



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Eficacia de la Terapia Manual en el Tratamiento de la
Artropatía Hemofílica de Tobillo. Un Ensayo Clínico
Aleatorizado.**

D^a Elena Donoso Úbeda

2020



UNIVERSIDAD DE MURCIA
Escuela Internacional de Doctorado

**Eficacia de la terapia manual en el tratamiento de la
artropatía hemofílica de tobillo. Un ensayo clínico
aleatorizado.**

Elena Donoso Úbeda

2020

Dirigida por:

Dr. José Antonio López Pina

Dr. Rubén Cuesta Barriuso

Dr. Antonio Javier Meroño Gallut

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

1. 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;34(10):757-764. doi: 10.1080/09593985.2018.1425513.
2. 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;35:90-94. doi: 10.1016/j.msksp.2018.03.003.
3. 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.* 2020;34(1):111-119. doi: 10.1177/0269215519879212.



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 la terapia manual en el tratamiento de la artropatía hemofílica de tobillo. Un ensayo clínico aleatorizado", realizada por D. Elena Donoso Úbeda, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 20 de febrero de 2020

A handwritten signature in blue ink, consisting of a circular shape with several intersecting lines, likely representing the initials of the author.





UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Rubén Cuesta Barriuso, Doctor de Universidad del Área de Ciencias de la Salud en el Departamento de Fisioterapia, Podología y Danza de la Universidad Europea de Madrid, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Eficacia de la terapia manual en el tratamiento de la artropatía hemofílica de tobillo. Un ensayo clínico aleatorizado", realizada por D^a. Elena Donoso Úbeda, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 20 de febrero de 2020

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.





UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Antonio Javier Meroño Gallut, Doctor de Universidad del Área de Fisioterapia en el Departamento de Fisioterapia EU. Gimbernat (Master de Osteopatía), AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Eficacia de la terapia manual en el tratamiento de la artropatía hemofílica de tobillo. Un ensayo clínico aleatorizado", realizada por D. Elena Donoso Úbeda, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 20 de febrero de 2020

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large loop at the top, a horizontal line, and a vertical line extending downwards.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a todas las personas de las Asociaciones de Hemofilia de Murcia, Burgos, Santiago de Compostela, Vigo, Madrid, Zaragoza y Málaga que se implicaron e hicieron posible este proyecto.

Agradezco a los tres directores de esta Tesis:

Al Doctor José Antonio López Pina, por su confianza, por compartir conmigo su sabiduría y paciencia, por guiarme siempre.

Al Doctor A. Javier Meroño Gallut, por confiar en mí cuando yo misma no lo hacía. Agradezco su entusiasmo por esta Tesis, por inculcarme, desde mis estudios de fisioterapia, su pasión por nuestra profesión.

Al Doctor Rubén Cuesta Barriuso, por su gran compromiso, dedicación y su constante ayuda. Por sus clases improvisadas en cualquier lugar.

Gracias a los tres por ser siempre un ejemplo a seguir.

Gracias a mi familia, en especial a mis padres, José Félix y María Luisa, por tantos sacrificios para que yo pudiera estar donde estoy hoy. Por vuestro apoyo infinito, por enseñarme a esforzarme y a continuar ante las adversidades. Gracias por tanto, la recompensa que hoy supone este trabajo también es vuestra.

Por último, quisiera agradecer de forma especial a Íñigo, por su apoyo incondicional día tras día, su inestimable paciencia, por comprenderme tanto. Gracias por cada viaje al aeropuerto de madrugada. Por, aún en tiempos difíciles, seguir celebrando mis triunfos y calmando mis sinsabores. Gracias, te admiro.

A todos, MUCHAS GRACIAS.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Fisioterapia en la artropatía hemofílica.	1
1.1 Hemofilia. Características clínicas generales y terapéutica.	1
1.2. Artropatía hemofílica. Principales manifestaciones clínicas e historia natural de la enfermedad. Fisiopatología.	2
2. Antecedentes de investigación en el ámbito de la terapia manual fascial.	7
2.1. Terapia fascial. Principios generales y planteamientos teóricos.	7
2.2. Análisis de evidencias científicas publicadas sobre terapia fascial en patología musculoesquelética.....	9
3. Justificación del estudio.....	10
3.1. Seguridad de la técnica.....	10
3.2. Principales variables de estudio y objetivos generales de tratamiento.....	11
OBJETIVOS.....	13
BIBLIOGRAFÍA.....	15
Safety and effectiveness of fascial therapy in adult patients with hemophilic arthropathy. A pilot study	
Safety of fascial therapy in adult patients with hemophilic arthropathy of ankle. A cohort study	
Effect of manual therapy in patients with hemophilia and ankle arthropathy: a randomized clinical trial	

RESUMEN GENERAL	23
Objetivos generales de los artículos.....	23
Resumen general de los artículos.....	24
Metodología	24
Resultados	26
Discusión.....	29
Conclusiones	33
LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS.....	35
REPERCUSIÓN/APLICACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA	37
PROSPECTIVA DE LA INVESTIGACIÓN	38
CONCLUSIONES.....	39
RESUMEN.....	41
ABSTRACT	43

INTRODUCCIÓN

1. Fisioterapia en la artropatía hemofílica.

1.1 Hemofilia. Características clínicas generales y terapéutica.

La hemofilia es un trastorno hereditario de la coagulación, ligado al cromosoma X. Está causado por el déficit o la ausencia de uno de los factores de la coagulación (FVIII en hemofilia A y FIX en hemofilia B) (1, 2). Teniendo en cuenta los niveles plasmáticos de actividad de dichos factores de coagulación, la hemofilia se clasifica según su gravedad en: grave si el nivel es $<0.01 \text{ IU mL}^{-1}$ ($<1\%$), moderada si se encuentra entre $0.01-0.05 \text{ IU mL}^{-1}$ ($1-5\%$), y leve si el nivel de factor es $>0.05-0.40 \text{ IU mL}^{-1}$ ($>5-40\%$) (3,4).

La principal manifestación clínica de la hemofilia es la aparición de sangrados que pueden suceder de manera espontánea o como consecuencia de un traumatismo (5). Asimismo, dependiendo del nivel de actividad del factor de la coagulación, los sangrados pueden variar en frecuencia de aparición y gravedad, siendo más comunes y severos en la hemofilia grave (6). La mayor parte de las hemorragias tienen lugar en articulaciones y músculos, representando el sangrado articular el 80% (7). Principalmente se localiza en rodillas, tobillos y codos (8), ocasionando dolor y pérdida de función, entre otros síntomas (4).

Para poder prevenir o minimizar las hemorragias articulares y los daños que estas causan, el reemplazo del factor de coagulación deficiente o ausente con concentrados de factor por vía intravenosa es fundamental (3,9). La terapia de reemplazo puede realizarse tras producirse una hemorragia (denominándose entonces tratamiento a demanda), o de manera preventiva administrándose regularmente (tratamiento profiláctico) (4).

De la administración de estos concentrados deriva la principal complicación en el tratamiento de la hemofilia: el desarrollo de aloanticuerpos (denominados inhibidores) que anulan parcial o totalmente la función del factor de coagulación administrado, aumentando la morbilidad y la mortalidad (4,10,11).

1.2. Artropatía hemofílica. Principales manifestaciones clínicas e historia natural de la enfermedad. Fisiopatología.

En el momento que un niño con hemofilia grave comienza a andar, suele presentarse la hemartrosis inicial. A partir de ahí, si no se pauta un tratamiento, pueden desarrollarse más de 30 sangrados articulares al año (12).

Los episodios repetidos de hemorragias articulares en una misma articulación conducen a un proceso degenerativo conocido como artropatía hemofílica. Generalmente, la artropatía hemofílica aparece en edades tempranas (8,9). Sin embargo, a pesar de una correcta administración del tratamiento de reemplazo, las personas jóvenes con hemofilia presentan más frecuentemente hemartrosis en los tobillos, a diferencia de los adultos mayores de 30 años, cuyas articulaciones más comúnmente afectadas son rodillas y codos (12,13).

