







PROGRAMA DE DOCTORADO:

3147 Procesos del Envejecimiento: Estrategias socio-sanitarias

**Tratamiento no farmacológico del dolor crónico en pacientes  
con hemofilia: eficacia de un programa de fisioterapia  
combinado con terapia cognitivo-conductual**

**TESIS DOCTORAL**

PRESENTADA POR:

**Noemí Moreno Segura**

DIRIGIDA POR:

**Dra. Dña. Sofía Pérez Alenda**

**Dra. Dña. Marta Aguilar Rodríguez**

**Dra. Dña. Elena Marqués Sulé**

Valencia, Octubre de 2021



Dra. Sofía Pérez Alenda, Profesora Contratada Doctora de la Universidad de Valencia, adscrita al Departamento de Fisioterapia.

Dra. Marta Aguilar Rodríguez, Profesora Contratada Doctora de la Universidad de Valencia, adscrita al Departamento de Fisioterapia.

Dra. Elena Marqués Sulé, Profesora Ayudante Doctora de la Universidad de Valencia, adscrita al Departamento de Fisioterapia.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo, titulado “Tratamiento no farmacológico del dolor crónico en pacientes con hemofilia: eficacia de un programa de fisioterapia combinado con terapia cognitivo-conductual”, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Fisioterapia de la *Universitat de València*, por Dña. Noemí Moreno Segura, para optar al grado de Doctora por la *Universitat de València* en el programa: Los procesos del Envejecimiento: Estrategias Sociosanitarias. Habiéndose concluido y reuniendo a su juicio las condiciones de originalidad y rigor científico necesarias, autorizan su presentación a fin de que pueda ser defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expiden y firman la presente comunicación en Valencia, mayo de 2021.



Dra. Sofía Pérez Alenda



Dra. Marta Aguilar  
Rodríguez



Dra. Elena Marqués  
Sulé



## Agradecimientos

Me gustaría expresar mi agradecimiento a mis directoras las doctoras Elena Marqués Sulé, Marta Aguilar Rodríguez y en especial a Sofía Pérez Alenda, quienes me han apoyado en cada momento, me han aclarado las ideas cuando lo he necesitado y me han ayudado a superar cualquier bache de manera incondicional sin tener en cuenta días ni horarios.

A todo el equipo, entre ellos los doctores Juan José Carrasco, María García Dasí, Cinta Gómez Tomás y Felipe Querol Fuentes, quienes han aportado también todos sus conocimientos y esfuerzos a la consecución del programa. Gracias también por haberme dado la oportunidad de trabajar, disfrutar y aportar mi granito de arena a un verdadero equipo de investigación. Sin todos ellos, claro está, todo este trabajo no habría sido posible.

A todas aquellas personas que participaron en el programa y sus familiares, mostrar mi agradecimiento por su colaboración, su paciencia, ilusión, implicación y flexibilidad horaria que me ha facilitado mucho el desempeño del estudio.

A mi familia por haberme acompañado en cada uno de los pasos que he ido dando a lo largo de mi vida, por haberme ofrecido esta educación, haberme apoyado en todas las decisiones que he ido tomando y haberme ayudado a sacar tiempo de donde aparentemente no lo había.

A mi pareja, Mario, por aguantarme en el día a día, en mis idas y venidas, por haberme escuchado las mil y una veces que le he ido

a leer “solo un párrafo” y ha acabado escuchando la tesis entera y, sobre todo, por darme ese apoyo sentimental que tanto me ha hecho falta.

A mis compañeras de trabajo y pacientes, por ayudarme a compaginar todos mis proyectos y clases con el horario de la clínica, gracias por hacerme más fácil el camino y por vuestra flexibilidad.

Y, por supuesto, a mi grupo de montaña y mis amigos y amigas por secuestrarme en cualquier momento para llevarme de rutas improvisadas, adaptar las escapadas a mis horarios imposibles y planificaciones inamovibles o simplemente por llevarme a tomar algo cuando más lo he necesitado. Por enseñarme que la sociabilización y el contacto con la naturaleza es tan necesario como las horas de estudio para aclarar y generar las mejores ideas.



# Índice de contenidos

<b>RESUMEN.....</b>	<b>19</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>25</b>
1.1. Generalidades sobre la hemofilia .....	27
1.2. Desarrollo de la artropatía hemofílica .....	31
1.3. Tratamiento farmacológico para el control hematológico .....	37
1.4. Hemofilia y dolor crónico .....	40
1.5. Hemofilia y calidad de vida .....	49
1.6. Hemofilia y envejecimiento .....	51
1.7. Actividad física y acondicionamiento físico en personas con hemofilia .....	53
1.8. Tratamiento de fisioterapia en la hemofilia .....	57
1.9. Componentes básicos del ejercicio y dosificación en el paciente con hemofilia .....	61
1.10. Tratamiento psicológico del paciente con hemofilia.	68
1.11. Justificación .....	73
1.12. Hipótesis .....	76
1.13. Objetivos .....	76
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>79</b>
2.1. Diseño .....	81
2.2. Muestra .....	81
2.3. Procedimiento general .....	82
2.4. Intervención .....	84
2.4.1. Intervención de fisioterapia .....	84
2.4.2. Intervención de psicología .....	95

---

2.5.	Variables del estudio .....	95
2.5.1.	Autoeficacia en el dolor crónico .....	98
2.5.2.	Estado emocional .....	99
2.5.3.	Autoestima .....	100
2.5.4.	Dolor .....	101
2.5.5.	Kinesiofobia .....	102
2.5.6.	Funcionalidad .....	103
2.5.7.	Calidad de vida .....	108
2.5.8.	Salud articular .....	109
2.6.	Cálculos y métodos estadísticos .....	110
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>113</b>
3.1.	Resultados descriptivos .....	116
3.2.	Resultados del análisis inferencial .....	118
3.2.1.	Autoeficacia en el dolor crónico .....	118
3.2.2.	Estado emocional .....	120
3.2.3.	Autoestima .....	120
3.2.4.	Dolor.....	121
3.2.5.	Kinesiofobia .....	124
3.2.6.	Funcionalidad .....	126
3.2.7.	Calidad de vida .....	130
3.2.8.	Salud articular .....	133
3.3.	Resumen de resultados .....	138
<b>4.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>141</b>
4.1.	Autoeficacia en el dolor crónico .....	143
4.2.	Estado emocional .....	144
4.3.	Autoestima .....	146
4.4.	Dolor .....	147

---

4.5.	Kinesiofobia .....	151
4.6.	Funcionalidad .....	152
4.7.	Calidad de vida .....	155
4.8.	Salud articular .....	157
4.9.	Fortalezas y limitaciones .....	159
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>163</b>
<b>6.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>167</b>
<b>7.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>199</b>
A1	Comité de Ética .....	201
A2	Consentimiento informado de participación en el estudio .....	203
A3	Ejemplo de ficha de registro del entrenamiento físico .....	205
A4	Tabla de resultados de los efectos principales y del efecto interacción de los análisis de varianza .....	209

---



## Índice de tablas

Tabla 1.1. Clasificación de la hemofilia en función del nivel de factor de coagulación y su relación con los episodios de sangrado .....	28
Tabla 1.2. Clasificación de Fernández-Palazzi .....	35
Tabla 1.3. Modalidades de régimen de administración del tratamiento sustitutivo .....	38
Tabla 1.4. Protocolos de tratamiento farmacológico más comunes de profilaxis definidos según su intensidad .....	39
Tabla 1.5. Fármacos más empleados en el tratamiento del dolor en el paciente hemofílico, sus beneficios e inconvenientes .....	48
Tabla 2.1. Dosificación de la carga de entrenamiento aeróbico y de fuerza-resistencia por semanas en función a la RPE, series, repeticiones y tiempo .....	93
Tabla 2.2. Estructura y contenido de las sesiones de psicología .....	96
Tabla 3.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes.....	116
Tabla 3.2. Análisis descriptivo de la frecuencia de ejercicio, tipo, intensidad y tiempo dedicado .....	117
Tabla 3.3. Resultados del análisis de comparación múltiple de la autoeficacia en el dolor crónico .....	119
Tabla 3.4. Resultados del análisis de comparación múltiple del estado emocional .....	122

---

Tabla 3.5. Resultados del análisis de comparación múltiple de la autoestima .....	122
Tabla 3.6. Resultados del análisis del dolor .....	123
Tabla 3.7. Resultados del análisis de comparación múltiple de la kinesiofobia .....	125
Tabla 3.8. Resultados del análisis de comparación múltiple de la funcionalidad autopercebida y sus componentes .....	127
Tabla 3.9. Resultados del análisis de comparación múltiple de los tests funcionales .....	129
Tabla 3.10. Resultados del análisis de comparación múltiple de la calidad de vida .....	131
Tabla 3.11. Resultados del análisis de comparación múltiple del estado de salud articular mediante el HJHS..	135
Tabla 3.12. Resultados del análisis de comparación múltiple del rango libre de movimiento articular .....	137
Tabla 3.13. Resumen de las diferencias estadísticas en autoeficacia en el dolor crónico, estado emocional, autoestima, dolor y kinesiofobia .....	138
Tabla 3.14. Resumen de las diferencias estadísticas en autoeficacia, funcionalidad, calidad de vida y salud articular .....	139

---

---

## Índice de Figuras

Figura 1.1. Esquema del proceso normal de hemartrosis – sinovitis aguda – recuperación articular .....	32
Figura 1.2. Esquema de las cascadas de la fisiopatología que tiene lugar en el proceso de sinovitis y artropatía hemofílica .....	34
Figura 1.3. Neurofisiología del dolor: principales regiones de modulación del dolor .....	42
Figura 1.4. Esquema de las implicaciones derivadas de la reducción de la actividad física en el paciente con hemofilia .....	55
Figura 2.1. Cronograma con planificación de evaluaciones, sesiones de fisioterapia y de psicología en un paciente del grupo experimental .....	84
Figura 2.2. Secuencia de ejercicios realizados en el calentamiento .....	86
Figura 2.3. Escala de percepción del esfuerzo <i>OMNI-WALK/RUN</i> .....	87
Figura 2.4. Ejercicios de fortalecimiento de miembros superiores e indicaciones verbales para su desempeño..	89
Figura 2.5. Ejercicios de fortalecimiento de miembro inferior e indicaciones .....	90
Figura 2.6. Escala <i>OMNI-Resistance</i> de esfuerzo percibido para bandas de resistencia elástica .....	91
Figura 2.7. Ejemplos de adaptación de los ejercicios.....	92
Figura 2.8. Tabla de estiramientos .....	94

---

## Índice

---

Figura 2.9. Prueba de <i>Test Up and Go</i> .....	105
Figura 2.10. Test de 2-Minutos-Marcha .....	106
Figura 2.11. Realización de la prueba test funcional <i>Sit-to-Stand-Test</i> .....	108
Figura 3.1. Diagrama de flujo del progreso a través de las fases del estudio .....	115

---



## Abreviaturas

AF	Actividad física
AH	Artropatía hemofílica
ANOVA	Análisis de varianza
A36 Hemofilia-QoL	Cuestionario Específico para la Evaluación de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Adultos con Hemofilia
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
EADC	Escala de Autoeficacia del Dolor Crónico
EAR	Escala de Autoestima de Rosemberg
FMH	Federación Mundial de la Hemofilia
FIX	Factor IX de coagulación
FVIII	Factor VIII de coagulación
GC	Grupo control
GE	Grupo experimental
HA	Hemofilia tipo A
HADS	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión
HADS-A	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, subescala de ansiedad
HADS-D	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, subescala de depresión
HAL	Lista de Actividades para personas con Hemofilia
HB	Hemofilia tipo B
HJHS	<i>Haemophilia Joint Health Score</i>

---

## Abreviaturas

---

NRS	<i>Numeric Rating Scale</i> o Escala Numérica del Dolor
OMNI-RES	Escala <i>OMNI-Resistance</i> de esfuerzo percibido para bandas de resistencia elástica
OMNI-WALK/RUN	Escala OMNI de esfuerzo percibido para la marcha y la carrera
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCH	Personas con hemofilia
ROM	<i>Range of movement</i> o rango de movimiento articular
RPE	<i>Rating of Perceived Exertion</i> o índice de esfuerzo percibido
STST	<i>Sit To Stand Test</i>
TCC	Terapia cognitivo-conductual
TSK-11SV	<i>Tampa Scale of Kinesiophobia</i>
TUG	<i>Test Timed Up and Go</i>
T2MM	Test de 2-Minutos-Marcha
UHT	Unidad de Hemostasia y Trombosis
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
$\eta_p^2$	Eta cuadrado parcial

---

# RESUMEN



## **Resumen**

La hemofilia es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X que produce como resultado la ausencia o disminución del factor de coagulación VIII en la hemofilia A (80-85% de los casos) y del factor IX en la hemofilia B (15-20%). Más de la mitad de las personas con hemofilia (PCH) grave y artropatía severa sufren dolor crónico y este repercute sobre su funcionalidad, calidad de vida y kinesiofobia. El dolor crónico también influye negativamente en el bienestar psicológico y emocional del paciente, lo que puede empeorar a su vez la condición física en mayor medida. Sin embargo, no existen tratamientos específicos para el manejo de este problema. Así pues, el paciente hemofílico es un paciente complejo que requiere de tratamientos individualizados, por personal especializado desde un abordaje multidisciplinar para reducir su morbimortalidad, y el impacto de la enfermedad en la vida diaria.

Por ello, el objetivo principal de esta tesis doctoral es evaluar la efectividad de un protocolo combinado de fisioterapia y terapia cognitivo-conductual (TCC) en la autoeficacia en el dolor crónico en pacientes con hemofilia severa y artropatía. Como objetivos secundarios se pretende evaluar la efectividad de dicho protocolo sobre el estado emocional, la autoestima, el dolor, la kinesiofobia, la funcionalidad, la calidad de vida y la salud articular de los participantes, así como evaluar si las mejoras obtenidas se mantienen tres meses tras la intervención.

Para ello, se llevó a cabo este ensayo clínico, donde 20 sujetos con hemofilia se distribuyeron en un grupo experimental (GE, n=10) y un grupo control (GC, n=9). Los pacientes del GE realizaron una intervención de 4 meses de ejercicio terapéutico domiciliario basado en caminatas, fortalecimiento con bandas de resistencia elástica y estiramientos (3 veces/semana) y TCC (1 vez/mes). Por su parte, el GC llevó a cabo su rutina habitual. La autoeficacia (Escala de Autoeficacia del Dolor Crónico), el estado emocional (Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión), la autoestima (Escala de Autoestima de Rosemberg), el dolor (*Numerical Rating Score*), la kinesiofobia (*Kinesiophobia Tampa Scale*), la funcionalidad autopercibida (Lista de Actividades para personas con Hemofilia), la funcionalidad objetiva (*Test Timed Up and Go*, *Sit to Stand Test* y Test de 2-minutos marcha), la calidad de vida (*A36 Hemofilia-QoL*) y el estado articular (*Haemophilia Joint Health Score 2.1*, rango de movilidad), fueron medidos en 3 tiempos: a nivel basal, al finalizar el programa y 3 meses tras la finalización. Los efectos de la intervención se determinaron con un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas de dos factores.

Tras la recogida de datos y el posterior análisis estadístico los hallazgos mostraron que el GE presentó mejoras significativas ( $p < 0,05$ ) en la puntuación de las siguientes variables: autoeficacia total, autoeficacia en el manejo del dolor crónico, autoeficacia en el control de los síntomas, autoestima, dolor actual, kinesiofobia y calidad de vida (puntuación total y de cada una de sus dimensiones). Los efectos de la intervención se mantuvieron significativos tras 3 meses para las variables de autoeficacia total,

autoeficacia en el manejo del dolor crónico, kinesiophobia y calidad de vida.

En conclusión, el protocolo combinado de ejercicio terapéutico y TCC, aplicado sobre PCH severa, artropatía y dolor crónico, es eficaz en la mejora de la autoeficacia en el dolor crónico, la autoestima, el dolor actual, la kinesiophobia y la calidad de vida. En cambio, este programa, no ha sido efectivo en la mejora del estado emocional, la funcionalidad y la salud articular de los participantes. Además, los beneficios del protocolo combinado de fisioterapia y TCC sobre la autoeficacia en el manejo del dolor crónico, la kinesiophobia y la calidad de vida se mantuvieron tres meses tras la intervención.





# **1. INTRODUCCIÓN**



# **1. Introducción**

## **1.1. Generalidades sobre la hemofilia**

La hemofilia es una enfermedad hereditaria, ligada al cromosoma X, que produce como resultado la ausencia o disminución del factor de coagulación VIII (FVIII), en el caso de la hemofilia A (HA), y del factor IX (FIX) en la hemofilia B (HB).<sup>1</sup> La HA representa el 80-85% y la HB, el 15-20% de los casos. Tiene una incidencia de 1 de cada 10.000 nacimientos vivos, llegando a afectar en el mundo a aproximadamente 1.125.000 personas, siendo 418.000 hombres con hemofilia grave por su carácter recesivo.<sup>1</sup> En España alrededor de 2.993 hombres están afectados según cifras del registro del 2018.<sup>2,3</sup> Generalmente, la hemofilia se hereda a través del cromosoma X, el cual presenta una mutación del gen F8 o F9. Sin embargo, alrededor de un 30% de los casos son el resultado de variantes genéticas espontáneas.<sup>1</sup>

Clínicamente se manifiesta por la presencia de sangrados espontáneos o provocados, en distintas partes del cuerpo, siendo las localizaciones más frecuentes los músculos y las articulaciones.<sup>4</sup>

Será fundamental, por tanto, llevar a cabo un diagnóstico preciso para ofrecer un manejo lo más apropiado posible de la enfermedad. Para ello, aunque existen determinados indicadores que hacen sospechar de la presencia de hemofilia, como son la aparición de hematomas en la primera infancia, sangrados musculoesqueléticos o excesivo sangrado ante un traumatismo o

cirugía, la única forma de confirmarlo es mediante analítica sanguínea en la que se demuestre la deficiencia de los citados factores de coagulación.<sup>1,4</sup>

Además del tipo de hemofilia que tiene el paciente (HA o HB), es importante determinar la gravedad de la enfermedad, ya que esta, en general, se correlaciona con la frecuencia de los sangrados. Se establecen, así pues, 3 niveles de gravedad en función a la cantidad de factor de coagulación circulante en plasma (tabla 1.1).<sup>1</sup>

*Tabla 1.1. Clasificación de la hemofilia en función del nivel de factor de coagulación y su relación con los episodios de sangrado.<sup>1</sup>*

<b>Severidad</b>	<b>Nivel de factor de coagulación</b>	<b>Episodios de sangrado</b>
Grave	<1 UI/dL o <1% de lo normal	Hemorragias musculoesqueléticas espontáneas, generalmente en ausencia de causa identificable.
Moderada	1–5 UI/dL o 1–5% de lo normal	Hemorragia espontánea ocasional. Sangrado prolongado con traumatismo menor o cirugía.
Leve	5-40 UI/dL o 5 a <40% de lo normal	Hemorragia severa con trauma mayor o cirugía. El sangrado espontáneo es raro.

*UI/dL: Unidades internacionales por decilitro.*

Los pacientes moderada y gravemente afectados son los que más problemas presentan.<sup>2,3</sup> Aunque, debido a la heterogeneidad en la presentación clínica de estos pacientes, actualmente se reconoce que la severidad de la enfermedad ya no puede ser la única guía en el tratamiento. Se deberá tener en cuenta también el fenotipo hemorrágico, la salud articular, la susceptibilidad genética, los parámetros de laboratorio, la calidad de vida y el manejo del dolor, así como otros factores de riesgo de índole

psicosocial, los relacionados con la condición física y con el tratamiento.<sup>5,6</sup>

El problema actual de esta patología radica en la morbilidad de los pacientes, así como en el impacto social y económico que acarrea.<sup>2</sup> Esto se acentúa más en aquellos pacientes en los que aparecen complicaciones, como por ejemplo el desarrollo de inhibidores, secuelas derivadas de infecciones adquiridas, como son el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC), o los problemas derivados del desarrollo de la artropatía hemofílica, los cuales se abordarán detenidamente en los siguientes apartados.<sup>3,4,7</sup>

Los inhibidores son anticuerpos que luchan en contra del FVIII y FIX e impiden que se puedan desarrollar coágulos sanguíneos para detener el sangrado. Este fenómeno se produce en un 25-30% de los pacientes con HA y en un 3-5% de los pacientes con HB en tratamiento profiláctico.<sup>4,7</sup>

En cuanto a las infecciones transmitidas por los hemoderivados, hasta la introducción del FVIII recombinante en 1992, solo estaban disponibles los productos de factor derivados del plasma, lo que produjo durante un tiempo una elevada incidencia de reacciones alérgicas e infecciones virales como el VIH o el VHC transmitidas a partir de éstos. Pero, desde la introducción de los concentrados de factor ultrapuros y el adecuado proceso de inactivación viral, estas complicaciones se han vuelto poco frecuentes y en la actualidad ya se tratan únicamente las secuelas en aquellos que fueron infectados años atrás.<sup>4</sup>

El paciente hemofílico, por tanto, es un paciente complejo, con unas características muy particulares, que requiere tratamientos individualizados, en centros especializados y preferiblemente por parte de equipos multidisciplinares. El adecuado trabajo en equipo disminuirá la morbimortalidad, el número y duración de las hospitalizaciones, así como los días de absentismo escolar o laboral, incrementando, de esta manera, la participación social y la calidad de vida de estos pacientes. El equipo multidisciplinar debe de componerse por, al menos, un director médico, preferiblemente el hematólogo; una enfermera encargada de coordinar la prestación de cuidados, atender el problema agudo y evaluar la situación inicial; un fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, ortopeda y reumatólogo que puedan abordar la prevención y el tratamiento de los problemas musculoesqueléticos; un especialista de laboratorio; y un trabajador social y/o un psicólogo para atender las necesidades psicosociales del paciente. Este equipo se verá complementado por otros profesionales cuando sea necesario, como son el especialista en dolor crónico, dentista, genetista, hepatólogo, especialista en enfermedades infecciosas, cirujano ortopédico, inmunólogo o ginecólogo. Todos los miembros del equipo central deberán visitar a los pacientes periódicamente, al menos una vez al año, para realizar una evaluación hematológica, musculoesquelética y psicosocial completa para, de esa manera, desarrollar y perfeccionar el plan de manejo integral del individuo.<sup>1,8</sup>

## **1.2. Desarrollo de la artropatía hemofílica**

Las hemorragias son los principales síntomas de la hemofilia, siendo las del aparato locomotor las más frecuentes y las principales causas de morbilidad en estos pacientes. A continuación, se describen los procesos mediante los cuales estas hemorragias derivan en complicaciones como la sinovitis o la artropatía hemofílica (AH).

El sangrado intraarticular o hemartros es la secuela más importante de la hemofilia, representando el 75-85% de todas las hemorragias.<sup>1</sup> En este fenómeno, la sangre fluye desde el plexo subsinovial, rellenando poco a poco la cavidad articular. A nivel clínico se presenta como un proceso agudo con dolor o sensación inusual en la articulación, hinchazón palpable, aumento de temperatura, de la sensibilidad, limitación en la movilidad presentada como una contractura en flexión y un balance muscular menor a tres. A toda esta sintomatología puede precederle una sensación de hormigueo o “aura” en la que los pacientes reconocen los síntomas incluso antes de que aparezcan. Este momento sería el adecuado para administrar la terapia de reemplazo de factor de coagulación, y si no fuese posible, debería administrárselo durante las dos primeras horas tras su aparición. De esta forma se podrían mejorar, aunque no eliminar, los signos y síntomas citados anteriormente.<sup>1,4,9,10</sup>

Pocas horas después de producirse la hemartrosis, la cápsula articular, en concreto la membrana sinovial, se distiende y se produce una reacción inflamatoria aguda conocida con el nombre de sinovitis. Ésta, por lo general, se resuelve en aproximadamente

una semana como resultado de la acción de los sinoviocitos de la membrana y los macrófagos presentes en el plasma, que eliminan los eritrocitos de la sangre a través de su absorción y devuelven la articulación a su estado inicial (figura 1.1).<sup>9,11</sup>

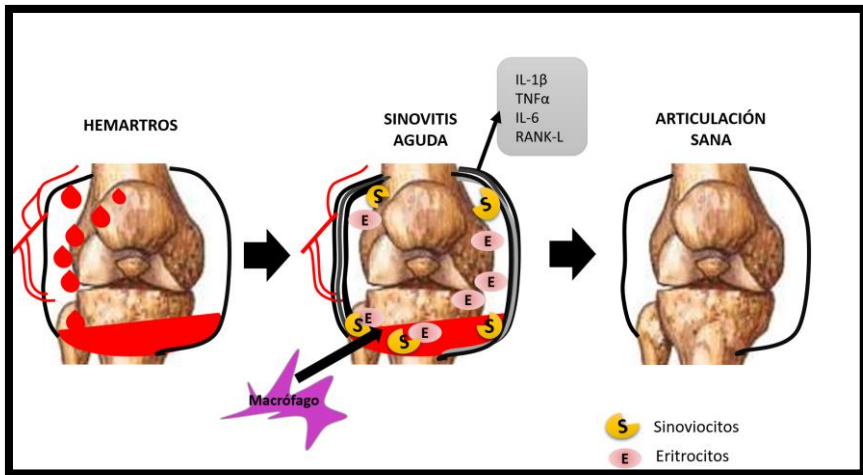


Figura 1.1. Esquema del proceso normal de hemartrosis - sinovitis aguda - recuperación articular. E: Eritrocitos; S: Sinoviocitos (Elaboración propia).

No obstante, cuando se producen hemartrosis repetidas, la situación no suele tener una sencilla resolución. Los derrames articulares llevan a la creación de depósitos de hemosiderina y la generación del hierro puede superar la capacidad de absorción de la membrana sinovial. En un intento de eliminar todos los residuos, la membrana sinovial se hipertrofia.<sup>11,12</sup> Así pues, la sinovitis crónica no es más que un trastorno proliferativo del tejido sinovial de la articulación que a nivel clínico se presenta como un proceso crónico, con un dolor medio, edema consistente, articulación caliente e inestable, rango articular de movimiento (ROM, del



inglés *Range of Motion*) completo o limitado solo en los últimos grados y balance muscular prácticamente normal.<sup>4,12</sup>

Esto genera un entorno hipóxico que, junto con los acúmulos de hierro, da como resultado la expresión del factor inducible por hipoxia y la posterior regulación positiva del factor de crecimiento endotelial vascular, es decir mediadores proinflamatorios. Esta situación da lugar a la neoangiogénesis subintimal que, si se suma a la hipertrofia sinovial, resultará en un tejido sinovial inflamado, vellosos, friable y muy vascularizado que favorece la incidencia de nuevas hemartrosis cerrando el círculo vicioso de: hemartrosis – sinovitis – hemartrosis.<sup>9,11,12</sup>

Además, los depósitos de hierro llevan a la regulación local de la sinovial por parte de las interleucinas (*i.e.* quimiocinas y citoquinas proinflamatorias), las cuales activan los macrófagos, en especial los monocitos. Los estudios recientes remarcan la existencia de un complejo de alto peso molecular o inflasoma, que en este proceso inflamatorio será crucial en la regulación de la maduración y secreción de las interleucinas proinflamatorias. Esto desencadena un aumento de la actividad catabólica de condrocitos mediante la producción de óxido nítrico, proteasas, activador del plasminógeno tisular y otros componentes de la matriz. Con ello se actúa sobre las células T, fibroblastos y osteoclastos mediante los mediadores inflamatorios, llevando a la apoptosis de los condrocitos, destrucción del cartílago y degeneración articular.<sup>9,11</sup> Todo este proceso se resume en la figura 1.2.

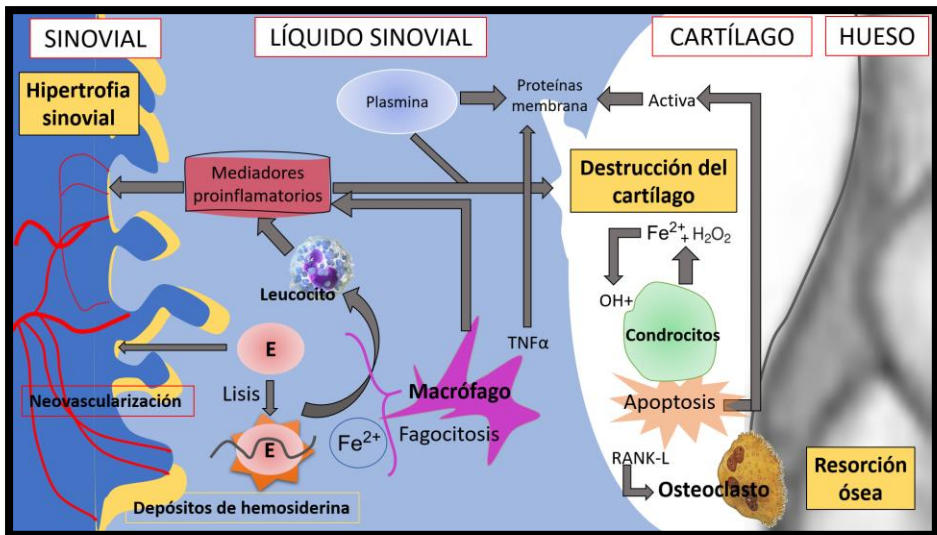


Figura 1.2. Esquema de las cascadas de la fisiopatología que tiene lugar en el proceso de sinovitis y artropatía hemofílica (Elaboración propia).

Pero, además, se ha demostrado que incluso la exposición a cantidades mínimas de sangre puede ser suficiente para causar daño articular.<sup>9</sup> En estudios recientes se observa que la sangre puede tener también efectos nocivos directos sobre el cartílago, de forma que una exposición corta del cartílago a la sangre en concentraciones de hasta un 50% podría inducir una inhibición duradera de la síntesis de proteoglicanos de la matriz del cartílago y una disminución progresiva en el contenido de estas moléculas.<sup>12</sup>

Cuando la artropatía avanza pueden aparecer quistes que tienden a expandirse hacia las articulaciones (*i.e.* quiste subcondral) o hacia la metáfisis (*i.e.* quiste intraóseo). Generalmente se acompaña además de atrofia muscular, limitación del ROM y deformidades articulares, lo que podría producir cambios en los ejes mecánicos de las extremidades.<sup>9,13</sup> Todo esto lleva a la

destrucción permanente y progresiva de manera que se estrecha el espacio articular, aparecen osteofitos, esclerosis subcondral y osteopenia. El resultado final es una articulación fibrótica, destruida y anquilosada.<sup>7,9,12</sup>

Fernández-Palazzi *et al.*<sup>14</sup> clasificaron la presentación clínica de las articulaciones afectadas en cuatro etapas, como se muestra en la tabla 1.2.

Tabla 1.2. Clasificación de Fernández-Palazzi.<sup>14</sup>

Etapa	Presentación clínica
I. Sinovitis transitoria	La profilaxis secundaria está indicada durante 6 meses. Después de la terapia, la sinovitis debe resolverse.
II. Sinovitis persistente	Aumento del grosor de la membrana sinovial, derrame articular y disminución del rango articular y atrofia muscular periarticular.
III. Artropatía hemofílica crónica	Atrofia muscular y contracturas.
IV. Anquilosis	Anquilosis fibrosa u ósea.

El problema radica en que los pacientes que padecen hemofilia grave sin tratamiento empiezan a padecer hemartrosis a partir de los 2-5 años de edad, pudiendo llegar a experimentar entre 30 y 35 episodios al año, lo que llevaría a padecer AH radiológicamente visible a sus 20-30 años.<sup>1</sup> Esta AH se ha visto que se presenta con dolor y reducción de la calidad de vida y afecta al 5,1% de los pacientes sometidos a un régimen de profilaxis primaria y al 31,1% de los pacientes en régimen de profilaxis secundaria o episódica.<sup>2,12</sup> Otras características que incrementan la probabilidad de desarrollar problemas articulares y reducción del ROM son: la edad avanzada, el índice de masa corporal elevado,

la frecuencia de hemorragias, la presencia de inhibidores o procedimientos ortopédicos recientes.<sup>4</sup>

Las articulaciones más afectadas son, por orden de frecuencia: rodillas, codos y tobillos.<sup>1</sup> Esto es así debido al tamaño de sus membranas sinoviales y las fuerzas de rotación a las que son sometidas.<sup>1,7</sup> Se denomina articulación diana a aquella en la cual se han producido tres o más hemorragias espontáneas en un periodo consecutivo de 6 meses.<sup>1</sup>

Las herramientas para determinar el daño articular son múltiples. Entre las técnicas de imagen se encuentra la radiografía simple, muy útil para detectar los cambios óseos, pero con poca sensibilidad para evidenciar los primeros cambios en los tejidos blandos que ocurren antes del irreversible daño del cartílago. La resonancia magnética, considerada el *gold standard* y adecuada para detectar hipertrofia sinovial y derrames articulares. Y, finalmente, la ecografía, especialmente útil si se quieren visualizar cambios sinoviales.<sup>4,9</sup> Se han desarrollado además varias escalas de valoración clínica siendo las más empleadas la escala de Gilbert<sup>15</sup> y la *Haemophilia Joint Health Score* (HJHS).<sup>16</sup> Y también escalas de evaluación radiológica como es el *Score de Pettersson*<sup>15,16</sup>, que valora la AH en codos, rodillas y tobillos a partir de 8 ítems: osteoporosis, ensanchamiento de la epífisis, irregularidad de la superficie subcondral, estrechamiento del espacio articular, formación de quistes subcondrales, erosión de los márgenes articulares, incongruencia de la articulación y deformidades articulares. La escala de valoración del daño articular mediante ecografía, *Haemophilia Early Arthropathy*

*Detection with Ultrasound (HEAD-US)*<sup>18</sup> y la escala de Denver, de resonancia magnética.<sup>19</sup>

### **1.3. Tratamiento farmacológico para el control hematológico**

El principal tratamiento farmacológico de las personas con hemofilia (PCH) es el factor sustitutivo. Este se administra por vía intravenosa y existen distintas formas de administración como se muestra en la tabla 1.3.<sup>1,12,20</sup>

De estas formas de administración, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Mundial de la Hemofilia (FMH) y demás sociedades científicas nacionales, recomiendan el régimen de profilaxis para prevenir el sangrado.<sup>21,22</sup> Pero cabe destacar que, debido al costo y la falta de atención especializada, el acceso a la terapia de reemplazo está, en gran medida, limitado solo a los países desarrollados, donde los niños crecen con un estado musculoesquelético relativamente bueno.<sup>4,21,22</sup>

La profilaxis no revierte el daño articular establecido, sin embargo, disminuye la frecuencia de sangrado y puede retardar la progresión de la enfermedad articular y mejorar la calidad de vida.<sup>1</sup> Cabe destacar que, aunque la mayoría de estudios respaldan los beneficios de la profilaxis, otros apuntan a que hay una falta de evidencia para cambiar el régimen de tratamiento en pacientes adultos con AH que siempre recibieron tratamiento a demanda.<sup>23</sup>

La dosis óptima, el horario y el momento de la profilaxis siguen siendo cuestiones poco claras, aunque si bien es cierto que las recomendaciones generales apuntan a que la aplicación por la mañana es más beneficiosa para cubrir los periodos de mayor actividad, así como también lo es la aplicación previa a actividades con más riesgo de sangrado.<sup>1,4</sup>

*Tabla 1.3. Modalidades de régimen de administración del tratamiento sustitutivo.<sup>1,12,20</sup>*

<b>Tratamiento</b>	<b>Administración</b>	<b>Objetivo</b>
Episódico o a demanda	Ante hemorragias clínicamente evidentes en las primeras 2 horas.	Prevenir secuelas mayores.
Profilaxis	Infusiones regulares de factor de coagulación (2-3 veces/semana). El momento de inicio de la profilaxis dependerá del tipo de esta.	Mantener los niveles de factor elevados previniendo los sangrados espontáneos y el desarrollo y avance de la artropatía.
	<i>Primaria:</i> Se inicia en ausencia de la artropatía, antes de la segunda gran hemorragia articular y antes de los dos años.	Mantener el nivel de factor en un rango “moderado”, evitando el sangrado articular espontáneo y previniendo la artropatía.
	<i>Secundaria:</i> Se inicia tras dos o más grandes hemorragias o tras los primeros signos de artropatía.	Prevenir el avance de la artropatía hemofílica. Objetivos más limitados ya que una vez establecida se podrá continuar el deterioro incluso en ausencia de sangrados.
	<i>Terciaria:</i> Se inicia tras la enfermedad articular documentada por examen físico y radiológico.	Igual que en la profilaxis secundaria.
Profilaxis intermitente	Infusiones regulares de factor de coagulación pero que no excede más de 45 semanas al año.	Prevención del sangrado en un periodo determinado.

