A cross-sectional survey. *Hematol Rep* [Internet]. 2019, May, 23;11(2):7894. Available from: <https://doi.org/10.4081/hr.2019.7894>
 152. Aaby A, Ravn SL, Kasch H, Andersen TE. The associations of acceptance with quality of life and mental health following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord* [Internet]. 2020, Feb [cited 2020, Dec, 9];58(2):130–48. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41393-019-0379-9>
 153. Boonstra AM, Schiphorst Preuper HR, Balk GA, Stewart RE. Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the visual analogue scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *PAIN®* [Internet]. 2014, Dec, 1 [cited 2021, Feb, 12];155(12):2545–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.014>
 154. Boonstra AM, Stewart RE, Köke AJA, Oosterwijk RFA, Swaan JL, Schreurs KMG, et al. Cut-Off Points for Mild, Moderate, and Severe Pain on the
-

- Numeric Rating Scale for Pain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: Variability and Influence of Sex and Catastrophizing. *Front Psychol* [Internet]. 2016;7:1466. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01466>
155. Santavirta N, Björvell H, Solovieva S, Alaranta H, Hurskainen K, Konttinen YT. Coping strategies, pain, and disability in patients with hemophilia and related disorders. *Arthritis Rheum*. 2001, Feb;45(1):48–55.
156. Nicholas MK, Costa DSJ, Blanchard M, Tardif H, Asghari A, Blyth FM. Normative data for common pain measures in chronic pain clinic populations: closing a gap for clinicians and researchers. *Pain*. 2019, May;160(5):1156–65.
157. Calatayud J, Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Escriche A, Cruz-Montecinos C, Andersen LL, et al. Upper-Body Exercises With External Resistance Are Well Tolerated and Enhance Muscle Activity in People With Hemophilia. *Phys Ther* [Internet]. 2019, Apr, 1 [cited 2020, Oct, 22];99(4):411–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy136>
158. Kuciel-Lewandowska J, Kasperczak M, Lewandowski ŁB, Paprocka-Borowicz M. Assessment of the Level of Pain Intensity and the Level of Anxiety Treated as State and Trait in Patients with Osteoarthritis of the Limbs. *Pain Res Manag*. 2020;2020:5904743.
159. Vlaeyen JWS, International Association for the Study of Pain, editors. Pain-Related Fear in Chronic Pain. In: *Pain-related fear: exposure-based treatment for chronic pain*. Seattle: IASP Press; 2012. p. 25–45.
160. Martinez-Calderon J, Flores-Cortes M, Morales-Asencio JM, Luque-Suarez A. Pain-Related Fear, Pain Intensity and Function in Individuals With Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2019, Dec;20(12):1394–415.
161. Santos Silva M, Rodrigues-Pinto R, Rodrigues C, Morais S, Costa E, Castro J. Long-term results of total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *J Orthop Surg Hong Kong* [Internet]. 2019, Apr [cited 2021, Oct, 27];27(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1177/2309499019834337>
162. Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. *Thromb Res*. 2014, Nov;134(5):985–90.
163. Morales Tejera D, Fernandez-Carnero J, Suso-Martí L, Cano-de-la-Cuerda R, Lerín-Calvo A, Remón-Ramiro L, et al. Comparative study of observed actions, motor imagery and control therapeutic exercise on the conditioned pain modulation in the cervical spine: a randomized controlled trial. *Somatosens Mot Res*. 2020, Sep;37(3):138–48.
-