Las manifestaciones clínicas principales de la artropatía hemofílica son: dolor, pérdida del rango de movimiento (14,15), atrofia muscular, deformidad articular (16), y si la articulación afectada pertenece a los miembros inferiores, alteración en la propiocepción, así como en el reparto del peso del cuerpo y en la marcha (16). Esta clínica aumenta el riesgo de caída, pudiendo influir negativamente en la funcionalidad y por consiguiente, en la percepción de calidad de vida del paciente (17).

El complejo mecanismo patogénico que da explicación al desarrollo de la artropatía hemofílica, tiene probablemente un origen multifactorial (12). Por una parte se debe a la respuesta inflamatoria producida por la liberación de hemoglobina y depósitos de hierro en el interior de la articulación, procedentes de las hemartrosis repetidas que generan sinovitis e hipertrofia sinovial secundaria (18). Además, a causa del volumen de sangre que ocupa el espacio articular la cápsula se distiende, aumentando su tamaño y la presión intraarticular, comprimiendo así los vasos circundantes. El resultado del aumento de presión y de la compresión de capilares y vasos linfáticos será el agravamiento de la inflamación y la creación de un ambiente hipóxico (19). Esta disminución de oxígeno lleva a un ciclo de neoangiogénesis (13,18), que junto con la membrana sinovial hipertrófica más sensible a microtraumatismos, conducen a un círculo vicioso de hemartrosis-sinovitis-hemartrosis (12,18).

Por otro lado, debemos considerar un segundo mecanismo procedente del efecto tóxico de la sangre que se encuentra en la articulación. El hueso subcondral y el cartílago se erosionan a causa de la apoptosis de condrocitos inducida por el carácter corrosivo de los componentes sanguíneos que quedan en la articulación tras el episodio hemorrágico (12,20).

En consecuencia, las personas que sufren artropatía hemofílica presentan cambios óseos y deformidades características de este proceso. La aparición de geodas o quistes subcondrales, rigidez articular en flexión plantar, valgo de retropié, o necrosis aséptica del domo del astrágalo son características de la artropatía hemofílica de tobillo (12,13).

La única estrategia efectiva para prevenir la aparición y resolver los síntomas de la artropatía hemofílica es la administración de concentrados de factor en profilaxis

asociado al diagnóstico temprano de las primeras señales de daño en la articulación (9,13,18,21).

1.3. Abordaje de fisioterapia de la artropatía hemofílica. Estudios de investigación publicados sobre fisioterapia y hemofilia.

La fisioterapia en pacientes con artropatía hemofílica debe enfocarse en la mejora o el mantenimiento de la funcionalidad del individuo, con todo lo que conlleva, al máximo posible (12). En la actualidad, es posible encontrar en la literatura científica artículos que evalúan programas de intervención de fisioterapia en pacientes con artropatía hemofílica. En ellos se han podido evidenciar mejoras en el trofismo muscular y la fuerza tras un programa de electroestimulación de 8 semanas en pacientes con hemofilia grave (22), o la disminución de la percepción del dolor mantenida tras 15 semanas de tratamiento, mejorando así la percepción de calidad de vida de los pacientes tras una intervención educativa de fisioterapia en el hogar (23).

En el campo de la terapia manual, disponemos de estudios que evalúan abordajes de terapia manual en artropatía de codo, rodilla y tobillo. La variedad terapéutica más utilizada en estas investigaciones fue la tracción articular combinada con otras intervenciones de fisioterapia (24–28).

Solo uno de los artículos estuvo destinado al tratamiento de la artropatía hemofílica de codo (28), asignando a 27 pacientes con hemofilia en dos grupos de estudio, educativo y de terapia manual. Los sujetos incluidos en el grupo educativo recibieron una sesión cada 15 días, y realizaron sesiones diarias en casa. En el otro grupo, se administró un protocolo que incluía termoterapia, tracción de codo en rangos

submáximos de movimiento, estiramientos, facilitación neuromuscular propioceptiva y crioterapia, mediante 2 sesiones semanales durante 12 semanas. Ambas intervenciones se mostraron seguras, pues no existieron hemartrosis ni durante el tratamiento ni en los 6 meses de seguimiento. Se concluyó que la intervención con terapia manual puede mejorar la flexión de codo y la percepción del dolor, manteniéndose esta mejora tras el periodo de seguimiento.

Respecto al tratamiento de la artropatía hemofílica de tobillo se han llevado a cabo dos artículos de investigación (26,27). El primero de ellos, tuvo como objetivo evaluar la efectividad de dos programas de fisioterapia. Uno de los protocolos incluía movilizaciones pasivas, ejercicios resistidos y estiramientos activos de los músculos tibial anterior y posterior, sóleo, gastrocnemios, peroneos y ejercicios de propiocepción de tobillo. En el otro grupo se administró tracción articular, ejercicios activos de fuerza con banda elástica, estiramientos pasivos, ejercicios de propiocepción y estabilización. Ambos programas se extendieron durante 6 semanas, con dos sesiones semanales de una hora de duración cada una. En ambos grupos se observó una mejora significativa del dolor y del rango de movilidad de todos los movimientos, excepto en la flexión plantar (26). En el otro estudio fueron aleatorizados 31 pacientes en dos grupos. En uno se aplicó terapia manual, combinando la tracción articular con estiramientos pasivos de los gastrocnemios y ejercicios de fuerza y propiocepción, mientras en el otro de carácter educacional, se impartieron 6 sesiones (una cada quince días), junto a ejercicios diarios isométricos, de movilidad y de propiocepción en el hogar. El grupo de terapia manual consiguió mejoras significativas de la percepción del dolor y de la circunferencia de los gastrocnemios. En ambos estudios (26,27) se mantuvieron los resultados conseguidos tras un periodo de seguimiento de seis meses. Del mismo modo, se demostró la

seguridad de las técnicas manuales empleadas ya que no se identificaron sangrados ni durante la realización del estudio ni tras el periodo de seguimiento (27).

Scaddan et al. (25), emplearon la tracción articular con el objetivo de evaluar la seguridad y los beneficios de esta técnica, observando cómo la tracción articular es una técnica segura, con ausencia de sangrados, mejorando significativamente el rango de flexión dorsal y flexión plantar de tobillo. Respecto a la articulación de la rodilla, aunque hubo cambios tras el tratamiento, estos no fueron significativos (25).

El último trabajo en el que se utilizó tracción articular (24) es un estudio de caso en el que un paciente con hemofilia B e inhibidor, presentaba artropatía hemofílica bilateral de codos, rodillas y tobillos. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de la tracción articular en rangos submáximos de movilidad, durante 15 minutos en rodillas y 15 minutos en tobillos, durante un periodo de tres meses, con dos sesiones a la semana. La aplicación de la técnica fue segura respecto a la frecuencia de hemartrosis, y la mejora en rango articular y dolor de rodillas y tobillos, sustancial (24).