Existen varios protocolos diferentes. Los dos más empleados son los que figuran en la tabla 1.4, pero la individualización en función a la edad, acceso venoso, fenotipo de sangrado, actividad y disponibilidad del factor, será siempre la mejor opción. Para obtener el máximo beneficio, los niveles de factor deberían ser mayores al 3-5% entre las dosis. La dosificación se basa en la vida media de los concentrados de factor, pero debe individualizarse y aumentarse en caso de hemorragia o previo a cualquier procedimiento invasivo.<sup>1,4</sup>

Tabla 1.4. Protocolos de tratamiento farmacológico más comunes de profilaxis definidos según su intensidad.<sup>1</sup>

Protocolo	UI kg <sup>-1</sup> por dosis administrada	Frecuencia
Profilaxis de dosis alta	25-40 en HA y 40-60 en HB	Cada 2 días en HA y dos veces por semana en HB
Profilaxis de dosis intermedia	15-25 en HA y 20-40 en HB	3 veces en semana en HA y 2 veces en semana en HB
Profilaxis con dosis bajas	10-15 en HA y HB	2-3 veces en semana en HA y 2 veces en semana en HB

HA: Hemofilia tipo A; HB: Hemofilia tipo B

Cuando sea apropiado y viable, en hemorragias leves y moderadas, el paciente debe ser tratado en el entorno domiciliario ya que ello permite el acceso inmediato al factor de coagulación, asegura el tratamiento temprano óptimo y con ello la consiguiente disminución del dolor, disfunción, discapacidad y costes sanitarios.<sup>24</sup> Este tratamiento siempre será supervisado por el equipo de atención integral y previamente se deberá hacer una educación y capacitación adecuadas.<sup>1,24</sup>

Las nuevas líneas de investigación pretenden ir más allá, intentando solventar los problemas de la terapia sustitutiva como

son el alto costo, la falta de adherencia al tratamiento y la falta de acceso globalizado del factor. Además, aseguran una curación duradera mediante la administración de un solo medicamento y la corrección casi completa de la hemofilia con la transferencia hepática de genes *en vivo*. Esta técnica pretende reemplazar el gen defectuoso a través de un vector dirigido a un sitio objetivo para la producción de la proteína endógena deficiente y es lo que se conoce con el nombre de *terapia génica*. Esta opción emergente podría suponer un cambio en el paradigma del tratamiento de las PCH, sin embargo, todavía existen muchas cuestiones científicas, éticas y logísticas que deben abordarse en futuros estudios antes de generalizarse a todos los pacientes.<sup>25-27</sup>

### **1.4. Hemofilia y dolor crónico**

El dolor, tanto agudo como crónico, es una de las principales preocupaciones de las PCH a largo plazo junto con la discapacidad y la calidad de vida.<sup>1,8</sup> Entre las múltiples causas del dolor destaca: el provocado por el acceso venoso, dolor ocasionado por una hemartrosis o hematoma, dolor postoperatorio y dolor crónico asociado a sinovitis crónica o AH.<sup>1</sup>

En un estudio observacional realizado por Witkop *et al.*,<sup>28</sup> en 2011, se observó que, en una escala numérica del 0 al 10, donde 0 significaba la ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable, el nivel de dolor diario promedio fue de 5/10. En 2017 el mismo autor publicó un artículo<sup>29</sup> donde se muestra que el dolor articular es el más común en PCH, sobre todo en aquellas que padecen hemofilia severa, siendo los tobillos las articulaciones que más



dolor producen, seguido de rodillas, columna vertebral y codos. El 85% de las PCH severa y el 79% de las PCH leve o moderada habían experimentado un dolor que había interferido en sus actividades de la vida diaria durante los últimos 6 meses. Los términos que más emplearon los participantes para describir el dolor agudo fueron: “agudo”, “apuñalamiento” y “ardor”; y para el dolor crónico: “dolor”, “molestia” y “cansancio”. Los más jóvenes y trabajadores manifestaban menos dolor que los más mayores y desocupados. De todos estos pacientes, pocos habían recibido profilaxis durante la infancia y adolescencia, lo que pudo haber colaborado al desarrollo del daño articular y dolor crónico. Riley *et al.*,<sup>8</sup> en su trabajo de revisión, advirtieron que los pacientes con hemofilia severa presentaban una media de 4 articulaciones dolorosas, limitando sus actividades en un 89% y su estado de ánimo en un 85%.<sup>8</sup> Por su parte, Humphries y Kessler,<sup>30</sup> vieron que la prevalencia del dolor parece ser mayor en los pacientes que se encuentran en régimen a demanda que en aquellos pacientes sujetos al régimen de profilaxis.<sup>30</sup> Del trabajo de Teyssler *et al.*,<sup>31</sup> cabe destacar que el umbral del dolor se encontraba alterado, y aunque inicialmente se atribuyó a un incremento de la presión intraarticular secundaria a los sangrados y/o a cambios inflamatorios de la sinovial, finalmente determinaron una falta de correlación entre el grado de AH y el cambio en el umbral del dolor.<sup>31</sup> Es por ello, y a la vista de las repercusiones que tiene el dolor sobre los pacientes, que se requiere de una intervención eficaz para el abordaje del mismo.

Para entender mejor este apartado se realiza, a continuación, un repaso de la neurofisiología del dolor. Cuando el cuerpo se

enfrenta a un estímulo nocivo, las vías ascendentes transmiten esa información desde el área periférica al cerebro. Los estímulos mecánicos, químicos o térmicos activan los nociceptores periféricos. Las fibras nociceptivas, A-delta y C, llevan esta información hasta el asta dorsal de la médula espinal, la cual es la primera estación central de retransmisión para el procesamiento de estímulos nociceptivos. Allí, se establecerá un contacto sináptico con las neuronas secundarias que transmitirán la información al tálamo a través del tracto espinotalámico contralateral y la corteza somatosensorial primaria. El tálamo actúa de segundo relé sináptico donde las neuronas secundarias contactan con las terciarias. Además, existen conexiones directas entre el asta dorsal medular, el tronco encefálico y el hipotálamo a través del tracto espinoreticular, espinomesencefálico y el espinohipotálamico (figura 1.3).<sup>32</sup>

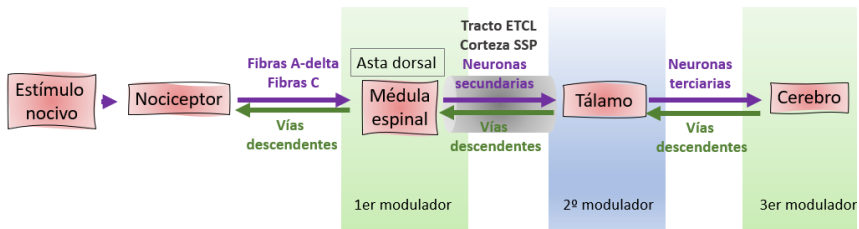


Figura 1.3. Neurofisiología del dolor: principales regiones de modulación del dolor. ETCL: espinotalámico contralateral; SSP: somatosensorial primaria (Elaboración propia).

Las regiones cerebrales corticales y subcorticales, por ejemplo, la corteza cingulada anterior, la ínsula, las cortezas prefrontales, somatosensoriales y la amígdala, se activan durante procesos nociceptivos y contribuyen a diferentes aspectos de la percepción

del dolor como son: lo desagradable del dolor, el miedo asociado, la memoria de dolor, la modulación de este y la calidad sensorial, es decir, la ubicación, duración e intensidad. Por tanto, el término nocicepción se emplea para referirse a los impulsos nerviosos generados a partir de una estimulación nociva, mientras que el dolor será más bien un fenómeno sensorial, afectivo y sociocultural complejo que requiere la actividad del sistema nervioso central y el cerebro. El dolor es un fenómeno dinámico, y las señales nociceptivas son moduladas por diferentes niveles del sistema nervioso central de forma que esta señal puede verse aumentada o disminuida. Especialmente las vías descendentes, que llevan señales desde el cerebro hacia el asta dorsal, son de gran importancia en la modulación del dolor. Las estructuras supraespinales como la médula ventrolateral, el gris periacueductal y el tronco encefálico, tienen un papel fundamental en la inhibición y facilitación de la transmisión nociceptiva y percepción del dolor. El cuerpo tiene, además, un poderoso sistema endógeno de control del dolor. Estas vías inhibitorias endógenas se activan, por ejemplo, durante el ejercicio. Esto se explica por la liberación de opioides endógenos, factores de crecimiento y otros mecanismos inhibidores orquestados por el sistema nervioso central y el cerebro. Además, la actividad de estas vías descendentes no es constante, estando influenciada por varios factores como son el nivel de vigilancia, atención, expectativas, o estrés, que pueden tener un efecto facilitador sobre la transmisión nociceptiva.<sup>32</sup> Numerosos estudios ponen en evidencia que la modulación endógena del dolor se encuentra alterada en pacientes que cursan con dolor crónico y que, por

tanto, debe considerarse en el manejo analgésico de los mismos.<sup>33-35</sup> Este hecho también se ha objetivado en personas con hemofilia.<sup>36</sup>

Se define el dolor crónico como un dolor continuo y/o intermitente, cuya causa no se puede eliminar fácilmente, ocurre más de una vez a la semana y tiene una duración de al menos 3 meses. El desarrollo del dolor crónico a partir del dolor agudo implica una interacción compleja de factores biológicos y psicosociales que pueden contribuir a la perpetuación del mismo.<sup>5</sup> Las encuestas sobre dolor crónico en relación con la hemofilia, muestran que entre el 32% y el 50% de las PCH padecen dolor relacionado con la artropatía, lo que conduce a la inactividad física y lleva a un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares y problemas psicológicos como son el aislamiento social, la limitación en la capacidad laboral y, a menudo, el uso de sustancias potencialmente adictivas.<sup>37</sup>

El dolor en las PCH parece tener un origen nociceptivo, y, aunque en algunos pacientes se ha encontrado algún componente neuropático, es decir, ocasionado por la lesión o disfunción del sistema nervioso central o periférico, no es lo más común.<sup>32,38</sup>

Aunque la patofisiología del dolor en la AH no ha sido muy estudiada, se han establecido similitudes con la de la artrosis. El cartílago es aneural, por lo cual no podría ser el tejido que ocasiona el dolor de forma directa. Por el contrario, el hueso subcondral, el periostio, la membrana sinovial, los ligamentos y la cápsula articular sí que están ricamente inervados conteniendo terminaciones nerviosas amielínicas que podrían ser la fuente de

estímulos nociceptivos. Sin embargo, se debe considerar también la contribución de la sensibilización periférica y central en este dolor. Entendemos por sensibilización la existencia de una mayor respuesta a la estimulación que puede aparecer tanto en tejidos periféricos como en el sistema nervioso central.<sup>30,32</sup> La sensibilización periférica es una característica de la articulación osteoartrítica mediada por factores de crecimiento nervioso o citoquinas. La sensibilización central, por su parte, es un proceso neuroadaptativo caracterizado por un incremento de la respuesta de las neuronas de segundo orden a un *input*. Clínicamente se relaciona con hipersensibilidad y dolor crónico y esto se ha demostrado en pacientes con latigazo cervical y dolor miofascial, los cuales cursan con un dolor crónico.<sup>39</sup> Por tanto, y estableciendo cierta similitud con la hemofilia que, como ya se ha mencionado, también cursa con dolor crónico, la sensibilización podría estar presente también en estos pacientes.

Por todo lo anteriormente descrito, la experiencia del dolor podrá ser modulada por factores psicológicos, sociales y contextuales. Los datos recientes sobre el dolor señalan que podría tener lugar la causalidad inversa, ya que los datos experimentales sugieren que la inflamación neurogénica puede contribuir al daño articular. En resumen, cualquier concepto unitario simple sobre la relación entre el daño articular y los síntomas en la artropatía es insostenible, ya que existe una compleja interacción entre los eventos locales de la articulación, la sensibilización al dolor, la experiencia cortical y lo que las personas llevan a cabo en su vida diaria.<sup>8,29,32,38</sup> Por tanto, se debe abordar como un fenómeno complejo donde otros procesos, más allá del sangrado o daño

tisular, juegan un papel importante, sin poder atribuir el origen del dolor a un solo mecanismo. Por ello, el manejo del dolor debe ser multidisciplinar, temprano e integrar la educación del paciente con el tratamiento de la clínica para prevenir el sobretratamiento y los efectos adversos asociados.<sup>40,41</sup> Además del tratamiento adecuado del dolor, factores como la depresión, la angustia, la catastrofización, los sentimientos de impotencia, somatización o sentimientos de depresión que acompañan a la experiencia dolorosa deben ser abordados si se pretende evitar la cronificación del dolor.<sup>37</sup> Por su parte, la capacitación y unas directrices específicas sobre el uso de analgésicos son indispensables para un buen abordaje de los pacientes con dolor crónico y la reducción de sus limitaciones funcionales.<sup>8,40</sup>

Los especialistas en dolor rara vez son consultados, y los especialistas en hemofilia son generalmente los responsables de gestionar las terapias analgésicas. Se deben utilizar herramientas de evaluación consistentes y validadas para realizar un buen abordaje. A pesar de los intentos por encontrar una herramienta lo más objetiva posible, de momento los instrumentos disponibles siguen siendo muy subjetivos.<sup>31</sup> Por otra parte, será fundamental también conocer las características del dolor como son: el tipo, ubicación, intensidad, frecuencia y duración, así como los factores que lo agravan o lo alivian a fin de orientar la terapia.<sup>8</sup>

Por todo ello, en cuanto al tratamiento del dolor crónico, se deben elegir estrategias multimodales que incluyan los siguientes pilares: la sustitución del factor deficiente para lograr el mantenimiento de una coagulación adecuada, la terapia

farmacológica contra el dolor, ejercicio terapéutico y rehabilitación, ergoterapia y atención psicológica.<sup>37</sup>

A pesar del hecho de que la terapia de dolor adecuada y continua a menudo puede retrasar los procedimientos más invasivos o quirúrgicos, con frecuencia, estas técnicas son indispensables en las PCH. Se emplean cirugías para preservar las articulaciones, como radiosinoviotomía, sinovectomía artroscópica o cuidados endoprotésicos, así como métodos que no preservan las articulaciones como son las cirugías de fijación.<sup>37</sup>

En cuanto a la farmacología empleada, se podría pensar que muchos de los métodos y directrices desarrollados en otras afecciones podrían extrapolarse al tratamiento del dolor en la AH; sin embargo, no se puede obviar la tendencia hemorrágica única de la hemofilia, más exacerbada por la agregación antiplaquetaria e interacciones farmacológicas.<sup>30</sup> En la tabla 1.5 se muestra un resumen de los fármacos más empleados: el acetaminofén, los analgésicos antiinflamatorios (*i.e.* antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2), los opioides débiles o tramadol, los opioides fuertes y medicación coadyuvante como los corticoesteroides, antidepresivos y anticonvulsivos.<sup>8,30,40,42,43</sup>

El problema actual en el campo de dolor en la hemofilia es la falta de directrices de tratamiento.<sup>8,43</sup> Debido a la falta de evidencia, el control del dolor agudo y crónico de los pacientes con hemofilia se realiza principalmente de manera empírica. Dada esta limitación, se requiere que los profesionales sanitarios que rodean a estos pacientes tengan conocimientos en relación a los riesgos y

Tabla 1.5. Fármacos más empleados en el tratamiento del dolor en el paciente hemofílico, sus beneficios e inconvenientes.<sup>8,30,40,42-44</sup>

Fármaco	Beneficios	Inconvenientes
Acetaminofén	Efectivo en la disminución del dolor como tratamiento combinado.	Poca eficacia como monoterapia en patología inflamatoria. Hepatotoxicidad.
Antiinflamatorios • AINEs  • Inhibidores de la COX-2	Mejores resultados en analgesia que el Acetaminofen pero se desaconseja su uso por los inconvenientes.  Efectivo para aliviar el dolor y la inflamación. Inhiben la enzima COX-2 con preferencia a la COX-1, sin interferir en la síntesis del tromboxano plaquetario por lo que tienen menos riesgo hemorrágico.	Cambios gastrointestinales como úlceras hemorragias o perforaciones, nefrotoxicidad y aumento del riesgo hemorrágico cardiovascular/ cerebrovascular.  Aumento del riesgo para eventos cardiovasculares.
Tramadol	Reduce el dolor de AH, mitiga síntomas y mejora la función. Menor riesgo de hemorragia gastrointestinal, complicaciones renales y no causa lesión en el cartilago articular. Menos problemas de adicción que los opioides fuertes.	Puede inducir anomalías cualitativas en la función plaquetaria y se debe tener precaución cuando se administra en comparación con otros fármacos serotoninérgicos, digoxina o Warfarina.
Opioides fuertes	Son los analgésicos más efectivos disponibles.	Riesgo de adicción por lo que se desaconseja por parte de la FMH. Depresión respiratoria, estreñimiento, náuseas, vómitos o sedación.
Anticonvulsivos y antidepresivos	Efectivo en el dolor neuropático.	Mareos, somnolencia, sedación y edema periférico.

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; Inhibidores de la COX-2: inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2; AH: Artropatía hemofílica; FMH: Federación Mundial de Hemofilia.



ventajas de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para el control del dolor que puedan adaptarse a cada paciente.<sup>8</sup>

## 1.5. Hemofilia y calidad de vida

Aunque la introducción de la profilaxis ha disminuido significativamente la morbimortalidad, aumentando la esperanza de vida de 40 años (en 1960) a 60-70 años, los estudios recientes apuntan a la idea de que la calidad de vida de las PCH severa es más pobre que la de la población general, sobre todo en los adultos.<sup>8,45,46</sup>

La calidad de vida es un criterio general mediante el cual se evalúa el efecto de diferentes aspectos del bienestar general.

Dado que el término calidad de vida incluye la evaluación de criterios no relacionados con la salud como es por ejemplo la economía, fue necesario el diseño de un nuevo concepto, el de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) para investigar los efectos del tratamiento médico. Las dimensiones más frecuentemente evaluadas en la CVRS son la salud física, el dolor, el funcionamiento emocional o afectivo-social y la salud psicológica.<sup>47</sup> Además, un dato importante es que este deterioro se aprecia desde edades muy tempranas en aquellas PCH severa.<sup>48</sup>

En general, las PCH obtienen puntuaciones similares a la población general en los dominios de salud mental, emocional y relaciones sociales; pero en los de problemas físicos y dolor se observa cierto deterioro.<sup>28</sup> El estudio de Klamroth *et al.*,<sup>49</sup> en el que se compara población hemofílica con población general, coincide

con estos resultados, mostrando una reducción significativa en los componentes físicos de calidad de vida y no en los mentales. Además, este estudio mostró que las puntuaciones de CVRS están por debajo o a la par que las de otros pacientes que padecen afecciones crónicas como la artritis reumatoide, diabetes o dolor crónico de espalda. Este deterioro se vio más acentuado cuanto mayor edad tenían los pacientes, lo que puede estar relacionado con un mayor daño articular.

Un estudio realizado por Royal *et al.*,<sup>50</sup> comparó la calidad de vida de pacientes sometidos a diferentes regímenes de tratamiento sustitutivo (*i.e.* profilaxis frente episódico). Los resultados mostraron que los pacientes en régimen de profilaxis presentaban mejores resultados en los dominios de dolor, funcionamiento físico y salud general, controlando factores como son la gravedad de la hemofilia o la presencia de VIH, frente a los pacientes en tratamiento episódico.

El principal motivo de la reducción de la CVRS de estos pacientes tiene origen en la AH, sobre todo cuando llega a niveles en los cuales afecta a la rutina diaria y contribuye a la discapacidad. Pero otras variables como son la edad, VIH, VHC o el dolor, también reducen la calidad de vida, teniendo un impacto negativo no solo en el funcionamiento físico, sino también en su salud general, funcionamiento mental y social.<sup>46,51,52</sup> De hecho, hay estudios en los que se ha visto que aquellos pacientes con peor salud articular y menor funcionalidad presentan una calidad de vida más pobre.<sup>29</sup> Por todo ello, mejorar la calidad de vida se convierte en un importante objetivo a alcanzar en el paciente hemofílico.

## **1.6. Hemofilia y envejecimiento**

Antes de la disponibilidad generalizada de concentrados de factor de coagulación, un número considerable de PCH no llegaba a la edad adulta porque fallecían antes por hemorragias. Como ya se ha comentado anteriormente, esto ha cambiado, lo que significa que cada vez más, las PCH experimentan más problemas de salud asociados al envejecimiento. Paralelamente al progreso terapéutico, se ha experimentado un cambio en las causas de las defunciones, pasando de la muerte por hemorragia a complicaciones derivadas de otras comorbilidades como VIH o enfermedad hepática en etapa terminal.<sup>4,42,53</sup>

A nivel del aparato locomotor, el envejecimiento se ha asociado con una mayor prevalencia de artropatía y osteoporosis, pérdida de masa muscular, fuerza, alteraciones del equilibrio y cambios en los patrones de marcha. Esto tiene un impacto negativo en la capacidad funcional, el riesgo de caídas y el dolor diario. Todo ello agrava la sarcopenia y la discapacidad. Será papel de la fisioterapia pues, en este ámbito, minimizar las comorbilidades musculoesqueléticas e identificar los mecanismos que contribuyen al deterioro relacionado con la artropatía y la limitación de la capacidad funcional. Otras razones que colaboran con el curso de la artropatía son un estilo de vida sedentario y el sobrepeso u obesidad. Todo ello acarrea dolor y discapacidad, repercutiendo directamente sobre su calidad de vida. Pero además del empeoramiento de las morbilidades propias de la patología, empiezan a aparecer comorbilidades propias de la edad, como son: problemas hepáticos, enfermedades

cardiovasculares, disfunción sexual, complicaciones renales, enfermedades neoplásicas, dificultad de acceso venoso, pérdida de agudeza visual, destreza manual y de coordinación, los cuales también requerirán de una atención especializada.<sup>54-57</sup>

Además, a todo esto, se le pueden sumar problemas psiquiátricos y emocionales. Por todo ello, es importante un apoyo psicosocial activo, así como unas adaptaciones del hogar y el trabajo para mejorar la calidad de vida y preservar su independencia.<sup>42,57</sup>

Así pues, es importante que los pacientes se enfrenten a este problema de manera resiliente y aprendan a cómo manejar toda esta sintomatología de manera exitosa para poder llevar a cabo su vida de la forma más positiva y activa posible. Para ello es crítico que los especialistas que abordan a estas personas mayores con hemofilia estén alertas a las comorbilidades asociadas y realicen revisiones periódicas. Es importante señalar que, debido a la profilaxis regular de concentrados de factor seguros, existe la posibilidad de que las próximas generaciones de PCH envejeczan sin AH significativa y sin las complicaciones asociadas a la VHC y VIH. Sin embargo, los desafíos de las otras comorbilidades del envejecimiento, como la enfermedad cardiovascular, permanecerán.<sup>57</sup>

En este contexto, cada vez más la sociedad médica se enfrenta a un nuevo desafío: el envejecimiento. Su manejo óptimo requiere un equipo de hemofilia en el que haya una estrecha cooperación entre las distintas especialidades para reducir la morbilidad mediante estrategias de educación, prevención y detección temprana. Se necesitan más estudios con un mayor número de

pacientes que analicen cómo la hemofilia influye en el enfoque terapéutico de las comorbilidades relacionadas con la edad y cómo estos últimos influyen en el fenotipo hemorrágico.<sup>53,57</sup>

## **1.7. Actividad física y acondicionamiento físico en personas con hemofilia**

Las recomendaciones actuales de la OMS y los expertos sobre actividad física (AF) para adultos entre 18 y 64 años consisten en acumular, al menos, 150 minutos/semana de AF de intensidad moderada o 75 minutos/semana de actividad vigorosa y realizar un mínimo de 10.000 pasos diarios.<sup>58</sup> Estas recomendaciones, en principio creadas para personas sin ninguna patología, se han visto que son seguras también para las PCH, siempre y cuando se encuentren en régimen de profilaxis, se empleen las medidas de protección apropiadas y se adecúe el tipo de ejercicio, la carga y la duración a la situación musculoesquelética del individuo.<sup>59-61</sup> Teniendo en cuenta lo citado anteriormente sobre el envejecimiento en esta población, la AF adopta una gran relevancia, ya que si a las comorbilidades propias de la patología les sumamos la inactividad física, las complicaciones del envejecimiento pueden agravarse.<sup>59-61</sup>

A pesar de estas recomendaciones, la bibliografía existente apunta a la idea de que el nivel de AF de las PCH es significativamente más bajo que el recomendado por la OMS. En un estudio realizado por Goto *et al.*,<sup>62</sup> se observó que el 80% de los participantes no practicaba habitualmente AF moderada ni vigorosa. Esto, en general, se ha atribuido a las limitaciones que

causa la artropatía y la disfunción física. Un 40% de los sujetos encuestados no participaban en ningún deporte y solo un 50% había recibido asesoramiento sobre la participación deportiva. Estos porcentajes eran más elevados cuanto más mayores eran los pacientes. Pero la población más joven tampoco se encuentra al margen de estas estadísticas. En la revisión de Negrier *et al.*,<sup>63</sup> se concluyó que los niños, adolescentes o adultos con hemofilia leve, moderada o grave, no estaban tan en forma como sus pares sanos, a pesar de que aquellos con hemofilia leve o moderada habitualmente pueden participar en cualquier ejercicio o deporte que deseen. El grupo más afectado fue el de los pacientes con hemofilia severa.

Por tanto, los estudios realizados hasta la actualidad han demostrado que las PCH, incluso aquellas en las que todavía no existe compromiso articular, experimentan reducciones en la AF y con ello de la fuerza muscular, de la resistencia aeróbica y la propiocepción. Esto desencadena cambios biomecánicos en el ciclo de la marcha, disfunciones del mecanismo del equilibrio, la coordinación y conduce, entre otras cosas, a un aumento en el riesgo de caídas.<sup>64,65</sup> De esta forma, y a medida que crece la inseguridad del paciente y aparecen las limitaciones físicas, se reduce más aún la AF y con ello la carga en los huesos, lo que conduce a la desmineralización ósea y un avance más rápido de la AH. Así pues, las PCH, serán cada vez más sedentarias, cerrando el círculo vicioso de: AH – desacondicionamiento físico – sedentarismo – empeoramiento de la AH (figura 1.4). Además, si la capacidad aeróbica ya estaba limitada, como se ha señalado anteriormente, se reduce, aún más, y si sumamos a esto un

incremento del índice de masa corporal asociado al sedentarismo, se generan condiciones metabólicas desfavorables y aumentan los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, así como una peor expresión de proteínas claves necesarias para una función mitocondrial óptima.<sup>9,42,66-69</sup>

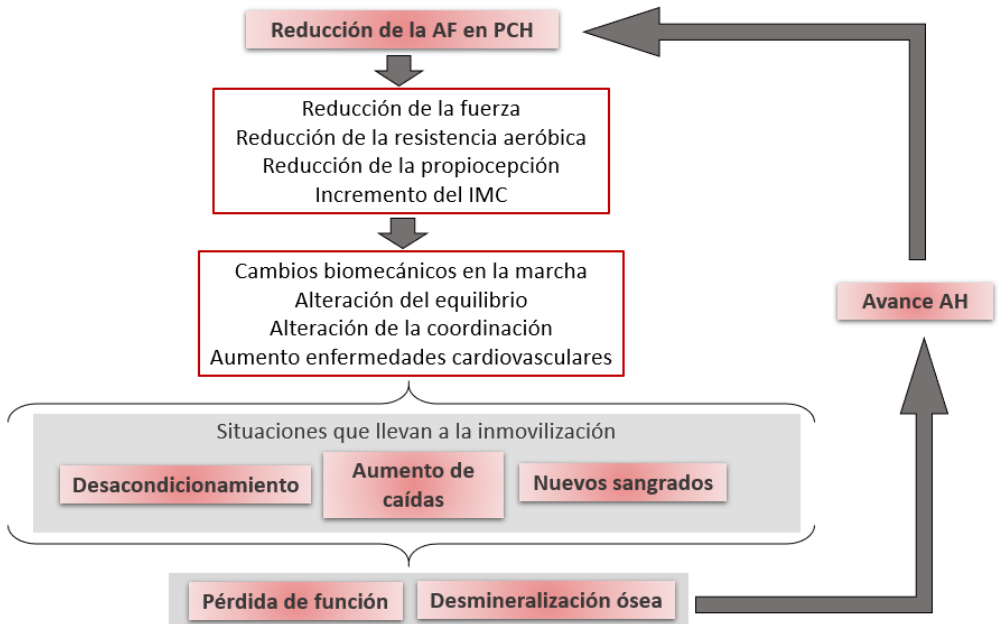


Figura 1.4. Esquema de las implicaciones derivadas de la reducción de la actividad física en el paciente con hemofilia. AF: Actividad física, IMC: Índice de masa corporal, AH: Artropatía hemofílica; PCH: Personas con hemofilia (Elaboración propia).

El concepto de condición física tradicionalmente se ha aplicado a las ciencias del deporte y se ha enfocado a la consecución de objetivos externos al individuo. Pero a partir de los años 60, aparece un nuevo concepto que se conoce con el nombre de condición física orientada a la salud, donde su objetivo principal se centra en el bienestar del sujeto y en alcanzar un beneficio

propio. A partir de ahora, el presente trabajo se referirá a esta última. La condición física orientada a la salud vendrá determinada, más que por los factores genéticos, como ocurre con la condición física a nivel deportivo, por los hábitos saludables y los niveles de AF, siendo un determinante del rendimiento de dicho sujeto y su participación social.<sup>70</sup> Esto es importante si tenemos en cuenta que dentro de los objetivos de la fisioterapia se encuentra el alcanzar un nivel funcional y una condición física que permita a la persona ser independiente.<sup>9</sup>

Lograr una condición física adecuada, consiste en mejorar las cualidades motoras de resistencia cardiorrespiratoria, resistencia y fuerza muscular, equilibrio, composición corporal y flexibilidad, las cuales se ha demostrado que están muy poco desarrolladas en PCH.<sup>60</sup> Otros componentes como la agilidad, la coordinación, la velocidad, la potencia y el tiempo de reacción también son importantes, pero en general se atribuyen más al ámbito del rendimiento deportivo. Todas estas cualidades son de suma importancia con respecto a la salud física y psicológica del individuo.<sup>63,66,70-75</sup>

Al desarrollo intencionado de las cualidades motoras, dirigido a la mejora de la condición física del individuo se le conoce con el nombre de acondicionamiento físico.<sup>70</sup>

Las cualidades motoras más importantes en el paciente con hemofilia y, por tanto, en las que deberían centrarse los programas de rehabilitación, son la fuerza, la flexibilidad, el equilibrio, la propiocepción y la resistencia aeróbica.<sup>7</sup>



Es por todo ello importante alentar a las PCH a participar en programas de ejercicio regular como parte de este acondicionamiento físico para mejorar todos estos aspectos.<sup>75,76</sup>

## **1.8. Tratamiento de fisioterapia en la hemofilia**

La fisioterapia, junto con la terapia de reemplazo del factor de coagulación, han revolucionado el manejo de estos pacientes en los países desarrollados reduciendo las tasas de morbi-mortalidad.<sup>9</sup> Los fisioterapeutas tienen como funciones evaluar, diagnosticar, prevenir y tratar, intentando mantener o devolver la máxima funcionalidad e independencia. Para ello, se llevan a cabo intervenciones encaminadas a: reducir la inflamación, el sangrado y el dolor; prevenir la fibrosis muscular y la anquilosis articular; mejorar el trofismo muscular proporcionando al paciente una condición física óptima y educarlo en una AF adecuada. Todo ello con el fin de reducir la discapacidad y mejorar su calidad de vida.<sup>9,77</sup>

Algunos tratamientos que han demostrado ser seguros y eficaces para combatir el dolor crónico de la hemofilia son: la radiación infrarroja, la terapia manual, estiramientos pasivos, facilitación neuromuscular propioceptiva, terapia miofascial, crioterapia, electroestimulación, láser, ultrasonidos pulsátil y cinesiterapia.<sup>7,67,78-82</sup> Por su parte, la acupuntura y la hipnosis también han demostrado ser herramientas efectivas en el manejo del dolor persistente, aunque la literatura al respecto es limitada.<sup>28,83,84</sup>

Pero la herramienta que por excelencia ha resultado efectiva en el tratamiento de las limitaciones físicas es el ejercicio físico, aunque esta propuesta es relativamente reciente.<sup>67,69,75</sup> Hasta 1970 no se aconsejaba la realización de ejercicio o deporte por el elevado riesgo de sangrado. Sin embargo, actualmente esto ha cambiado y se considera que el paciente hemofílico puede y debe realizarlo.<sup>75</sup> Desde este cambio de perspectiva aparecen muchos estudios sobre qué ejercicio sería el idóneo para recomendar a las PCH así como los deportes más aconsejados y aquellos que se deben descartar por riesgo de hemorragias.<sup>69,76,85</sup> Este cambio de actividad se podrá llevar a cabo siempre y cuando se prescriba por un médico y se planifique y dosifique por un fisioterapeuta. De esta forma, actividades que inicialmente podrían estar desaconsejadas para el paciente hemofílico, podrán desglosarse en sus componentes básicos y trabajar estas capacidades físicas necesarias de forma aislada (*i.e.* fuerza o resistencia) de manera que, a largo plazo, se pueda llevar a cabo la actividad inicialmente contraindicada.<sup>60,63,68,86</sup>

En general, el ejercicio como terapia en PCH ha demostrado numerosos beneficios. A nivel físico se ha visto que mejora la nutrición del cartílago articular, la fuerza muscular, aumentando la sección transversal del músculo esquelético, el ROM, la flexibilidad, la propiocepción, la estabilidad articular y la densidad mineral ósea.<sup>63,86</sup> Además, se ha demostrado que reduce el dolor, disminuye la percepción de este, las células inflamatorias circundantes, el peso corporal y por consiguiente el impacto articular.<sup>59,63,68</sup> Todo ello reduce el consumo de factor de coagulación y de analgésicos, ya que una buena condición física

previene los hemartros, hemorragias cerebrales, cardiopatías, diabetes e hipertensión. Además, se ha visto que los adultos que aumentan su participación a lo largo de los años continúan disfrutando de una aptitud física superior, así como tasas reducidas de mortalidad y enfermedad.<sup>63,69</sup> A nivel psicológico, mejora la inclusión social, la autoestima, la adaptación, la autoeficacia, mejora la confianza, el sentimiento de bienestar, reduce los niveles de depresión, ansiedad y estrés, cualidades que resultan alteradas en las PCH.<sup>63,68,69</sup>

Por otra parte, a nivel de la función global del sistema de coagulación, en sujetos sanos, se produce un aumento del nivel de FVIII y factor de Von Willebrand, el cual prolonga la vida del primero. Este aumento del FVIII se observa también en sujetos con hemofilia leve y moderada cuando se realiza ejercicio submáximo, pero no en pacientes con hemofilia grave donde se ha estudiado que, en entrenamientos máximos, la capacidad de coagulación disminuye.<sup>87</sup> Por el contrario, sí que se ha demostrado que aumenta la actividad del factor de Von Willebrand durante, al menos, 4 horas tras el ejercicio, lo que tiene importancia porque podría prolongar la vida media del concentrado de factor administrado previo al ejercicio, reduciendo así el riesgo de sangrado cuando se realizan actividades deportivas.<sup>87</sup>

Pero en la medida en que el ejercicio terapéutico tiene el potencial de afectar positivamente en la salud de los tejidos, el ejercicio incorrecto en un momento determinado o en una dosis inadecuada, puede retrasar el proceso de curación o, en un caso

extremo, provocar un daño permanente.<sup>71</sup> Por tanto, será importante que, para realizar AF, se tengan en cuenta ciertas condiciones de seguridad como es la garantía de un nivel mínimo de factor de coagulación en sangre.<sup>60</sup> Esto se asegura mediante el tratamiento profiláctico y la organización de los días y las horas de infusión. Para ello es fundamental la colaboración con el hematólogo, que será quien adaptará los regímenes a las necesidades individuales de cada paciente. El porcentaje de factor empleado en las intervenciones de los estudios varía entre el 1% y el 15%.<sup>9,60,63,88</sup> Se considera que el nivel de coagulación debe de estar por encima del 5% para llevar a cabo las actividades de la vida diaria, por encima de un 15% previo a actividades deportivas y entre el 20 y el 40% antes de las sesiones de fisioterapia.<sup>59</sup> Además, se debe de contar con una dosis de factor disponible para ser administrada *in situ* en caso de que tuviese lugar una hemorragia leve o moderada.<sup>60,68</sup>

La mayoría de los hombres adultos pueden comenzar de manera segura un programa de ejercicio moderado sin someterse a pruebas de esfuerzo cardíaco, siempre que comiencen lentamente y aumenten gradualmente su nivel de actividad. Para empezar, se recomienda una toma de contacto en clases supervisadas individuales o en grupo, especialmente si se desea realizar un entrenamiento de fuerza, para garantizar una técnica adecuada. Una vez que la persona se encuentra cómoda con el programa, puede decidir si continuar con este formato o llevar a cabo un programa domiciliario, el cual se ha demostrado que podría ser beneficioso y daría más independencia al individuo sin incrementar el riesgo de sangrado ni el dolor. La introducción de

la telemedicina (*i.e.* mediante videoconferencia, teléfonos móviles, sensores portátiles y juegos) es cada vez una opción más atractiva, sobre todo si se combina con la supervisión periódica del fisioterapeuta para garantizar que la intensidad y complejidad del ejercicio es la adecuada. Lo importante es que el ejercicio no cese, ya que los beneficios solo se mantienen mientras el ejercicio regular continúe.<sup>86,88–95</sup>