164. Obhi SS, Hogeveen J. Incidental action observation modulates muscle activity. *Exp Brain Res*. 2010, Jun;203(2):427–35.
165. Duffell LD, Dharni H, Strutton PH, McGregor AH. Electromyographic activity of the quadriceps components during the final degrees of knee extension. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2011;24(4):215–23.
166. Poortvliet PC, Tucker KJ, Finnigan S, Scott D, Sowman P, Hodges PW. Cortical activity differs between position- and force-control knee extension tasks. *Exp Brain Res*. 2015, Dec;233(12):3447–57.
167. Buccino G. Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2014;369(1644):20130185. Available from: <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0185>
168. Ashby P, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Motor effects of stimulating the human cerebellar thalamus. *J Physiol*. 1995, Nov, 15;489 (Pt 1):287–98.
169. Krishnan C, Ranganathan R, Kantak SS, Dhaher YY, Rymer WZ. Anodal transcranial direct current stimulation alters elbow flexor muscle recruitment strategies. *Brain Stimulat*. 2014, Jun;7(3):443–50.
170. Biology for Biological Engineering [Internet]. Biology for Biological Engineering. [cited 2021, Jul, 27]. Available from: <http://www.soe.uoguelph.ca/webfiles/mleuniss/Biomechanics/EMG.html>
171. Tarata MT. Mechanomyography versus electromyography, in monitoring the muscular fatigue. *Biomed Eng Online* [Internet]. 2003, Feb, 11;2:3. Available from: <https://doi.org/10.1186/1475-925x-2-3>
172. Chang K-M, Liu S-H, Wu X-H. A wireless sEMG recording system and its application to muscle fatigue detection. *Sensors*. 2012;12(1):489–99.
173. Conson M, Sarà M, Pistoia F, Trojano L. Action observation improves motor imagery: specific interactions between simulative processes. *Exp Brain Res*. 2009, Oct;199(1):71–81.
174. Sartori L, Begliomini C, Castiello U. Motor resonance in left- and right-handers: evidence for effector-independent motor representations. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013;7:33. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00033>
175. Krüger S, Herzig M, Hilberg T. Changes in pain profile of patients with haemophilia during 1-year follow-up. *Haemophilia*. 2021, Sep;27(5):783–92.
176. Cuesta-Barriuso R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J. Manual therapy reduces the frequency of clinical hemarthrosis and improves range of motion and perceived disability in

- patients with hemophilic elbow arthropathy. A randomized, single-blind, clinical trial. *Disabil Rehabil.* 2021, Mar, 8;1–8.
177. Byra J, Czernicki K. The Effectiveness of Virtual Reality Rehabilitation in Patients with Knee and Hip Osteoarthritis. *J Clin Med.* 2020, Aug, 14;9(8):E2639.
178. Vlaeyen JWS, Crombez G. Behavioral Conceptualization and Treatment of Chronic Pain. *Annu Rev Clin Psychol [Internet].* 2020, May, 7 [cited 2020, Jul, 6];16(1):187–212. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095744>
179. Villafaña JH, Isgrò M, Borsatti M, Berjano P, Pirali C, Negrini S. Effects of action observation treatment in recovery after total knee replacement: a prospective clinical trial. *Clin Rehabil.* 2017, Mar;31(3):361–8.
180. Galiano C, Pareja-Blanco F, Hidalgo de Mora J, Sáez de Villarreal E. Low-Velocity Loss Induces Similar Strength Gains to Moderate-Velocity Loss During Resistance Training. *J Strength Cond Res.* 2022, Feb, 1;36(2):340–5.
181. Jin C, Feng Y, Ni Y, Shan Z. Virtual reality intervention in postoperative rehabilitation after total knee arthroplasty: a prospective and randomized controlled clinical trial. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11(6):6119–24.
182. Jones M, Edwards I, Gifford L. Conceptual models for implementing biopsychosocial theory in clinical practice. *Man Ther [Internet].* 2002, Feb [cited 2021, Jan, 11];7(1):2–9. Available from: <https://doi.org/10.1054/math.2001.0426>
183. Bourdin P, Martini M, Sanchez-Vives MV. Altered visual feedback from an embodied avatar unconsciously influences movement amplitude and muscle activity. *Sci Rep [Internet].* 2019, Dec, 24 [cited 2021, Jun, 17];9(1):19747. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56034-5>
184. Lee T-H, Liu C-H, Chen P-C, Liou T-H, Escorpizo R, Chen H-C. Effectiveness of mental simulation practices after total knee arthroplasty in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One [Internet].* 2022;17(6):e0269296. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269296>
185. Chen J, Zhang X, Gu L, Nelson C. Estimating muscle forces and knee joint torque using surface electromyography: a musculoskeletal biomechanical model. *J Mech Med Biol [Internet].* 2017, Jun [cited 2022, Sep, 4];17(04):1750069. Available from: <https://doi.org/10.1142/S0219519417500695>
-