2. Antecedentes de investigación en el ámbito de la terapia manual fascial.

2.1. Terapia fascial. Principios generales y planteamientos teóricos.

El tejido fascial, rico en colágeno y ampliamente innervado por mecanorreceptores (29, 30), forma una red tridimensional ininterrumpida extendida por todo el cuerpo. Este tejido envuelve y da soporte a músculos, huesos y vísceras, permitiendo que el cuerpo funcione como una unidad integrada (29). Cuando este tejido se ve sometido a un determinado estrés mecánico, un traumatismo o microtraumatismos de repetición por cargas elevadas y/o mantenidas en el tiempo, el resultado es un comportamiento anormal de sus células y la matriz extracelular que las envuelve. Esta reacción genera modificaciones patológicas en el tejido que pueden provocar alteraciones mecánicas y funcionales en la estructura, principalmente por modificaciones en las concentraciones y la orientación de las fibras de colágeno características de la matriz conjuntiva (29,31). A raíz de este proceso, el tejido sano que se encuentra próximo a la zona de daño o traumatismo, puede verse también comprometido, alterando por lo tanto su función (29). Esta aproximación conceptual al sistema fascial se presenta dentro de un modelo que observa el comportamiento del cuerpo humano como una estructura de tensegridad (32). De este modo, se considera que las diferentes estructuras corporales se estabilizan mecánicamente gracias a la distribución de fuerzas de tensión y compresión, donde la red o matriz fibrosa (conjuntiva) del cuerpo, es la responsable de asegurar la estabilidad y forma de la estructura, y de transmitir las fuerzas mecánicas que genera.

Todos los cambios mecánicos que sufre el sistema de tensegridad para adaptarse a las cargas que recibe y a las necesidades del medio, condicionan parte de las respuestas fisiológicas que se generan en las células y la matriz extracelular. Esto se refleja

mediante un fenómeno conocido como mecanotransducción (31,33). Por ello, los estímulos de presión y carga exteriores que recibe el tejido conjuntivo generan cambios bioeléctricos en la célula, que estimulan entre otros procesos, la síntesis de colágeno (30). En presencia de estímulos de carga mecánica que superan la capacidad de respuesta del tejido pueden aparecer respuestas inflamatorias asociadas. Si esta situación se prolonga, la respuesta inflamatoria de corta duración que debería producirse ante estímulos aislados se vuelve persistente. En cualquier respuesta inflamatoria aguda se produce una liberación de moléculas entre las que se encuentran citoquinas proinflamatorias y macrófagos. Ante una respuesta persistente, y al alcanzar un nivel citotóxico de citoquinas, estas moléculas pueden conducir a un incremento de fibroblastos y de la deposición de matriz de colágeno, produciendo fibrosis y, al final, daño tisular continuo (29).

De forma complementaria al uso de otras estrategias terapéuticas, parece claro que la aplicación de métodos de fisioterapia, en concreto de técnicas o procedimientos en los que se utilicen cargas mecánicas moderadas, ha demostrado tener efectos positivos en lesiones del tejido fascial, mediante la disminución de la fibrosis y la inflamación (29,34). La terapia fascial es una herramienta con la que a través de los mecanorreceptores de la fascia (35) se intenta modificar la orientación de las fibras de colágeno y conseguir un cambio de tono de las unidades motoras vinculadas a este tejido (30). Aunque existen diferentes tipos de técnicas fasciales manuales, las denominadas de tipo funcional o indirectas consisten en realizar una presión lenta (36), de baja carga y mantenida por largos periodos de tiempo (36,37). Estas técnicas indirectas han demostrado buenos resultados en relación a la mejoría en el dolor y la función de las estructuras afectadas (37–39).

2.2. Análisis de evidencias científicas publicadas sobre terapia fascial en patología musculoesquelética.

Entre la literatura científica de los últimos años se han encontrado trabajos en los que la aplicación de técnicas de terapia fascial se desarrolló sobre pacientes con patologías muy diversas. Arguisuelas et al. (40), aplicaron 4 sesiones de terapia fascial, dos a la semana de cuarenta minutos cada una, sobre 26 pacientes con dolor lumbar inespecífico. Las áreas de aplicación fueron los músculos paravertebrales lumbares, la fascia toracolumbar, los músculos cuadrado lumbar y psoas, observando una reducción significativa del dolor y la discapacidad. Martínez-Hurtado et al. (39), trataron con terapia fascial a 30 individuos con reflujo gastroesofágico no erosivo mediante 4 sesiones de 25 minutos distribuidas en dos semanas, aplicando 6 técnicas fasciales en las áreas diafragmática, hioidea y del psoas. También obtuvieron resultados positivos, disminuyendo la sintomatología de los pacientes y mejorando su calidad de vida.

Recientemente, se ha realizado un programa de terapia fascial a 33 pacientes con artroplastia total de rodilla y contractura en flexión. Las zonas de aplicación del tratamiento fueron la fascia glútea, fascia lata posterior, fascia crural posterior y la fascia plantar, observando una reducción del dolor de rodilla y un aumento del rango articular de rodilla y de la actividad mioeléctrica (41).

3. Justificación del estudio.

3.1. Seguridad de la técnica.

Hasta la actualidad, se han llevado a cabo diferentes estudios para determinar los efectos de diversos abordajes terapéuticos de fisioterapia en personas con artropatía hemofílica (22–28), incluyendo los efectos de terapias manuales como la tracción articular (24–28). Todos ellos han demostrado la seguridad de estas intervenciones. Además de los distintos efectos positivos en el resto de las variables dependientes analizadas en cada estudio, al no producirse hemartrosis incluso tras periodos de seguimiento de varios meses, suponen una nueva y eficaz herramienta terapéutica en el tratamiento de personas con artropatía hemofílica.

Hasta el momento, no se han realizado trabajos de investigación en pacientes con artropatía hemofílica cuya intervención esté fundamentada en programas terapéuticos sobre el sistema fascial. Por ello, se diseñó este programa de intervención en base a los efectos demostrados en los trabajos de los últimos años en los que se administró terapia fascial a pacientes con patologías diversas (39–46). Teniendo en cuenta el procedimiento de realización de la terapia fascial (37–39), uno de los objetivos más importantes en la presente investigación fue evaluar la seguridad de la terapia fascial en personas con artropatía hemofílica de tobillo. Hasta el momento, la aplicación de terapia fascial en personas con hemofilia estaba contraindicada de forma expresa, bien por el miedo o la predisposición a presentar sangrados de estos pacientes (36).

3.2. Principales variables de estudio y objetivos generales de tratamiento.

Entre las manifestaciones clínicas más importantes de la artropatía hemofílica se encuentra el dolor de la articulación afectada (25). La percepción del dolor articular por parte del paciente influye en su apreciación de la calidad de vida (47). Por ello, una de las principales variables de estudio de este trabajo fue el dolor articular, evaluado a través de la escala visual analógica, tanto en carga como en descarga articular.

Otro de los principales objetivos de esta tesis doctoral fue evaluar el estado articular, que se valoró mediante la escala específica para pacientes con hemofilia *Hemophilia Joint Health Score*. Con una puntuación numérica de 0 a 20 por articulación, evalúa el estado articular de rodillas, tobillos y codos registrando categorías e ítems que valoran la inflamación, duración de la inflamación, atrofia y fuerza muscular, crepitación en el movimiento, pérdida de flexión, extensión y dolor (48). Esta escala aditiva tiene una puntuación máxima de 120 puntos (a los que se añaden 4 puntos por alteraciones de la marcha).

El rango articular del tobillo, medido con un goniómetro universal, también formó parte de las variables dependientes del presente estudio. Esta variable se encuentra disminuida en los pacientes que presentan artropatía hemofílica de tobillo (25). Para la realización de una marcha normal se necesitan al menos 10° de flexión dorsal. De ahí la importancia de valorar esta variable (49).

Por último, nuestro objetivo más importante fue determinar si la aplicación de un protocolo de terapia fascial era una intervención segura en pacientes con hemofilia. La variable evaluada en todos los estudios fue la frecuencia de sangrados. Los pacientes

realizaron un autoregistro de sangrados durante la intervención y el periodo de seguimiento, registrando el desarrollo de hemartrosis, sus causas y el momento de aparición. Del mismo modo, se realizó un seguimiento telefónico en las 48 horas posteriores a cada sesión de tratamiento para tener un mayor control de posibles procesos hemorrágicos.