Uno de los principales inconvenientes en la realización del ejercicio es la falta de cumplimiento. Boccalandro *et al.*,<sup>93</sup> observaron que los problemas que acarreaban esta falta de adherencia fueron de índole logístico (*i.e.* transporte, tiempo, pérdida de días de trabajo o escuela, o necesidad de acompañamiento) y de origen psicológico (*i.e.* falta de motivación o negativa a aceptar métodos tradicionales de rehabilitación poco atractivos). Se deben emplear pues estrategias para mejorar la adherencia de los programas de ejercicio a largo plazo como son: considerar las preferencias del paciente, sus capacidades, recursos, experiencia previa, identificar y superar barreras, enfatizar sobre los beneficios del ejercicio, establecer objetivos específicos y realistas, pedir un registro periódico de la AF, reclutar el apoyo del entorno y proporcionar un refuerzo positivo.<sup>9,42,69,85,86,90</sup>

## **1.9. Componentes básicos del ejercicio y dosificación en el paciente con hemofilia**

Las capacidades físicas más importantes a trabajar en el paciente con hemofilia son la fuerza, que acondiciona al músculo para

adaptarse a nuevas demandas y mejorar su capacidad para mantener cargas de trabajo más largas; la flexibilidad, por disminuir el riesgo de lesiones y participar en la ganancia de ROM; la resistencia aeróbica, por mejorar la función cardíaca, pulmonar y muscular general; el equilibrio y la propiocepción.<sup>7,75,86,88,95</sup>

Para todo ello se llevarán a cabo ejercicios aeróbicos, de fuerza, de flexibilidad y de equilibrio, iniciándose en edades lo más tempranas posibles para garantizar la mejor salud del individuo.<sup>63</sup> Independientemente del componente que se vaya a trabajar en mayor medida, las sesiones deben de incluir, además de la parte central del entrenamiento, un calentamiento activo previo en el que se lleven a cabo movimientos más suaves en el ROM permitido; y un enfriamiento posterior con estiramientos.<sup>63,71,88</sup>

El **ejercicio aeróbico** (*i.e.* caminar, ciclismo o ejercicio acuático) ha demostrado ser una buena opción para pacientes con hemofilia y es que, además de los beneficios ya conocidos sobre la función musculoesquelética, la masa magra corporal, el dolor, el sistema cardiovascular y el estado psicológico, se ha visto que este componente del ejercicio podría incrementar el nivel de factor VIII de coagulación y el recuento de plaquetas a corto plazo.<sup>69,71,86,96</sup> La intervención de caminar, en cinta o al aire libre, parece ser la más citada por la literatura debido a su versatilidad. El problema de este entrenamiento, es el estrés articular que puede ocasionar sobre las extremidades inferiores las cuales, en general, ya se encuentran afectadas. Como recurso alternativo se encuentra la opción del ciclismo, el cual ofrece el beneficio de realizarse en sedestación y en cadena cinética cerrada, lo que reduce el estrés

articular. Por tanto, si se realiza con un buen ajuste del sillín, se emplea una bicicleta adecuada, con equipo de protección y una progresión adaptada al paciente, el ciclismo podría ser una buena alternativa para desarrollar el componente aeróbico del ejercicio.<sup>68,69,86</sup> Otra alternativa para los pacientes que presentan mayor AH y menor rango de movilidad podría ser el ejercicio aeróbico acuático.<sup>68</sup> La dosis óptima para conseguir todos estos objetivos no está clara, pero se sabe que deben emplearse parámetros submáximos, realizarse, al menos, 3 veces por semana y siempre utilizar ejercicios variados, atractivos, progresivos e individualizados.<sup>63,68,97</sup>

El ejercicio de **fuerza**, por su parte, es el componente que más se ha puesto a prueba en ensayos clínicos y el que más resultados positivos ha obtenido, siempre y cuando los ejercicios se realicen de una forma lenta, controlada focalizada y progresiva en cuanto a rango de movimiento.<sup>69,85,88</sup> Además, se han demostrado beneficios articulares locales. Por ejemplo, mediante ejercicios de fuerza isométricos y activos libres se promueve la relajación de estructuras tensas y/o rigidez músculo-articular, se reduce el edema, mejora el suministro circulatorio local y acelera la eliminación de catabolitos, reduciendo el dolor y la discapacidad funcional.<sup>67,98</sup>

Los ejercicios de fuerza deben trabajar tanto las extremidades, para ofrecer una protección articular; como los ejes centrales del cuerpo, que ayudarán en la estabilización. Además, se ha demostrado que la fuerza es la base para el desarrollo de otros componentes, de forma que, por ejemplo, una mejora en la fuerza

podría beneficiar al rendimiento en la marcha.<sup>69,71,86,88</sup> Cabe destacar que, aunque es cierto que existe cierta transferencia entre los ejercicios de fuerza y su aplicación funcional, este tipo de entrenamiento siempre se va a regir por el principio de “especificidad”, es decir, el cuerpo se adaptará a las demandas impuestas. De forma que, si se realiza por ejemplo un entrenamiento de fuerza en un ángulo concreto, se mostrarán mejoras de fuerza en ese ángulo. Del mismo modo, si se entrenan sentadillas, sobresaldrá en la realización de sentadillas, pero mostrará poco o ningún cambio en el lanzamiento o natación.<sup>71</sup>

Dentro de las distintas formas de entrenamiento, los ejercicios de fuerza isométrica, se han empleado para las fases más agudas; y el entrenamiento de fuerza-resistencia ha demostrado ser el más seguro, libre de impactos, caídas y con mejores beneficios (*i.e.* reducción del dolor, mejora de la densidad mineral ósea, fuerza y propiocepción).<sup>68,85</sup> Por otra parte, el ejercicio de fuerza submáximo ha demostrado cambios significativos en el fibrinógeno y aumento del factor II y VII, mejorando los parámetros de coagulación en pacientes con hemofilia leve y grave.<sup>9</sup>

En cuanto a la dosificación del entrenamiento de fuerza, existe cierta controversia. En población sana se ha estipulado que para obtener ganancias de fuerza absoluta son necesarios entrenamientos de 6-8 semanas, 2-4 entrenamientos/semana, 5-9 ejercicios, 6-10 repeticiones de contracciones musculares máximas, 3-4 series con 2-4 minutos de descanso.<sup>99</sup> Pero este modo de entrenamiento se ha visto que podría ser lesivo en PCH. Por tanto, en esta población es más recomendable trabajar con



cargas submáximas (*i.e.* 40-50% de 1RM), a baja velocidad, al menos 15 repeticiones y con tiempos de descanso bajos con la finalidad de mejorar los mecanismos oxidativos.<sup>71</sup> Pero no solo este entrenamiento de fuerza-resistencia ha mostrado resultados, sino que la baja intensidad, la isocinética y la isometría, combinados y con una frecuencia y duración suficientes, también pueden mejorar la fuerza muscular.<sup>71,88,89</sup>

Se suele comenzar por un 10-30% de la potencia máxima durante las primeras 3-4 semanas, seguido del 30-50% y finalmente del 50-70% en los últimos 4-6 meses.<sup>68,89</sup> Conforme los pacientes van mejorando, sería adecuado realizar un incremento de la carga (*i.e.* en dificultad, intensidad o volumen). Para ello Wagner *et al.*,<sup>88</sup> establecieron una progresión que resultó efectiva, donde primero se realizaba un aumento del número de repeticiones hasta alcanzar un máximo de 20-25; seguidamente un aumento de la carga, peso o banda; a continuación, un aumento del rango de movimiento; seguido de un aumento del número de series; y por último un aumento de la dificultad del ejercicio. Al llevar a cabo esta última progresión se recomendaba realizar un número bajo de repeticiones, a velocidad lenta y en un pequeño rango de movimiento para ir progresivamente aumentando el resto de variables.<sup>88,98</sup>

Una forma de entrenamiento de fuerza que ha demostrado ser segura, factible y eficiente para PCH severa es el entrenamiento con bandas de resistencia elástica, basándose en una progresión en base al esfuerzo percibido.<sup>100,101</sup> Calatayud *et al.*,<sup>100,102</sup> demostraron que es una forma de ejercicio que no desencadena

efectos adversos, muestra una buena tolerabilidad y tiene un efecto similar en valores de electromiografía que el ejercicio con máquinas, siendo beneficioso tanto para miembros superiores como inferiores.

En cuanto a los ejercicios de **flexibilidad**, sus beneficios han sido cuestionados ya que, en la población general se ha observado que sus efectos de elongación solo pueden perdurar hasta 24 horas. Sin embargo, en la población con hemofilia se siguen empleando en el trabajo de las limitaciones de rango de las articulaciones con sinovitis crónica o AH. Existen distintas formas de flexibilización entre las que destaca el estiramiento estático, estiramientos balísticos o facilitación neuromuscular propioceptiva. Deben realizarse al menos 3 repeticiones de cada estiramiento y mantener, en el caso de los estiramientos estáticos, 20-30 segundos para que resulte efectivo.<sup>88</sup>

El entrenamiento de **equilibrio**, para finalizar, es también importante para lograr la estabilidad articular, mejorar la función y prevenir lesiones. Se recomienda realizarlo siempre al inicio de las sesiones para no fatigar los receptores y sin causar dolor. Se debe trabajar de 2 a 5 veces por semana durante 30-120 minutos para obtener beneficios.<sup>63,88</sup> Como en algunos casos están dañados los componentes, será necesario el uso de un *biofeedback* electromiográfico para aumentar las aferencias. Será importante la individualización en este aspecto ya que las PCH pueden tener alteraciones del equilibrio no relacionadas con el trastorno de la coagulación, sino también con el envejecimiento normal, disminución de la visión, propiocepción, función vestibular

o con la ingesta de antidepresivos. Se debe comenzar con superficies estables y progresivamente añadir el cambio de peso de una pierna a otra, rotaciones de tronco, movimientos de brazo y piernas o vendar los ojos. Poco a poco, se pasará a superficies móviles, *fitballs* o tablas de equilibrio.<sup>71</sup>

Finalmente hay que destacar, que los estudios en los que se ha combinado el entrenamiento de dos o más componentes de los anteriores, o con otras herramientas de fisioterapia (*i.e.* electroterapia o terapia manual) han demostrado ser igual o más eficaces en la salud de las PCH.<sup>68</sup> Por ejemplo, Boccalandro *et al.*,<sup>103</sup> llevaron a cabo un programa en el que se combinaban ejercicios de fuerza-resistencia, de flexibilidad y equilibrio, a la vez que los pacientes recibían asesoramiento por parte de un terapeuta ocupacional y se comparó con un grupo control, mostrándose mejoras estadísticamente significativas en el grupo intervención en las variables de adherencia, satisfacción con el tratamiento, pruebas físicas y funcionales. Cuesta Barriuso *et al.*,<sup>104</sup> combinaron un programa de ejercicio con herramientas pasivas de fisioterapia (*i.e.* electroterapia y terapia manual) y se obtuvieron mejoras en fuerza y rango de movimiento. Este mismo grupo de investigación realizó otro estudio en el que se combinaron sesiones educativas con ejercicios domiciliarios y se obtuvieron mejoras significativas en las variables de salud física, actividades diarias, daño articular, dolor, funcionamiento emocional y calidad de vida en relación al grupo control.<sup>80</sup> Runkel *et al.*,<sup>105</sup> en 2016, llevaron a cabo un entrenamiento individualizado de 6 meses compuesto de ejercicios de movilidad, coordinación, fuerza y resistencia y se obtuvieron mejoras en las

medidas de fuerza, equilibrio y resistencia. El mismo autor en 2017 puso a prueba un entrenamiento domiciliario que se componía de ejercicios de movilidad, coordinación, fuerza y resistencia y se observó que mejoraban los aspectos de rendimiento físico subjetivo y calidad de vida.<sup>89</sup>

### **1.10. Tratamiento psicológico del paciente con hemofilia**

La carga psicológica que acompaña al dolor crónico suele recibir poca atención. En pacientes con enfermedades crónicas, la probabilidad de desarrollar trastornos de salud mental se duplica o triplica, un hecho que debe tenerse en cuenta al tratar con PCH.<sup>37</sup>

No todas las PCH que sufren dolor crónico requieren de intervención psicológica. Sin embargo, personas que sufren disfunciones asociadas al dolor, un manejo inadecuado del estrés, conflictos psicosociales, problemas laborales, de cumplimiento con el tratamiento, abuso de sustancias o comorbilidades psiquiátricas como ansiedad o depresión serían candidatos a este tipo de terapia.<sup>37</sup>

El psicólogo será el profesional encargado de brindar al paciente, familia y entorno, el apoyo y la información necesaria para hacer frente a la patología. Es por ello importante que exista una buena alianza terapéutica para lograr una mayor efectividad del tratamiento.<sup>42,106</sup> Los objetivos de la intervención psicológica persiguen que el paciente afronte la enfermedad crónica, defina objetivos realistas, reduzca los patrones de miedo y evitación,

Cree estrategias activas de afrontamiento del dolor y el estrés y desarrolle enfoques adecuados para la comunicación del dolor y resolución de problemas.<sup>37</sup>

A diferencia de los individuos que padecen una enfermedad crónica a partir de la edad adulta, que a menudo identifican el evento como una interrupción biográfica; las PCH padecen la enfermedad desde su nacimiento y, por ello, tienen menos probabilidades de experimentar ese sentimiento de pérdida. Pero, aun así, su bienestar psicológico se ve afectado por las limitaciones físicas que acarrea el curso de la enfermedad, la experiencia de dolor, kinesiofobia o miedo al movimiento y su repercusión en las relaciones sociales, especialmente en aquellos con hemofilia severa. Será por ello importante dar un enfoque más psicosocial a la terapia para abordar al paciente desde un punto de vista más global. Para ello la psicología, la medicina y la fisioterapia deberán trabajar de forma integrada.<sup>46,106-108</sup>

Los tres componentes psicológicos que se deben abordar en la edad adulta son: la actitud del individuo hacia su enfermedad, el contexto familiar y su influencia en las decisiones, y la integración social, siempre alentando a los pacientes a aceptar su situación y aprender a manejarla. Para ello, se trabajan las creencias del paciente sobre el tratamiento y sus consecuencias, sus dificultades en relación al tratamiento, el impacto de la hemofilia en su desarrollo personal y el desarrollo de hábitos saludables y actividades de autocuidado.<sup>106</sup>

Otro de los principales objetivos de la psicología en esta patología es garantizar un buen afrontamiento. Existen unas formas de

afrontamiento como son la distracción o la reinterpretación del dolor, que han encontrado una relación positiva con la adaptación de los pacientes al dolor crónico, mientras que otras, como el catastrofismo, el rezo o la espera están relacionados con peores resultados. Los pacientes con dolor moderado, más jóvenes, irritables e hipocondriacos, emplean más estrategias negativas, frente aquellos con dolor grave, más sangrados, de más edad y mayor discapacidad, pero con mejor conducta de la enfermedad, que han mostrado estrategias más positivas.<sup>109,110</sup> Aunque se han propuesto varios modelos para saber cómo los individuos afrontan las circunstancias adversas y las estrategias empleadas, en general se han diferenciado dos formas: el afrontamiento orientado al problema, que se emplea más en condiciones crónicas y que pretende cambiar o controlar la situación; y el afrontamiento orientado a la emoción, más propio de situaciones agudas, dirigido al manejo de las emociones generadas por la situación.<sup>28,111,112</sup>

En un estudio realizado por Torres Ortuño *et al.*,<sup>111</sup> en 2019, se vio que las estrategias de afrontamiento más empleadas por las PCH se centraban en resolver las fuentes generadoras de estrés, tanto del entorno como de uno mismo, y en cambiar las emociones generadas a un significado más positivo. Los pacientes con diagnóstico de AH utilizaban también la evitación de problemas como una estrategia de afrontamiento, es decir, evitaban situaciones de riesgo para prevenir los efectos adversos (*i.e.* dolor y discapacidad). Pero se concluye que, en términos generales, las PCH están bien adaptadas a su enfermedad, y las estrategias de

afrontamiento utilizadas son efectivas para integrarse en su entorno.

La aceptación de la condición se reconoce cada vez más como un proceso clave para mejorar el dolor crónico. Implica una dimensión motivacional que va desde el “control del dolor” hasta la “disposición al dolor”. Porque tratar de evitar o controlar el dolor en determinadas situaciones puede llegar a ser contraproducente ya que en muchas ocasiones no va a ser posible. En estos casos, será mejor promover la participación en actividades a pesar del dolor.<sup>113</sup>

Además, muchos pacientes informan de una AF limitada principalmente por el temor a una mayor frecuencia de hemorragias, sobreprotección familiar y la creencia de que la enfermedad articular no puede prevenirse. Todo ello se ha traducido en ansiedad, disminución de la autoestima, de la autoeficacia (*i.e.* creencia en su propia capacidad para el manejo del dolor, el control de los síntomas y la reducción de la interferencia de éstos en la vida diaria), la autoaceptación, pérdida de adherencia al ejercicio y reducción en el cumplimiento del tratamiento.<sup>90,114–117</sup> Esto sugiere una necesidad de cambio en el comportamiento de los pacientes. Para ello, Goto *et al.*,<sup>59</sup> estipulan que existen cinco etapas: (1) Pre-contemplación; (2) Contemplación, que consiste en la comunicación con el paciente para dilucidar sus intereses individuales, siendo esta etapa donde se deberían explorar los beneficios de la AF; (3) Preparación, con la intención de cambiar el comportamiento dentro del próximo mes; (4) Acción, que consiste en la modificación del estilo de vida

por menos de 6 meses y, por último; (5) Mantenimiento del ejercicio durante más de 6 meses. El propósito de estos programas es promover la participación independiente en el ejercicio a largo plazo, ya que el ejercicio supervisado debería limitarse a las primeras etapas. Los objetivos de mantenimiento de la AF a corto plazo (*i.e.* 3-12 semanas), en individuos sedentarios, son relativamente sencillos de lograr, pero lo complejo es el mantenimiento a largo plazo (*i.e.* 6-24 meses).

Ejemplos de posibles intervenciones psicológicas que han resultado eficaces son la psicoeducación, técnicas de relajación, biorretroalimentación, procesos imaginativos hipnóticos y no hipnóticos, ejercicios de atención plena, procesos operativos y enfoques cognitivo-conductuales.<sup>37</sup>

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es una herramienta utilizada para desafiar las distorsiones cognitivas relacionadas con el dolor crónico y adoptar estrategias adaptativas de afrontamiento.<sup>5,8</sup> Este enfoque aborda la forma en que los pensamientos influyen en las emociones y el comportamiento y cómo los pensamientos cambiantes pueden mejorar el estado de ánimo y el manejo de la situación.<sup>8</sup> Las intervenciones de autocontrol del dolor basadas en TCC incluyen tres componentes principales:<sup>118,119</sup>

- La psicoeducación sobre el dolor crónico, con la finalidad de que los pacientes comprendan mejor la naturaleza de su dolor y la influencia de los factores psicológicos.



- Trabajo del componente cognitivo, dirigido a reducir las creencias y emociones negativas como la catastrofización y la ansiedad relacionada con la experiencia de dolor.
- Las estrategias conductuales de autocontrol del dolor crónico, como la relajación muscular progresiva, la respiración meditativa o la visualización guiada asociada a experiencias pasadas de alivio del dolor.

Esta herramienta ha sido contrastada en estudios previos. En un metaanálisis realizado por Lunde *et al.*,<sup>120</sup> se analizó la efectividad de la TCC en el dolor crónico de personas de edad avanzada y se determinó que se producían cambios significativos en el dolor, pero no en la depresión, el funcionamiento físico y el uso de medicamentos. Pero la evaluación de los efectos de un programa de este tipo en PCH queda por determinar. Estos programas de componentes múltiples son tratamientos validados con apoyo empírico recogidos en la actualización de las terapias validadas de la Asociación Americana de Psicólogos.<sup>121</sup>

## **1.11. Justificación**

Tras el análisis de la literatura existente, cabe destacar, que a pesar de que la incorporación del tratamiento sustitutivo del factor deficiente ha ayudado en gran medida a la prevención de las hemorragias y a la protección de la función articular, en ocasiones este abordaje es insuficiente y los pacientes pueden requerir de una terapia dirigida contra el dolor.<sup>37</sup> Una reciente revisión realizada por McLaughlin *et al.*,<sup>122</sup> en 2020, concluyó que hasta el momento, la calidad de la evidencia científica sobre la efectividad

de las intervenciones de fisioterapia para el manejo del dolor es muy baja y los resultados de los estudios realizados no muestran datos consistentes. Además, siendo el dolor una de las cuestiones que más preocupa a las PCH, en pocos estudios se mide dicha variable y, en aquellos en que se evalúa, se observa que las intervenciones realizadas no tienen gran efecto sobre la misma. Este autor defiende que puede deberse a dos razones principalmente: a que las PCH seleccionadas parten de unos niveles de dolor bajos desde el inicio, o a que las intervenciones hasta ahora llevadas a cabo no son efectivas en la mejora del dolor. Además, escasos estudios publicados hasta la fecha analizan la CVRS y la funcionalidad, a pesar de que ambas variables se encuentran afectadas en las PCH. Por tanto, la hemofilia y sus comorbilidades tienen una presentación compleja, y como resultado, cualquier intervención sobre la misma también lo será.<sup>122</sup> Por ello, se hace necesario seguir investigando en el área del dolor del paciente hemofílico para proporcionar estrategias seguras y eficaces en el tratamiento de la hemofilia.

La evidencia actual apunta a que el tratamiento del dolor crónico deberá centrarse en los mecanismos subyacentes más que en la intensidad de este, siguiendo un enfoque multimodal, y deberá abordar no solo los aspectos físicos, sino también el estado psicosocial general del paciente.<sup>37</sup> Por tanto, las intervenciones combinadas de fisioterapia y psicología podrían ser eficaces para controlar los aspectos relacionados con el dolor.<sup>42</sup> Los programas de fisioterapia basados en el ejercicio terapéutico han demostrado ser útiles, contribuyendo al desarrollo de la capacidad aeróbica, la flexibilidad y la fuerza, y mejorando con ello la salud músculo-

esquelética sin efectos adversos.<sup>69</sup> Sin embargo, a pesar de que algunos estudios han demostrado el efecto positivo de la fisioterapia y la educación en la mejora de la percepción del dolor,<sup>79</sup> las investigaciones con abordajes multimodales para manejo del dolor que incluyan intervenciones de fisioterapia son escasas.

Por su parte, los factores psicológicos pueden contribuir a la intensificación o perpetuación del dolor crónico, y diversos estudios sugieren que la hemofilia es similar a otras condiciones de dolor crónico en cuanto a la forma en que la intensidad del dolor, el afrontamiento y la aceptación se relacionan con la calidad de vida. En cambio, la literatura científica en relación a intervenciones psicológicas para controlar el dolor es limitada.<sup>5,123</sup>

La TCC, la cual es la más comúnmente utilizada, ha sido testada en otras patologías que cursan con dolor crónico, resultando ser eficiente y efectiva.<sup>120</sup> Por tanto, la combinación de ambas terapias (*i.e.* fisioterapia y TCC) podría ser eficaz en la mejora de la calidad de vida de las PCH.

Así mismo, son escasos los estudios en los que se realiza una descripción detallada del protocolo de ejercicio empleado (*i.e.* tipo de intervención, tiempo, volumen e intensidad del entrenamiento) y sus efectos sobre aspectos psicológicos como el estado de ánimo, la depresión, la ansiedad, la kinesiofobia, la autoeficacia o la autoestima. Además, en general, la calidad metodológica de los artículos es baja.<sup>65</sup> Por todo ello, surge la necesidad de nuevos estudios, con protocolos de intervención basados en estas estrategias, donde se aborden dichas limitaciones, para mejorar

los aspectos físicos y funcionales relacionados con la hemofilia grave y la AH severa y, con ello, su salud psicológica y calidad de vida.

### **1.12. Hipótesis**

En base a todo lo expuesto anteriormente, la hipótesis de la presente tesis doctoral es que, la aplicación de un protocolo combinado de fisioterapia y TCC, mejorará la autoeficacia en el manejo del dolor crónico de los pacientes con hemofilia severa y artropatía, así como su estado emocional, la autoestima, el dolor, la kinesiofobia, la funcionalidad, la calidad de vida y la salud articular. Para comprobar la veracidad de esta hipótesis se han planteado los objetivos expuestos a continuación.

### **1.13. Objetivos**

El objetivo principal del presente trabajo es evaluar la efectividad del protocolo combinado de fisioterapia y TCC en la autoeficacia en el dolor crónico en pacientes con hemofilia severa y artropatía.

Los objetivos secundarios son:

1. Examinar la efectividad del protocolo combinado de fisioterapia y TCC sobre el estado emocional mediante la valoración de la ansiedad y la depresión en pacientes con hemofilia severa y artropatía.
2. Conocer la efectividad del protocolo combinado de fisioterapia y TCC sobre la autoestima de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.

3. Cuantificar la efectividad del protocolo combinado de fisioterapia y TCC sobre el dolor de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.
4. Estudiar la efectividad del protocolo combinado de fisioterapia y TCC sobre la kinesiofobia de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.
5. Analizar la efectividad del protocolo combinado de fisioterapia y TCC sobre la funcionalidad de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.
6. Determinar la efectividad del protocolo combinado de fisioterapia con TCC sobre la calidad de vida de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.
7. Estudiar la efectividad del protocolo combinado de fisioterapia y TCC sobre la salud articular de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.
8. Evaluar si las mejoras obtenidas con el protocolo combinado de fisioterapia y TCC se mantienen a los tres meses de la intervención.



## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**





## 2. Material y métodos

### 2.1. Diseño

El presente trabajo es un ensayo clínico controlado de grupos paralelos de un solo brazo de tratamiento y simple ciego. La fase experimental del estudio tuvo lugar entre diciembre de 2017 y marzo de 2019 en la Unidad de Hemostasia y Trombosis (UHT) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (España), en colaboración con el *Departament de Fisioteràpia* de la *Universitat de València*, Valencia (España).

Esta tesis se ha realizado en el marco del proyecto *Non-pharmacological approach of Chronic Pain in Patients with Hemophilia: a combined approach from psychology and physiotherapy*, de la convocatoria ASPIRE 2017, financiado por Pfizer.

El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe con número de registro 2017/0320 (anexo 1) y fue registrado prospectivamente en [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) (NCT03529474). Todos los participantes fueron informados sobre el estudio y dieron su consentimiento informado por escrito (anexo 2) el mismo día que se realizó la medición basal.

### 2.2. Muestra

Se llevó a cabo un análisis de potencia *a priori* en el software G\*Power (versión 3.1.9.2) para calcular el tamaño muestral necesario. Utilizando un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas, y, suponiendo al menos un tamaño del efecto medio ( $f=0,30$ ),  $\alpha = 0,05$

y una potencia = 0,80, se estimó un total de 20 participantes. Para confirmar que la muestra calculado resultó suficiente para alcanzar la potencia estadística deseada, se realizó un análisis de potencia *a posteriori* utilizando los tamaños del efecto obtenidos en la variable principal.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) pacientes diagnosticados de HA o HB, (2) con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años, (3) con presencia de AH en al menos una de las tres articulaciones más comúnmente afectadas (*i.e.* codos, rodillas o tobillos) según la escala HJHS y/o la escala de Pettersson, (4) en tratamiento profiláctico del factor de coagulación deficiente, (5) con presencia de dolor crónico y (6) ausencia de estrategias de afrontamiento activas ante el dolor.

Se excluyeron del programa aquellos participantes que cumplieran con alguno de los siguientes criterios: (1) presencia de inhibidores para el FVIII o FIX, (2) déficit cognitivo severo que imposibilitase la intervención física y psicológica, (3) otro defecto hemostático o (4) cirugías realizadas en los 6 meses previos o durante la realización del estudio.

### **2.3. Procedimiento general**

El programa fue presentado a todos aquellos pacientes con hemofilia que acudían a la Unidad de Hemostasia y Trombosis de La Fe (UHT) y cumplían los criterios de inclusión anteriormente descritos. Aquellos interesados en participar fueron citados individualmente para llevar a cabo una explicación más exhaustiva del mismo, sus objetivos, el plan

de trabajo y los cuestionarios y pruebas a realizar, así como los posibles riesgos.

Los participantes se distribuyeron en dos grupos, grupo experimental (GE) y control (GC), asignándose a cada grupo según su disponibilidad. Los pacientes pertenecientes al GE realizaron una intervención combinada de fisioterapia y psicología, mientras que los pacientes del GC recibieron la instrucción de no iniciar ningún programa nuevo de ejercicio durante el periodo de duración del estudio.

La estructura del estudio se muestra en el cronograma que se presenta en la figura 2.1. El protocolo llevado a cabo en el GE tuvo una duración total de 28 semanas. Durante las 16 primeras semanas tuvieron lugar las sesiones presenciales de fisioterapia y psicología con la frecuencia y duración que se detalla más adelante y, adicionalmente, se dieron instrucciones para que siguieran aplicando lo aprendido en las sesiones presenciales durante, al menos, 12 semanas, pero sin supervisión por parte del equipo investigador. Las mediciones se llevaron a cabo en tres momentos temporales: al inicio del estudio (semana 0), tras las 16 semanas de intervención supervisada (semana 16) y tras las 12 semanas adicionales (semana 28). Las sesiones de psicología fueron dirigidas por una psicóloga con experiencia en el campo de la hemofilia y las de fisioterapia por dos fisioterapeutas formadas en este ámbito. Todos los participantes de este grupo fueron informados de que, dentro de su régimen habitual de profilaxis, debían realizarse las infusiones durante las 24-48 horas previas a la realización de las sesiones de ejercicio domiciliario. Además, se estipuló que, si fuese necesario, ante un episodio hemorrágico se

llevaría a cabo un tratamiento específico coordinado por el hematólogo.

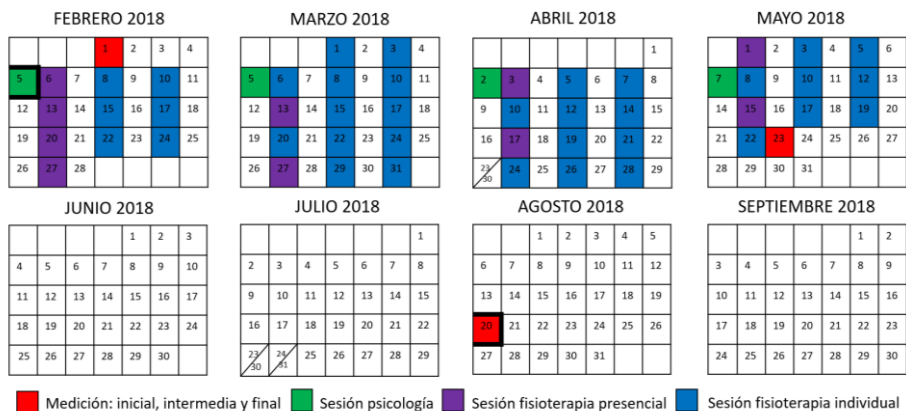


Figura 2.1. Cronograma con planificación de evaluaciones, sesiones de fisioterapia y de psicología en un paciente del grupo experimental.

## 2.4. Intervención

### 2.4.1. Intervención de fisioterapia

El programa de fisioterapia consistió en 3 sesiones de ejercicio semanales durante 16 semanas, de las cuales, 10 fueron supervisadas y 38 automonitorizadas, las cuales tuvieron una duración de entre 60 y 90 minutos. Cuando fue necesario, en base a las necesidades específicas de cada paciente, su condición clínica, evolución física y su situación personal, se administró una sesión supervisada adicional de refuerzo. Las sesiones supervisadas por el fisioterapeuta se llevaron a cabo en el domicilio del paciente y se programaron en un horario que fuese conveniente para ambas partes. Al inicio se programaron una vez por semana y progresivamente se

fueron espaciando a dos semanas en caso de no producirse ninguna complicación (*i.e.* problema articular o muscular).

En las sesiones presenciales el fisioterapeuta enseñaba el ejercicio, corregía posibles errores, los adaptaba a las limitaciones del paciente y revisaba las cargas de entrenamiento, incrementándolas o disminuyéndolas en función del índice de esfuerzo percibido, según la puntuación en la escala RPE (del inglés *Rating of Perceived Exertion*). Igualmente, se les facilitó un teléfono de contacto del fisioterapeuta de forma que, ante cualquier duda o incidencia, pudiesen ponerse en contacto con él. Además, se les proporcionó un diario dividido en semanas donde se dejaba especificado el volumen de trabajo a realizar por el paciente durante el periodo de tiempo entre visitas del fisioterapeuta, y donde se registraban los días de entrenamiento y la RPE (anexo 3). Tras la finalización de las primeras 16 semanas se recogía dicho diario y se les hacía entrega de un dossier de mantenimiento donde figuraban los ejercicios con las adaptaciones pertinentes, y se les recomendó que continuasen con la rutina establecida.

El programa de ejercicios se compuso de 4 partes: calentamiento, entrenamiento aeróbico, entrenamiento de fuerza-resistencia y estiramientos.

El calentamiento tenía una duración aproximada de 5 minutos y consistía en una serie de 10 repeticiones de ejercicios de movilidad activa de miembros superiores e inferiores como se muestra en la figura 2.2.

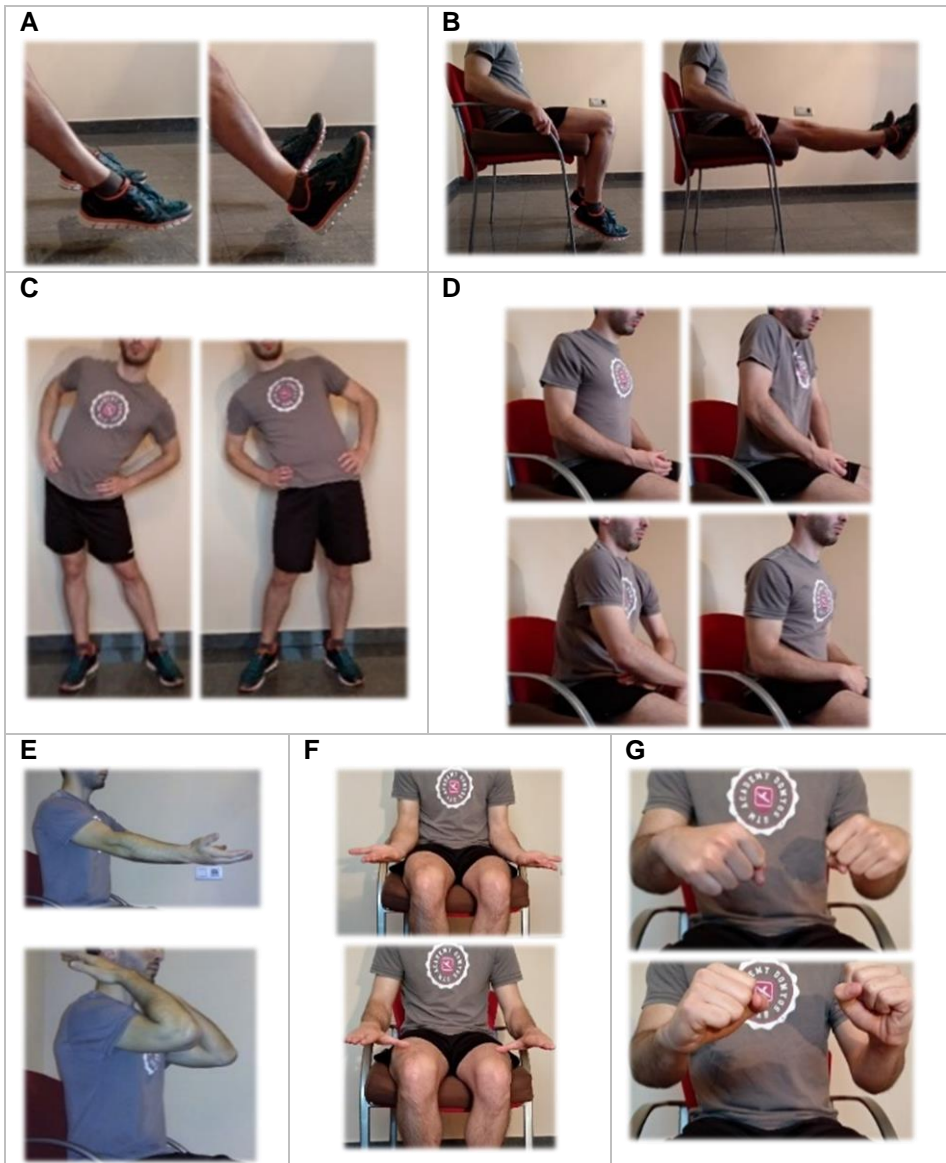


Figura 2.2. Secuencia de ejercicios realizados en el calentamiento. (A) Ejercicio de flexo-extensión activa de tobillos; (B) Ejercicio de flexo-extensión activa de rodillas; (C) Ejercicio de circunducción activa de caderas; (D) Ejercicio de circunducción activa de hombros; (E) Ejercicio de flexo-extensión activa de codos; (F) Ejercicio de pronosupinación activa de antebrazos; (G) Ejercicio de circunducción activa de muñecas.

El entrenamiento aeróbico consistió en caminar durante un tiempo que osciló entre 20 minutos durante las primeras sesiones y 30 minutos a partir de la semana 10. El nivel de esfuerzo se dosificó en función a la puntuación en la escala RPE obtenido mediante la escala OMNI de esfuerzo percibido para la marcha y la carrera para adultos (*OMNI-Walk/Run*) (figura 2.3).

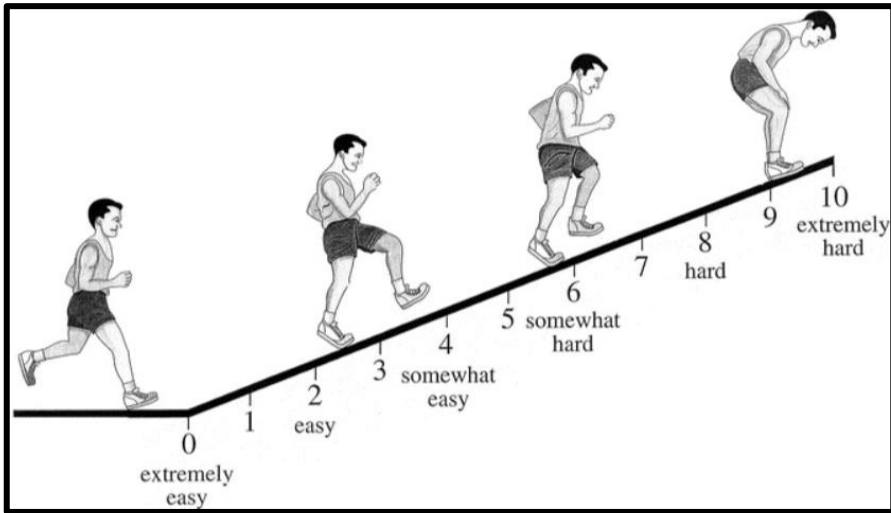


Figura 2.3. Escala de percepción del esfuerzo OMNI-WALK/RUN.<sup>124</sup>

Las escalas OMNI se componen de una línea con valores de 0 a 10, donde el valor 0 supondría la ausencia de esfuerzo y la capacidad de poder realizar ese ejercicio casi infinitamente, y el valor 10 supondría un esfuerzo percibido que apenas permite terminar el ejercicio dada su dureza. Las escalas también incluyen explicaciones verbales de la sensación de esfuerzo asociada a cada número (*i.e.* “extremadamente fácil” para el nivel 0, “algo fácil” para el nivel 3, “duro” para el nivel 8, etc.) y unas imágenes representativas del esfuerzo al que se somete el paciente. La escala *OMNI-WALK/RUN* ha demostrado una buena

validez de constructo si se correlaciona con el RPE o escala de Borg ( $r=0,96$ ).<sup>124</sup>

La RPE fue incrementando también de forma progresiva junto con el tiempo. Siempre que fuese posible se les recomendó que realizaran esta actividad de forma continua, pero se permitieron pequeños descansos, siempre y cuando posteriormente retomaran la actividad hasta completar la pauta. Se alentó a los participantes a realizar esta parte del entrenamiento a diario si sus condiciones físicas y personales lo permitían.

El entrenamiento de fuerza-resistencia duraba 20 minutos por sesión. Se insistió en realizar el ejercicio con el rango lo más completo posible de movimiento, pero sin forzar los topes articulares. La resistencia se ofreció mediante bandas de resistencia elástica de diferentes durezas (*TheraBand CLX*, *The Hygenic Corporation, Akron, OH, USA*). Las bandas de resistencia elástica CLX (*Consecutive Loops*) cuentan con *loops* independientes que facilitan la presa durante el entrenamiento. Los ejercicios realizados se centraron en el fortalecimiento de miembros superiores, como se muestra en la figura 2.4, y de miembros inferiores, como se detalla en la figura 2.5. En dichas figuras se presentan además las indicaciones que se proporcionaron a los pacientes para la realización de cada uno de los ejercicios.

La dosificación de la carga se hizo en función de las repeticiones y del RPE, por semanas. La intensidad del ejercicio de fuerza-resistencia fue medida mediante la *OMNI-Resistance Exercise Scale of Perceived Exertion with Theraband®* (OMNI-RES) (figura 2.6), la cual, en el estudio de Colado *et al.*,<sup>125</sup> mostró una fuerte relación positiva y lineal



entre el RPE, la frecuencia cardíaca y la fuerza aplicada (coeficiente de correlación interclase entre 0,69 y 0,80).

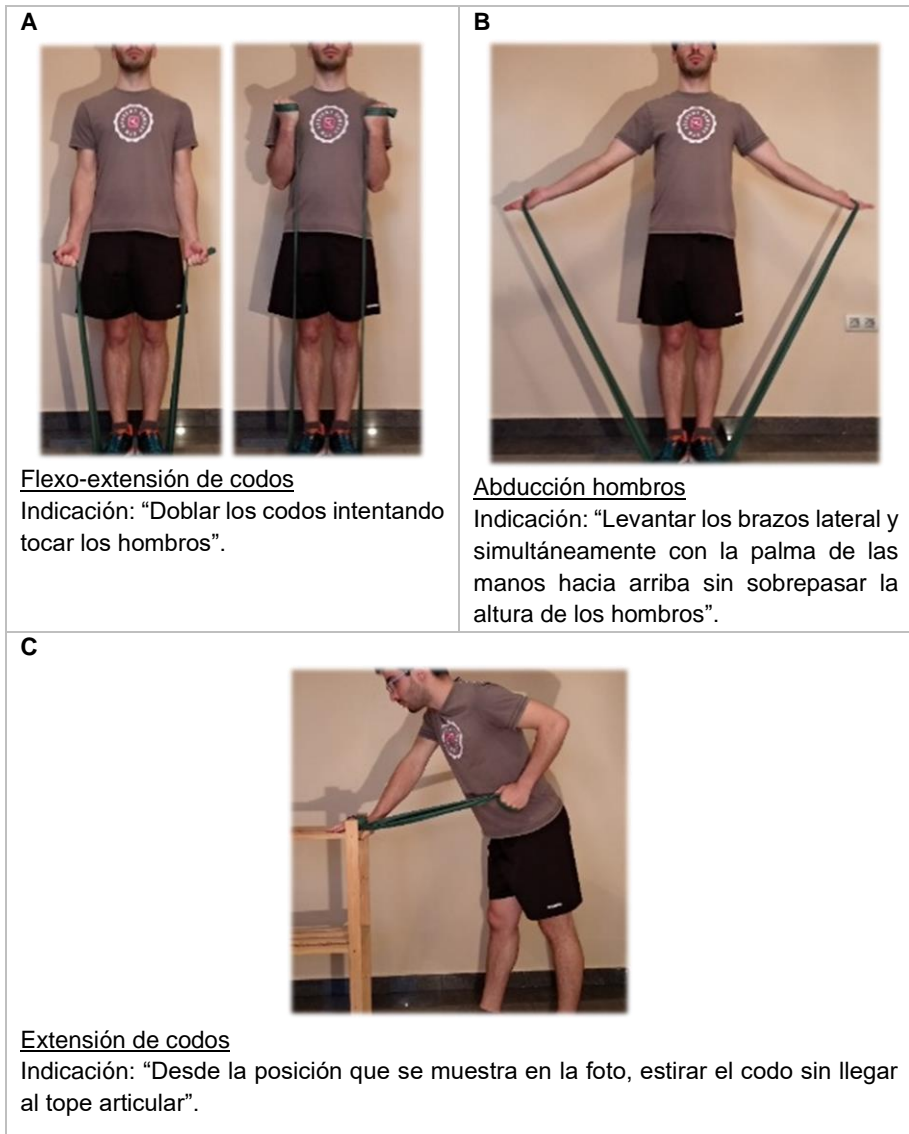


Figura 2.4. Ejercicios de fortalecimiento de miembros superiores e indicaciones verbales para su desempeño. (A) Bíceps; (B) Deltoides medio; (C) Tríceps.

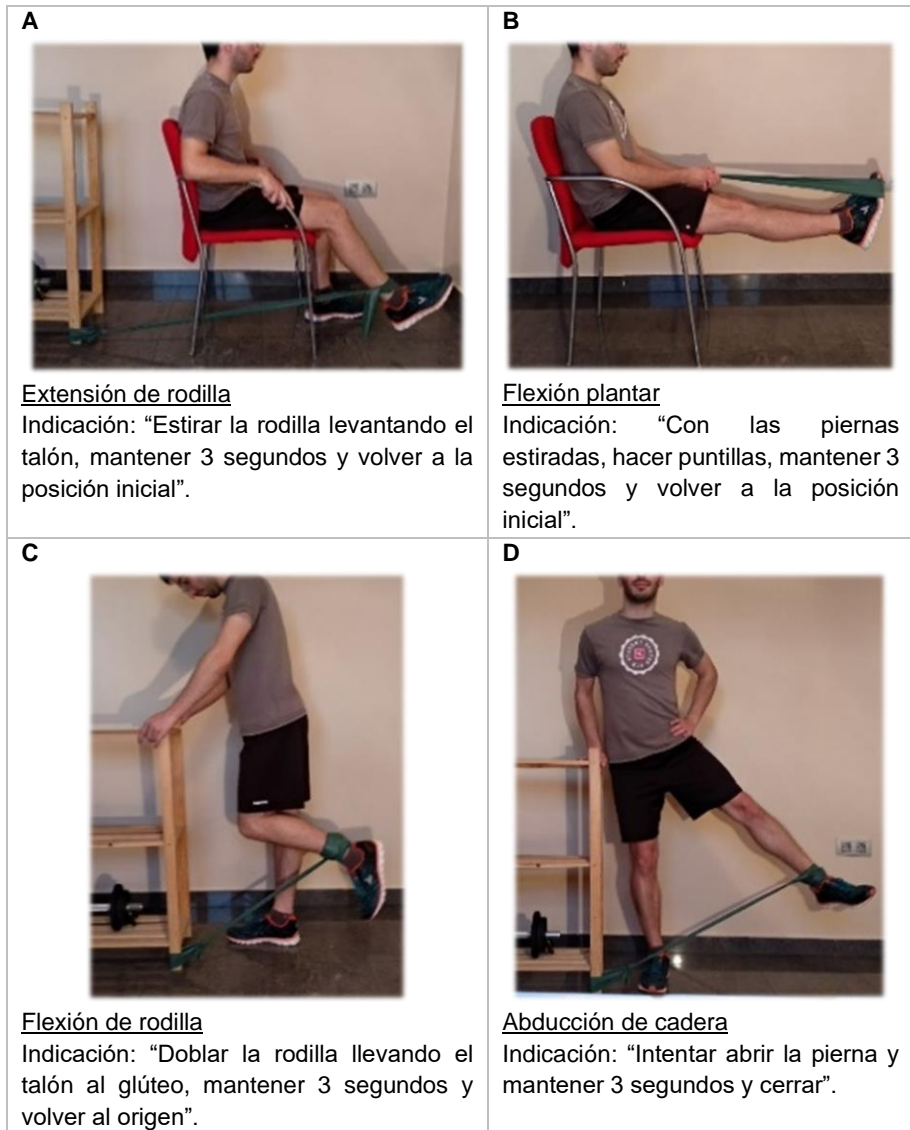


Figura 2.5. Ejercicios de fortalecimiento de miembro inferior e indicaciones. (A) Cuádriceps; (B) Gemelos; (C) Isquiotibiales; (D) Abductores.

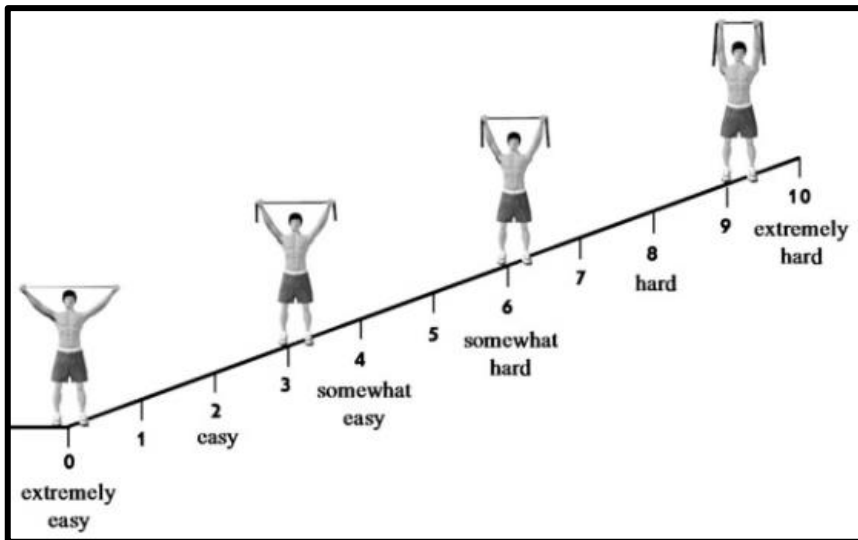


Figura 2.6. Escala OMNI-Resistance esfuerzo percibido para bandas elásticas.<sup>125</sup>

En caso de aparecer algún problema muscular o articular, la intensidad se reestablecía en valores de 3-4 RPE y se comenzaba de nuevo con la progresión en la articulación dañada.

Durante las visitas de fisioterapia se ajustaron las cargas, en base a la puntuación en la escala OMNI-RES y el empleo de la banda de resistencia elástica con la que se alcanzaba el nivel de esfuerzo requerido. La progresión en bandas elásticas fue la siguiente: banda roja, azul, negra, plateada y dorada. Estas se emplearon de forma aislada o combinada en el caso de que se necesitase más intensidad de la que ofrecían las bandas por separado. Los ejercicios se adaptaron a los pacientes en caso necesario, tal y como muestra la figura 2.7.



*Figura 2.7. Ejemplos de adaptación de los ejercicios: (A) Ejercicio de bíceps en sedestación, (B) Ejercicio de flexores de cadera en artrodesis de rodilla, (C) Estiramiento de recto anterior en artrodesis de rodilla y fijación de cadera.*

A modo de resumen, se expone la dosificación de la carga de entrenamiento aeróbico junto con la dosificación del entrenamiento de fuerza-resistencia por semanas en función del RPE, series, repeticiones y tiempo (tabla 2.1).

Cada una de las sesiones finalizaba con estiramientos de las extremidades superiores e inferiores, con una duración aproximada de 5 minutos (i.e. deltoides posterior, epicondíleos, epitrocleares, cuádriceps femoral, gemelos e isquiotibiales). La secuencia de estiramientos se muestra en la figura 2.8. Cada estiramiento se mantuvo durante 15 segundos y se realizó dos veces.

Si tras la finalización del entrenamiento completo aparecía alguna molestia muscular o articular que perduraba, al menos, 2 horas tras la sesión, en la siguiente jornada se reducía la intensidad de los ejercicios.

Tabla 2.1. Dosificación de la carga del entrenamiento aeróbico y de fuerza-resistencia por semanas en función del RPE, series, repeticiones y tiempo.

Sem	TRABAJO FUERZA/RESISTENCIA		TRABAJO AERÓBICO	
	INTENSIDAD OMNI-RES	SERIES x REPETICIONES / DESCANSO ENTRE SERIES	INTENSIDAD OMNI-WALK/RUN	TIEMPO DE MARCHA
1	3 - 4	3 x 10 / 1 min	3 - 4	20 min
2	3 - 4	3 x 10 / 1 min	3 - 4	25 min
3	4 - 5	3 x 10 / 1 min	4 - 5	25 min
4	4 - 5	3 x 10 / 1 min	4 - 5	25 min
5	4 - 5	3 x 10 / 1 min	4 - 5	25 min
6	4 - 5	3 x 10 / 1 min	4 - 5	25 min
7	5 - 6	3 x 10 / 1 min	5 - 6	25 min
8	5 - 6	3 x 10 / 1 min	5 - 6	25 min
9	5 - 6	3 x 12 / 1 min	5 - 6	25 min
10	5 - 6	3 x 12 / 1 min	5 - 6	30 min
11	6 - 7	3 x 12 / 1 min	6 - 7	30 min
12	6 - 7	3 x 12 / 1 min	6 - 7	30 min
13	6 - 7	3 x 12 / 1 min	6 - 7	30 min
14	6 - 7	3 x 12 / 1 min	6 - 7	30 min
15	7	3 x 12 / 1 min	7	30 min
16	7	3 x 12 / 1 min	7	30 min

Sem: semana; min: minuto; OMNI-RES: Escala *OMNI-Resistance* de esfuerzo percibido para bandas de resistencia elástica; OMNI-WALK-RUN: Escala OMNI de esfuerzo percibido para la marcha y la carrera.

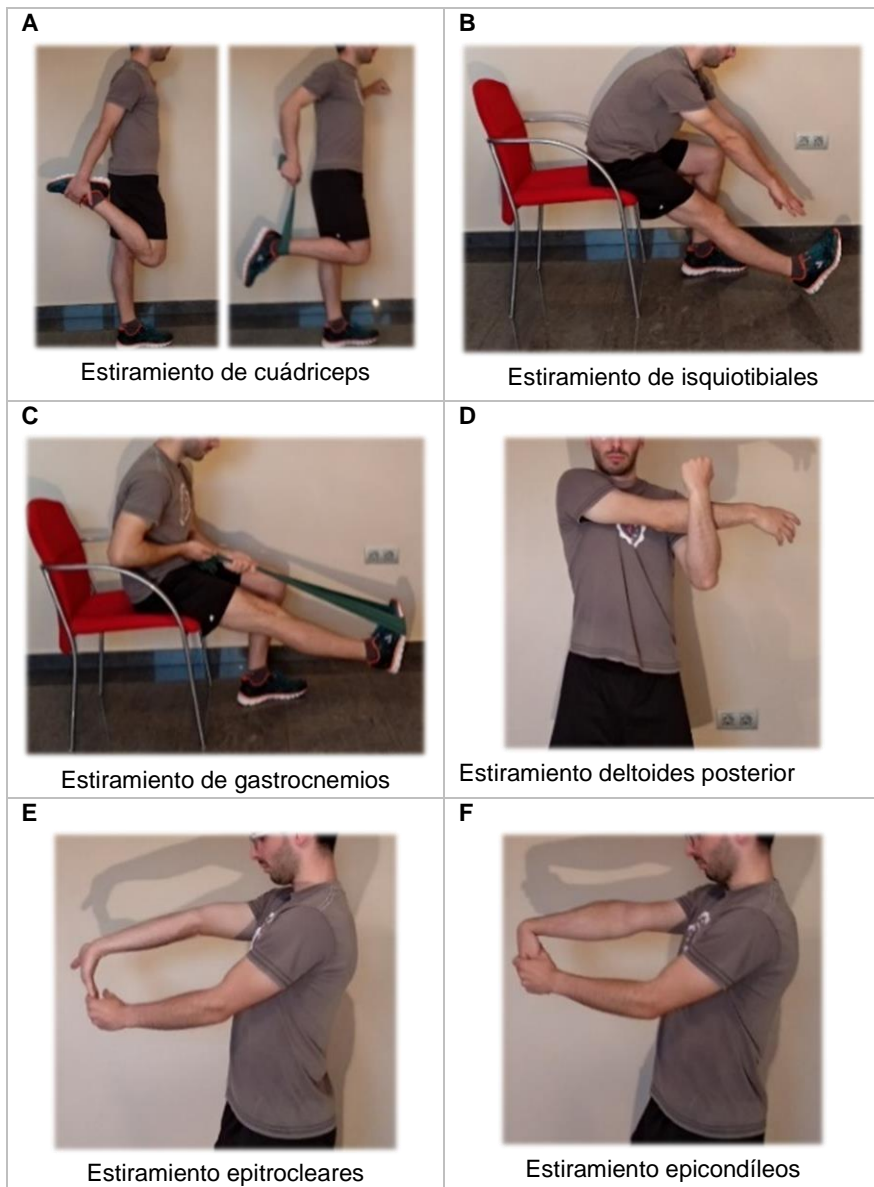


Figura 2.8. Tabla de estiramientos. (A) Cuádriceps; (B) Isquiotibiales; (C) Gastrocnemios; (D) Deltoides posterior; (E) Epitrocleares; (F) Epicondíleos.

### **2.4.2. Intervención de psicología**

La intervención de psicología consistió en 4 sesiones individuales, una sesión al mes, de 2 horas cada una. El programa de tratamiento se basó en la conceptualización biopsicosocial del dolor empleando la TCC para conseguir el manejo óptimo del mismo mediante técnicas de control del dolor y autoeficacia. En la tabla 2.2 se presenta la estructura y el contenido de cada sesión, basada en el protocolo de manejo psicológico del dolor crónico diseñado por Moix *et al.*<sup>119</sup> Tras cada una de las sesiones se entregaba material específico al paciente y se pautaban tareas para realizarlas a nivel domiciliario acordes al tema trabajado en consulta (e. g. lecturas de interés, practicar la respiración abdomino-diafragmática).

## **2.5. Variables del estudio**

Para evaluar la efectividad del programa de tratamiento multimodal de psicología y fisioterapia, se midió la variable principal de autoeficacia en el dolor crónico, y las variables secundarias de estado emocional, autoestima, dolor, kinesiofobia, funcionalidad, calidad de vida y salud articular.

Las medidas de resultado se recogieron en tres tiempos: a nivel basal (semana 0), al final del programa supervisado (16 semanas), y tres meses tras la finalización del mismo (28 semanas) y fueron llevadas a cabo por un evaluador ciego entrenado en este tipo de mediciones.

En la medición basal se tomaron datos clínicos y demográficos como la edad, número de años que cursa con dolor crónico, estado de salud articular, el tipo de hemofilia y serología (VIH y VHC).

*Tabla 2.2. Estructura y contenido de las sesiones de psicología.*

<b>Sesión 1. Introducción a la TCC. Psicoeducación sobre dolor crónico</b>	
Objetivos	Explicación de la influencia de la psicología en el dolor crónico e introducción de la TCC y sus beneficios.
Contenidos	Psicoeducación: influencia de los factores psicológicos que influyen en el dolor crónico. Por qué introducir la psicología en un programa aparentemente físico. Referencia a los distintos acercamientos que se han empleado en el tratamiento del dolor. Diferenciación entre el modelo médico y el biopsicosocial. Explicación de los factores moduladores del dolor: físicos (tensión muscular), emocionales (ansiedad y depresión), cognitivos (catastrofismo) y sociales (apoyo familiar). TCC: Explicación de los principios de la TCC, elementos y técnicas que le hacen beneficiosa en el dolor crónico: físicos (Relajación Muscular Progresiva de Jacobson), cogniciones (reestructuración) y comportamientos (regulación de la actividad).
Trabajo domiciliario	Elaboración de una lista en la cual el paciente anote los factores personales que influyen negativamente sobre su experiencia del dolor.
Material para el paciente	Registro de los factores que abren o cierran la puerta del dolor y lo incrementan o reducen.
<b>Sesión 2: Entrenamiento en respiración diafragmática y relajación muscular</b>	
Objetivos	Comprensión del círculo vicioso de dolor – tensión – dolor. Entrenamiento de la respiración diafragmática y relajación muscular.
Contenidos	Explicación del círculo vicioso dolor – tensión muscular como respuesta – dolor y sus implicaciones en el movimiento. Relación de éste con la ansiedad. Papel de la respiración abdomino-diafragmática en la reducción del dolor mediante la desactivación de la hiperreactividad muscular y la reducción de la ansiedad. Mejora con ello de la autoeficacia y adquisición de una nueva estrategia de afrontamiento. Puesta en práctica. Entrenamiento de la Relajación Muscular Progresiva de Jacobson.
Trabajo domiciliario	Puesta en práctica de los ejercicios de respiración abdomino-diafragmática y de relajación muscular.
Material para el paciente	Bibliografía sobre relajación.



*Continuación Tabla 2.2. (...)*

<b>Sesión 3. Aspectos cognitivos relacionados con el dolor crónico</b>	
Objetivos	Subrayar el rol de los pensamientos y las emociones en los comportamientos, identificar pensamientos negativos irracionales (como el catastrofismo) y diferenciarlo de creencias racionales.
Contenidos	Explicación de la relación entre pensamientos, emociones y comportamiento. Explicación de los tipos de pensamientos automáticos y distorsiones cognitivas más habituales en el dolor crónico: filtrado, pensamiento polarizado, dramatización, generalización y catastrofismo. Identificarlos y registrarlos. Pasos para combatir las distorsiones: (a) crítica de los pensamientos con objetividad y valorar su utilidad, (b) discusión cognitiva asumiendo que la idea es real y discusión, (c) sustitución de los pensamientos distorsionados por otros que generen repuestas emocionales positivas y comportamientos apropiados.
Trabajo domiciliario	Identificación de pensamientos negativos automáticos y anotarlos.
Material para el paciente	Registro para anotar pensamientos negativos y guía sobre su debate.
<b>Sesión 4. Kinesiofobia</b>	
Objetivos	Organización del tiempo y promoción de la reincorporación a las actividades.
Contenidos	Organización del tiempo evitando el sentimiento de estrés por no alcanzar su planificación y mejorando la distribución del tiempo. Clasificación de la actividad en sí misma en obligación, placer o inactividad y cuantificar el dolor experimentado. Reflexiones sobre las prioridades y obligaciones para limitar las demandas de los demás sin sentirse culpable. Delegar, división de la tarea y programación. Inclusión de actividades de refuerzo en el control del dolor. Debate sobre qué actividades le gustaría incluir y los obstáculos para su establecimiento. Revisión del contenido y prevención de recaídas.
Trabajo domiciliario	Comprobar si el nivel y tipo de actividad se correlaciona con el dolor experimentado.
Material para el paciente	No requiere de material para el paciente.

TCC: Terapia cognitivo-conductual.

Se registró también la realización o no de ejercicio, la frecuencia de realización, intensidad y tiempo dedicado en caso de respuesta afirmativa, así como el régimen de profilaxis seguido.

A continuación, se describen las variables del estudio, así como las escalas y tests empleados para su medición.

### **2.5.1. Autoeficacia en el dolor crónico**

La autoeficacia en el dolor crónico hace referencia a la capacidad para manejar los síntomas del dolor, el funcionamiento físico y la propia percepción del dolor por parte del paciente.<sup>126</sup> En este estudio se midió mediante la Escala de Autoeficacia del Dolor Crónico (EADC)<sup>127</sup> que consiste en 22 ítems divididos en 3 subescalas: autoeficacia en el control de los síntomas, autoeficacia en el funcionamiento físico y la autoeficacia en el manejo del dolor crónico. Cada ítem se puntúa del 0 al 10 significando 0 la creencia del paciente de ser “incapaz de desempeñar la actividad descrita”, 5 “moderadamente capaz” y 10 “totalmente capaz”. La puntuación total de la escala oscilará de 0 a 220, siendo 0 la peor autoeficacia percibida en el dolor crónico y 220 la mejor.<sup>127</sup>

Este cuestionario ha sido traducido y adaptado al español por Martín-Aragón *et al.*,<sup>128</sup> mostrando una buena fiabilidad con una consistencia interna de  $\alpha$  de Cronbach de 0,85 en la autoeficacia en el control de los síntomas,  $\alpha= 0,98$  en la autoeficacia en la función física,  $\alpha=0,72$  en la autoeficacia en el manejo del dolor y  $\alpha=0,91$  en la puntuación total de la escala. La estabilidad temporal de la escala también es buena mostrando una

correlación test-retest de  $r=0,68$  en el control de los síntomas,  $r=0,85$  en el funcionamiento físico,  $r=0,46$  en el manejo del dolor y  $r=0,85$  en la puntuación total, siendo estas correlaciones estadísticamente significativas. La validez de constructo también fue buena, relacionándose significativa y negativamente con todas las variables evaluadas. Igualmente, se obtuvieron relaciones significativas y positivas con el factor Locus de control interno ( $r$  entre 0,21 y 0,28). Por todo ello es un instrumento adecuado en la valoración de la autoeficacia en pacientes con dolor crónico de origen benigno.

### **2.5.2. Estado emocional**

La variable de estado emocional se midió mediante la cuantificación de los niveles de ansiedad y depresión de los pacientes. Para ello, se empleó la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS).<sup>129</sup> Este es un cuestionario autoadministrado de 14 enunciados en el que el paciente lee una afirmación y subraya la respuesta que se ajusta más a su estado emocional de la última semana. Está integrado por dos subescalas de 7 reactivos cada una: la subescala de ansiedad (HADS-A), y la subescala de depresión (HADS-D). El tiempo total de respuesta es de aproximadamente 10 minutos. Las opciones de respuesta oscilan de 0 a 3, dando una puntuación total mínima de 0 y un máximo de 21 puntos para cada subescala. En general, se considera que de 0 a 7 implicaría la ausencia de ansiedad y/o depresión clínicamente relevante, de 8 a 10 requeriría de consideración y de 11 a 21 ya se

consideraría una sintomatología relevante asociada a un caso de ansiedad o depresión.

Esta escala fue adaptada al español por Herrero *et al.*,<sup>129</sup> en 2003, presenta una buena fiabilidad con una consistencia interna de  $\alpha$  de Cronbach=0,90 en la escala completa, 0,84 en HADS-D y 0,85 en HADS-A. El modelo HADS-D tiene una especificidad del 87% y una sensibilidad del 72% y el modelo HADS-A una especificidad del 85% y una sensibilidad del 80%. El área bajo la curva ROC muestra que el modelo hace una buena discriminación entre casos con un área de 0,92. Además, ha demostrado una buena validez concurrente cuando se ha comparado con otros cuestionarios de la ansiedad y la depresión más comunes como el Cuestionario de la Depresión de Beck o el Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo (STAI) con coeficientes de correlaciones significativas entre 0,60 y 0,80 lo que se caracteriza como correlaciones medias-fuertes.<sup>130</sup>

### **2.5.3. Autoestima**

La variable de autoestima se midió mediante la Escala de Autoestima de Rosenberg (EAR).<sup>131</sup> Este cuestionario tiene por objetivo evaluar el sentimiento de satisfacción que la persona tiene de sí misma. Está estructurado en 10 enunciados, 5 de ellos formulados de forma positiva (1, 3, 4, 6 y 7) y 5 de forma negativa (2, 5, 8 y 10), ante los cuales el paciente deberá decir si se encuentra: muy de acuerdo, de acuerdo, en desacuerdo o muy en desacuerdo, otorgando una puntuación de 1 a 4 puntos por ítem. Para su corrección se invirtieron las puntuaciones de los ítems enunciados negativamente y después se sumaron.

Una puntuación total de 30-40 puntos corresponde a una autoestima elevada o normalidad, de 26 a 29 puntos a una autoestima media que conviene ser mejorada y menos de 25 puntos supone una autoestima baja donde se debe trabajar para mejorarla.<sup>131</sup>

Esta escala fue adaptada al español por Echeburúa en 1995<sup>126</sup> y posteriormente adaptada al género por Vázquez Morejón, *et al.*,<sup>132</sup> en 2004, quienes realizaron un estudio sobre su validez y fiabilidad. Para la fiabilidad se valoró la consistencia interna, obteniendo un  $\alpha$  de Cronbach de 0,87 y una alta fiabilidad test-retest a los dos meses y al año, siendo estadísticamente significativa ( $r=0,72$  y  $r=0,74$  respectivamente). Para el análisis de la validez de constructo se empleó el Cuestionario de 90 síntomas, mostrando una correlación media de signo negativo ( $r=-0,61$ ) así como con las distintas dimensiones de la escala. Es, por tanto, una escala válida y fiable en su adaptación española.<sup>132</sup>

#### **2.5.4. Dolor**

El dolor se midió mediante la *Numerical Rating Score* o Escala numérica del dolor (NRS), de 11 puntos (del 0 al 10) donde 0 representa la “ausencia de dolor” y 10 “el peor dolor imaginable”. Los participantes seleccionaron el número que mejor representa su intensidad de dolor en el momento actual, la intensidad del dolor más intenso sufrido durante las últimas 4 semanas y el dolor medio percibido durante las últimas 4 semanas.

Esta escala ha demostrado ser válida y sensible en la medición del dolor, presentando correlaciones fuertes y significativas, con valores de  $r$  que oscilan entre 0,94 y 0,96, con otras escalas de dolor (Escala de Evaluación Analógica, *Faces Pain Scale* y *Verbal Rating Scale*) y con grados de temperatura del agua a los que fueron sometidos ( $F_{\text{Huyhn-Felt}} = 93,49$ ;  $p < 0,001$ ).<sup>133</sup> Además, presenta estabilidad en el test-retest con un rango 0,55-0,84 y media de 0,72.<sup>134</sup>

### **2.5.5. Kinesiofobia**

La variable de kinesiofobia o miedo al movimiento, por su parte, se evaluó mediante la versión corta española de la *Tampa Scale of Kinesiophobia* (TSK-11SV).<sup>135</sup> Es un cuestionario autoadministrado de 11 ítems que evalúa el miedo al movimiento relacionado con dolor, a través de una escala tipo Likert desde 1 (totalmente desacuerdo) hasta 4 (totalmente de acuerdo). La puntuación total de la escala es una suma de las puntuaciones de cada ítem, con una puntuación mínima de 11 y máxima de 44 puntos. Los valores más elevados representan peores resultados, es decir, el dolor interfiere más en el comportamiento.<sup>135</sup>

Este cuestionario tiene unas buenas características psicométricas. Muestra una buena fiabilidad ( $\alpha$  de Cronbach = 0,79 y coeficiente test-retest de 0,81), y buena validez con una sensibilidad del 66% y una especificidad del 67%, un punto de curva ROC de 0,71 (0,60-0,82), lo que indica que hay una respuesta al cambio. Para analizar la validez de constructo se correlacionó con las puntuaciones del Cuestionario de

Discapacidad de Roland, Escala Visual Analógica del Dolor y la *Tampa Scale of Kinesiophobia* de 17 ítems, obteniendo una correlación significativa y positiva con todos los cuestionarios ( $r=0,51$ ,  $r=0,27$  y  $r=0,93$  respectivamente).<sup>136</sup>

### 2.5.6. Funcionalidad

En la medición de la funcionalidad autopercibida se empleó la Lista de Actividades para personas con Hemofilia (HAL),<sup>137</sup> un cuestionario de autoevaluación específico para PCH y se completó con tres pruebas funcionales: el *Test Timed Up and Go* (TUG), el *Sit to Stand Test* (STST) y el Test de 2-Minutos-Marcha (T2MM). Cada una de las pruebas funcionales se realizó dos veces y se calculó el valor medio de ambas repeticiones.

En primer lugar, el HAL tiene un tiempo de administración de 10-15 minutos y ha sido validado en diferentes contextos socioculturales. La escala HAL, cuenta con 42 preguntas, divididas en 7 dominios: tumbarse/ sentarse/ transferencias/ ponerse de pie, función de piernas, función de brazos, uso de medios de transporte, autocuidado, tareas domésticas y actividades de tiempo libre y deportes. Las puntuaciones oscilan entre 0 y 100, siendo 0 el peor estado funcional posible y 100 el mejor estado funcional.<sup>137</sup> Además de las puntuaciones de dominio, se generan cuatro puntuaciones resumen de: extremidades superiores, extremidades inferiores, funcionalidad de extremidades inferiores compleja y suma de puntos.<sup>138,139</sup>

Van Genderen *et al.*,<sup>140</sup> demostraron que es una escala fiable con un  $\alpha$  de Cronbach de 0,97 en su conjunto. La consistencia

interna de los siete dominios del HAL varía entre 0,61 (dominio “uso del transporte”) y 0,96 (dominio “función de las piernas”). Para el análisis de la validez convergente se emplearon la Escala Holandesa de Mediciones del Impacto de Artritis 2 y el cuestionario de Impacto en la Participación y la Autonomía, mostrando correlaciones significativas entre 0,47 y 0,84. Por tanto, la escala HAL muestra una buena fiabilidad y validez. En el estudio de Kuijlaars *et al.*,<sup>141</sup> se determinó además que tiene una buena fiabilidad test-retest con un coeficiente de correlación interclase mayor de 0,9 para las puntuaciones totales y para cada uno de sus componentes. Cambios superiores a 10,2 puntos en la puntuación total de la escala indican un cambio en la condición clínica del paciente, no atribuible a errores de medición. De igual modo, incrementos de 9,2 para el componente de actividades de las extremidades superiores, 16,7 para el componente de actividades de las extremidades inferiores y de 13,4 para el componente de actividades complejas de miembros inferiores, implican mejoras de la condición clínica del paciente.

En segundo lugar, el TUG es una prueba sencilla, que no necesita un equipamiento especial y que informa de la movilidad, función de miembros inferiores y riesgo de caídas. En ella el paciente es observado y cronometrado mientras se levanta de una silla con reposabrazos (preferiblemente sin usar los brazos de la silla para levantarse), camina 3 metros, da la vuelta, vuelve caminando y se sienta de nuevo en la silla, como se muestra en la figura 2.9. El paciente debe caminar lo más rápido que le resulte posible durante toda la prueba.