OBJETIVOS

El objetivo general de esta Tesis Doctoral es:

- Evaluar la seguridad y eficacia de una intervención de fisioterapia a través la aplicación de un programa de tratamiento de terapia manual aplicada sobre el sistema fascial en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.

Los objetivos secundarios planteados son:

- Valorar la seguridad de un protocolo de terapia fascial respecto a la frecuencia de hemartrosis durante el periodo de intervención.
- Observar la eficacia de la aplicación de terapia fascial en la percepción de dolor de tobillo en pacientes con artropatía hemofílica en esta articulación.
- Analizar la eficacia respecto al estado articular en pacientes con hemofilia sometidos a una intervención mediante terapia fascial.
- Identificar si la administración de terapia fascial mejora el rango de movimiento de tobillo en los movimientos de flexión dorsal y flexión plantar, en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.
- Determinar si los cambios obtenidos tras el periodo de tratamiento se mantuvieron tras un periodo de seguimiento de 5 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lundin B, Babyn P, Doria AS, Kilcoyne R, Ljung R, Miller S, et al. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2005;11(2):109-15.
2. Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):571-8.
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44.
4. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-9.
5. Roberts HR, Key NS, Escobar MA. *Hemophilia A and Hemophilia B*. 8.^a ed. New York: McGraw Hill; 2010.
6. Bolton-Maggs PHB. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol*. 2006;132(6):671-82.
7. Escobar M, Sallah S. Hemophilia A and hemophilia B: focus on arthropathy and variables affecting bleeding severity and prophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(8):1449-53.

8. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
9. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):227-37.
10. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MND, Di Palo M, Marrone E, Ieranò P, et al. Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. *J Blood Med*. 2010;1:183-95.
11. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood*. 2014;124(23):3365-72.
12. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;207.
13. Pasta G, Forsyth A, Merchan CR, Mortazavi SMJ, Silva M, Mulder K, et al. Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. *Haemophilia*. 2008;14(s3):170-6.
14. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, Faradji A, Yarlak AS, Epstein JD, et al. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. *Haemophilia*. 2011;17(3):412-21.

15. Lindvall K, Von Mackensen S, Berntorp E. Quality of life in adult patients with haemophilia--a single centre experience from Sweden. *Haemophilia*. 2012;18(4):527-31.
16. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, Collins P, Cheal R, Keeling D, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2009;15(6):1210-4.
17. Dolan G. The challenge of an ageing haemophilic population. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 5:11-6.
18. Nacca CR, Harris AP, Tuttle JR. Hemophilic Arthropathy. *Orthopedics*. 2017;40(6):e940-6.
19. Valentino LA, Hakobyan N, Enockson C. Blood-Induced Joint Disease: The Confluence of Dysregulated Oncogenes, Inflammatory Signals, and Angiogenic Cues. *Semin Hematol*. 2008;45:S50-7.
20. Kulkarni K, Dodd C, Pandit H. A bloody painful knee: delayed presentation of haemophilic arthropathy. *BMJ Case Rep*. 2014.
21. Kumar R, Carcao M. Inherited abnormalities of coagulation: hemophilia, von Willebrand disease, and beyond. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1419-41.
22. 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;90(11):1924-30.

23. 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. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(5):841-8.
24. Cuesta-Barriuso R, Trelles-Martínez RO. Manual therapy in the treatment of patients with hemophilia B and inhibitor. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):26.
25. Scaddan E, Rowell J, O'Leary S. A preliminary case series evaluating the safety and immediate to short-term clinical benefits of joint mobilization in hemophilic arthritis of the lower limb. *J Man Manip Ther.* 2017;25(4):208-14.
26. 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;30(8):534-9.
27. 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.* 2014;20(1):e71-8.
28. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina J-A. Manual and educational therapy in the treatment of hemophilic arthropathy of the elbow: a randomized pilot study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):151.
29. Zügel M, Maganaris CN, Wilke J, Jurkat-Rott K, Klingler W, Wearing SC, et al. Fascial tissue research in sports medicine: from molecules to tissue adaptation, injury and diagnostics: consensus statement. *Br J Sports Med.* 2018;52(23):1497-1497.

30. Schleip R. Fascial plasticity – a new neurobiological explanation: Part 1. *J Bodyw Mov Ther.* 2003;7(1):11-9.
31. Bouffard NA, Cutroneo KR, Badger GJ, White SL, Buttolph TR, Ehrlich HP, et al. Tissue stretch decreases soluble TGF-beta1 and type-1 procollagen in mouse subcutaneous connective tissue: evidence from ex vivo and in vivo models. *J Cell Physiol.* 2008;214(2):389-95.
32. Ingber DE. The architecture of life. *Sci Am.* 1998:48-57.
33. Ingber DE. Mechanobiology and diseases of mechanotransduction. *Ann Med.* 2003;35(8):564-77.
34. Benjamin M, Kaiser E, Milz S. Structure-function relationships in tendons: a review. *J Anat.* 2008;212(3):211-28.
35. DeStefano LA. *Greenman's principles of manual medicine.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
36. Pilat A. *Inducción miofascial. Aspectos teóricos y consideraciones clínicas.* Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2003.
37. Ajimsha MS, Chithra S, Thulasyammal RP. Effectiveness of Myofascial Release in the Management of Lateral Epicondylitis in Computer Professionals. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(4):604-9.
38. Serra-Añó P, Inglés M, Bou-Catalá C, Iraola-Lliso A, Espí-López GV. Effectiveness of myofascial release after breast cancer surgery in women

- undergoing conservative surgery and radiotherapy: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2019;27(7):2633-41.
39. Martínez-Hurtado I, Arguisuelas MD, Almela-Notari P, Cortés X, Barrasa-Shaw A, Campos-González JC, et al. Effects of diaphragmatic myofascial release on gastroesophageal reflux disease: a preliminary randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2019;9(1):7273.
 40. Arguisuelas MD, Lisón JF, Doménech-Fernández J, Martínez-Hurtado I, Salvador Coloma P, Sánchez-Zuriaga D. Effects of myofascial release in erector spinae myoelectric activity and lumbar spine kinematics in non-specific chronic low back pain: Randomized controlled trial. *Clin Biomech*. 2019;63:27-33.
 41. Kuć J, Szarejko KD, Aleksandrowicz K, Gołębiewska M. The role of soft tissue mobilization in reducing orofacial and general complaints in a patient with Kimmerle anomaly and temporomandibular joint disorder: A case report. *Cranio-J. Craniomandib. Pract*. 2019;1-14.
 42. Ratajska M, Chochowska M, Kulik A, Bugajski P. Myofascial release in patients during the early postoperative period after revascularisation of coronary arteries. *Disabil Rehabil*. 2019;1-12.
 43. e Silva DCCM, de Andrade Alexandre DJ, Silva JG. Immediate effect of myofascial release on range of motion, pain and biceps and rectus femoris muscle activity after total knee replacement. *J Bodyw Mov Ther*. 2018;22(4):930-6.
 44. Marizeiro DF, Florêncio ACL, Nunes ACL, Campos NG, Lima PO de P. Immediate effects of diaphragmatic myofascial release on the physical and functional outcomes

- in sedentary women: A randomized placebo-controlled trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2018;22(4):924-9.
45. Castro-Martín E, Ortiz-Comino L, Gallart-Aragón T, Esteban-Moreno B, Arroyo-Morales M, Galiano-Castillo N. Myofascial Induction Effects on Neck-Shoulder Pain in Breast Cancer Survivors: Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Crossover Design. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(5):832-40.
46. Chamorro Comesaña A, Suárez Vicente M del P, Docampo Ferreira T, Pérez-La Fuente Varela M del M, Porto Quintáns MM, Pilat A. Effect of myofascial induction therapy on post-c-section scars, more than one and a half years old. Pilot study. *J Bodyw Mov Ther.* 2017;21(1):197-204.
47. Humphries TJ, Kessler CM. Managing chronic pain in adults with haemophilia: current status and call to action. *Haemophilia.* 2015;21(1):41-51.
48. Bladen M, Main E, Hubert N, Koutoumanou E, Liesner R, Khair K. Factors affecting the Haemophilia Joint Health Score in children with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2013;19(4):626-31.
49. Ribbans WJ, Rees JL. Management of equinus contractures of the ankle in haemophilia. *Haemophilia.* 1999;5(s1):46-52.
50. Santavirta N, Solovieva S, Helkama O, Lehto S, Konttinen YT, Santavirta S. Musculoskeletal pain and functional ability in haemophilia A and B. Physiotherapy and rehabilitation in haemophilia patients. *Rheumatol Int.* 2001;21(1):15-9.

51. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina JA. Physiotherapy Treatment in Patients with Hemophilia and Chronic Ankle Arthropathy: A Systematic Review. *Rehabil Res Pract.*2013.
52. Hilliard P, Funk S, Zourikian N et al. Joint Health Score reliability study. *Haemophilia.* 2006;12:518–25.
53. Parhampour B, Dadgoo M, Vasaghi-Gharamaleki B, Torkaman G, Ravanbod R, Mirzaii-Dizgah I et al. The effects of six-week resistance, aerobic and combined exercises on the pro-inflammatory and anti-inflammatory markers in overweight patients with moderate haemophilia A: A randomized controlled trial. *Haemophilia.* 2019;00:1-10.
54. Lobet S, Meité N, Koninckx M, Van Overstraeten A, Kamagate A, Hermans C et al. Implementation and assessment of a self- and community-based rehabilitation programme in patients with haemophilia from Côte d'Ivoire. *Haemophilia.* 2019;25(5):859-866.

Artículo 1

Revista: Physiotherapy Theory and Practice.

Abstract:

Background: The primary clinical manifestations of hemophilia are muscle and joint bleeding. Recurrent bleeding leads to a degenerative process known as hemophilic arthropathy. Fascial therapy is one of the most used physiotherapy techniques today to improve joint dysfunctions and chronic pain. Objective: To assess the safety and efficacy of fascial therapy treatment in patients with hemophilic arthropathy of ankle and knee.

Design: Non-randomized, controlled clinical trial. Intervention: Sixteen patients with hemophilia were allocated to an experimental group or to a control group. The physiotherapy intervention was performed through three sessions (one per week), for 60 min per session. Patients received a physiotherapy treatment using a fascial therapy protocol for patients with hemophilia. Main Outcome Measures: The joint

status was evaluated using the Hemophilia Joint Health Score; pain was assessed with the Visual Analogue Scale; the range of movement was evaluated using a universal goniometer; the flexibility of the hamstring muscles was assessed with the fingertip-to-floor, and the lumbar mobility through the Schöber test. Results: We observed significant differences in the experimental group for both quality of life and illness behavior. There was no significant improvement in the joint status; however, an improvement was noted in terms of perception of pain in the ankle. Conclusions: A physiotherapy program based on fascial therapy is safe in patients with hemophilia.

Fascial therapy may improve joint status, pain, and mobility in patients with hemophilic arthropathy of the knee and ankle.

Url: <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1425513>

Artículo 2

Revista: Musculoskeletal Science and Practice

Abstract:

Background: Hemophilic arthropathy is characterized by loss of function and chronic pain. Fascial therapy mobilizes the connective tissue, intervening in the state of the injured fascial complex and the surrounding tissues.

Objectives: The aim of this study is to evaluate the safety of a physiotherapy program through fascial therapy in adult patients with hemophilic ankle arthropathy.

Design: Prospective cohort study.

Methods: Twenty-three adult patients with hemophilia from 26 to 65 years of age were recruited. The intervention consisted of three sessions of 45-minute fascial therapy for three consecutive weeks. An evaluation was carried out before as well as after treatment.

The study variables were joint status (assessed with Hemophilia Joint Health Score), joint pain (using visual analogue scale), ankle range of motion (with a universal goniometer) and bleeding frequency (administering self-registration of bleeding). The mean difference was calculated using the

Student's t-test for paired samples and using the Cohen formula we calculated the effect size of the dependent variables.

Results: None of the patients developed muscular or articular bleeding during the treatment period. After treatment, significant improvements ($p < 0.05$) in plantar flexion, ankle pain under load and joint condition were observed in both ankles. Similarly, we found improvement in left ankle dorsiflexion.

Conclusions: The application of physiotherapy through fascial therapy does not appear to produce muscle or joint hemorrhages. A treatment through three sessions of fascial

therapy may improve joint pain, mobility and joint ankle condition in patients with hemophilic arthropathy.

Url: <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2018.03.003>

Artículo 3

Revista: Clinical Rehabilitation

Abstract:

Objective: The aim of this study was to evaluate the effects of a manual therapy using fascial therapy on joint bleeding, joint pain and joint function in patients with hemophilic ankle arthropathy.

Setting: Hemophilia patient associations.

Design: Randomized, controlled trial, multicenter and intention-to-treat analysis.

Participants: A total of 65 patients with hemophilic ankle arthropathy.

Intervention: The experimental group ($n = 33$) received one fascial therapy session per week for three weeks. The control group ($n = 32$) received no treatment.

Outcome measure: The primary outcome was frequency of joint bleeding measured using selfreporting. Secondary outcomes were joint pain (under load-bearing and non-load-bearing conditions) measured using the visual analog scale; joint condition was measured using the Hemophilia Joint Health Score. Outcomes were measured at baseline, posttreatment and after five months of follow-up.

Results: Improvements in the frequency joint bleeding at T0, T1 and T2 were significantly higher in the experimental group (T0: mean (SD) = 1.56 (1.30); T1: mean (SD) = 0.00 (0.00); T2: mean (SD) = 0.27 (0.57)) compared to the control group (T0: mean (SD) = 1.70 (1.78); T1: mean (SD) = 0.05 (0.21); T2: mean (SD) = 0.58 (0.85)). Mean improvement of joint state after the study period was 1.74 points (± 1.66)

for patients in the experimental group, while the control group exhibited a joint deterioration with 0.43 points (± 0.85). Ankle joint pain under load-bearing and non-load-bearing conditions improved in the experimental group with -1.72 (± 1.86) and -0.50 (± 1.39) points, respectively.

Conclusion: The study showed that fascial therapy is favorable for patients with hemophilic ankle arthropathy.

Url: <https://doi.org/10.1177/0269215519879212>

RESUMEN GENERAL

Objetivos generales de los artículos

Artículo 1

- Evaluar la seguridad y la eficacia de una intervención de terapia fascial en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo y rodilla.

Artículo 2

- Evaluar la seguridad de un programa de fisioterapia a través de terapia fascial en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.

Artículo 3

- Evaluar los efectos de la terapia manual usando terapia fascial en la frecuencia de sangrados, el dolor articular y la función articular en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.

Resumen general de los artículos

Metodología

Los estudios que conforman esta Tesis Doctoral son dos ensayos clínicos, estudio piloto no aleatorizado (artículo 1) y aleatorizado (artículo 3), y un estudio de cohorte prospectivo (artículo 2). En todos ellos se administró un programa de tratamiento de fisioterapia basado en un protocolo de terapia manual sobre el sistema fascial diseñado *ad hoc*, en pacientes con artropatía hemofílica.

El desarrollo de estos estudios responde a la necesidad de evidenciar la seguridad de la terapia fascial (mediante el pilotaje y el estudio de cohorte) y posteriormente la eficacia (ensayo clínico aleatorizado) de esta técnica en pacientes con hemofilia. En el primer artículo los pacientes presentaban artropatía hemofílica de rodilla y tobillo, mientras que en los restantes el requisito de inclusión era presentar, al menos, artropatía de tobillo.