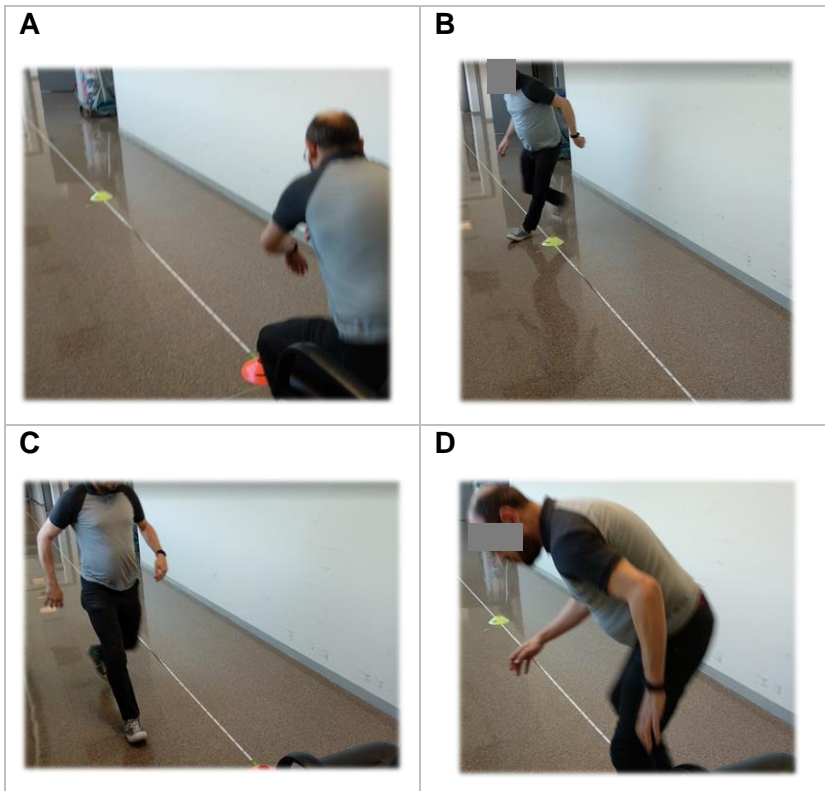


Figura 2.9. Prueba de Test Up and Go. (A) El paciente se levanta de la silla sin usar los brazos, (B) El paciente camina 3 metros y da la vuelta, (C) El paciente vuelve andando, (D) El paciente se sienta de nuevo.

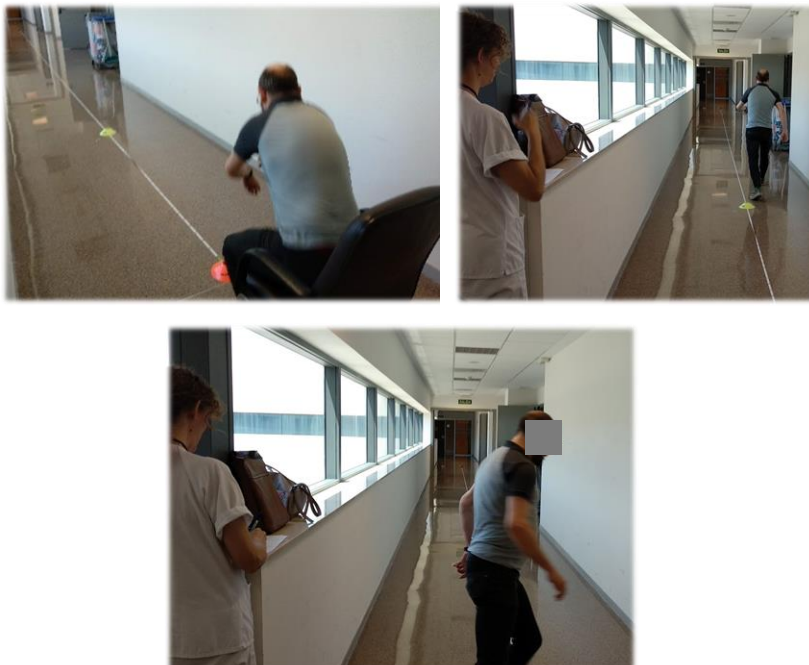
Esta prueba ha demostrado ser un predictor útil del riesgo de caídas en personas mayores que viven en la comunidad así como en sujetos con artritis reumatoide.<sup>142,143</sup> Mostró una buena especificidad (0,74, IC 95% 0,52-0,88) y sensibilidad (0,31, 95%, 0,13-0,57),<sup>142</sup> una buena fiabilidad intraobservador (CCI 0,97, 0,99), interobservador (CCI de 0,98) y una fiabilidad test-retest de CCI=0,91 al solicitar al sujeto una velocidad máxima. Ha demostrado también una buena validez, ya que presenta correlación significativa con la escala de Berg ( $r=-0,81$ ), con la velocidad de la marcha ( $r= -0,61$ ) y con el Índice de Barthel

## *Material y métodos*

---

( $r=0,78$ ).<sup>144</sup> Además es una prueba que se ha empleado en estudios previos como en el de Calatayud *et al.*,<sup>102</sup> en 2020, para medir la funcionalidad de personas con hemofilia.

En tercer lugar, el Test de 2-Minutos-Marcha (T2MM) mide la distancia recorrida caminando durante 2 minutos. El evaluador indica el inicio de la prueba mediante una indicación verbal, y la prueba finaliza a los 2 minutos del inicio. Se pueden emplear ayudas para la marcha si son necesarias, pero en este estudio ninguno de los pacientes la requirió. Se debe alentar al paciente a realizar la prueba logrando la mayor distancia posible en 2 minutos, como se muestra en la figura 2.10. Los pacientes recibieron instrucciones de caminar lo más rápido posible hasta que se les pidiera que se detuvieran.



*Figura 2.10. Test de 2-Minutos-Marcha.*

También fueron informados de que podían reducir la velocidad o descansar, siempre y cuando comenzasen a caminar tan pronto como se sintieran listos para hacerlo. Cuando transcurrió un minuto, se les dio la siguiente indicación verbal: "Lo estás haciendo muy bien, te queda un minuto". Los participantes dejaron de caminar a los dos minutos y se documentó la distancia recorrida.<sup>145</sup>

La prueba se realizó en un pasillo silencioso donde se colocó una cinta métrica de 20 metros enfrente de una silla con brazos, y al final de los 20 metros un cono. El paciente debía caminar entre la silla y el cono durante los dos minutos. El pasillo estaba iluminado y no había ningún obstáculo.

Esta escala ha mostrado buenos valores psicométricos siendo válida, fiable y sensible. Presenta un índice de fiabilidad test-retest de ICC=0,82 (IC 95%: 0,76-0,87).<sup>145</sup> Ha demostrado una buena validez de constructo al correlacionarse de forma significativa con la escala de Berg, el TUG y el test de 6-minutos-marcha ( $r \geq 0,84$ ).<sup>146</sup> El área bajo la curva ROC fue de 0,81 ( $p=0,001$ ) por lo que muestra una gran sensibilidad al cambio.<sup>147</sup>

Por último, el Sit To Stand Test (STST), es una prueba funcional que actúa como indicador global de la fuerza de miembros inferiores. Mide el tiempo que el participante tarda en levantarse y sentarse de una silla de 45 centímetros sin ayudarse con sus brazos 3 veces, lo más rápido posible, como se muestra en la figura 2.11.



Figura 2.11. Realización de la prueba funcional Sit-to-Stand Test.

Se instruyó a los participantes a que no utilizaran los brazos en la realización de la prueba de no ser extremadamente necesario, que se pusieran de pie por completo y establecieran un contacto firme con la silla al sentarse. El tiempo comenzó cuando el evaluador emitió una indicación verbal de inicio de la prueba y cesó cuando el participante se sentó después de la tercera realización.<sup>148,149</sup> Esta prueba se ha empleado en otros estudios con pacientes con hemofilia como el realizado por Fearn *et al.*,<sup>149</sup> o el de Calatayud *et al.*<sup>102</sup>

### 2.5.7. Calidad de vida

La calidad de vida se midió mediante el Cuestionario Específico para la Evaluación de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Adultos con Hemofilia (A36 Hemofilia-QoL).<sup>150,151</sup> Éste fue desarrollado y validado en España durante el periodo 2001-2005. Se compone de 36 ítems que reflejan 9 dimensiones: salud física (8 ítems), actividades diarias (4 ítems), articulaciones (3 ítems), dolor (2 ítems), satisfacción con el tratamiento (2 ítems), dificultades con el tratamiento (4 ítems), funcionamiento

emocional (5 ítems), salud mental (3 ítems), relaciones y actividad social (5 ítems). La corrección del cuestionario aporta una puntuación por dimensiones y otra total. La puntuación máxima será de 144 puntos que indican el mejor índice de calidad de vida posible.<sup>150</sup>

En cuanto a las características psicométricas, este cuestionario ha demostrado una buena fiabilidad con puntuaciones en las dimensiones que oscilan desde  $\alpha$  de Cronbach= 0,58 para la subescala de “dificultades con el tratamiento” a 0,88 en la subescala de “salud física”. La consistencia interna del cuestionario total fue de  $\alpha$  de Cronbach= 0,95 y una sensibilidad test-retest con una  $r$  superior a 0,80 en todas las escalas y una  $r$  de 0,92 en la puntuación total. Presenta una buena validez convergente correlacionándose significativamente con las subescalas del *ShortForm-36 Health Survey Questionnaire* (rango 0,17-0,77).<sup>150</sup> Tiene, además, una buena sensibilidad al cambio y especificidad en la diferenciación de los estados de deterioro leve, moderado y grave de la salud, indicado por el número de hemartrosis el último año.<sup>150,151</sup>

### **2.5.8. Salud articular**

Para la medición del estado articular se empleó la *Haemophilia Joint Health Score* (HJHS) 2.1.<sup>16</sup> Consiste en una herramienta de puntuación de 9 ítems para evaluar el deterioro de las 6 principales articulaciones afectadas en la hemofilia; codos, rodillas y tobillos. Los ítems hacen referencia a la hinchazón, duración de la hinchazón, atrofia muscular, crepitación en el movimiento, pérdida de flexión, pérdida de extensión, dolor y

fuerza, así como una valoración global de la marcha (*i.e.* caminar, subir y bajar escaleras, correr y apoyo unipodal) otorgando un punto, dos o tres, en función a la variable evaluada, a cada ítem que se encontrase fuera de la normalidad. La puntuación para cada articulación es de 0 a 20 puntos, y la puntuación total sumando las 6 articulaciones y la marcha total es de 0 a 124 puntos. A mayor puntuación, peor estado de salud articular.<sup>152</sup>

Esta escala muestra buena fiabilidad y validez, con una consistencia interna de  $\alpha$  de Cronbach 0,83-0,84 y una correlación alta con el *Score de Petterson* ( $r= 0,67-0,86$ ).<sup>16</sup>

La medición del rango libre de movimiento de las 6 articulaciones diana, codos, rodillas y tobillos, derechos e izquierdos se realizó dentro del HJHS 2.1, en el apartado de pérdida de flexión y extensión con un goniómetro analógico. Se realizaron 3 medidas de la amplitud total de cada articulación, es decir, desde la máxima flexión a la máxima extensión, para posteriormente calcular el valor medio.

## **2.6. Cálculos y métodos estadísticos**

El procesado de datos y análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics (Versión 22.0; IBM Corp, Armonk, NY, EE.UU.). La normalidad de los datos se comprobó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las medidas descriptivas se mostraron con la media (desviación estándar), mediana (percentil 25 y 75) o frecuencias según corresponda. Las variables demográficas (edad, duración del dolor, altura, peso,

HJHS total y dosis de factor) se compararon utilizando la prueba T de muestras independientes o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon en función de la normalidad.

Para determinar los efectos de la intervención en los factores tiempo (pre, post, seguimiento) y grupo (experimental y control), así como la interacción entre ambos, se ha utilizado un ANOVA de dos factores con medidas repetidas en el factor tiempo para cada una de las variables de estudio. Se aplicó la corrección de Bonferroni para evitar el error tipo I en las comparaciones múltiples cuando el análisis del ANOVA indicaba diferencias significativas.  $P < 0,05$  se aceptó como significativo. Los tamaños del efecto para los efectos principales de las ANOVAs se han calculado mediante el estadístico eta cuadrado parcial ( $\eta_p^2$ ). En las comparaciones por pares, el tamaño del efecto se ha obtenido mediante la d de Cohen (d) utilizando el programa Psychometrica ([https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html), Dettelbach (Germany)). Los tamaños del efecto se han interpretado como pequeño ( $d = 0,2$ ;  $\eta_p^2 = 0,01$ ), medio ( $d = 0,5$ ;  $\eta_p^2 = 0,06$ ) o grande ( $d > 0,8$ ;  $\eta_p^2 > 0,14$ ).





## **3. RESULTADOS**



### 3. Resultados

De los 450 pacientes elegibles, 21 cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron la participación en el programa. Dos participantes, uno de cada grupo, abandonaron el estudio por razones personales. Por tanto, 19 participantes, 10 del grupo intervención y 9 del grupo control, formaron la muestra final (figura 3.1).

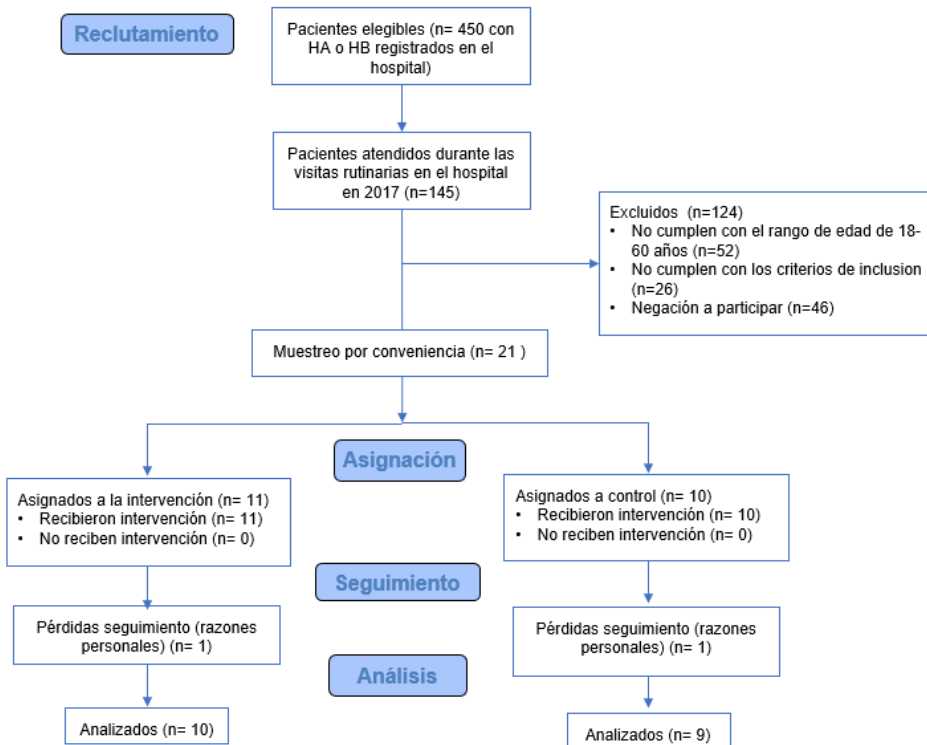


Figura 3.1. Diagrama de flujo del progreso a través de las fases del estudio.

Debido a que el tamaño de la muestra fue menor al calculado inicialmente, se realizó un análisis de la potencia *post hoc*. El

tamaño del efecto mínimo obtenido en las variables con diferencias significativas fue de  $d=0,74$  ( $f=0,37$ ) en la variable de control de los síntomas de la escala de autoeficacia. Con este tamaño del efecto y con un tamaño muestral de 19 participantes, la potencia fue de 0,93.

### 3.1. Resultados descriptivos

Las variables demográficas y clínicas se describen en la tabla 3.1.

Tabla 3.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes.

	GE (n=10)	GC (n=9)	p [95 % IC]
Edad (años)	45,00 (8,56)	37,89 (13,31)	0,12 [-2,03:16,25]
Duración del dolor (años)	16,43 (15,18)	10,78 (8,12)	0,33 [-6,34:17,64]
Altura	171,30 (4,22)	171,33 (7,02)	0,99 [-5,57:5,79]
Peso	73,72 (12,55)	66,54 (6,61)	0,14 [-2,71:17,06]
HJHS total	39,70 (19,24)	25,44 (11,17)	0,07 [-1,22:29,73]
Tipo de hemofilia (A/B)	10/0	8/1	-
VIH (n)	7	4	-
VHC (n)	8	4	-
Dosis Factor VIII (UI/kg) (n=18)	22,98 (8,58)	31,43 (6,46)	<b>0,035</b> [-16,21:-0,68]
Dosis Factor IX (UI/kg) (n=1)	-	56,00	-

Los datos se expresan con la media (desviación estándar). GE: grupo experimental; GC: grupo control; p: significación estadística; IC: intervalo de confianza; HJHS: *Haemophilia Joint Health Score*; UI/kg: unidades internacionales por kilogramo.

Las pruebas de normalidad no dieron resultados significativos ( $p>0,05$ ), por lo que GC y GE fueron homogéneos previo a la intervención con relación a las variables demográficas y clínicas

básicas estudiadas (*i.e.* edad, duración en años de dolor y estado articular). Todos los participantes padecían HA excepto un sujeto del GC. Con relación a las comorbilidades, un mayor número de pacientes presentaba serología positiva frente al VIH y al VHC en GE respecto a GC. Con relación a la dosis del factor sustitutivo administrado, el GE mostró dosis significativamente más bajas que el GC. En cuanto a la frecuencia de administración un 10% de los participantes tenían pauta una dosis diaria, un 35% bisemanal y un 55% trisemanal.

La tabla 3.2 muestra los resultados en relación con la práctica de ejercicio físico previa a la participación en el estudio.

*Tabla 3.2. Análisis descriptivo de la frecuencia de ejercicio, tipo, intensidad y tiempo dedicado.*

	GE (n=10)	GC (n=9)
Frecuencia de realización de ejercicio		
No realiza	4 (40,0)	3 (33,3)
Muy esporádicamente	1 (10,0)	0 (0,00)
De dos a tres veces en semana	3 (30,0)	4 (44,4)
Casi todos los días	2 (20,0)	2 (22,2)
Tipo de ejercicio que realizan		
Caminar	2 (33,3)	0 (0,00)
Combinación de actividades	4 (66,7)	4 (66,6)
Otro	0 (0,00)	2 (33,3)
Intensidad del ejercicio		
Suave	3 (50,0)	2 (33,3)
Duro	3 (50,0)	3 (50,0)
Agotador	0 (0,00)	1 (16,7)
Tiempo dedicado al ejercicio en cada sesión		
Entre 15 y 30 minutos	1 (16,7)	1 (16,7)
Entre 30 minutos y 1 hora	3 (50,0)	2 (33,3)
Más de 1 hora	2 (33,3)	3 (50,0)

Los datos se expresan con la frecuencia (porcentaje). GE: grupo experimental; GC: grupo control.

## 3.2. Resultados del análisis inferencial

### 3.2.1. Autoeficacia en el dolor crónico

En la medida de autoeficacia, los resultados de la ANOVA de medidas repetidas mostraron una interacción en el factor Tiempo\*Grupo para las subescalas de autoeficacia en el control de los síntomas [ $F(2, 34) = 5,50$ ;  $p = 0,009$ ;  $\eta_p^2 = 0,24$ ] y en el manejo del dolor [ $F(2, 34) = 11,34$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,40$ ]. Los resultados de los efectos principales (tiempo y grupo) del ANOVA se muestran en el anexo 4.

La media, la desviación estándar y los resultados de las comparaciones múltiples se muestran en la tabla 3.3.

Previamente a la intervención (T0), no se encontraron diferencias entre grupos estadísticamente significativas. Tras la intervención (T1), el análisis entre grupos indicó diferencias en la variable de autoeficacia en el manejo del dolor ( $p = 0,003$ ) y en la puntuación total de autoeficacia ( $p = 0,031$ ), con un tamaño del efecto grande (1,61 y 1,08 respectivamente). Estas diferencias se mantuvieron en la tercera medición (T2) mostrándose también diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p = 0,006$  y  $p = 0,034$ ) con tamaños del efecto grandes (1,43 y 1,06 respectivamente).

El análisis del efecto de la intervención en el tiempo intra-grupo T0 vs. T1, indicó que el protocolo de intervención tuvo un efecto estadísticamente significativo en el GE obteniendo una mejora en la variable de autoeficacia en el control de los síntomas ( $p = 0,038$ ) con un tamaño del efecto medio (0,74) y en la

Tabla 3.3. Resultados del análisis de comparación múltiple de la autoeficacia en el dolor crónico.

		T0	T1	T2	p1 [95% CI]; TE	p2 [95% CI]; TE
<b>Autoeficacia en el control de síntomas</b>	GE	56,60 (19,60)	66,00 (11,07)	62,30 (12,61)	<b>0,038 [-18,38;-0,43]; 0,74</b>	0,43 [-15,60:4,20]
	GC	60,33 (14,73)	54,89 (15,73)	53,78 (13,87)		
	p0 [95% CI]	0,65 [-20,68:13,21]	0,09 [-1,94:24,16]	0,18 [-4,29:21,34]		
<b>Autoeficacia en la función física</b>	GE	49,40 (14,00)	49,40 (12,86)	51,30 (10,49)	1,00 [-9,01:9,01]	1,00 [-11,75:7,95]
	GC	41,22 (12,40)	41,00 (14,18)	41,00 (12,98)	1,00 [-9,28:9,72]	1,00 [-10,16:10,60]
	p0 [95% CI]	0,20 [-4,68:21,04]	0,19 [-4,68:21,48]	0,07 [-1,07:21,67]		
<b>Autoeficacia en el manejo del dolor crónico</b>	GE	27,50 (13,35)	36,80 (8,80)	38,60 (5,84)	<b>0,005 [-15,91;-2,69]; 0,93</b>	<b>0,001 [-17,34;-4,86]; 1,22</b>
	GC	28,78 (7,71)	23,67 (7,38)	27,67 (9,29)		
	p0 [95% CI]; TE	0,81 [-12,00:9,45]	<b>0,003 [5,22:21,04]; 1,61</b>	<b>0,006 [3,51:18,36]; 1,43</b>		
<b>Autoeficacia Total</b>	GE	133,50 (42,70)	152,20 (31,23)	152,20 (26,47)	0,05 [-37,46:0,06]	0,12 [-41,16:3,76]
	GC	123,89 (31,85)	119,56 (29,19)	122,44 (29,82)	1,00 [-15,44:24,11]	1,00 [-22,23:25,12]
	p0 [95% CI]; TE	0,59 (-27,20:46,43)	<b>0,031 [3,29:62,00]; 1,08</b>	<b>0,034 [2,52:56,99]; 1,06</b>		

Los datos se expresan con la media (desviación estándar). IC: intervalo de confianza. El tamaño del efecto expresado con la d de Cohen. GE: grupo experimental; GC: grupo control; TE: tamaño del efecto; p: significación; T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tras la intervención. p0: diferencias entre grupos; p1: diferencias intra-grupos entre T0 y T1; p2: diferencias intra-grupos entre T0 y T2. Las diferencias estadísticamente significativas se muestran en negrita.

autoeficacia en el manejo del dolor ( $p=0,005$ ), con un tamaño del efecto grande (0,93). Por su parte, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la medida de la autoeficacia total en ninguno de los grupos. En la medida de autoeficacia en el seguimiento intra-grupos solo se encontraron diferencias en el GE en la variable de autoeficacia en el manejo del dolor ( $p=0,001$ ), con un tamaño del efecto grande (1,22).

### 3.2.2. Estado emocional

Los resultados de las ANOVA de medidas repetidas de la depresión y ansiedad no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos post-intervención ( $p>0,05$ ). Los resultados de los efectos principales (tiempo y grupo) del ANOVA se muestran en el anexo 4.

La media, la desviación estándar y los resultados de las comparaciones múltiples se muestran en la tabla 3.4.

Previamente a la intervención (T0), no se encontraron diferencias entre grupos estadísticamente significativas. Tras la intervención (T1) y en la tercera evaluación (T2), tampoco se advirtieron para ninguna de las variables. El análisis del efecto de la intervención en el tiempo intra-grupo no indicó cambios en ninguno de los tiempos.

### 3.2.3. Autoestima

La autoestima mostró una interacción en el factor Tiempo\*Grupo para su puntuación total [ $F(1,32, 22,34) = 6,93$ ;  $p= 0,010$ ;  $\eta_p^2 = 0,29$ ]. Los resultados de los efectos principales (tiempo y grupo) del ANOVA se muestran en el anexo 4.



La media, la desviación estándar y los resultados de las comparaciones múltiples se muestran en la tabla 3.5.

Previamente a la intervención (T0) no se encontraron diferencias entre grupos en la variable autoestima, tras la intervención (T1), el análisis entre grupos encontró diferencias significativas ( $p = 0,047$ ) presentando valores más elevados el GE que el GC con un tamaño del efecto grande (0,99). En la tercera evaluación (T2) no se obtuvieron diferencias.

El análisis del efecto de la intervención en el tiempo intra-grupo T0 vs. T1 indicó que el protocolo de intervención tuvo un efecto estadísticamente significativo en el GE ( $p = 0,033$ ) con un tamaño del efecto medio-grande (0,79). No se observaron cambios en la tercera evaluación (T0 vs T2).

#### **3.2.4. Dolor**

En los resultados de las ANOVAS de medidas repetidas para el dolor, se encontró interacción en el factor Tiempo\*Grupo para la variable “Puntuación del dolor más intenso sufrido las últimas 4 semanas” [ $F(2, 34) = 3,39; p = 0,045; \eta_p^2 = 0,17$ ] y en la de “Media de dolor sufrido las últimas 4 semanas” [ $F(2, 34) = 5,38; p = 0,009; \eta_p^2 = 0,24$ ]. Esta interacción no fue estadísticamente significativa para la “Puntuación de dolor actual” ( $p = 0,089$ ). Los resultados de los efectos principales (tiempo y grupo) del ANOVA se muestran en el anexo 4.

La media, la desviación estándar y los resultados de las comparaciones múltiples se muestran en la tabla 3.6.

Tabla 3.4. Resultados del análisis de comparación múltiple del estado emocional.

		T0	T1	T2	p1 [95% CI]	p2 [95% CI]
<b>Ansiedad</b>	GE	8,40 (5,54)	6,10 (4,15)	5,40 (3,20)	0,46 [-1,80:6,40]	0,10 [-0,43:6,43]
	GC	7,56 (3,88)	9,00 (4,06)	8,89 (4,68)	1,00 [-5,76:2,87]	1,00 [-4,95:2,28]
	p0 [95% CI]	0,71 [-3,84:5,53]	0,14 [-6,88:1,08]	0,07 [-7,33:0,36]		
<b>Depresión</b>	GE	4,60 (4,72)	4,00 (5,03)	4,80 (4,49)	1,00 [-2,96:4,16]	1,00 [-3,45:3,05]
	GC	5,22 (3,38)	5,56 (3,94)	6,11 (4,68)	1,00 [-4,09:3,42]	1,00 [-4,31:2,54]
	p0 [95% CI]	0,75 [-4,64:3,40]	0,47 [-5,97:2,86]	0,54 [-5,75:3,13]		

Los datos se expresan con la media (desviación estándar). IC: intervalo de confianza. El tamaño del efecto expresado con la d de Cohen. GE: grupo experimental; GC: grupo control; p: significación; T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tras la intervención. p0: diferencias entre grupos; p1: diferencias intra-grupos entre T0 y T1; p2: diferencias intra-grupos entre T0 y T2.

Tabla 3.5. Resultados del análisis de comparación múltiple de la autoestima.

		T0	T1	T2	p1 [95% CI]; TE	p2 [95% CI]
<b>Autoestima</b>	GE	29,20 (5,45)	33,30 (4,24)	32,70 (5,29)	<b>0,033 [-7,91:-0,29]; 0,79</b>	0,10 [-7,54:0,54]
	GC	30,89 (5,97)	28,78 (4,94)	29,00 (4,56)	0,54 [-1,90:6,13]	0,77 [-2,37:6,15]
	p0 [95% CI]; TE	0,53 [-7,22:3,84]	<b>0,047 [0,08:8,97]; 0,99</b>	0,12 [-1,11:8,51]		

Los datos se expresan con la media (desviación estándar). IC: intervalo de confianza. El tamaño del efecto expresado con la d de Cohen. GE: grupo experimental; GC: grupo control; TE: tamaño del efecto; p: significación; T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tras la intervención. p0: diferencias entre grupos; p1: diferencias intra-grupos entre T0 y T1; p2: diferencias intra-grupos entre T0 y T2. Las diferencias estadísticamente significativas se muestran en negrita.

Tabla 3.6. Resultados del análisis de comparación múltiple del dolor.

		T0	T1	T2	p1 [95% CI]; TE	p2 [95% CI]
<b>Dolor actual</b>	GE	4,40 (3,03)	2,00 (2,31)	3,50 (3,44)	<b>0,008 [0,59:4,21]; 0,79</b>	0,45 [-0,69:2,49]
	GC	1,78 (1,56)	1,89 (1,83)	2,44 (2,51)		
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,032 [0,25:5,00]; 1,07</b>	0,91 [-1,92:2,15]	0,46 [-1,89:4,00]		
<b>Dolor más intenso últimas 4 semanas</b>	GE	6,80 (3,19)	5,00 (2,58)	5,60 (2,99)	0,06 [-0,06:3,66]	0,39 [-0,8:3,2]
	GC	4,33 (2,96)	5,11 (3,37)	5,44 (3,13)	0,92 [-2,74:1,18]	0,54 [-3,22:1,00]
	p0 [95% CI]	0,10 [-0,52:5,46]	0,94 [-3,00:2,78]	0,91 [-2,81:3,12]		
<b>Dolor medio últimas 4 semanas</b>	GE	4,60 (3,03)	3,00 (2,16)	3,40 (2,37)	0,07 [-0,11:3,31]	0,08 [-0,13:2,53]
	GC	2,44 (2,24)	3,00 (1,80)	3,56 (2,01)	1,00 [-2,36:1,25]	0,15 [-2,51:0,29]
	p0 [95% CI]	0,10 [-0,45:4,76]	1,00 [-1,94:1,94]	0,88 [-2,29:1,98]		

Los datos se expresan con la media (desviación estándar). IC: intervalo de confianza. El tamaño del efecto expresado con la d de Cohen. GE: grupo experimental; GC: grupo control; TE: tamaño del efecto; p: significación; T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tra la intervención. p0: diferencias entre grupos; p1: diferencias intra-grupos entre T0 y T1; p2: diferencias intra-grupos entre T0 y T2. Las diferencias estadísticamente significativas se muestran en negrita.

Previamente a la intervención (T0), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el “Dolor actual” ( $p = 0,032$ ) siendo el dolor, en el GE, significativamente mayor que el del GC.

No se encontraron diferencias en el T0, T1 y T2 en el resto de variables.

El análisis del efecto de la intervención en el tiempo intra-grupo T0 vs. T1 indicó que el protocolo de intervención tuvo un efecto estadísticamente significativo en el GE obteniendo una mejora en la variable de “Dolor actual” ( $p=0,008$ ), con un tamaño del efecto medio-grande (0,79).

### **3.2.5. Kinesiofobia**

En los resultados de las ANOVAS de medidas repetidas para la kinesiofobia se encontró interacción en el factor Tiempo\*Grupo entre grupos [ $F(2, 34) = 3,66$ ;  $p = 0,037$ ;  $\eta_p^2 = 0,177$ ]. Los resultados de los efectos principales (tiempo y grupo) del ANOVA se muestran en el anexo 4.

La media, la desviación estándar y los resultados de las comparaciones múltiples se muestran en la tabla 3.7.

No se encontraron diferencias entre grupos en el T0, T1 y T2.

El análisis del efecto de la intervención en el tiempo intra-grupo T0 vs. T1 indicó que el protocolo de intervención tuvo un efecto estadísticamente significativo en el GE en esta variable ( $p < 0,001$ ) con un tamaño del efecto grande (1,72). Los efectos

Tabla 3.7. Resultados del análisis de comparación múltiple de la kinesiofobia.

		<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	p1 [95% CI]; TE	p2 [95% CI]; TE
<b>Kinesiofobia</b>	GE	34,40 (8,14)	25,50 (4,09)	24,80 (6,39)	<b>&lt;0,001 [3,99:13,81];</b> <b>1,72</b>	<b>0,001 [3,99:15,21];</b> <b>1,25</b>
	GC	31,22 (7,19)	29,00 (4,50)	27,33 (5,83)	0,81[-2,95:7,39]	0,30 [-2,03:9,80]
	p0 [95% CI]	0,38 [-4,29:10,65]	0,09 [-7,66:0,66]	0,38 [-8,48:3,41]		

Los datos se expresan con la media (desviación estándar). IC: intervalo de confianza. El tamaño del efecto expresado con la d de Cohen. GE: grupo experimental; GC: grupo control; TE: tamaño del efecto; p: significación; T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tras la intervención. p0: diferencias entre grupos; p1: diferencias intra-grupos entre T0 y T1; p2: diferencias intra-grupos entre T0 y T2. Las diferencias estadísticamente significativas se muestran en negrita.

sobre la kinesiofobia se mantuvieron en la tercera evaluación (T0 vs. T2) ( $p = 0,001$ ).

### **3.2.6. Funcionalidad**

Los resultados de las ANOVAS de medidas repetidas para la funcionalidad autopercebida, tanto por dimensiones como en su puntuación total, no mostraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables analizadas. Los resultados de los efectos principales (tiempo y grupo) del ANOVA se muestran en el anexo 4.

La media, la desviación estándar y los resultados de las comparaciones múltiples se muestran en la tabla 3.8. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre el GE y GC en los tiempos T0, T1 y T2, mostrando el GC una mejor funcionalidad autopercebida en las funciones de acostarse, sentarse y levantarse y en las actividades complejas de miembros inferiores que el GE. Esta diferencia se aprecia también en la puntuación total de la escala, pero solo en T0.

Por su parte, los resultados de la ANOVA de medidas repetidas para las variables de capacidad funcional objetiva no encontraron interacción en el factor Tiempo\*Grupo en ninguna de las pruebas funcionales que se llevaron a cabo ( $p > 0,05$ ).

La media, la desviación estándar y los resultados de la comparación múltiple se muestran en la tabla 3.9.

Previamente a la intervención (T0), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prueba de 2-Minutos-

Tabla 3.8. Resultados del análisis de comparación múltiple de la funcionalidad autopercebida y sus dimensiones.

		T0	T1	T2	p1 [95% CI]	p2 [95% CI]
<b>Estar tumbado/ Sentarse/ Estar de pie</b>	GE	45,75 (22,76)	54,25 (26,88)	57,50 (24,18)	1,00 [-31,81:14,81]	0,52 [-33,76:10,26]
	GC	82,50 (19,41)	83,13 (17,72)	86,25 (18,90)	1,00 [-26,68:25,43]	1,00 [-28,36:20,86]
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,002 [-58,23:-15,27]; 1,73</b>	<b>0,019 [-52,32:-5,43]; 1,25</b>	<b>0,014 [-50,90:-6,60]; 1,32</b>		
<b>Función de extremidades inferiores</b>	GE	43,77 (23,17)	60,22 (18,46)	61,56 (19,44)	0,25 [-40,21:7,31]	0,15 [-40,04:4,46]
	GC	69,18 (28,93)	74,16 (17,54)	74,71 (25,01)	1,00 [-31,55:21,57]	1,00 [-30,41:19,34]
	p0 [95% CI]	0,06 [-51,40:0,59]	0,12 [-32,11:4,22]	0,23 [-35,33:9,02]		
<b>Función de extremidades superiores</b>	GE	80,50 (21,01)	86,50 (16,34)	85,50 (17,71)	1,00 [-25,74:13,74]	1,00 [-29,16:19,16]
	GC	73,75 (20,49)	87,50 (12,82)	84,38 (12,94)	0,35 [-35,82:8,32]	0,93 [-37,64:16,39]
	p0 [95% CI]	0,50 [-14,15:27,65]	0,89 [-15,98:13,98]	0,88 [-14,73:17,01]		
<b>Uso de medios de transporte</b>	GE	63,34 (29,34)	76,66 (19,69)	67,33 (24,44)	0,46 [-37,13:10,49]	1,00 [-28,97:20,99]
	GC	80,00 (26,66)	88,34 (16,61)	89,18 (21,05)	1,00 [-34,95:18,28]	1,00 [-37,10:18,75]
	p0 [95% CI]	0,23 [-45,02:11,70]	0,20 [-30,19:6,83]	0,06 [-44,99:1,30]		
<b>Cuidado personal</b>	GE	86,80 (14,73)	92,00 (10,15)	89,60 (14,01)	0,86 [-17,84:7,44]	1,00 [-16,38:10,78]
	GC	92,50 (8,67)	89,50 (11,70)	91,00 (11,66)	1,00 [-11,13:17,13]	1,00 [-13,68:16,68]
	p0 [95% CI]	0,35 [-18,22:6,82]	0,63 [-8,42:13,42]	0,82 [-14,51:11,71]		
<b>Tareas domésticas</b>	GE	80,00 (27,90)	87,67 (17,42)	84,00 (13,96)	0,88 [-26,56:11,22]	1,00 [-24,77:16,77]
	GC	87,49 (17,53)	90,00 (10,54)	91,26 (8,53)	1,00 [-23,63:18,61]	1,00 [-27,00:19,45]
	p0 [95% CI]	0,52 [-31,55:16,57]	0,74 [-17,22:12,56]	0,22 [-19,22:4,70]		

Tabla 3.8. Continuación.