Los criterios de inclusión de los pacientes para formar parte de los estudios fueron los mismos en los artículos 2 y 3. Los pacientes debían ser mayores de 18 años, con diagnóstico médico de hemofilia A o B, y diagnóstico por parte de un hematólogo de artropatía hemofílica de tobillo. Fueron excluidos los pacientes que estuvieran recibiendo otro tratamiento de fisioterapia, los que presentasen hemartrosis durante el periodo de tratamiento y de seguimiento del estudio y los que no firmaron el consentimiento informado. Además, en el último se excluyeron los pacientes que hubieran sufrido una hemartrosis el mes anterior al inicio del estudio. También fueron incluidos los pacientes que desarrollaron anticuerpos para los concentrados de factor VIII o IX (inhibidores). En el artículo 1, sin embargo, se incluyeron pacientes con diagnóstico de artropatía hemofílica de rodilla y tobillo, excluyéndose los sujetos con

inhibidores, con diagnósticos médicos de otras coagulopatías (por ejemplo, enfermedad de Von Willebrand), y aquellos cuyo tratamiento de reemplazo fuera administrado en un régimen a demanda.

El primer artículo contó con una muestra de 16 pacientes, asignándose 8 al grupo experimental y 8 al grupo control. En el segundo artículo se incluyeron 26 pacientes en un único grupo de tratamiento. Finalmente, en el artículo 3 se reclutó un total de 65 pacientes con hemofilia asignándose 33 al grupo experimental y 32 al grupo de control. Los pacientes fueron reclutados en las Asociaciones de Hemofilia de Murcia y Burgos (artículo 1), en las Asociaciones de hemofilia de Galicia y la Federación Española de Hemofilia (artículo 2), y la Federación Española de Hemofilia y las Asociaciones de Galicia, Aragón-La Rioja y Málaga (artículo 3).

Las variables de estudio comunes en los tres trabajos fueron el estado articular evaluado mediante la escala *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS), y el dolor percibido con la escala analógica visual (EVA). Además, en el artículo 1 se evaluó el rango de movimiento de rodilla y tobillo con un goniómetro universal, la flexibilidad de la musculatura isquiosural mediante la prueba dedos-suelo, y la movilidad lumbar mediante el test de Schöber. Por otro lado, en los artículos 2 y 3 también se evaluó la frecuencia de sangrados, medida a través de un autorregistro relleno por parte de los pacientes y entregado al evaluador en cada evaluación. El artículo 2 también midió el rango de movimiento, pero al contrario que el primer artículo, únicamente se valoró la movilidad de tobillo. Las evaluaciones fueron llevadas a cabo antes y después de la administración del programa de tratamiento en todos los estudios. Del mismo modo, se estableció en un periodo de seguimiento, de un mes en el artículo 1, y de 5 meses en el tercer artículo.

Los protocolos de fisioterapia basados en terapia fascial que se llevaron a cabo se aplicaron en tres sesiones, a razón de una sesión por semana, durante tres semanas consecutivas. El tiempo estimado por sesión fue de 45 a 60 minutos de duración. En el primer artículo se aplicaron 6 técnicas superficiales (deslizamiento superficial de la parte anterior de la pierna, deslizamiento superficial de la parte anterior del muslo, deslizamiento superficial de la fascia poplítea, deslizamiento superficial de la parte posterior de la pierna, deslizamiento superficial de la parte posterior del muslo, y deslizamiento superficial de la parte lateral del miembro inferior), y 4 técnicas profundas (sobre parte anterior del tobillo, compartimento anterior de la rodilla, fascia toracolumbar y maniobra telescópica). El protocolo administrado en los artículos restantes fue común, consistente en 4 técnicas superficiales (deslizamiento superficial de la fascia plantar, deslizamiento longitudinal superficial de la parte anterolateral de la pierna, presión y deslizamiento superficial longitudinal de la parte posterior de la pierna y liberación de la fascia poplítea) y 4 técnicas profundas (inducción de la fascia plantar, del compartimento anterior del tobillo, del tríceps sural y maniobra telescópica).

Resultados

Artículo 1

La mayoría de los participantes incluidos en la muestra de estudio del primer artículo tenían diagnóstico de hemofilia A (93.8%), fenotipo grave (75%), con un rango de dosificación de concentrados de factor de coagulación VIII o IX entre 2000-4000 unidades, y una frecuencia de administración del tratamiento profiláctico de entre 2 y 3 días. En cuanto a la frecuencia de sangrados, ningún paciente del grupo experimental

sufrió ningún sangrado durante el tratamiento, y uno de ellos presentó un episodio de hemartrosis en la rodilla izquierda a causa de un traumatismo durante el periodo de seguimiento. Sin embargo, tres pacientes incluidos en el grupo de control desarrollaron sangrados, dos en el tobillo derecho y uno en la rodilla derecha, de forma espontánea, durante el periodo de seguimiento. Tras la intervención se encontraron diferencias significativas en el movimiento de flexión de ambas rodillas ($p = 0.049$ y $p = 0.023$), flexión plantar de ambos tobillos ($p < 0.001$ y $p = 0.033$), estado articular de ambos tobillos ($p = 0.005$ y $p = 0.003$), y en la prueba de Schöber en flexión ($p = 0.025$) y en extensión ($p = 0.037$). Todas estas mejoras se mantuvieron tras el periodo de seguimiento, excepto la flexión plantar del tobillo derecho.

Artículo 2

Respecto a la muestra incluida en el artículo 2, la mayoría de los pacientes tenían hemofilia A (82.6%), con un rango de dosificación de los concentrados de factor de entre 1000-9000UI, con una frecuencia de 2-3 días a la semana. Este amplio rango se debe a la inclusión de pacientes con inhibidor (8.7%) que recibían dosis de factor mucho más elevadas. Durante el tratamiento, ningún paciente desarrolló hemartrosis en los tobillos. Después del periodo de tratamiento se observaron mejoras significativas en las variables de dolor del tobillo derecho en descarga ($p = 0.031$) y flexión dorsal del tobillo izquierdo ($p = 0.007$).

El cálculo del tamaño del efecto efectuado sobre los resultados tras el tratamiento ofreció valores intermedios en la mejora de la percepción del dolor en carga ($d = 0.59$

en el tobillo derecho, y $d = 0.60$ en el tobillo izquierdo), con valores moderados en la mejora del estado articular ($d = 0.43$ derecho, y $d = 0.70$ en izquierdo).

Artículo 3

En el último estudio se incluyeron principalmente pacientes con hemofilia A (64.6%), siendo más frecuente el fenotipo grave de hemofilia (55/65). La mayoría estaba en tratamiento profiláctico (49/65). Respecto a la comparación por pares, el grupo experimental obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en la frecuencia de sangrados, estado articular y dolor en el tobillo en carga y descarga durante el estudio ($p < 0.001$), excepto en el dolor en descarga, con un valor de $p < 0.01$. Del mismo modo, tras el periodo de seguimiento en el grupo experimental, hubo una mejora significativa de todas las variables dependientes, (frecuencia de sangrados, estado articular, dolor en carga y dolor en descarga) ($p < 0.001$), excepto en el dolor en descarga ($p < 0.01$). Sin embargo, en el grupo de control observamos un empeoramiento del estado articular ($p < 0.001$) y aumento del dolor en carga ($p < 0.001$) tras el periodo de seguimiento.

Al analizar el efecto intrasujeto se encontraron diferencias significativas entre las evaluaciones pretratamiento, postratamiento y tras periodo de seguimiento en todas las variables dependientes: frecuencia de sangrados ($p < 0.01$), estado articular ($p < 0.01$), dolor en carga ($p < 0.01$) y dolor en descarga ($p < 0.001$). Respecto al análisis del efecto intersujeto, encontramos diferencias en la variable dolor en carga ($p = 0.00$) del grupo experimental frente al control.

Discusión

La artropatía hemofílica cursa con una serie de manifestaciones clínicas, como son el dolor, la atrofia muscular, la pérdida del rango articular, deformidad, y alteraciones en la marcha y propiocepción, que conducen a una pérdida de la funcionalidad y de la calidad de vida (16,24–26). Teniendo en cuenta los resultados de nuestras investigaciones, podemos considerar que los programas de terapia manual aplicados sobre el sistema fascial son seguros respecto al desarrollo de hemartrosis. Del mismo modo, pueden tener efectos positivos en variables como el dolor, el estado articular y el rango de movimiento articular en pacientes con hemofilia y artropatía de tobillo.

Estos tres trabajos han desarrollado una intervención de tres semanas de duración, a razón de una sesión por semana. A la hora de diseñar el protocolo y teniendo en cuenta la disponibilidad de recursos materiales y humanos, se consideró que sería el tiempo y el número de sesiones mínimo, para poder observar modificaciones en las variables de estudio. Aunque a priori puede considerarse una intervención relativamente corta, en el primer y último artículo observamos como los resultados positivos se mantuvieron después de un periodo de seguimiento de 1 y 5 meses respectivamente.

Al comparar nuestros resultados con otros estudios en los que se utilizó terapia manual en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo, podemos observar como las intervenciones se extendieron durante 6 semanas con dos sesiones de una hora a la semana (18), durante 12 semanas, con dos sesiones a la semana (27), llegando incluso hasta 3 meses de intervención (24). A la vista de estos resultados, y en base a la duración de los distintos programas de fisioterapia podemos valorar como programas de menos sesiones pueden conseguir objetivos terapéuticos similares. De esta forma se

pueden pautar tanto el número de sesiones como la periodicidad que estas deberían tener, para mantener en las mejores condiciones la calidad de vida del paciente, de una forma periódica y breve.

La hemofilia está catalogada como enfermedad rara o poco frecuente. Dadas las necesidades materiales, humanas y económicas que se requieren para desarrollar estudios clínicos con pacientes con hemofilia, resulta complicado acceder a grandes muestras de pacientes. Por ello, era necesario planificar investigaciones multicéntricas, visitando varias regiones de España. En este sentido, la muestra de nuestro estudio con 65 pacientes es una de las más representativas de la población de pacientes con artropatía hemofílica de tobillo, en relación a los estudios que se han planteado y publicado hasta la fecha.

En ninguno de los trabajos revisados de la literatura científica sobre terapia manual en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo se expone la existencia de hemorragias derivadas de la intervención durante el tiempo de estudio (24–28). Esta seguridad de la administración de la terapia manual en pacientes con hemofilia coincide con nuestros resultados permitiéndonos determinar que, lejos de lo considerado por parte de los textos y manuales clásicos, la terapia manual bien administrada no debe estar contraindicada en pacientes con hemofilia.

La percepción de dolor articular es una de las variables que más influye sobre la calidad de vida de los pacientes, afectando a su capacidad funcional (50). La principal estrategia para el manejo del dolor es la administración de fármacos. Además, se indica cirugía ortopédica cuando el dolor se vuelve incapacitante (8). Por otra parte, existen resultados positivos en cuanto a la percepción del dolor tras la aplicación de programas de

fisioterapia (23). Dichos programas consisten en sesiones educativas y la realización de estiramientos, ejercicios isométricos y de propiocepción. La mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha coinciden en los resultados con los encontrados en nuestros estudios. Se ha observado mejoría del dolor articular tras la aplicación de un tratamiento basado en terapia manual (24,26–28), mediante la aplicación de técnicas de tracción articular a los pacientes con hemofilia incluidos en los grupos experimentales. En todas estas investigaciones, los sujetos de la muestra de estudio fueron pacientes con artropatía hemofílica de tobillo. Sin embargo, en uno de los trabajos los pacientes presentaron además artropatía de rodilla (23), y en otro, artropatía hemofílica de codo (28).

El déficit en el rango de movilidad de la articulación del tobillo es un aspecto limitante en la funcionalidad y las actividades de la vida diaria de los pacientes con artropatía hemofílica, ya que una correcta realización de la marcha requiere de al menos un rango de movimiento de 10° de flexión dorsal (41). Se ha indicado (51) cómo distintas intervenciones de fisioterapia pueden mejorar de forma significativa el rango de movilidad de tobillo en pacientes con artropatía hemofílica. Estas intervenciones incluyen la realización de técnicas de hidroterapia y ejercicios de fuerza, equilibrio y propiocepción. Del mismo modo, la administración de sesiones educativas de fisioterapia (27) junto a ejercicios domiciliarios ha mostrado su eficacia en la mejoría del rango articular en pacientes con hemofilia. En cuanto al tratamiento con terapia manual, se ha observado mejoría del rango de movilidad de tobillo tras la aplicación de tracción articular (24,25,26), manteniéndose estos tras un periodo de seguimiento de 6 meses (26, 27).

Teniendo en cuenta las principales manifestaciones clínicas de la artropatía hemofílica de tobillo (dolor, disminución del rango de movimiento articular, disminución de propiocepción y alteración de la marcha) (16) la evaluación del estado articular es de suma importancia. En nuestros tres trabajos dicha evaluación se llevó a cabo mediante la escala específica para pacientes con hemofilia, *Hemophilia Joint Health Score*.

En otras investigaciones publicadas se utilizó la *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS) con diferentes tipos de intervención. En el caso de Lobet et al (54), y Parhampour et al (53), se utilizó antes y después de la realización de programas de ejercicios entre los que se encuentran fuerza, movilidad y propiocepción, en pacientes con hemofilia. Por otro lado, también se evaluó el estado articular con la HJHS antes y después de una intervención de terapia manual mediante tracción articular en un paciente con hemofilia B e inhibidor (24). En los tres trabajos se reportaron resultados positivos en cuanto al estado articular medido con HJHS.

Conclusiones

Artículo 1

1. El tratamiento de fisioterapia basado en la terapia fascial es seguro en pacientes con artropatía hemofílica, ya que no produce hemorragias articulares o musculares.
2. La terapia fascial puede mejorar el estado articular, dolor bajo carga y rango de movimiento en personas con artropatía hemofílica de rodilla y tobillo.

Artículo 2

1. El tratamiento de fisioterapia basado en terapia fascial no parece producir hemorragias musculares o articulares en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo, incluyendo sujetos con inhibidores o con tratamiento de reemplazo bajo demanda, además de mejorar el dolor, la movilidad y el estado articular en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.

Artículo 3

1. Las técnicas de terapia fascial han demostrado ser seguras al no causar sangrados en pacientes con hemofilia.
2. El uso de este tipo de terapia puede reducir la percepción del dolor y el deterioro de las articulaciones en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS

Una de las principales limitaciones de nuestros trabajos ha sido el tamaño muestral de los dos primeros artículos. El primero de ellos contó con 16 pacientes, mientras que el segundo con 23. El desarrollo de estudios piloto de seguridad con unos criterios de selección muy concretos imposibilitó reclutar pacientes de la misma región. En el último estudio se realizó un estudio clínico aleatorio multicéntrico donde se reclutaron 65 pacientes con hemofilia de distintas regiones de España, en lo que constituye a fecha de hoy el estudio clínico de fisioterapia en hemofilia con un mayor tamaño muestral.

No haber realizado un cegamiento del evaluador forma parte de las limitaciones de nuestros trabajos. Que el evaluador desconozca la asignación de los pacientes a los diferentes grupos aportaría calidad metodológica a los estudios. Para solventar dicha limitación, se llevó a cabo la determinación de la fiabilidad interobservadores previo a cada uno de los estudios.