<b>Deporte y tiempo libre</b>	GE	67,15 (29,55)	77,43 (27,76)	77,43 (23,35)	1,00 [-38,20:17,64]	0,91 [-36,18:15,62]
	GC	81,79 (17,15)	77,50 (16,41)	82,51 (15,91)	1,00 [-26,93:35,50]	1,00 [-29,68:28,23]
	p0 [95% CI]	0,23 [-39,67:10,40]	1,00 [-23,68:23,54]	0,61 [-25,63:15,46]		
<b>Actividades de miembros superiores</b>	GE	84,00 (13,13)	89,54 (9,83)	87,79 (13,42)	0,74 [-17,87:6,79]	1,00 [-18,06:10,48]
	GC	84,18 (12,36)	88,61 (9,84)	88,04 (9,52)	1,00 [-18,22:9,35]	1,00 [-19,82:12,09]
	p0 [95% CI]	0,98 [-13,04:12,69]	0,85 [-8,96:10,82]	0,97 [-12,18:11,69]		
<b>Actividades básicas de miembros inferiores</b>	GE	55,01 (29,58)	79,66 (20,09)	77,34 (21,02)	0,06 [-49,93:0,63]	0,11 [-48,53:3,87]
	GC	75,83 (26,12)	79,16 (19,44)	78,75 (27,61)	1,00 [-31,61:24,93]	1,00 [-32,22:26,37]
	p0 [95% CI]	0,14 [-49,09:7,46]	0,96 [-19,42:20,41]	0,90 [-25,67:22,85]		
<b>Actividades complejas de miembros inferiores</b>	GE	30,00 (22,52)	36,23 (31,00)	39,12 (30,16)	1,00 [-31,65:19,19]	0,92 [-32,21:13,97]
	GC	67,78 (24,41)	71,94 (17,81)	74,45 (23,84)	1,00 [-32,59:24,26]	1,00 [-32,49:19,14]
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,004 [-61,27:14,28]; 1,61</b>	<b>0,011 [-61,92:-9,50]; 1,39</b>	<b>0,016 [-63,06:-7,60]; 1,29</b>		
<b>Puntuación total</b>	GE	63,23 (19,02)	73,33 (17,51)	72,67 (16,75)	0,40 [-27,13:6,93]	0,42 [-25,75:6,87]
	GC	80,41 (13,72)	82,81 (7,74)	84,46 (12,32)	1,00 [-21,44:16,64]	1,00 [-22,29:14,19]
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,048 [-34,20:-0,19]; 1,03</b>	0,18 [-23,66:4,69]	0,12 [-26,85:-3,26]		

Los datos se expresan con la media (desviación estándar). IC: intervalo de confianza. El tamaño del efecto expresado con la d de Cohen. GE: grupo experimental; GC: grupo control; TE: tamaño del efecto; p: significación; T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tras la intervención. p0: diferencias entre grupos; p1: diferencias intra-grupos entre T0 y T1; p2: diferencias intra-grupos entre T0 y T2. Las diferencias estadísticamente significativas se muestran en negrita.



Tabla 3.9. Resultados del análisis de comparación múltiple de los tests funcionales.

		T0	T1	T2	p1 [95% IC]	p2 [95% IC]
<b>T2MM (metros)</b>	GE	166,40 (40,55)	173,45 (46,04)	171,44 (45,74)	0,47 [-19,63:5,54]	1,0 [-19,13:9,05]
	GC	211,66 (31,63)	206,33 (28,27)	202,06 (31,92)	0,90 [-7,94:18,59]	0,31 [-5,25:24,45]
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,016 [-80,76:-9,75]; 1,24</b>	0,08 [-70,40:4,64]	0,11 [-69,24:8,01]		
<b>TUG (seg)</b>	GE	7,60 (2,61)	7,93 (3,07)	7,71 (2,87)	0,68 [-1,02:0,36]	1,00 [-0,54:0,31]
	GC	5,60 (1,23)	5,82 (1,18)	5,83 (1,22)	1,00 [-0,95:0,50]	0,53 [-0,69:0,21]
	p0 [95% CI]	0,05 [-0,01:4,02]	0,07 [-0,20:4,41]	0,09 [-0,30:4,06]		
<b>STST (seg)</b>	GE	11,37 (4,13)	12,37 (4,88)	12,02 (4,21)	0,41 [-2,71:0,70]	0,86 [-2,23:0,92]
	GC	8,33 (4,11)	8,16 (3,49)	7,57 (2,87)	1,00 [-1,62:1,97]	0,71 [-0,89:2,42]
	p0 [95% CI]; TE	0,13 [-0,96:7,03]	<b>0,047 [0,06:8,36]; 0,98</b>	<b>0,02 [0,92:7,98]; 1,22</b>		

Los datos se expresan con la media (desviación estándar). El tamaño del efecto expresado con la d de Cohen. GE: grupo experimental; GC: grupo control; TE: tamaño del efecto; p: significación; IC: intervalo de confianza. T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tras la intervención. p0: diferencias entre grupos; p1: diferencias intra-grupos entre T0 y T1; p2: diferencias intra-grupos entre T0 y T2. Las diferencias estadísticamente significativas se muestran en negrita. T2MM: Test de 2-Minutos-Marcha; TUG: *Timed Up and Go*; STST: *Sit To Stand Test*; seg: segundos.

Marcha ( $p = 0,016$ ) mostrando el GC valores significativamente mayores que el GE. Tras la intervención y en la tercera medición (T1 y T2) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el Sit-To-Stand Test ( $p = 0,047$  y  $p = 0,02$ ), mostrando valores más elevados (peor puntuación) en el GE que el GC.

El análisis del efecto de la intervención en el tiempo intra-grupo T0 vs. T1, y T1 vs. T2, indicó que el protocolo de intervención no tuvo un efecto estadísticamente significativo en ninguno de los grupos.

### 3.2.7. Calidad de vida

Los resultados de las ANOVA de medidas repetidas para la calidad de vida mostraron interacción en el factor Tiempo\*Grupo en todas las dimensiones, así como en la puntuación total de la escala. Se encontró interacción en las variables de “Salud física” [F (2, 34) = 7,09;  $p = 0,003$ ;  $\eta_p^2 = 0,294$ ], “Actividades diarias” [F (2, 34) = 7,31;  $p = 0,002$ ;  $\eta_p^2 = 0,30$ ], “Daño articular” [F (2, 34) = 3,74;  $p = 0,034$ ;  $\eta_p^2 = 0,18$ ], “Dolor” [F (1,73, 29,47) = 22,30;  $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,567$ ], “Satisfacción con el tratamiento” [F (1,34, 22,84) = 9,25;  $p = 0,003$ ;  $\eta_p^2 = 0,352$ ], “Dificultades con el tratamiento” [F (1,51, 25,70) = 8,25;  $p = 0,003$ ;  $\eta_p^2 = 0,327$ ], “Función emocional” [F (1,60, 27,13) = 12,58;  $p = 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,425$ ], “Salud mental” [F (2, 34) = 8,28;  $p = 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,328$ ], “Relaciones y actividad social” [F (2, 34) = 3,81;  $p = 0,032$ ;  $\eta_p^2 = 0,183$ ] y en la puntuación total de calidad de vida [F (1,40, 23,73) = 13,77;  $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,448$ ]. Los resultados de los efectos principales (tiempo y grupo) del ANOVA se muestran en el anexo 4.

La media, la desviación estándar y los resultados de la comparación múltiple se muestran en la tabla 3.10.

Tabla 3.10. Resultados del análisis de comparación múltiple de la calidad de vida.

		T0	T1	T2	p1 [95% CI]; TE	p2 [95% CI]; TE		
<b>Salud física</b>	GE	14,50 (6,75)	26,90 (9,02)	23,60 (6,06)	<b>&lt;0,001 [-18,34:-6,46]; 1,57</b>	<b>&lt;0,001 [-13,10:-5,10]; 1,46</b>		
	GC	21,11 (4,37)	23,33 (4,69)	22,89 (4,37)			1,00 [-8,48:4,04]	0,84 [-6,00:2,44]
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,023 [-12,19:-1,03]; 1,15</b>	0,30 [-3,52:10,66]	0,78 [-4,46:5,88]				
<b>Actividades diarias</b>	GE	5,20 (4,87)	12,60 (4,33)	12,90 (4,23)	<b>0,001 [-11,63:-3,17]; 1,28</b>	<b>&lt;0,001 [-11,90:-3,50]; 1,47</b>		
	GC	10,00 (2,00)	11,11 (4,51)	10,22 (4,60)			1,00 [-5,57:3,35]	1,00 [-4,65:4,21]
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,014 [-8,49:-1,12]; 1,26</b>	0,47 [-2,79:5,77]	0,20 [-1,60:6,95]				
<b>Daño articular</b>	GE	4,90 (3,21)	9,20 (3,33)	8,60 (3,60)	<b>0,006 [-7,41:-1,19]; 0,92</b>	<b>0,002 [-6,08:-1,32]; 1,06</b>		
	GC	6,89 (1,17)	7,67 (1,87)	7,56 (1,42)			1,00 [-4,06:2,50]	1,00 [-3,17:1,84]
	p0 [95% CI]; TE	0,10 [-4,38:0,41]	0,24 [-1,12:4,19]	0,43 [-1,66:3,75]				
<b>Dolor</b>	GE	1,20 (2,15)	5,40 (2,17)	7,20 (0,92)	<b>&lt;0,001 [-6,19:-2,21]; 1,52</b>	<b>&lt;0,001 [-7,59:-4,41]; 2,38</b>		
	GC	3,67 (1,94)	4,33 (1,73)	3,78 (1,48)			1,00 [-2,77:1,43]	1,00 [-1,79:1,56]
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,018 [-4,46:-0,48]; 1,20</b>	0,26 [-0,85:2,98]	<b>&lt;0,001 [2,24:4,60]; 2,81</b>				
<b>Satisfacción con el tratamiento</b>	GE	5,90 (1,60)	8,10 (1,37)	7,80 (0,63)	<b>0,006 [-3,80:-0,60]; 0,93</b>	<b>0,002 [-3,11:-0,69]; 0,83</b>		
	GC	6,00 (2,12)	5,67 (2,35)	5,44 (1,94)			1,00 [-1,35:2,02]	0,79 [-0,72:1,83]
	p0 [95% CI]; TE	0,91 [-1,90:1,70]	<b>0,012 [0,60:4,27]; 1,28</b>	<b>0,002 [0,99:3,72]; 1,68</b>				

## Resultados

Tabla 3.10. Continuación.

<b>Dificultades de tratamiento</b>	GE	7,80 (2,44)	13,10 (4,33)	13,20 (2,66)	<b>0,003 [-8,78:-1,82];</b> <b>1,39</b>	<b>&lt;0,001 [-7,58:-3,22];</b> <b>1,74</b>
	GC	9,44 (2,46)	9,89 (3,59)	9,44 (2,60)	1,00 [-4,11:3,23]	1,00 [-2,30:2,30]
	p0 [95% CI]; TE	0,16 [-4,02:0,73]	0,10 [-0,67:7,09]	<b>0,006</b> <b>[1,20:6,31]; 1,43</b>		
<b>Función emocional</b>	GE	5,70 (5,42)	16,20 (5,81)	16,70 (3,83)	<b>&lt;0,001 [-15,72:-5,28];</b> <b>1,57</b>	<b>&lt;0,001 [-14,69:-7,31];</b> <b>2,03</b>
	GC	11,78 (5,24)	13,67 (6,29)	12,22 (4,74)	1,00 [-7,39:3,61]	1,00 [-4,33:3,44]
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,024 [-11,25:-</b> <b>0,91]; 1,14</b>	0,37 [-3,32:8,39]	<b>0,036</b> <b>[0,33:8,63]; 1,05</b>		
<b>Salud mental</b>	GE	3,70 (4,00)	9,30 (4,08)	9,60 (3,84)	<b>&lt;0,001 [-8,81:-2,39];</b> <b>1,18</b>	<b>&lt;0,001 [-9,15:-2,65];</b> <b>1,59</b>
	GC	7,89 (2,80)	8,67 (2,50)	7,33 (2,83)	1,00 [-4,16:2,60]	1,00 [-2,87:3,98]
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,018 [-7,57:-0,81];</b> <b>1,20</b>	0,69 [-2,69:3,96]	0,17 [-1,03:5,56]		
<b>Relaciones y actividad social</b>	GE	9,00 (5,23)	16,70 (5,17)	14,20 (5,96)	<b>&lt;0,001 [-11,66:-3,74];</b> <b>1,61</b>	<b>0,026 [-9,85:-0,55];</b> <b>0,81</b>
	GC	13,00 (6,14)	14,22 (6,53)	15,00 (4,66)	1,00 [-5,39:2,95]	0,88 [-6,90:2,90]
	p0 [95% CI]	0,14 [-9,50:1,50]	0,37 [-3,19:8,15]	0,75 [-6,02:4,42]		
<b>Puntuación total</b>	GE	57,90 (30,44)	117,50 (36,12)	113,80 (25,78)	<b>&lt;0,001 [-86,75:-</b> <b>32,45]; 1,64</b>	<b>&lt;0,001 [-74,66:-37,14];</b> <b>1,90</b>
	GC	89,78 (20,16)	98,56 (28,99)	93,89 (22,80)	1,00 [-37,40:19,84]	1,00 [-23,88:15,66]
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,017 [-57,19:-</b> <b>6,57]; 1,22</b>	0,23 [- 13,00:50,89]	0,09 [- 3,77:43,59]		

Los datos se expresan con la media (desviación estándar). IC: intervalo de confianza. El tamaño del efecto expresado con la d de Cohen. GE: grupo experimental; GC: grupo control; TE: tamaño del efecto; p: significación; T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tras la intervención. p0: diferencias entre grupos; p1: diferencias intra-grupos entre T0 y T1; p2: diferencias intra-grupos entre T0 y T2. Las diferencias estadísticamente significativas se muestran en negrita.

Previamente a la intervención (T0), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las subescalas de “Salud física” ( $p = 0,023$ ), “Actividades diarias” ( $p = 0,014$ ), “Dolor” ( $p = 0,018$ ), “Función emocional” ( $p = 0,024$ ), “Salud mental” ( $p = 0,018$ ) y la puntuación total de calidad de vida ( $p = 0,017$ ), presentando niveles más elevados de calidad de vida en dichas variables el GC que el GE con un tamaño del efecto grande.

Sin embargo, tras la intervención (T1) solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable de “Satisfacción con el tratamiento” ( $p = 0,012$ ), con un tamaño del efecto grande (1,28) presentando mayor satisfacción con el tratamiento el GE que el GC. Y en la tercera medición (T2) se observaron diferencias entre grupos para las variables de “Dolor” ( $p < 0,001$ ), “Satisfacción con el tratamiento” ( $p = 0,002$ ), “Dificultades de tratamiento” ( $p = 0,006$ ) y “Función emocional” ( $p = 0,036$ ), con valores significativamente más elevados en el GE que el GC. No se encontraron diferencias en el T0, T1 y T2 en el resto de las variables.

El análisis del efecto de la intervención en el tiempo intra-grupo T0 vs. T1 y T1 vs. T2, indicó que el protocolo de intervención tuvo un efecto estadísticamente significativo en el GE, pero no en el GC en todas las dimensiones y en la puntuación total de calidad de vida con tamaños del efecto que oscilaron de medio a grande.

### **3.2.8. Salud articular**

En relación con los resultados de las ANOVAS de medidas repetidas para el estado articular medido con el HJHS y el rango de movimiento articular, no hubo interacción en el factor Tiempo\*Grupo ( $p > 0,05$ ). Los resultados

los efectos principales (tiempo y grupo) del ANOVA se muestran en el anexo 4.

La media, la desviación estándar y los resultados de la comparación múltiple del estado articular se muestran en la tabla 3.11.

Previamente a la intervención (T0) los grupos fueron homogéneos a excepción de la variable "HJHS en marcha global" y en el total de la escala donde se observó, con un tamaño del efecto grande, que el GC tenía mejor salud articular que el GE. Esto mismo se observó para la puntuación total de la escala tras la intervención (T1), en la puntuación total del HJHS y en la marcha global en la tercera medición (T2). El análisis intra-grupo T0 vs T1 y T1 vs T2, indicó que el protocolo de intervención no tuvo un efecto estadísticamente significativo en ninguno de los grupos.

La media, la desviación estándar y los resultados de la comparación múltiple del rango libre de movimiento articular se muestran en la tabla 3.12.

Previamente a la intervención (T0), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las medidas. Tras la intervención y en la tercera medición (T1 y T2), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la amplitud total del tobillo derecho y en el izquierdo, siendo mayor en el GC que en el GI.

El análisis del efecto de la intervención en el tiempo intragrupo T0 vs. T1 y T1 vs. T2, indicó que el protocolo de intervención no tuvo un efecto estadísticamente significativo en ninguno de los grupos.

## Resultados

Tabla 3.11. Resultados del análisis de comparación múltiple del estado de salud articular mediante el HJHS.

		T0	T1	T2	p1 [95% CI]	p2 [95% CI]
<b>HJHS</b> <b>Codo</b> <b>Derecho</b>	GE	3,40 (4,03)	3,30 (3,95)	4,20 (5,05)	1,00 [-1,54:1,74]	0,56 [-2,35:0,75]
	GC	3,67 (4,47)	3,67 (3,54)	3,33 (4,42)	1,00 [-1,73:1,73]	1,00 [-1,30:1,96]
	p0 [95% CI]	0,89 [-4,38:3,85]	0,83 [-4,01:3,28]	0,70 [-3,75:5,48]		
<b>HJHS</b> <b>Codo</b> <b>Izquierdo</b>	GE	6,10 (5,04)	6,40 (5,66)	7,40 (5,50)	1,00 [-1,91:1,32]	0,18 [-3,02:0,42]
	GC	4,33 (6,60)	4,44 (6,44)	4,22 (6,96)	1,00 [-1,82:1,59]	1,00 [1,70:1,92]
	p0 [95% CI]	0,52 [-3,88:7,41]	0,49 [-3,90:7,81]	0,28 [-2,86:9,22]		
<b>HJHS</b> <b>Rodilla</b> <b>Derecha</b>	GE	9,20 (8,89)	8,90 (8,66)	9,90 (8,66)	1,00 [-0,51:1,11]	0,46 [-1,94:0,54]
	GC	3,22 (5,59)	3,44 (5,22)	3,33 (5,85)	1,00 [-1,07:0,63]	1,00 [-1,42:1,19]
	p0 [95% CI]	0,10 [-1,31:13,27]	0,12 [-1,57:12,48]	0,07 [-0,676:13,81]		
<b>HJHS</b> <b>Rodilla</b> <b>Izquierda</b>	GE	9,00 (9,13)	8,90 (8,96)	9,00 (8,82)	1,00 [-0,91:1,11]	1,00 [-1,15:1,15]
	GC	2,44 (4,22)	2,67 (3,20)	3,44 (4,98)	1,00 [-1,28:0,84]	0,13 [-2,21:0,21]
	p0 [95% CI]	0,07 [-0,47:13,58]	0,07 [-0,44:12,90]	0,12 [-1,49:12,60]		
<b>HJHS</b> <b>Tobillo</b> <b>Derecho</b>	GE	6,50 (2,64)	7,00 (2,75)	7,40 (3,31)	1,00 [-2,52:1,52]	0,71 [-2,84:1,04]
	GC	4,11 (2,52)	4,44 (3,71)	4,44 (3,36)	1,00 [-2,46:1,80]	1,00 [-2,38:1,71]
	p0 [95% CI]	0,06 [-0,12:4,89]	0,10 [-0,58:5,69]	0,07 [-0,27:6,19]		

Tabla 3.11. Continuación

<b>HJHS</b>	GE	9,00 (6,67)	9,60 (6,55)	9,90 (6,66)	1,00 [-3,15:1,95]	0,77 [-2,94:1,14]
<b>Tobillo</b>	GC	5,78 (6,87)	5,78 (6,82)	6,56 (6,09)	1,00 [-2,68:2,68]	1,00 [-2,93:1,37]
<b>Izquierdo</b>	p0 [95% CI]	0,31 [-3,33:9,78]	0,23 [-2,65:10,30]	0,27 [-2,85:9,54]		
<b>HJHS</b>	GE	3,50 (0,97)	3,20 (1,23)	3,30 (0,95)	0,21 [-0,11:0,71]	0,96 [-0,32:0,72]
<b>Marcha</b>	GC	1,67 (1,41)	2,00 (1,73)	1,78 (1,64)	0,17 [-0,77:0,10]	1,00 [-0,66:0,44]
<b>global</b>	p0 [95% CI]; TE	<b>0,004 [0,67:3,00]; 1,53</b>	0,10 [-0,24:2,64]	<b>0,023 [0,24:2,80]; 1,15</b>		
<b>HJHS</b>	GE	46,70 (23,82)	46,80 (23,41)	49,90 (24,20)	1,00 [-6,11:5,91]	0,19 [-7,49:1,09]
<b>Total</b>	GC	25,44 (10,42)	25,78 (10,71)	27,11 (11,33)	1,00 [-6,67:6,00]	1,00 [-6,19:2,85]
	p0 [95% CI]; TE	<b>0,025 [3,08:39,43]; 1,13</b>	<b>0,025 [3,04:39,01]; 1,12</b>	<b>0,020 [4,13:41,45]; 1,18</b>		

Los datos se expresan con la media (desviación estándar). IC: intervalo de confianza. El tamaño del efecto expresado con la d de Cohen. HJHS: *Haemophilia Joint Health Score*; GE: grupo experimental; GC: grupo control; TE: Tamaño del efecto; p: significación; T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tras la intervención. p0: diferencias entre grupos; p1: diferencias intra-grupos entre T0 y T1; p2: diferencias intra-grupos entre T0 y T2. Las diferencias estadísticamente significativas se muestran en negrita.



## Resultados

Tabla 3.12. Resultados del análisis de comparación múltiple del rango libre de movimiento articular.

		T0	T1	T2	p1 [95% CI]	p2 [95% CI]
<b>ROM</b>	GE	33,40 (14,03)	23,40 (12,87)	28,00 (13,78)	0,07 [-0,52:20,52]	0,60 [-5,30:16,10]
<b>Tobillo</b>	GC	42,67 (12,32)	41,78 (15,24)	43,33 (16,96)	1,00 [-10,20:11,97]	1,00 [-11,94:10,61]
<b>Derecho</b>	p0 [95% CI]; TE	0,15 [-22,11:3,57]	<b>0,011 [-31,98:-4,77]; 1,31</b>	<b>0,044 [-30,22:-0,45]; 1,00</b>		
<b>ROM</b>	GE	26,70 (23,30)	23,40 (22,85)	24,20 (22,99)	0,25 [-1,46:8,06]	0,76 [-3,10:8,10]
<b>Tobillo</b>	GC	46,44 (16,47)	45,22 (16,97)	48,33 (17,32)	1,00 [-3,79:6,24]	1,00 [-7,79:4,01]
<b>Izquierdo</b>	p0 [95% CI]; TE	0,05 [-39,50:0,01]	<b>0,032 [-41,50:-2,15]; 1,08</b>	<b>0,020 [-44,02:-4,24]; 1,18</b>		
<b>ROM</b>	GE	100,00 (41,76)	103,40 (42,62)	100,00 (43,33)	0,64 [-10,40:3,60]	1,00 [-6,08:6,08]
<b>Rodilla</b>	GC	128,56 (26,95)	125,00 (24,49)	128,33 (23,05)	0,65 [-3,82:10,93]	1,00 [-6,19:6,63]
<b>Derecha</b>	p0 [95% CI]	0,10 [-63,04:5,93]	0,20 [-55,79:12,59]	0,10 [-62,53:5,86]		
<b>ROM</b>	GE	97,80 (51,60)	101,70 (50,10)	98,50 (50,72)	0,66 [-12,01:4,21]	1,00 [-5,11:3,71]
<b>Rodilla</b>	GC	132,78 (12,53)	128,33 (12,50)	131,67 (10,90)	0,56 [-4,11:13,00]	1,00 [-3,54:5,76]
<b>Izquierda</b>	p0 [95% CI]	0,07 [-72,31:2,36]	0,14 [-62,93:9,67]	0,07 [-69,67:3,33]		
<b>ROM</b>	GE	118,30 (29,49)	119,90 (29,39)	116,70 (28,85)	1,00 [-8,99:5,79]	1,00 [-3,93:7,13]
<b>Codo</b>	GC	115,67 (31,65)	117,22 (31,53)	119,44 (31,57)	1,00 [-9,35:6,24]	0,31 [-9,61:2,05]
<b>Derecho</b>	p0 [95% CI]	0,85 [-26,96:32,22]	0,85 [-26,81:32,16]	0,85 [-31,98:26,49]		
<b>ROM</b>	GE	109,70 (30,71)	106,90 (29,76)	105,50 (27,83)	0,57 [-2,64:8,24]	0,49 [-3,43:11,83]
<b>Codo</b>	GC	113,33 (44,23)	112,78 (44,17)	117,22 (46,11)	1,00 [-5,18:6,29]	0,65 [-11,93:4,16]
<b>Izquierdo</b>	p0 [95% CI]	0,84 [-40,16:32,89]	0,74 [-41,98:30,22]	0,51 [-48,13:24,69]		

Los datos se expresan con la media (desviación estándar). IC: intervalo de confianza. El tamaño del efecto expresado con la d de Cohen. ROM: Rango de Movimiento; GE: grupo experimental; GC: grupo control; TE: tamaño del efecto; p: significación; T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tras las intervenciones. p0: diferencias entre grupos; p1: diferencias intra-grupos entre T0 y T1; p2: diferencias intra-grupos entre T0 y T2. Las diferencias estadísticamente significativas se muestran en negrita.

### 3.3. Resumen de resultados

A continuación, se muestra un resumen de los resultados obtenidos en los distintos tiempos (tabla 3.13). Puntuaciones más elevadas en las variables de estado emocional, dolor, kinesiofobia, TUG, STST y salud articular implicarían una condición clínica más pobre. Por el contrario, en el resto de las variables puntuaciones más elevadas implicarían mejores resultados clínicos.

Tabla 3.13. Resumen de las diferencias estadísticas en autoeficacia en el dolor crónico, estado emocional, autoestima, dolor y kinesiofobia.

	INTRAGRUPO				INTERGRUPO		
	GE		GC		T0	T1	T2
	T0-T1	T0-T2	T0-T1	T0-T2			
<b>Autoeficacia del dolor crónico</b>							
Control de síntomas	SI*	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Función física	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Manejo del dolor crónico	SI**	SI***	NO	NO	NO	SI** (↑GE)	SI** (↑GE)
Puntuación total	NO	NO	NO	NO	NO	SI* (↑GE)	SI* (↑GE)
<b>Estado emocional</b>							
Ansiedad	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Depresión	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
<b>Autoestima</b>	SI*	NO	NO	NO	NO	SI* (↑GE)	NO
<b>Dolor</b>							
Dolor actual	SI**	NO	NO	NO	SI* (↑GE)	NO	NO
Dolor más intenso últimas 4 semanas.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Dolor medio últimas 4 semanas	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
<b>Kinesiofobia</b>	SI***	SI***	NO	NO	NO	NO	NO

La significación estadística se expresa como \*:  $p < 0,05$  entre T0-T1, \*\*  $p < 0,01$  entre T0-T1, \*\*\*  $p < 0,001$  entre T0-T1. GC: Grupo control; GE: Grupo experimental. T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tras las intervenciones.

Tabla 3.14. Resumen de las diferencias estadísticas en autoeficacia, funcionalidad, calidad de vida y salud articular.

	INTRAGRUPRO				INTERGRUPRO		
	GE		GC		T0	T1	T2
	T0-T1	T0-T2	T0-T1	T0-T2			
<b>Funcionalidad</b>							
HAL	NO	NO	NO	NO	SI* (↑GC)	NO	NO
T2MM	NO	NO	NO	NO	SI* (↑GC)	NO	NO
TUG	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
STST	NO	NO	NO	NO	NO	SI* (↑GE)	SI* (↑GE)
<b>Calidad de vida</b>							
Salud física	SI***	SI***	NO	NO	SI* (↑GC)	NO	NO
Actividades diarias	SI***	SI***	NO	NO	SI* (↑GC)	NO	NO
Daño articular	SI**	SI**	NO	NO	NO	NO	NO
Dolor	SI***	SI***	NO	NO	SI* (↑GC)	NO	SI*** (↑GE)
Satisfacción con el tratamiento	SI***	SI***	NO	NO	NO	SI* (↑GE)	SI** (↑GE)
Dificultades de tratamiento	SI**	SI***	NO	NO	NO	NO	SI** (↑GE)
Función emocional	SI***	SI***	NO	NO	SI* (↑GC)	NO	SI* (↑GE)
Salud mental	SI***	SI***	NO	NO	SI* (↑GC)	NO	NO
Relaciones y actividad social	SI***	SI**	NO	NO	NO	NO	NO
Puntuación total	SI***	SI***	NO	NO	SI* (↑GC)	NO	NO
<b>Salud articular</b>	NO	NO	NO	NO	SI* (↑GE)	SI* (↑GE)	SI* (↑GE)

La significación estadística se expresa como \*:  $p < 0,05$  entre T0-T1, \*\*  $p < 0,01$  entre T0-T1, \*\*\*  $p < 0,001$  entre T0-T1. GC: Grupo control; GE: Grupo experimental. T0: pre-intervención; T1: post-intervención; T2: tres meses tras las intervenciones. ; HAL: Lista de Actividades para personas con Hemofilia; TUG: Test Timed Up and Go; STST: Sit To Stand Test; T2MM: Test de 2-Minutos-Marcha.



## **4. DISCUSIÓN**



## **4. Discusión**

El presente estudio tiene como objetivo principal evaluar la efectividad de un programa combinado de fisioterapia y TCC en la autoeficacia del dolor crónico de pacientes con hemofilia severa y artropatía.

La principal variable analizada fue la autoeficacia en el dolor crónico donde el protocolo resultó ser eficaz. Además, se midieron las variables secundarias de estado emocional, autoestima, dolor, kinesiofobia, funcionalidad, calidad de vida y salud articular, obteniendo mejoras significativas tras la aplicación del programa en la autoestima, el dolor, la kinesiofobia y la calidad de vida.

### **4.1. Autoeficacia en el dolor crónico**

Los pacientes del GE mejoraron en relación a la autoeficacia en el dolor crónico tras la intervención y en el periodo de seguimiento respecto al GC. En particular, respecto a la autoeficacia en el manejo del dolor crónico, los pacientes del GE mostraron ser significativamente más eficaces que los del GC, tanto tras la intervención como a los 3 meses de la misma. Además, en este caso, las mejoras observadas en el GE fueron aumentando significativamente a lo largo del tiempo. Los pacientes del GE también percibieron ser más eficaces en el manejo de sus síntomas tras la intervención en relación con las puntuaciones basales, pero no hubo diferencias con el GC. La intervención tampoco influyó en la autoeficacia en el desarrollo de su función física.

La mejora obtenida en la autoeficacia es de gran importancia para las PCH ya que se ha demostrado que estas son más capaces de

enfrentarse al dolor crónico, se muestran menos negativas frente a la enfermedad, tienen una mejor respuesta al tratamiento y también una reducción de su discapacidad y depresión.<sup>153-156</sup> Es más, se ha demostrado que este incremento en la autoeficacia general promueve a su vez un mejor manejo del dolor y un incremento en la AF de las PCH, lo que mejora, a su vez, su salud general.<sup>62,157</sup>

Estos resultados son similares a los publicados por Kang *et al.*,<sup>158</sup> donde un grupo de adultos jóvenes con hemofilia participaron en un programa combinado de sesiones de educación, ejercicio y recreación terapéutica, mejorando la autoeficacia en comparación con un GC.

### **4.2. Estado emocional**

En relación al estado emocional, este protocolo no demostró ser eficaz en las variables analizadas de ansiedad y depresión.

Un punto fuerte del presente estudio es, que además de analizar las variables físicas que generalmente se incluyen en los ensayos con intervención fisioterápica,<sup>102,105</sup> se analizaron también las variables emocionales de ansiedad y depresión.

Respecto a la ansiedad, el presente estudio ha mostrado una tendencia a la mejora post-intervención, pero esta no ha resultado ser estadísticamente significativa. Cabe destacar que los pacientes del GE pasan de una puntuación media de 8,4, lo que implicaría una ansiedad que requeriría de consideración, a una puntuación de 6,10 en el momento post-intervención y de 5,4 tras el seguimiento, que se relaciona con la ausencia de ansiedad. Por tanto, aunque estos resultados no son estadísticamente significativos pueden tener una implicación clínica



importante en los pacientes. Esto es más destacable si observamos que la tendencia en el GC es a un incremento de la ansiedad.

Por su parte, en relación a la depresión, no se observó un cambio en las puntuaciones ni tras la intervención ni después del periodo de seguimiento, aunque lo cierto es que las puntuaciones tanto del GC como del GE se mantuvieron en el rango de valores considerados como ausencia de depresión. Por ello, parece que obtener mejorías en este aspecto podría haber resultado más complejo. Estos resultados discrepan de los de Kang *et al.*,<sup>158</sup> quienes observaron una reducción de la depresión en PCH, tras un programa combinado de sesiones de educación sanitaria, ejercicio físico y recreación terapéutica.

Futuros estudios deberían seleccionar una muestra con niveles más elevados de ansiedad y depresión para valorar más objetivamente los efectos del protocolo presentado en este trabajo sobre estas variables.

Aunque los estudios en el campo de la hemofilia son escasos, sí que se ha estudiado el efecto de programas similares al aquí presentado en otros grupos poblacionales que cursan con dolor crónico. El ensayo de Koullil *et al.*,<sup>159</sup> en pacientes con fibromialgia, demostró la efectividad de un programa combinado de TCC y ejercicio físico en la mejora de la ansiedad y la depresión, frente un GC que continuó con sus actividades habituales. La revisión y metaanálisis de Bernard *et al.*,<sup>160</sup> determinó que la combinación de fisioterapia y psicología es eficaz, mostrando una reducción significativa de los síntomas depresivos y ansiosos de personas con diferentes patologías que sufrían dolor crónico (*i.e.* fatiga crónica, fibromialgia, cáncer, dolor lumbar crónico, etc.).

En cambio, la revisión de Cheng y Cheng,<sup>161</sup> afirma que no existen beneficios emocionales adicionales al agregar la TCC a un programa de entrenamiento físico de personas con dolor musculoesquelético crónico.

Por su parte, tanto la intervención de ejercicio físico como la TCC por separado han demostrado beneficios en la salud mental y el bienestar psicológico frente a la inactividad en personas con dolor crónico, como se muestra en la revisión de Sluka *et al.*,<sup>162</sup> y el estudio de Ólason *et al.*,<sup>163</sup> Por ello, la intervención combinada en PCH que cursan también con dolor crónico, parece estar justificada.

### **4.3. Autoestima**

En este estudio se analizó además la efectividad del programa sobre la autoestima, encontrando mejoras significativas en el grupo que se sometió al protocolo combinado de fisioterapia y TCC, respecto al GC en la medición tras la intervención. Esto es aún más destacable si tenemos en cuenta que la autoestima de los pacientes de ambos grupos se encontraba inicialmente en un rango de normalidad. Sin embargo, esta mejoría no se mantuvo a los tres meses.

Esto es importante, dado que la literatura refiere que los pacientes con dolor crónico experimentan un grave deterioro de su autoimagen como consecuencia de la interferencia del dolor en sus relaciones sociales y su funcionamiento diario.<sup>164</sup> Por ello, programas como el presentado en este trabajo, en los que se hace una intervención sobre las propias cogniciones, pueden contribuir a la mejora del funcionamiento emocional general y la autoestima.

Aunque los beneficios de la terapia combinada de ejercicio y TCC sobre la autoestima no se han estudiado previamente en PCH, sí que se han

analizado los del ejercicio como tratamiento único. En la revisión de Negrier *et al.*,<sup>63</sup> se concluye que las PCH que practican ejercicio disfrutaban de una mejor autoestima, por tanto, si a un programa de ejercicio unimos una intervención mediante TCC, parece comprensible la mejora experimentada por el GE en este aspecto.

#### 4.4. Dolor

En este estudio el GE logró mejoras significativas en el dolor actual con respecto al momento previo a la intervención. Esto es más destacable si tenemos en cuenta que el GE partía de un nivel de dolor actual significativamente mayor que el GC. En cambio, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas al compararlo con el GC. Tampoco hubo cambios significativos en las variables del dolor más intenso sufrido las últimas 4 semanas ni en la intensidad media de dolor de las últimas 4 semanas. Estas mejorías tampoco se mantuvieron en la medición tras los 3 meses de la intervención de ninguna de las subvariables.

Se observó además un nivel más bajo en el GE en la dimensión de dolor de la escala de calidad de vida tras el tratamiento, así como una mayor autoeficacia en el control de este, que además se mantuvo a largo plazo. Esta mejoría es especialmente importante si tenemos en cuenta que son pacientes que cursan con dolor crónico de larga evolución (*i.e.* 16 años el GE y 10 años el GC), siendo este síntoma una de las principales preocupaciones de las PCH y de abordaje más complejo.<sup>165</sup>

Este es el primer trabajo que analiza la efectividad de un programa multimodal compuesto de ejercicio físico y TCC en PCH. Por el contrario, sí se ha estudiado el efecto del ejercicio de forma aislada sobre el dolor. En el estudio publicado por Calatayud *et al.*,<sup>102</sup> se sometió a los

participantes a un entrenamiento de fuerza progresivo con bandas elásticas y se obtuvo una reducción general del dolor en comparación con un GC que continuó con sus actividades de la vida diaria. En cambio, las revisiones publicadas sobre los beneficios del ejercicio en PCH, como son la de Strike *et al.*,<sup>75</sup> y la de Siquiera *et al.*,<sup>69</sup> concluyen que, aunque el ejercicio, en general, tiene efectos positivos sobre el dolor, las investigaciones realizadas hasta la fecha son muy heterogéneas, de baja calidad metodológica y sin análisis de los efectos a largo plazo ni de los aspectos psicológicos. Limitaciones que pretendimos superar con el presente estudio, añadiendo ya no solo una valoración psicológica sino también una intervención de TCC y una evaluación a los tres meses de la intervención para medir los efectos a largo plazo.

El único ensayo clínico publicado hasta la fecha que combina una intervención física con una cognitiva en PCH es el realizado por Cuesta-Barriuso *et al.*,<sup>104</sup> quienes combinaron un programa de ejercicio domiciliario y sesiones de educación y obtuvieron mejorías en el dolor frente a un GC, el cual no llevó a cabo ninguna intervención.

En cambio, aunque es algo poco estudiado en la población hemofílica, la combinación de estas técnicas sí que ha sido estudiada en otros grupos de pacientes que cursan con dolor crónico. Ambrose y Golightly<sup>153</sup> determinaron, en su revisión, que el ejercicio físico con pesas, máquinas, bandas elásticas o contra resistencia del agua, aplicado por sí mismo o como parte de un tratamiento multimodal con fármacos y TCC es efectivo en el tratamiento de otras condiciones de dolor crónico como artritis, artrosis, enfermedades reumáticas inflamatorias, del tejido conectivo, neuralgia postherpética, neuropatía periférica, síndrome de dolor regional complejo, fibromialgia, dolor lumbar o dolor pélvico crónico. Por su parte,

Kashikar-Zuck *et al.*,<sup>166</sup> emplearon la TCC combinada con ejercicio para reducir el dolor en adolescentes con fibromialgia y la compararon con una intervención aislada de TCC, mostrando mejores resultados en el dolor el grupo sometido a la terapia multimodal. Resultados similares obtuvieron Khan *et al.*,<sup>167</sup> quienes compararon la efectividad de un programa multimodal de ejercicio y TCC con un programa de ejercicio aislado en personas con dolor lumbar crónico y, aunque ambos grupos redujeron significativamente el dolor, el programa multimodal obtuvo mejores resultados. Johnson *et al.*,<sup>168</sup> pusieron a prueba un programa combinado de TCC, educación y ejercicio activo para mejorar el dolor lumbar crónico y lo compararon con la atención habitual del médico de cabecera y educación. Aunque ambos grupos redujeron el dolor, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

La reducción del dolor ya ha sido demostrada en intervenciones con ejercicio. En la revisión de Sluka *et al.*,<sup>162</sup> se pone en evidencia que la AF regular aumenta la proporción de citoquinas antiinflamatorias y reduce la de citoquinas inflamatorias, las cuales activan los nociceptores. Además, destaca que el tipo de ejercicio parece poco importante, no hallando diferencias entre las comparativas de modalidades de ejercicio aplicadas en diversas condiciones de dolor crónico. Este hecho podría deberse a los múltiples y variados mecanismos por los cuales el ejercicio actúa sobre la reducción del dolor. Por otra parte, en la revisión de Nijs *et al.*,<sup>169</sup> se destaca la importancia de la liberación de opioides endógenos, factores de crecimiento y la activación de mecanismos supraespinales en la modulación de la percepción del dolor. Siendo de todos ellos el más importante la acción inhibitoria de la vía noradrenérgica en el asta dorsal espinal, de forma que el ejercicio se consideraría un estresor capaz de activar esta vía, induciendo una reducción del dolor en general. Destacan

otras posibles explicaciones de la analgesia inducida por el ejercicio como son: el incremento de la conciencia corporal y de las sensaciones somáticas que podrían actuar como distractores de la percepción del dolor, mecanismos tradicionales como el control del dolor por la teoría de la compuerta de forma que los aferentes cutáneos o musculares competirían con los nociceptivos en el asta dorsal y, por último, la modulación condicionada por dolor que podría activarse por el bombardeo nociceptivo resultante de la isquemia muscular o la acumulación de lactato.

La finalidad de la introducción de la TCC al programa de ejercicio terapéutico fue realizar una reestructuración cognitiva interviniendo sobre las actitudes negativas relacionadas con el dolor y las interpretaciones erróneas que favorecen el mantenimiento del círculo vicioso dolor – discapacidad, llevando a una evaluación más realista y positiva de la enfermedad y aumentando la disposición de las PCH al incremento de la AF. Es más, en la revisión realizada por Cheng y Cheng <sup>161</sup> se concluyó que, aunque hay poca evidencia que respalde el uso de la TCC en el alivio del dolor, sí que la hay sobre la reducción del impacto de la misma en las actividades de la vida diaria. Es por ello por lo que estaría justificada su aplicación en pacientes que cursan con dolor crónico, como es el caso de las PCH.

Por tanto, las vías inhibitorias del dolor juegan un importante papel de forma que, si conseguimos bloquear esta transmisión al cerebro con estrategias como es el ejercicio físico o la psicoterapia, el sujeto no experimentará tan intensamente la sensación de dolor y sus consecuencias.<sup>37,170,171</sup>

## 4.5. Kinesiofobia

Otra variable en la que se observó una mejora fue la kinesiofobia, es decir, los pacientes del GE tenían significativamente menos miedo al movimiento y menos preocupación por si este empeoraba su condición clínica tras el tratamiento y a los 3 meses. En cambio, no hubo diferencias con el GC en ninguno de los tiempos.

Esto es importante teniendo en cuenta que el aumento de la kinesiofobia en PCH podría reducir la adherencia al ejercicio y derivar en un círculo vicioso de inactividad, debilidad muscular, incapacidad, depresión, empeoramiento del cuadro de dolor crónico y aumento del riesgo de sangrado por el agravamiento de la AH y la discapacidad.<sup>66,172,173</sup> Es por ello que su tratamiento debe ser considerado. Esto, además, se retroalimenta, de manera que mientras que las PCH realizan el ejercicio terapéutico de forma segura, se dan cuenta de que éste no incrementa su dolor. Todo lo contrario, lo disminuye, favoreciendo una reducción de la kinesiofobia. Por tanto, la finalidad de la introducción de la TCC será interferir en la creencia desadaptativa y el comportamiento de evitación relacionado con la kinesiofobia de forma simultánea que se interviene sobre las limitaciones físicas.<sup>153</sup>

No hay estudios en PCH que combinen ambas terapias y evalúen su influencia sobre la kinesiofobia. En cambio, sí que existe un estudio en el que se sometió a las PCH a un programa de ejercicio y se midió la kinesiofobia. Es el presentado por Salim *et al.*,<sup>174</sup> donde un grupo de PCH realizó un entrenamiento de marcha nórdica durante 3 meses y, a diferencia de nuestros resultados, no obtuvieron mejoras significativas en

esta variable. Esto hace pensar, que la introducción de la TCC podría ser importante en la reducción de la kinesiofobia.

Además, existen estudios que apoyan esta teoría como es el publicado por Monticone *et al.*,<sup>176</sup> quienes aplicaron una intervención aislada de TCC a personas con dolor cervical crónico, obteniéndose mejoras en la kinesiofobia sin introducir ningún tipo de ejercicio y demostrando que la intervención aislada con TCC ya podría tener, por sí misma, efectos beneficiosos sobre el miedo a moverse. En cambio, en la revisión de Sluka *et al.*,<sup>162</sup> relativa a pacientes que cursan con dolor crónico en general, se concluye que los individuos con niveles bajos de AF tienen más probabilidad de reportar niveles elevados de kinesiofobia que aquellos más físicamente activos. Por tanto, ambas intervenciones parecen importantes.

Por su parte, estudios previos con personas con otras patologías que cursan con dolor crónico como es el realizado por Kashikar-Zuck *et al.*,<sup>166</sup> donde se empleó el ejercicio combinado con TCC para mejorar la kinesiofobia en adolescentes con fibromialgia, obtuvieron mejoras en dicha variable frente un GC. Todo ello refuerza la idea de que la intervención combinada parece ser el abordaje más eficaz.

### **4.6. Funcionalidad**

Por otra parte, en nuestro estudio no se encontraron mejorías significativas en las pruebas funcionales realizadas: T2MM, TUG y STST. No obstante, cabe señalar la tendencia del GE al aumento de la distancia recorrida en el T2MM. Esto es destacable teniendo en cuenta que según los valores basales del HJHS, este grupo partía de una situación basal con más dolor y peor salud articular, sobre todo en las articulaciones de



miembros inferiores. Asimismo, este grupo de pacientes también manifestó una mayor calidad de vida en los dominios relativos a las actividades que podían realizar en su vida diaria, estando estas muy relacionadas con su funcionalidad.

Estos resultados van en la línea de los presentados por Hill *et al.*,<sup>94</sup> donde se llevó a cabo un programa individualizado de ejercicios domiciliarios de equilibrio y fuerza en PCH y en el que tampoco se obtuvieron mejoras significativas en la prueba funcional del STST. En cambio, difieren de los resultados presentados por Calatayud *et al.*,<sup>102</sup> donde tras un programa de entrenamiento con bandas elásticas los participantes mejoraron en las pruebas TUG y STST. Cabe destacar que, a diferencia de nuestro estudio, donde la intensidad de trabajo fue moderada, en el ensayo de Calatayud *et al.*,<sup>103</sup> se trabajó a intensidades moderadas-vigorosas, lo que podría también haber influido en los resultados. Por otro lado, los participantes del citado estudio asistieron a una instalación donde realizaron el ejercicio en grupo y totalmente supervisados, gracias a lo cual pudieron realizar el ejercicio más intenso de forma segura. En cambio, en nuestro estudio las sesiones se llevaron a cabo en el domicilio del paciente, con sesiones supervisadas y sesiones autoadministradas, sin supervisión directa por parte del profesional. Es por ello, que la intensidad de trabajo fue moderada, para así garantizar la seguridad del ejercicio. En cambio, en el estudio de Czepa *et al.*,<sup>176</sup> se llevó a cabo un entrenamiento domiciliario y se obtuvieron mejorías en el test de 12-minutos-marcha, aunque destaca que, previo al entrenamiento domiciliario, los participantes asistieron a varios campamentos deportivos colectivos. Además, en el citado estudio evaluaron a los participantes tras un año de entrenamiento, a diferencia del presente programa donde realizamos las mediciones a las 16 y 28 semanas. Quizás, si en el

presente trabajo se hubiese mantenido la intervención en el tiempo se habrían logrado mejores resultados. Por otra parte, en el estudio de Goto *et al.*,<sup>90</sup> también se encontraron diferencias en el tiempo de marcha mediante la aplicación de un programa de 8 semanas de ejercicio domiciliario automonitorizado.

Respecto a la valoración de la funcionalidad autopercibida, tampoco se encontraron mejoras significativas en la puntuación total del cuestionario HAL, así como en ninguno de sus dominios. Estos resultados son similares a los presentados por Boccalandro *et al.*,<sup>103</sup> quienes realizaron un estudio con un grupo de PCH de edad avanzada y los sometieron a un programa de fisioterapia y terapia ocupacional y tampoco encontraron mejorías en la percepción de funcionalidad con el cuestionario HAL.

En cambio, cabe destacar la relevancia de nuestros hallazgos en base a los resultados del estudio de Kuijlaars *et al.*<sup>141</sup> En este trabajo se pone en evidencia que un cambio de 10,2 en la puntuación total y de 16,7 en las actividades básicas de extremidades inferiores significaría un cambio real en el paciente y no se debería a un error de medición. En el presente estudio se encontraron valores de cambio entre las mediciones pre y post-intervención de 24,65 puntos en el GE en la función de piernas. Dichos valores son superiores a la puntuación que supondría un cambio real en el paciente. Además, se registraron valores de cambio de 22,33 puntos en el GE entre las mediciones iniciales y la evaluación de seguimiento. Estos cambios en las puntuaciones de las actividades básicas de extremidades inferiores no se advirtieron en el GC. Por otra parte, en la puntuación total de la escala se hallaron valores de cambio muy cercanos a la cifra que se relacionaría con un cambio real en el paciente en el GE, obteniendo puntuaciones diferenciales de 10,1 entre

el periodo pre- y post-intervención frente una puntuación de 10,2 que implicaría el cambio real. Por ello, a pesar de que las mejoras no fueron significativas, podemos decir que el GE mostró una tendencia a la mejora en la funcionalidad de los miembros inferiores y en la funcionalidad total.

Por tanto, a pesar de que los cambios logrados no fueron estadísticamente significativos, las mejoras están por encima de las puntuaciones que se relacionan con cambios reales en el paciente y no debidas a un error de medición, con una posible implicación clínica.<sup>141</sup>

#### **4.7. Calidad de vida**

La calidad de vida de los participantes del GE mejoró de forma significativa, y dicha mejora se mantuvo 3 meses post-intervención, tanto en su puntuación total como en cada una de las dimensiones. Por el contrario, en el GC no hubo cambios en este aspecto a pesar de que en ciertas dimensiones como la salud física, las actividades diarias, el dolor, la función emocional, la salud mental y en la puntuación total presentaban puntuaciones iniciales significativamente más elevadas. Las diferencias entre grupos estadísticamente significativas se encontraron en el momento post-intervención para la dimensión de satisfacción con el tratamiento y a los 3 meses para las dimensiones de dolor, satisfacción con el tratamiento, dificultades de tratamiento y función emocional.

Estos resultados son destacables ya que numerosos estudios subrayan la pérdida de CVRS encontrada en las PCH, sobre todo en aquellos que sufren dolor crónico asociado a la artropatía.<sup>5,49,51</sup>

Aunque los beneficios de la intervención combinada no han sido demostrados en PCH, sí que ha sido demostrada la efectividad del

ejercicio terapéutico sobre la CVRS de forma aislada tal y como se señala en la revisión de Negrier *et al.*,<sup>63</sup> y en los estudios de Runkel *et al.*,<sup>89,105</sup>

En cambio, la efectividad de un programa combinado sí que ha sido demostrada en otras patologías que cursan con dolor crónico, como es el caso del estudio de Cuesta-Vargas *et al.*,<sup>177</sup> quienes encontraron resultados positivos sobre la calidad de vida tras una intervención basada en educación y ejercicio terapéutico aplicado en personas con dolor crónico debido a alteraciones musculoesqueléticas. Monticone *et al.*,<sup>178</sup> hicieron también un ensayo en pacientes con dolor de cuello crónico, mediante un programa de ejercicio terapéutico combinado con TCC y lo compararon con un grupo que solo llevó a cabo los ejercicios, recibiendo además los dos grupos sesiones de educación en ergonomía. Como resultado, aunque ambos grupos experimentaron mejoras en la calidad de vida, el grupo de intervención combinada obtuvo puntuaciones mayores.

En cambio, los resultados del presente estudio discrepan con los de Nuñez *et al.*,<sup>179</sup> quienes sometieron a un grupo de personas con fatiga crónica a un programa de ejercicio gradual y TCC y lo compararon con el tratamiento médico habitual y no obtuvieron diferencias entre las intervenciones en la CVRS de los participantes.

Por su parte, en la revisión de Valdir Briani *et al.*,<sup>180</sup> se concluyó que la terapia con ejercicios, combinada o no con otras intervenciones psicológicas, es eficaz en la mejora de la calidad de vida de personas con artrosis de rodilla y respalda el uso de la TCC para obtener beneficios adicionales en la autoeficacia, la depresión y la ansiedad. Además, en el metaanálisis realizado por Dixon *et al.*,<sup>181</sup> también se respalda el uso de

las terapias psicológicas de forma aislada para mejorar la CVRS en pacientes con artritis.

Por tanto, era de esperar que en pacientes con dolor crónico y reducción de la CVRS como son las PCH, la combinación de ambas terapias resultase efectiva. Es más, en un estudio realizado por Davari *et al.*<sup>46</sup> se investigó la relación entre la calidad de vida de los pacientes, las características de los mismos, el nivel de AF y la salud articular, y se encontró que el dolor, la depresión, la ansiedad y las limitaciones en el movimiento fueron las principales causas de reducción en la calidad de vida. Este estudio recomienda la combinación de psicoterapia y fisioterapia para mejorar la misma en las PCH.

#### **4.8. Salud articular**

En nuestro estudio no se encontró mejoría en la salud articular tras la aplicación del protocolo combinado de fisioterapia y TCC en el GE.

Cabe destacar que los pacientes de este grupo presentaban un estado articular muy deteriorado y significativamente peor que los participantes del GC previo a la intervención. Por otra parte, la destrucción articular severa no es reversible. Si a esto le sumamos el hecho de que durante el programa de ejercicios se buscó el fortalecimiento en un ROM seguro, sin forzar los límites del movimiento, parece presumible la falta de ganancia de rango articular. Sin embargo, sí que se encontraron mejoras estadísticamente significativas en la percepción de su calidad de vida relacionada con el daño articular, mejorando en un 44% la puntuación inicial del GE, lo que implica que los pacientes se perciben mejor físicamente.

Las mejoras radicales obtenidas en esta variable tan solo se han visto en estudios más antiguos o en aquellos llevados a cabo en países en vías de desarrollo, con menos ingresos económicos y acceso restringido al factor de coagulación. En estos trabajos, además de aplicar la intervención de fisioterapia, se realiza un cambio en el régimen farmacológico para prevenir la incidencia de sangrados, pasando de tratamientos a demanda a regímenes de profilaxis. Ejemplo de ello es el estudio de Lambert *et al.*,<sup>182</sup> con PCH de Costa de Marfil, donde se vio que un 76,5% de los participantes eran tratados a demanda, un 21% nunca habían recibido factor sustitutivo y un 91,4% presentaban deterioro articular desde edades muy tempranas. Pero esto actualmente no es así en las PCH que viven en países desarrollados, pues generalmente están sometidos a regímenes de profilaxis, disfrutan de una buena atención socio sanitaria y tienen una tasa anual de sangrados reducida.<sup>103,183</sup> En el presente trabajo, más de la mitad de los participantes ya había realizado previamente otros programas de ejercicio y estaban sujetos a un régimen de profilaxis. De hecho, tan solo un 40% del GC y un 33% del GE no había realizado ningún tipo de ejercicio previamente.

Los resultados del presente estudio son coherentes con los presentados por Cuesta-Barriuso *et al.*,<sup>104</sup> en 2017, donde tampoco se encontraron mejorías en salud articular tras la aplicación de un programa educacional y ejercicio domiciliario. En cambio, difieren de los presentados por Goto *et al.*,<sup>90</sup> donde los sujetos sí que mejoraron el ROM de tobillo mediante la aplicación de un programa aislado de ejercicio domiciliario y de los de Cuesta-Barriuso *et al.*,<sup>80</sup> en 2018, en el que se combinó la terapia manual y ejercicios domiciliarios en sujetos con AH de codo y se obtuvieron mejoras en la movilidad.

## 4.9. Fortalezas y limitaciones

En cuanto a las fortalezas, en primer lugar, podemos destacar que, hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que pone a prueba una intervención combinada de fisioterapia y TCC en PCH severa, AH y dolor crónico. Además, en base a todo lo descrito anteriormente y teniendo en cuenta la relevancia clínica de las variables en las que se producen mejorías significativas, el programa ha mostrado un grado de eficacia satisfactorio.

En segundo lugar, señalar la importancia de ser un programa multimodal, que aborda de forma integral los problemas físicos y psicológicos de las PCH de manera individualizada. Mientras que la mayoría de las intervenciones plantean un entrenamiento general en grupo, en este caso se realizaron sesiones tanto de ejercicio terapéutico como de psicología totalmente individualizadas, seguras y adaptadas a cada paciente, a su pauta habitual de profilaxis y sus necesidades específicas.

En tercer lugar, este programa multidisciplinar es reproducible, dado que se expone una descripción detallada del mismo a lo largo de este trabajo. Por su parte, es importante también la viabilidad del material empleado en la intervención, ya que las bandas de resistencia elástica han demostrado ser una herramienta segura en las PCH. Esto ya fue demostrado por Babu *et al.*,<sup>101</sup> y Calatayud *et al.*,<sup>102,185</sup> quienes concluyeron que, incluso cuando se realiza un incremento de la intensidad a moderado-vigoroso, esta herramienta es segura. Además, como se muestra en el estudio de Colado *et al.*,<sup>125</sup> existe la posibilidad de dosificar el esfuerzo del entrenamiento mediante una escala validada de esfuerzo percibido. Este aprendizaje en el uso de las escalas OMNI

facilita también el seguimiento a largo plazo mediante teleasistencia, sin necesidad de realizar sesiones presenciales de forma tan continuada, facilitando el acceso a la terapia tanto al paciente como al fisioterapeuta. La telerehabilitación ya ha demostrado en estudios previos ser viable, efectiva y segura, además de promover la adherencia e independencia de los pacientes en el manejo de la enfermedad.<sup>92,93,104</sup> Todo ello, junto con el hecho de que es un material económico, de fácil manejo y transporte, podría tener un efecto positivo en la adherencia a largo plazo.

En relación con las limitaciones del estudio hay que señalar que, para discernir el efecto de cada terapia por separado, fisioterapia y psicología, habría sido necesario aplicar cada intervención de forma independiente en grupos separados, además del grupo de terapia combinada.

Además, en este estudio, a pesar de entrenar la fuerza en el programa de fisioterapia, no se incluyó como variable de estudio pues se consideró que trabajos previos ya habían demostrado mejorías en esta variable tras un programa de fisioterapia de fortalecimiento muscular.<sup>79,102</sup>

Por otra parte, el reducido tamaño de la muestra podría limitar la generalización de los resultados. No obstante, cabe destacar que el número de participantes reclutados fue suficiente de acuerdo con un análisis de potencia *a priori*. Además, se ha de tener en cuenta la incidencia de la enfermedad (1:7857 varones sanos en España)<sup>3</sup> y el hecho de que las intervenciones psicológicas en PCH suelen tener tamaños similares e incluso menores,<sup>185</sup> dada la dificultad de reclutamiento y el esfuerzo que supone para el equipo y el paciente mantenerse adherido a lo largo del tiempo en intervenciones de estas características. Será por ello importante el desarrollo futuro de estudios multicéntricos. En nuestro caso, la población total de hemofílicos que se



encontraba bajo supervisión en la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital la Fe de Valencia al inicio del estudio era de 450 pacientes, de los cuales alrededor de 145 acude anualmente a visitas rutinarias de control. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión descritos y la voluntariedad de participación en el estudio, la muestra se redujo a 21 participantes. Esto es similar a lo ocurrido en estudios previos, donde la población hemofílica que participa en los ensayos clínicos oscila entre 8 y 64 participantes.<sup>61,78–80,83,85,91,94,105,106,174,185</sup>

A nivel metodológico este estudio presenta también dos limitaciones importantes. Por un lado, no se pudo realizar una aleatorización ni un cegado de los participantes. Por las características específicas del grupo, las sesiones presenciales y la capacidad de compromiso con el programa por parte de los participantes, se llevó a cabo un muestreo por conveniencia.

Por otro lado, aunque se realizó una medición a largo plazo de los efectos del tratamiento, no se realizó un análisis de la adherencia al programa. Además, para garantizar el mantenimiento de los logros terapéuticos a largo plazo, hubiera sido necesario llevar a cabo sesiones de prevención de recaídas, para revisar las técnicas aprendidas y fortalecer la adherencia a las estrategias, pero no se realizaron por no ser inicialmente este uno de los objetivos del programa.

En otro orden de cosas, añadir un recuento adecuado de la analgesia consumida antes y después de la intervención habría permitido mejorar la evaluación de la efectividad del programa sobre el dolor de los participantes.

En base a todo ello, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos con mayor tamaño muestral y con evaluación de la

adherencia a largo plazo que apoyen o refuten la eficacia de estas intervenciones combinadas. Las investigaciones futuras deberían superar todas estas limitaciones y evaluar el tamaño del efecto diferencial de cada componente terapéutico de este programa con el objetivo de diseñar intervenciones más eficaces adaptadas a las necesidades de las PCH.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que cada vez más, se está viendo que no existe la terapia estrella que vaya a acabar con los problemas asociados al paciente con hemofilia y dolor crónico. La solución reside más en una combinación de estrategias y en el trabajo colectivo de un equipo multidisciplinar que aborde cada uno de los componentes de forma específica, como ya se mencionó en el trabajo realizado por Atila y Güney-Deniz.<sup>7</sup>

A la luz de todo lo descrito anteriormente, consideramos que la futura aplicación de protocolos de ejercicio terapéutico combinados con TCC puede tener un impacto económico y social muy positivo en este colectivo, pudiendo ser incorporados como un complemento o parte del tratamiento del dolor y la disfunción provocada por la AH.

## **5. CONCLUSIONES**



## 5. Conclusiones

En base a los resultados obtenidos, del presente estudio podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. El protocolo combinado de fisioterapia y TCC mejoró la autoeficacia en el dolor crónico de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.
2. Respecto al estado emocional, el protocolo combinado de fisioterapia y TCC no mejoró ni la ansiedad ni la depresión de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.
3. El protocolo combinado de fisioterapia y TCC mejoró la autoestima de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.
4. La aplicación del protocolo combinado de fisioterapia y TCC mejoró el dolor actual de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.
5. La aplicación del protocolo combinado de fisioterapia y TCC redujo la kinesiofobia de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.
6. El protocolo combinado de fisioterapia y TCC no mejoró la funcionalidad de los participantes con hemofilia severa y artropatía.
7. El protocolo combinado de fisioterapia y TCC aumentó la calidad de vida de los pacientes con hemofilia severa y artropatía.
8. El protocolo combinado de fisioterapia y TCC no mejoró la salud articular de los participantes con hemofilia severa y artropatía.
9. Los beneficios del protocolo combinado de fisioterapia y TCC sobre la autoeficacia en el manejo del dolor crónico, la

## *Conclusiones*

---

kinesiofobia y la calidad de vida se mantuvieron tres meses tras la intervención.

# **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**





## Referencias Bibliográficas

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia. 3rd edition. *Haemophilia*; 2020. doi: 10.1111/hae.14046.
2. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2009;15(3):665-675. doi:10.1111/j.1365-2516.2009.02001.
3. Aznar JA, Altisent C, Álvarez-Román MT, Bonanad S, Mingot-Castellano ME, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: An epidemiological update. *Haemophilia*. 2018;24(3):e136-e139. doi:10.1111/hae.13462.
4. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *J Comorb*. 2011;1:51-59. doi:10.15256/joc.2011.1.2.
5. Young G, Tachdjian R, Baumann K, Panopoulos G. Comprehensive management of chronic pain in haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(2):e113-120. doi:10.1111/hae.12349.
6. Sørensen B, Auerswald G, Benson G, et al. Rationale for individualizing haemophilia care. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(8):849-857. I:10.1097/MBC.0000000000000225

7. Atilla B, Güney-Deniz H. Musculoskeletal treatment in haemophilia. *EFORT Open Rev.* 2019;3(4):230-239. doi:10.1302/2058-5241.4.180068.
8. Riley RR, Witkop M, Hellman E, Akins S. Assessment and management of pain in haemophilia patients. *Haemophilia.* 2011;17(6):839-845. doi:10.1111/j.1365-2516.2011.02567.x.
9. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC. The role of physical medicine and rehabilitation in haemophiliac patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(1):1-9. doi:10.1097/MBC.0b013e32835a72f3.
10. Hermans C, Moerloose PD, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia.* 2011;17(3):383-392. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02449.x.
11. Wyseure T, Mosnier LO, von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. *Semin Hematol.* 2016;53(1):10-19. doi:10.1053/j.seminhematol.2015.10.005.
12. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Clin Med.* 2017;6(7):63. doi:10.3390/jcm6070063.
13. 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. doi:10.1298/jjpta.Vol18\_003.

14. Fernández-Palazzi F, Battistella L. Ortopedia y rehabilitación en hemofilia. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*. 1992; Ediciones Universidad de Salamanca.
15. Gilbert MS. Prophylaxis: Musculoskeletal evaluation. *Seminars in Hematology*. 1993;30(SUPPL. 2):3-6.
16. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-525. doi:10.1111/j.1365-2516.2006.01312.x.
17. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;(149):153-159.
18. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179. doi:10.1160/TH12-11-0874.
19. Lundin B, Pettersson H, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2004;10(4):383-389. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.00902.x.
20. Hay CRM. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(s2):10-15. doi:10.1111/j.1365-2516.2007.01500.x.

21. Aznar JA, Marco A, Jiménez-Yuste V, et al. Is on-demand treatment effective in patients with severe haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(5):738-742. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02806.x.
22. Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol*. 2012;88(4):329-335. doi:10.1111/j.1600-0609.2012.01750.x.
23. Moreno MM, Cuesta-Barriuso R. A history of prophylaxis in haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30(2):55-57. doi:10.1097/MBC.0000000000000783.
24. Bensadok M, Almomen A, Alzoebie A, et al. Home treatment of haemarthrosis with recombinant activated factor VII in patients with haemophilia A or B and inhibitors: experience from developing countries. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(2):145-151. doi:10.1097/MBC.0000000000000564.
25. Perrin GQ, Herzog RW, Markusic DM. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):407-414. doi:10.1182/blood-2018-07-820720.
26. Gollomp KL, Doshi BS, Arruda VR. Gene therapy for hemophilia: Progress to date and challenges moving forward. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(5):602-612. doi:10.1016/j.transci.2019.08.012.
27. Pierce GF, Coffin D. The 1st WFH Gene Therapy Round Table: Understanding the landscape and challenges of gene therapy for

- haemophilia around the world. *Haemophilia*. 2019;25(2):189-194. doi:10.1111/hae.13673.
28. Witkop M, Lambing A, Kachalsky E, Divine G, Rushlow D, Dinnen J. Assessment of acute and persistent pain management in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):612-619. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02479.x.
29. Witkop M, Neff A, Buckner TW, 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):556-565. doi:10.1111/hae.13214.
30. Humphries TJ, Kessler CM. Managing chronic pain in adults with haemophilia: current status and call to action. *Haemophilia*. 2015;21(1):41-51. doi:10.1111/hae.12526.
31. Teyssler P, Kolostova K, Bobek V. Assessment of pain threshold in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2014;20(2):207-211. doi:10.1111/hae.12289.
32. Roussel NA. Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: State-of-the-art review on pain processing. *Haemophilia*. 2018;24(S6):3-8. doi:10.1111/hae.13509.
33. O'Brien AT, Deitos A, Triñanes Pego Y, Fregni F, Carrillo-de-la-Peña MT. Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: A meta-Analysis of temporal summation and conditioned pain

- modulation paradigms. *J Pain.* 2018;19(8):819-836. doi:10.1016/j.jpain.2018.01.010.
34. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain.* 2012;13(10):936-944. doi:10.1016/j.jpain.2012.07.005.
35. Pacheco-Barrios K, Carolyn Gianlorenço A, Machado R, et al. Exercise-induced pain threshold modulation in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis. *Princ Pract Clin Res.* 2020;6(3):11-28. doi:10.21801/ppcrj.2020.63.2.
36. Krüger S, Hilberg T. Understanding the pain profile in patients with haemophilia: Impaired descending pain inhibition as measured by conditioned pain modulation. *Haemophilia.* 2020;26(2):236-242. doi:10.1111/hae.13939.
37. Stromer W, Pabinger I, Ay C, et al. Pain management in hemophilia: expert recommendations. *Wien Klin Wochenschr.* Published online March 4, 2021. doi:10.1007/s00508-020-01798-4.
38. Krüger S, Hilberg T. Neuropathic pain in patients with haemophilia, that is the question. *Hamostaseologie.* 2015;35 Suppl 1:S5-9.
39. Huntley AH, Srbely JZ, Zettel JL. Experimentally induced central sensitization in the cervical spine evokes postural stiffening strategies in healthy young adults. *Gait Posture.* 2015;41(2):652-657. doi:10.1016/j.gaitpost.2015.01.017.

40. Rodriguez-Merchan EC. Treatment of musculo-skeletal pain in haemophilia. *Blood Rev.* 2018;32(2):116-121. doi:10.1016/j.blre.2017.09.004.
41. Goodyear MD, Poon MC. Pain management issues in haemophilia. *Haemophilia.* 2012. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02764.x.
42. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013;19(1):e1-47. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
43. Holstein K, Klamroth R, Richards M, et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia.* 2012;18(5):743-752. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02808.x.
44. Rodriguez-Merchan EC, Corte-Rodriguez H de la, Jimenez-Yuste V. Efficacy of celecoxib in the treatment of joint pain caused by advanced haemophilic arthropathy in adult patients with haemophilia A. *Haemophilia.* 2014;20(3):e225-e227. doi:10.1111/hae.12393.
45. Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, et al. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfus.* 2014;12(Suppl 3):s567-s575. doi:10.2450/2014.0042-14s.
46. 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.* 2019;11(2). doi:10.4081/hr.2019.7894.

47. Dolatkhah R, Fakhari A, Pezeshki MZ, Shabanlouei R, Tavassoli N, Gholchin M. Social determinants and health-related dimensions of quality of life in adult patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(3):376-381. doi:10.1111/hae.12321.
48. Aznar JA, Magallón M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia*. 2000;6(3):170-176. doi:10.1046/j.1365-2516.2000.00397.x.
49. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, 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):412-421. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02435.x.
50. Royal S, Schramm W, Berntorp E, et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia*. 2002;8(1):44-50. doi:10.1046/j.1365-2516.2002.00581.x.
51. Poon J-L, Zhou Z-Y, Doctor JN, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia*. 2012;18(5):699-707. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02791.x.
52. O'Hara J, Walsh S, Camp C, et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16. doi:10.1186/s12955-018-0908-9.



53. Franchini M, Mannucci PM. Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. *British Journal of Haematology*. 2010;148(4):522-533. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08005.x.
54. Stephensen D, Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic co-morbidities in the elderly haemophilia population: a review. *Haemophilia*. 2013;19(2):166-173. doi:10.1111/hae.12006.
55. Canaro M, Goranova-Marinova V, Berntorp E. The ageing patient with haemophilia. *European Journal of Haematology*. 2015;94(s77):17-22. doi:10.1111/ejh.12497.
56. Mannucci PM, Schutgens REG, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263. doi:10.1182/blood-2009-07-215665.
57. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *British Journal of Haematology*. 2019;184(5):712-720. doi:10.1111/bjh.15745.
58. World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health.*; 2010.
59. Goto M, Takedani H, Yokota K, Haga N. Strategies to encourage physical activity in patients with hemophilia to improve quality of life. *J Blood Med*. 2016;7:85-98. doi:10.2147/JBM.S84848.
60. Howell C, Scott K, Patel DR. Sports participation recommendations for patients with bleeding disorders. *Transl Pediatr*. 2017;6(3):174-180. doi:10.21037/tp.2017.04.07.

61. Carrasco JJ, Pérez-Alenda S, Casaña J, Soria-Olivas E, Bonanad S, Querol F. Physical activity monitoring and acceptance of a commercial activity tracker in adult patients with haemophilia. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20):3851. doi:10.3390/ijerph16203851.
62. Goto M, Haga N, Takedani H. Physical activity and its related factors in Japanese people with haemophilia. *Haemophilia*. 2019;25(4):e267-e273. doi:10.1111/hae.13773.
63. Negrier C, Seuser A, Forsyth A, et al. The benefits of exercise for patients with haemophilia and recommendations for safe and effective physical activity. *Haemophilia*. 2013;19(4):487-498. doi:10.1111/hae.12118.
64. Cruz-Montecinos C, Pérez-Alenda S, Cerda M, Maas H. Neuromuscular control during gait in people with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2019;25(2):e69-e77. doi:10.1111/hae.13697.
65. Cruz-Montecinos C, Pérez-Alenda S, Querol F, Cerda M, Maas H. Changes in muscle activity patterns and joint kinematics during gait in hemophilic arthropathy. *Front Physiol*. 2020;10:1575. doi:10.3389/fphys.2019.01575.
66. Hilberg T. Programmed Sports Therapy (PST) in People with Haemophilia (PwH) “Sports Therapy Model for Rare Diseases”. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):38. doi:10.1186/s13023-018-0777-7.

67. Schäfer GS, Valderramas S, Gomes AR, Budib MB, Wolff ÁLP, Ramos AAT. Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2016;22(3):e119-129. doi:10.1111/hae.12909.
68. Souza J, Simoes H, Campbell C, Pontes F, Boulosa D, Prestes J. Haemophilia and Exercise. *Int J Sports Med*. 2012;33(2):83-88. doi:10.1055/s-0031-1286292.
69. Siqueira TC, Dominski FH, Andrade A. Effects of exercise in people with haemophilia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Haemophilia*. 2019;25(6):928-937. doi:10.1111/hae.13868.
70. Zaragoza-Casterad J, Serrano-Ostariz E, Generelo-Lanaspa E. Dimensiones de la condición física saludable: Evolución según edad y género. *Rev Int Med Cienc Act Fís Deporte*. 2004;4(15):204-221.
71. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia – a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(s5):136-145. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02312.x.
72. Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Aguilar-Rodríguez M, et al. Balance evaluation in haemophilic preadolescent patients using Nintendo Wii Balance Board®. *Haemophilia*. 2017;23(1):e18-e24. doi:10.1111/hae.13128.