Del mismo modo, en el primer artículo podemos distinguir lo que podría considerarse otra limitación dado que no se encontraron mejoras en la flexibilidad de la musculatura isquiosural, sería útil incluir una maniobra más específica en futuras investigaciones, con el fin de mejorar esta variable a tenor de las características musculares de pacientes con artropatía hemofílica en miembros inferiores.

Además, la falta de un instrumento de medición más específico para la valoración de la percepción del dolor, como un algómetro, podría considerarse una limitación de nuestros trabajos. Pese a la validez del empleo de la escala visual analógica, el uso de un algómetro podría ofrecer una información más objetiva, aportando una mayor calidad metodológica.

En nuestros tres trabajos se utilizó la *Hemophilia Joint Health Score* para evaluar el estado articular. No obstante, dicha escala no ha sido debidamente validada para adultos hasta la fecha, lo que podría considerarse una limitación de nuestros trabajos (52). Distintos estudios han empleado dicha escala para la evaluación del estado articular de pacientes adultos con artropatía hemofílica al evaluar la eficacia de tratamientos de fisioterapia mediante tracción articular (24) y programas de rehabilitación con ejercicios de fuerza, movilidad articular y propiocepción (12). Del mismo modo, la valoración del estado articular con la escala *Hemophilia Joint Health Score* (≤ 10) se ha empleado como criterio de selección para la inclusión de pacientes adultos con hemofilia en estudios de ejercicios de resistencia, aeróbicos y combinados sobre marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios en pacientes con hemofilia A moderada (53).

REPERCUSIÓN/APLICACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los resultados obtenidos en los tres trabajos evidencian que la intervención con terapia fascial en pacientes con artropatía hemofílica es segura. Hasta la fecha del estudio, el tratamiento con este tipo de terapia en personas con hemofilia estaba contraindicado. Por ello, en virtud de los resultados obtenidos en nuestros artículos, en los que la aplicación de protocolos de terapia fascial no causa sangrados musculares o articulares, podemos indicar la realización de esta técnica. De este modo, se ofrece una nueva alternativa terapéutica en el abordaje fisioterápico de los pacientes con artropatía hemofílica.

Nuestros trabajos demuestran que la aplicación de protocolos de terapia fascial es eficaz en la mejoría del dolor articular, el rango de movilidad y el estado articular en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo. Esta articulación es una de las articulaciones más afectadas y que mayor discapacidad causan. Asimismo, estos beneficios se han observado también en pacientes con inhibidor, quienes hasta la fecha presentaban un peor cuadro clínico y funcional como consecuencia del desarrollo de anticuerpos al tratamiento médico con concentrados de factores de la coagulación. El mantenimiento de las mejoras obtenidas en la fase experimental tras un periodo de seguimiento de 5 meses puede permitir la periodicidad de las intervenciones sin necesidad de un coste elevado para el Sistema Nacional de Salud o Asociaciones de pacientes.

Del mismo modo, es importante destacar el corto periodo de tiempo que ocupó la intervención de terapia fascial. La obtención de resultados eficaces y seguros tras la aplicación de tres sesiones de tratamiento repercute positivamente en la práctica clínica, obteniendo beneficios de manera rápida en pacientes con artropatía hemofílica.

Asimismo, un programa de tratamiento de solo 3 sesiones puede favorecer la adherencia de los pacientes con hemofilia facilitando la obtención de los resultados esperados.

Otro aspecto destacable en los protocolos de terapia fascial aplicados en nuestros trabajos es el bajo coste para llevarlos a cabo. La única herramienta necesaria son las manos del fisioterapeuta, evitando así gasto económico en maquinaria y aparataje.

PROSPECTIVA DE LA INVESTIGACIÓN

En base al trabajo desarrollado y los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral, podemos plantear una serie de recomendaciones para futuras investigaciones.

En primer lugar, el empleo de instrumentos de medida aún más objetivos, como un algómetro para evaluar la percepción del dolor, un goniómetro digital para medir los rangos de movilidad articular del tobillo podría incidir en un aumento de la calidad metodológica de los estudios.

En segundo lugar, sería recomendable la implementación del cegamiento del evaluador. Si el evaluador no tuviese información sobre la asignación de los pacientes a los distintos grupos, se eliminaría ese sesgo potencial, aportando una mejor calidad metodológica.

Por último, sería útil ampliar el tamaño muestral sujetos, con unos criterios de selección menos restrictivos. Una muestra con un mayor número de pacientes con inhibidor serviría para garantizar de una manera más fiable la seguridad de la terapia fascial en el abordaje de este grupo de pacientes. Asimismo, sería recomendable la modificación de los criterios de selección incluyendo pacientes con hemofilia menores de 18 años y pacientes con otras coagulopatías, como la enfermedad de von Willebrand.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados de nuestra investigación es posible concluir que:

1. Un tratamiento de fisioterapia basado en terapia fascial aplicado en personas con hemofilia y artropatía de tobillo es seguro, no produciendo hemorragias musculares ni articulares durante su administración.
2. La aplicación de un tratamiento de terapia manual a través de terapia fascial mejora el estado articular en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo tras tres semanas de intervención.
3. La administración de un protocolo de terapia fascial mejora la percepción de dolor articular en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.
4. La aplicación de un protocolo de terapia manual mediante terapia fascial mejora el rango de movilidad articular de tobillo en pacientes con artropatía hemofílica.
5. Las mejoras obtenidas tras una intervención de terapia fascial en pacientes con hemofilia y artropatía de tobillo se mantienen tras un periodo de seguimiento de 5 meses.

RESUMEN

La principal manifestación clínica de la hemofilia es la aparición de hemorragias articulares. Los hemartros recidivantes producen un proceso degenerativo e irreversible (artropatía hemofílica). La terapia fascial moviliza el tejido conectivo con la finalidad de mejorar el estado del tejido fascial lesionado y de los adyacentes. El objetivo de esta Tesis Doctoral fue evaluar la seguridad y la eficacia de un protocolo de terapia fascial en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo. Se realizaron tres trabajos de investigación: un estudio piloto, un estudio de cohorte prospectivo y un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico. Los pacientes con artropatía hemofílica de tobillo reclutados en los estudios fueron 16, 23 y 65, respectivamente. El tratamiento aplicado fue un protocolo de terapia manual a través de terapia fascial, administrado en tres sesiones repartidas durante tres semanas consecutivas. Los resultados mostraron mejoría significativa en la percepción del dolor de tobillo, el rango de movilidad y el estado articular. Del mismo modo no se produjeron hemartrosis durante las intervenciones, mejorando significativamente la frecuencia de sangrados. Se concluyó que la aplicación de terapia fascial en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo es segura y eficaz.

Palabras clave: Hemofilia; Artropatía; Terapia manual; Fisioterapia; Dolor; Rango de movimiento.

ABSTRACT

The main clinical manifestation of hemophilia is the appearance of joint hemorrhages. Recurrent hemarthroses produce a degenerative and irreversible process (hemophilic arthropathy). Fascial therapy mobilizes the connective tissue in order to improve the state of the injured fascial tissue and the adjacent ones. The objective of this Doctoral Thesis was to evaluate the safety and efficacy of a protocol of fascial therapy in patients with hemophilic ankle arthropathy. Three research papers were carried out: a pilot study, a prospective cohort study and a randomized, multicenter clinical study. The patients with hemophilic ankle arthropathy recruited in the studies were 16, 23 and 65, respectively. The treatment applied was a manual therapy protocol through fascial therapy, administered in three sessions spread over three consecutive weeks. The results showed significant improvement in the perception of ankle pain, range of mobility and joint status. Similarly, hemarthrosis did not occur during the interventions, significantly improving the frequency of bleeding. It was concluded that the application of fascial therapy in patients with hemophilic ankle arthropathy is safe and effective.

Keywords: Hemophilia; Arthropathy; Manual therapy; Physiotherapy; Pain; Range of motion