73. Cruz-Montecinos C, De la Fuente C, Rivera-Lillo G, et al. Sensory strategies of postural sway during quiet stance in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2017;23(5):e419-e426. doi:10.1111/hae.13297.
74. Gallach JE, Querol F, González LM, Pardo A, Aznar JA. Posturographic analysis of balance control in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008;14(2):329-335. doi:10.1111/j.1365-2516.2007.01613.x.
75. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD011180. doi:10.1002/14651858.CD011180.pub2.
76. Lobet S, Lambert C, Hermans C. Stop only advising physical activity in adults with haemophilia... prescribe it now! The role of exercise therapy and nutrition in chronic musculoskeletal diseases. *Haemophilia*. 2016;22(6):e554-e556. doi:10.1111/hae.13073.
77. Guodemar-Pérez J, Ruiz-López M, Rodríguez-López E, García-Fernández P, Hervás-Pérez JP. Physiotherapy treatments in musculoskeletal pathologies associated with haemophilia. *Hamostaseologie*. 2018;38(3):141-149. doi:10.5482/HAMO-16-11-0044.
78. 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. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2018;34(10):757-764. doi:10.1080/09593985.2018.1425513.

79. 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):e71-78. doi:10.1111/hae.12320.
80. 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. doi:10.1186/s13023-018-0884-5.
81. Ravanbod R, Torkaman G, Esteki A. Comparison between pulsed ultrasound and low level laser therapy on experimental haemarthrosis. *Haemophilia*. 2013;19(3):420-425. doi:10.1111/hae.12061.
82. 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):1924-1930. doi:10.1016/j.apmr.2009.05.017.
83. Paredes AC, Costa P, Fernandes S, et al. Effectiveness of hypnosis for pain management and promotion of health-related quality-of-life among people with haemophilia: a randomised controlled pilot trial. *Sci Rep*. 2019;9(1):13399. doi:10.1038/s41598-019-49827-1.
84. Lambing A, Kohn-Converse B, Hanagavadi S, Varma V. Use of acupuncture in the management of chronic haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(4):613-617. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02766.x.

85. Gomis M, Querol F, Gallach JE, González LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15(1):43-54. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01867.x.
86. Forsyth AL, Quon DV, Konkle BA. Role of exercise and physical activity on haemophilic arthropathy, fall prevention and osteoporosis. *Haemophilia*. 2011;17(5):e870-e876. doi:10.1111/j.1365-2516.2011.02514.x.
87. Olofsson HE, Lövdahl S, Thorsson O, Berntorp E, Zetterberg E. Acute effects of exercise on specific and global coagulation parameters in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(5):e416-e419. doi:10.1111/hae.12700.
88. Wagner B, Seuser A, Krüger S, et al. Establishing an online physical exercise program for people with hemophilia. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(21):558-566. doi:10.1007/s00508-019-01548-1.
89. Runkel B, Von Mackensen S, Hilberg T. RCT – subjective physical performance and quality of life after a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(1):144-151. doi:10.1111/hae.13079.
90. Goto M, Takedani H, Haga N, et al. Self-monitoring has potential for home exercise programmes in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(2):e121-e127. doi:10.1111/hae.12355.

91. Pierstorff K, Seuser A, Weinspach S, Laws H-J. Physiotherapy home exercise program for haemophiliacs. *Klin Padiatr.* 2011;223(3):189-192. doi:10.1055/s-0031-1275337.
92. Qian W, Lam TT-N, Lam HHW, Li C-K, Cheung YT. Telehealth interventions for improving self-management in patients with hemophilia: scoping review of clinical studies. *J Med Internet Res.* 2019;21(7). doi:10.2196/12340.
93. Bocalandro EA, Dallari G, Mannucci PM. Telemedicine and telerehabilitation: current and forthcoming applications in haemophilia. *Blood Transfus.* 2019;17(5):385-390. doi:10.2450/2019.0218-18.
94. Hill K, Fearn M, Williams S, et al. Effectiveness of a balance training home exercise programme for adults with haemophilia: a pilot study. *Haemophilia.* 2010;16(1):162-169. doi:10.1111/j.1365-2516.2009.02110.x.
95. Harris S, Boggio LN. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint. *Haemophilia.* 2006;12(3):237-240. doi:10.1111/j.1365-2516.2006.01214.x.
96. Al-Sharif FA-G, Al-Jiffri OH, El-Kader SMA, Ashmawy EM. Impact of mild versus moderate intensity aerobic walking exercise training on markers of bone metabolism and hand grip strength in moderate hemophilic A patients. *Afr Health Sci.* 2014;14(1):11-16. doi:10.4314/ahs.v14i1.3.

97. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, Gallach JE, Pérez S, Querol F. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(1):155-161. doi:10.1111/j.1365-2516.2009.02098.x.
98. Wagner B, Krüger S, Hilberg T, et al. The effect of resistance exercise on strength and safety outcome for people with haemophilia: A systematic review. *Haemophilia*. 2020;26(2):200-215. doi:10.1111/hae.13938.
99. American College of Sports Medicine. *ACSMs Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 6th ed. Baltimore (MD): Lipp Williams & Wilkins; 2000.
100. Calatayud J, Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, et al. Electromyographic and safety comparisons of common lower limb rehabilitation exercises for people with hemophilia. *Phys Ther*. 2020;100(1):116-126. doi:10.1093/ptj/pzz146.
101. Babu AS, Balthillaya GM, Navada R, Kurien A. Theraband® exercises with music for persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(6):e359-e360. doi:10.1111/hae.12230
102. Calatayud J, Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, et al. Safety and effectiveness of progressive moderate-to-vigorous intensity elastic resistance training on physical function and pain in people with hemophilia. *Phys Ther*. 2020;100(9):1632-1644. doi:10.1093/ptj/pzaa106.



103. Boccalandro E, Mancuso ME, Riva S, et al. Ageing successfully with haemophilia: A multidisciplinary programme. *Haemophilia*. 2018;24(1):57-62. doi:10.1111/hae.13308.
104. 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 Physl Med Rehab*. 2017;98(5):841-848. doi:10.1016/j.apmr.2016.10.014.
105. Runkel B, Czepa D, Hilberg T. RCT of a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia – Improvement of physical fitness. *Haemophilia*. 2016;22(5):765-771. doi:10.1111/hae.12957.
106. Torres-Ortuño A, Cuesta-Barriuso R, Nieto-Munuera J, Galindo-Piñana P, López-Pina J-A. The behaviour and perception of illness: modulating variables of adherence in patients with haemophilia. *Vox Sang*. 2018. doi:10.1111/vox.12669.
107. Rambod M, Sharif F, Molazem Z, Khair K. Pain experience in hemophilia patients: A hermeneutic phenomenological study. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016;4(4):309-319.
108. Lundberg M, Styf J. Kinesiophobia among physiological overusers with musculoskeletal pain. *Eur J Pain*. 2009;13(6):655-659. doi:10.1016/j.ejpain.2008.08.004.
109. 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;45(1):48-55. doi:10.1002/1529-0131(200102)45:1<48::AID-ANR83>3.0.CO;2-1.
110. Cabak A, Dąbrowska-Zimakowska A, Truszczyńska A, Rogala P, Laprus K, Tomaszewski W. Strategies for coping with chronic lower back pain in patients with long physiotherapy wait time. *Med Sci Monit.* 2015;21:3913-3920. doi:10.12659/MSM.894743.
111. Torres-Ortuño A, Cuesta-Barriuso R, Nieto-Munuera J, Galindo-Piñana P, López-Pina JA. Coping strategies in young and adult haemophilia patients: A tool for the adaptation to the disease. *Haemophilia.* 2019;25(3):392-397. doi:10.1111/hae.13743.
112. 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):15-19.
113. Elander J, Richardson C, Morris J, Robinson G, Schofield MB. Motivational and behavioural models of change: A longitudinal analysis of change among men with chronic haemophilia-related joint pain. *European Journal of Pain.* 2017;21(8):1384-1396. doi:10.1002/ejp.1040.
114. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health.* 2010;15(4):213-218.

115. Buzzard BM. Physiotherapy, rehabilitation and sports in countries with limited replacement coagulation factor supply. *Haemophilia*. 2007;13(s2):44-46. doi:10.1111/j.1365-2516.2007.01506.x.
116. Boadas A, Osorio M, Gibraltar A, et al. Favourable impact of regular swimming in young people with haemophilia: experience derived from 'Desafio del Caribe' project. *Haemophilia*. 2015;21(1):e12-e18. doi:10.1111/hae.12576.
117. Buxbaum NP, Ponce M, Saidi P, Michaels LA. Psychosocial correlates of physical activity in adolescents with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(4):656-661. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02217.x.
118. Varni JW. Self-regulation techniques in the management of chronic arthritic pain in hemophilia. *Behavior Therapy*. 1981;12(2):185-194. doi:10.1016/S0005-7894(81)80071-8.
119. Moix J, Casado M<sup>a</sup> I. Terapias Psicológicas para el Tratamiento del Dolor Crónico. *Clínica y Salud*. 2011;22(1):41-50.
120. Lunde L-H, Nordhus IH, Pallesen S. The effectiveness of cognitive and behavioural treatment of chronic pain in the elderly: a quantitative review. *J Clin Psychol Med Settings*. 2009;16(3):254-262. doi:10.1007/s10880-009-9162-y.
121. Chambless DL, Baker MJ, Baucom DH, et al. Update on empirically validated therapies, II. 1997. doi:10.1037/e619622010-001.
122. McLaughlin P, Hurley M, Chowdary P, Khair K, Stephensen D. Physiotherapy interventions for pain management in haemophilia:

- A systematic review. *Haemophilia*. 2020;26(4):667-684. doi:10.1111/hae.14030.
123. Elander J. A review of evidence about behavioural and psychological aspects of chronic joint pain among people with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(2):168-175. doi:10.1111/hae.12291.
124. Utter AC, Robertson RJ, Green JM, Suminski RR, McAnulty SR, Nieman DC. Validation of the Adult OMNI Scale of perceived exertion for walking/running exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(10):1776-1780.
125. Colado JC, Garcia-Masso X, Triplett TN, Flandez J, Borreani S, Tella V. Concurrent validation of the OMNI-resistance exercise scale of perceived exertion with Thera-band resistance bands. *J Strength Cond Res*. 2012;26(11):3018-3024. doi:10.1519/JSC.0b013e318245c0c9.
126. Tirado Zafra-Polo M, Pastor-Mira MA, López-Roig S. Autoeficacia, Catastrofismo, Miedo al Movimiento y resultados de salud en la Fibromialgia. *Anales de Psicología*. 2014;30(1):104-113. doi:10.6018/analesps.30.1.151541.
127. Anderson KO, Dowds BN, Pelletz RE, Edwards WT, Peeters-Asdourian C. Development and initial validation of a scale to measure self-efficacy beliefs in patients with chronic pain. *Pain*. 1995;63(1):77-84.

128. Martín-Aragón M, Pastor MA, Rodríguez-Marín J, March MJ, Lledó A, López-Roig. Percepción de autoeficacia en dolor crónico. Adaptación y validación de la Chronic Pain Selfefficacy Scale. 1999;11(1):51-76. doi:10.21134/pssa.v11i1.1177.
129. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*. 2003;25(4):277-283. doi:10.1016/S0163-8343(03)00043-4.
130. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;52(2):69-77. doi:10.1016/S0022-3999(01)00296-3.
131. Rosenberg M. Society and the Adolescent Self-Image. *Princeton Legacy Library*. 1965.
132. Morejón AJV, García-Bóveda RJ, Jiménez RV-M. Escala de autoestima de Rosenberg: fiabilidad y validez en población clínica española. *Apuntes de Psicología*. 2004;22(2):247-255.
133. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*. 2011;152(10):2399-2404. doi:10.1016/j.pain.2011.07.005.
134. Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Fisher LD. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *PAIN*. 1999;83(2):157-162. doi:10.1016/S0304-3959(99)00101-3.

135. Gómez-Pérez L, López-Martínez AE, Ruiz-Párraga GT. Psychometric properties of the spanish version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *J Pain*. 2011;12(4):425-435. doi:10.1016/j.jpain.2010.08.004.
136. Woby SR, Roach NK, Urmston M, Watson PJ. Psychometric properties of the TSK-11: a shortened version of the Tampa Scale for Kinesiophobia. *Pain*. 2005;117(1-2):137-144. doi:10.1016/j.pain.2005.05.029.
137. Brewer JR, Harris S, Zakarija A. Hemophilia Activities List Questionnaire Detects Functional Limitations in Young Adults with Hemophilia A Prior to Physical Examination. *Blood*. 2009;114(22):1300-1300. doi:10.1182/blood.V114.22.1300.1300.
138. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24. doi:10.1111/hae.13088.
139. van Genderen FR, van Meeteren NLU, van der Bom JG, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2004;10(5):565-571. doi:10.1111/j.1365-2516.2004.01016.x.
140. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2006;12(1):36-46. doi:10.1111/j.1365-2516.2006.01186.x.

141. Kuijlaars IAR, Emst M van, Net J van der, Timmer MA, Fischer K. Assessing the test–retest reliability and smallest detectable change of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2021;27(1):108-112. doi:10.1111/hae.14226.
142. Módica M, Ostolaza M, Abudarham J, et al. Validación del Timed Up and Go test como predictor de riesgo de caídas en sujetos con artritis reumatoide. Parte I: confiabilidad y aplicabilidad clínica. *Rehabilitación*. 2017;51(4):226-233. doi:10.1016/j.rh.2017.07.001.
143. Barry E, Galvin R, Keogh C, Horgan F, Fahey T. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta- analysis. *BMC Geriatrics*. 2014;14(1):14. doi:10.1186/1471-2318-14-14.
144. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed “Up & Go”: A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991;39(2):142-148. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x.
145. Bohannon RW, Wang Y-C, Gershon RC. Two-Minute Walk Test performance by adults 18 to 85 years: Normative values, reliability, and responsiveness. *Arch Phys Med Rehab*. 2015;96(3):472-477. doi:10.1016/j.apmr.2014.10.006.
146. Connelly DM, Thomas BK, Cliffe SJ, Perry WM, Smith RE. Clinical Utility of the 2-Minute Walk Test for Older Adults Living in Long-Term Care. *Physiother Can*. 2009;61(2):78-87. doi:10.3138/physio.61.2.78.

147. Johnston KN, Potter AJ, Phillips AC. Minimal important difference and responsiveness of 2-minute walk test performance in people with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;9(19):2849-2857. doi:10.2147/COPD.S143179.
148. Bohannon RW, Bubela DJ, Magasi SR, Wang Y-C, Gershon RC. Sit-to-stand test: Performance and determinants across the age-span. *Isokinet Exerc Sci.* 2010;18(4):235-240. doi:10.3233/IES-2010-0389.
149. Fearn M, Hill K, Williams S, et al. Balance dysfunction in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(4):606-614. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02200.x.
150. Remor E, Arranz P, Quintana M, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the "Hemofilia-QoL." *Haemophilia.* 2005;11(6):603-610. doi:10.1111/j.1365-2516.2005.01144.x.
151. Remor E. A36 Hemofilia-QoL®: una herramienta útil para la evaluación de la calidad de vida en pacientes adultos con hemofilia. *Hematológica – Edición española.* 2006; 91(4):13-16.
152. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia.* 2019;25(1):e1-e10. doi:10.1111/hae.13631.



153. Ambrose KR, Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(1):120-130. doi:10.1016/j.berh.2015.04.022.
154. Turner JA, Ersek M, Kemp C. Self-efficacy for managing pain is associated with disability, depression, and pain coping among retirement community residents with chronic pain. *J Pain.* 2005;6(7):471-479. doi:10.1016/j.jpain.2005.02.011.
155. Altmaier EM, Russell DW, Kao CF, Lehmann TR, Weinstein JN. Role of self-efficacy in rehabilitation outcome among chronic low back pain patients. *Journal of counseling psychology.* 1993;40(3):335-339. doi:10.1037/0022-0167.40.3.335.
156. Lami MJ, Martínez MP, Miró E, et al. Efficacy of combined cognitive-behavioral therapy for insomnia and pain in patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Cogn Ther Res.* 2018;42(1):63-79. doi:10.1007/s10608-017-9875-4.
157. Miles CL, Pincus T, Carnes D, et al. Can we identify how programmes aimed at promoting self-management in musculoskeletal pain work and who benefits? A systematic review of sub-group analysis within RCTs. *Eur J Pain.* 2011;15(8):775.e1-11. doi:10.1016/j.ejpain.2011.01.016.
158. Kang H, Kim W, Lee H-S. [Effects of a self-help group program for young adults with hemophilia]. *Taehan Kanho Hakhoe Chi.* 2005;35(3):602-610. doi:10.4040/jkan.2005.35.3.602

159. Kouliil S van, Lankveld W van, Kraaimaat FW, et al. Tailored cognitive-behavioral therapy and exercise training for high-risk patients with fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*. 2010;62(10):1377-1385. doi:<https://doi.org/10.1002/acr.20268>
160. Bernard P, Romain A-J, Caudroit J, et al. Cognitive behavior therapy combined with exercise for adults with chronic diseases: Systematic review and meta-analysis. *Health Psychol*. 2018;37(5):433-450. doi:10.1037/hea0000578.
161. Cheng JOS, Cheng S-T. Effectiveness of physical and cognitive-behavioural intervention programmes for chronic musculoskeletal pain in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS ONE*. 2019;14(10):e0223367. doi:10.1371/journal.pone.0223367.
162. Sluka KA, Law LF, Bement MH. Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain*. 2018;159(1):S91-97. doi:10.1097/j.pain.0000000000001235.
163. Ólason M, Andrason RH, Jónsdóttir IH, Kristbergsdóttir H, Jensen MP. Cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in an interdisciplinary rehabilitation program for chronic pain: a randomized controlled trial with a 3-year follow-up. *Int J Behav Med*. 2018;25(1):55-66. doi:10.1007/s12529-017-9690-z.
164. Burke ALJ, Mathias JL, Denson LA. Psychological functioning of people living with chronic pain: a meta-analytic review. *Br J Clin Psychol*. 2015;54(3):345-360. doi:10.1111/bjc.12078.

165. US food and drug administration. Patient-focused drug development for hemophilia A, hemophilia B, von Willebrand disease and other hereditary bleeding disorders: public meeting. 2014. Online publication: <https://www.fda.gov/media/130012/download>.
166. Kashikar-Zuck S, Black WR, Pfeiffer M, et al. Pilot randomized trial of integrated cognitive-behavioral therapy and neuromuscular training for juvenile fibromyalgia: the FIT Teens program. *J Pain*. 2018;19(9):1049-1062. doi:10.1016/j.jpain.2018.04.003.
167. Khan M, Akhter S, Soomro RR, Ali SS. The effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy (CBT) with general exercises versus general exercises alone in the management of chronic low back pain. *Pak J Pharm Sci*. 2014;27(4 Suppl):1113-1116.
168. Johnson RE, Jones GT, Wiles NJ, et al. Active exercise, education, and cognitive behavioral therapy for persistent disabling low back pain: A randomized controlled trial. *Spine*. 2007;32(15):1578-1585. doi:10.1097/BRS.0b013e318074f890.
169. Nijs J, Kosek E, Van Oosterwijck J, Meeus M. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician*. 2012;15(3):ES205-213.
170. Naugle KM, Fillingim RB, Riley JL. A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *J Pain*. 2012;13(12):1139-1150. doi:10.1016/j.jpain.2012.09.006.

171. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(4). doi:10.1002/14651858.CD011279.pub3.
172. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*. 2000;85(3):317-332. doi:10.1016/s0304-3959(99)00242-0.
173. Swinkels-Meewisse IEJ, Roelofs J, Schouten EGW, Verbeek ALM, Oostendorp RAB, Vlaeyen JWS. Fear of movement/(re)injury predicting chronic disabling low back pain: a prospective inception cohort study. *Spine*. 2006;31(6):658-664. doi:10.1097/01.brs.0000203709.65384.9d.
174. Salim M, Brodin E, Spaals-Abrahamsson Y, Berntorp E, Zetterberg E. The effect of Nordic Walking on joint status, quality of life, physical ability, exercise capacity and pain in adult persons with haemophilia. *Blood Coagul Fibrin*. 2016;27(4):467-472. doi:10.1097/MBC.0000000000000554.
175. Monticone M, Ambrosini E, Vernon H, et al. Efficacy of two brief cognitive-behavioral rehabilitation programs for chronic neck pain: results of a randomized controlled pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54(6):890-899. doi:10.23736/S1973-9087.18.05206-1.
176. Czepa D, von Mackensen S, Hilberg T. Haemophilia & Exercise Project (HEP): the impact of 1-year sports therapy programme on physical performance in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(2):194-199. doi:10.1111/hae.12031

177. Cuesta-Vargas AI, González-Sánchez M, Casuso-Holgado MJ. Effect on health-related quality of life of a multimodal physiotherapy program in patients with chronic musculoskeletal disorders. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:19. doi:10.1186/1477-7525-11-19.
178. Monticone M, Ambrosini E, Rocca B, et al. Los ejercicios multimodales grupales integrados con la terapia cognitivo-conductual mejoran la discapacidad, el dolor y la calidad de vida de los sujetos con dolor de cuello crónico: un ensayo controlado aleatorio con un año de seguimiento. *Clin Rehabil*. 2017;31(6):742-752. doi:10.1177/0269215516651979.
179. Núñez M, Fernández-Solà J, Nuñez E, Fernández-Huerta J-M, Godás-Sieso T, Gomez-Gil E. Health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome: group cognitive behavioural therapy and graded exercise versus usual treatment. A randomised controlled trial with 1 year of follow-up. *Clin Rheumatol*. 2011;30(3):381-389. doi:10.1007/s10067-010-1677-y.
180. Briani RV, Ferreira AS, Pazzinatto MF, Pappas E, De Oliveira Silva D, Azevedo FM de. What interventions can improve quality of life or psychosocial factors of individuals with knee osteoarthritis? A systematic review with meta-analysis of primary outcomes from randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2018;52(16):1031-1038. doi:10.1136/bjsports-2017-098099.
181. Dixon KE, Keefe FJ, Scipio CD, Perri LM, Abernethy AP. Psychological interventions for arthritis pain management in adults: a meta-analysis. *Health Psychol*. 2007;26(3):241-250. doi:10.1037/0278-6133.26.3.241.

182. Lambert C, Meité N, Sanogo I, et al. Haemophilia in Côte d'Ivoire (the Ivory Coast) in 2017: Extensive data collection as part of the World Federation of Hemophilia's twinning programme. *Haemophilia*. 2019;25(2):236-243. doi:10.1111/hae.13682.
183. Kuijlaars IAR, Net J van der, Schutgens REG, Fischer K. The Paediatric Haemophilia Activities List (pedHAL) in routine assessment: changes over time, child-parent agreement and informative domains. *Haemophilia*. 2019;25(6):953-959. doi:10.1111/hae.13835.
184. Calatayud J, Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, et al. Upper-Body Exercises With External Resistance Are Well Tolerated and Enhance Muscle Activity in People With Hemophilia. *Phys Ther*. 2019;99(4):411-419. doi:10.1093/ptj/pzy136.
185. Wallny T, Hess L, Seuser A, Zander D, Brackmann HH, Kraft CN. Pain status of patients with severe haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2001;7(5):453-458. doi:10.1046/j.1365-2516.2001.00540.x.

# **ANEXOS**





## Anexo 1. Comité de Ética



FPNT-CEIB-04 (B)

### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **7 de Noviembre de 2017**, el Proyecto de Investigación:

**Título: "INTERVENCIÓN NO FARMACOLÓGICA PARA DOLOR CRÓNICO EN PACIENTES CON HEMOFILIA: UN ACERCAMIENTO COMBINADO DESDE LA PSICOLOGÍA Y LA FISIOTERAPIA."**

Nº de registro: **2017/0320**

Versión/fecha de la memoria del proyecto: **11 de octubre de 2017**

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: **1/ 27 de junio de 2017**

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la **Dr. / Dra. María García Dasi** del servicio/unidad/grupo de investigación de **HEMOSTASIA Y TROMBOSIS** como Investigador Principal.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 7 de noviembre de 2017



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos



## Anexo 2. Consentimiento informado de participación en el estudio



### MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: **INTERVENCIÓN NO FARMACOLÓGICA PARA DOLOR CRÓNICO EN PACIENTES CON HEMOFILIA: UN ACERCAMIENTO COMBINADO DESDE LA PSICOLOGÍA Y LA FISIOTERAPIA**

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre y apellidos).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: \_\_\_\_\_ (nombre del Investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_


Fecha: \_\_\_\_\_





## Anexo 3. Ejemplo de ficha de registro del entrenamiento físico



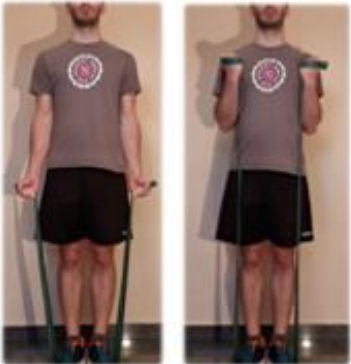
### Semana 2



#### ENTRENAMIENTO AERÓBICO

	Caminar durante _____ minutos a una velocidad que no aumente el dolor procurando un nivel de esfuerzo _____.			
		Día 1	Día 2	Día 3
	Fecha			
	Tiempo			

#### ENTRENAMIENTO FUERZA

	Estirar la rodilla levantando el talón, mantener 3 segundos y doblar.			
	<b>Series</b>			
	<b>Repeticiones</b>			
	<b>Carga</b>			
Rellenar cada día:				
	Día 1	Día 2	Día 3	
Fecha				
Esfuerzo				
	Doblar la rodilla llevando el talón al glúteo, mantener 3 segundos y volver al origen.			
	<b>Series</b>			
	<b>Repeticiones</b>			
	<b>Carga</b>			
Rellenar cada día:				
	Día 1	Día 2	Día 3	
Fecha				
Esfuerzo				

	<p>Con las piernas estiradas, poner los pies en puntillas, mantener 3 segundos y volver a la posición inicial.</p> <table border="1" data-bbox="683 342 1159 429"> <tr> <td><b>Series</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Repeticiones</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Carga</b></td> <td></td> </tr> </table> <p>Rellenar cada día:</p> <table border="1" data-bbox="683 487 1155 629"> <tr> <td></td> <td>Día 1</td> <td>Día 2</td> <td>Día 3</td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Esfuerzo</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	<b>Series</b>		<b>Repeticiones</b>		<b>Carga</b>			Día 1	Día 2	Día 3	Fecha				Esfuerzo			
<b>Series</b>																			
<b>Repeticiones</b>																			
<b>Carga</b>																			
	Día 1	Día 2	Día 3																
Fecha																			
Esfuerzo																			
	<p>Intentar abrir la pierna, mantener 3 segundos y cerrar.</p> <table border="1" data-bbox="683 769 1159 857"> <tr> <td><b>Series</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Repeticiones</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Carga</b></td> <td></td> </tr> </table> <p>Rellenar cada día:</p> <table border="1" data-bbox="683 915 1155 1057"> <tr> <td></td> <td>Día 1</td> <td>Día 2</td> <td>Día 3</td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Esfuerzo</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	<b>Series</b>		<b>Repeticiones</b>		<b>Carga</b>			Día 1	Día 2	Día 3	Fecha				Esfuerzo			
<b>Series</b>																			
<b>Repeticiones</b>																			
<b>Carga</b>																			
	Día 1	Día 2	Día 3																
Fecha																			
Esfuerzo																			
	<p>Doblar los codos intentando tocar los hombros.</p> <table border="1" data-bbox="683 1183 1159 1270"> <tr> <td><b>Series</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Repeticiones</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Carga</b></td> <td></td> </tr> </table> <p>Rellenar cada día:</p> <table border="1" data-bbox="683 1328 1155 1470"> <tr> <td></td> <td>Día 1</td> <td>Día 2</td> <td>Día 3</td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Esfuerzo</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	<b>Series</b>		<b>Repeticiones</b>		<b>Carga</b>			Día 1	Día 2	Día 3	Fecha				Esfuerzo			
<b>Series</b>																			
<b>Repeticiones</b>																			
<b>Carga</b>																			
	Día 1	Día 2	Día 3																
Fecha																			
Esfuerzo																			

	<p>Levantar los brazos lateralmente...y simultáneamente con la palma de las manos hacia arriba y sin sobrepasar la altura de los hombros.</p> <table border="1" data-bbox="656 354 1094 436"> <tr> <td><b>Series</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Repeticiones</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Carga</b></td> <td></td> </tr> </table> <p>Rellenar cada día:</p> <table border="1" data-bbox="656 482 1094 618"> <tr> <td></td> <td>Día 1</td> <td>Día 2</td> <td>Día 3</td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Esfuerzo</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	<b>Series</b>		<b>Repeticiones</b>		<b>Carga</b>			Día 1	Día 2	Día 3	Fecha				Esfuerzo			
<b>Series</b>																			
<b>Repeticiones</b>																			
<b>Carga</b>																			
	Día 1	Día 2	Día 3																
Fecha																			
Esfuerzo																			
	<p>Desde la posición que se muestra en la foto, estirar el codo sin llegar al tope articular.</p> <table border="1" data-bbox="656 746 1094 828"> <tr> <td><b>Series</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Repeticiones</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Carga</b></td> <td></td> </tr> </table> <p>Rellenar cada día:</p> <table border="1" data-bbox="656 882 1094 1019"> <tr> <td></td> <td>Día 1</td> <td>Día 2</td> <td>Día 3</td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Esfuerzo</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	<b>Series</b>		<b>Repeticiones</b>		<b>Carga</b>			Día 1	Día 2	Día 3	Fecha				Esfuerzo			
<b>Series</b>																			
<b>Repeticiones</b>																			
<b>Carga</b>																			
	Día 1	Día 2	Día 3																
Fecha																			
Esfuerzo																			

Observaciones:





### Anexo 4. Tabla de resultados de los efectos principales y del efecto interacción de los análisis de varianza

Variable	Efectos principales						Efecto interacción		
	Tiempo			Grupo			Tiempo * Grupo		
	F	p	$\eta_p^2$	F	p	$\eta_p^2$	F	p	$\eta_p^2$
<b><u>Autoeficacia</u></b>									
AEF en el control de los síntomas	0,58	0,57	0,03	0,72	0,41	0,04	<b>5,50</b>	<b>0,009</b>	<b>0,24</b>
AEF en la función física	0,10	0,85	0,01	2,87	0,11	0,15	0,131	0,82	0,01
AEF en el manejo del dolor	<b>4,73</b>	<b>0,015</b>	<b>0,22</b>	4,16	0,06	0,20	<b>11,34</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,40</b>
AEF total	1,86	0,19	0,10	3,02	0,10	0,15	3,42	0,07	0,17
<b><u>Estado emocional</u></b>									
Ansiedad	0,35	0,71	0,02	1,31	0,27	0,07	2,77	0,08	0,14
Depresión	0,34	0,71	0,02	0,43	0,52	0,03	0,16	0,86	0,01
<b><u>Autoestima</u></b>									
	0,68	0,45	0,04	1,08	0,31	0,06	<b>6,93</b>	<b>0,010</b>	<b>0,29</b>
<b><u>Dolor</u></b>									
Dolor actual	2,56	0,11	0,13	1,64	0,22	0,09	2,60	0,11	0,13
Dolor más intenso últimas 4 semanas	0,54	0,59	0,03	0,45	0,51	0,03	<b>3,39</b>	<b>0,045</b>	<b>0,17</b>
Dolor medio últimas 4 semanas	1,08	0,35	0,06	0,48	0,50	0,03	<b>5,38</b>	<b>0,009</b>	<b>0,24</b>
<b><u>Kinesiofobia</u></b>									
	<b>14,56</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,46</b>	0,16	0,70	0,01	<b>3,66</b>	<b>0,037</b>	<b>0,18</b>

**Funcionalidad  
autopercebida**

**HAL**

Estar tumbado/ sentarse/ estar de pie	1,00	0,35	0,06	<b>13,92</b>	<b>0,002</b>	<b>0,46</b>	0,35	0,63	0,02
Función de EEII	2,64	0,11	0,14	<b>4,46</b>	<b>0,051</b>	<b>0,22</b>	0,74	0,45	0,04
Función de las EESS	1,90	0,18	0,11	0,18	0,68	0,01	0,28	0,66	0,02
Uso de medios de transporte	1,70	0,21	0,10	3,58	0,08	0,18	0,37	0,62	0,02
Cuidado personal	0,06	0,95	0,00	0,13	0,73	0,01	0,77	0,47	0,05
Tareas domésticas	0,65	0,45	0,04	0,79	0,39	0,05	0,19	0,70	0,01
Deporte y tiempo libre	0,37	0,60	0,02	0,68	0,42	0,04	0,66	0,46	0,04
Actividades básicas de EESS	1,25	0,29	0,07	0,00	0,97	0,00	0,02	0,95	0,00
Actividades básicas de EEII	3,01	0,08	0,16	0,66	0,43	0,04	1,76	0,20	0,10
Actividades complejas de EEII	0,94	0,37	0,06	<b>12,74</b>	<b>0,003</b>	<b>0,44</b>	0,03	0,93	0,00
HAL Puntuación total	1,73	0,20	0,10	<b>5,24</b>	<b>0,036</b>	<b>0,25</b>	0,48	0,55	0,03

**Funcionalidad  
objetiva**

<b>T2MM</b>	0,41	0,67	0,02	4,46	0,05	0,21	2,41	0,11	0,12
<b>TUG</b>	1,46	0,25	0,08	3,91	0,06	0,19	0,25	0,78	0,01

<b>STST</b>	0,84	0,44	0,05	<b>4,75</b>	<b>0,044</b>	<b>0,22</b>	1,81	0,18	0,10
<b><u>Calidad de vida</u></b>									
Salud física	<b>14,84</b>	<b>0,000</b>	<b>0,47</b>	0,11	0,74	0,01	<b>7,09</b>	<b>0,003</b>	<b>0,29</b>
Actividades diarias	<b>10,22</b>	<b>0,000</b>	<b>0,38</b>	0,02	0,89	0,00	<b>7,31</b>	<b>0,002</b>	<b>0,30</b>
Daño articular	<b>7,75</b>	<b>0,002</b>	<b>0,31</b>	0,05	0,84	0,00	<b>3,74</b>	<b>0,034</b>	<b>0,18</b>
Dolor	<b>26,48</b>	<b>0,000</b>	<b>0,61</b>	1,10	0,31	0,06	<b>22,30</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,57</b>
Satisfacción con el tratamiento	<b>4,14</b>	<b>0,048</b>	<b>0,20</b>	<b>5,02</b>	<b>0,039</b>	<b>0,23</b>	<b>9,25</b>	<b>0,003</b>	<b>0,35</b>
Dificultades de tratamiento	<b>9,68</b>	<b>0,000</b>	<b>0,36</b>	2,39	0,14	0,12	<b>8,25</b>	<b>0,003</b>	<b>0,33</b>
Función emocional	<b>18,95</b>	<b>0,000</b>	<b>0,53</b>	0,02	0,88	0,00	<b>12,58</b>	<b>0,001</b>	<b>0,43</b>
Salud mental	<b>8,62</b>	<b>0,001</b>	<b>0,34</b>	0,12	0,74	0,01	<b>8,28</b>	<b>0,001</b>	<b>0,33</b>
Relaciones y actividad social	<b>8,13</b>	<b>0,001</b>	<b>0,32</b>	0,12	0,73	0,01	<b>3,81</b>	<b>0,032</b>	<b>0,18</b>
Puntuación total	<b>21,82</b>	<b>0,000</b>	<b>0,56</b>	0,04	0,84	0,00	<b>13,77</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,45</b>
<b><u>Salud articular</u></b>									
<b>HJHS</b>									
HJHS codo derecho	0,26	0,78	0,02	0,00	0,97	0,00	0,26	0,78	0,02
HJHS codo izquierdo	0,91	0,41	0,05	0,71	0,41	0,04	0,91	0,41	0,05
HJHS rodilla derecha	1,11	0,33	0,06	3,14	0,09	0,16	1,11	0,33	0,06
HJHS rodilla izquierda	1,43	0,26	0,08	3,53	0,08	0,17	1,43	0,26	0,08

## Anexos

HJHS tobillo derecho	0,80	0,46	0,05	4,19	0,06	0,20	0,80	0,46	0,05
HJHS tobillo izquierdo	1,05	0,36	0,06	1,37	0,26	0,07	1,05	0,36	0,06
HJHS marcha global	0,09	0,91	0,01	<b>6,57</b>	<b>0,020</b>	<b>0,28</b>	0,09	0,91	0,01
HJHS total	1,98	0,15	0,10	<b>6,48</b>	<b>0,021</b>	<b>0,28</b>	1,98	0,15	0,10

### **ROM**

ROM tobillo derecho	1,89	0,17	0,10	<b>6,36</b>	<b>0,022</b>	<b>0,27</b>	1,36	0,27	0,07
ROM tobillo izquierdo	1,41	0,26	0,08	<b>5,64</b>	<b>0,030</b>	<b>0,25</b>	1,13	0,34	0,06
ROM rodilla derecha	0,00	1,00	0,00	2,64	0,12	0,13	2,41	0,11	0,12
ROM rodilla izquierda	0,01	0,97	0,00	3,35	0,09	0,17	2,64	0,11	0,13
ROM codo derecho	0,39	0,68	0,02	0,00	0,95	0,00	1,44	0,25	0,08
ROM codo izquierdo	0,63	0,50	0,04	0,17	0,68	0,01	3,18	0,07	0,16

p: significación;  $\eta_p^2$ : Eta parcial al cuadrado; AEF: Autoeficacia; HAL: Lista de Actividades en la Hemofilia; EEII: Extremidades inferiores; EESS: Extremidades superiores; T2MM: Test de 2-Minutos-Marcha; TUG: Timed Up and Go; STST: Sit To Stand Test; HJHS: Haemophilia Joint Health Score; ROM: Rango de movimiento.

