

# TESIS DOCTORAL



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

*Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud*

---

### **Seguridad y eficacia de la intervención de terapia manual en artropatía hemofílica de tobillo.**

*Autor:*

D. Carlos Truque Díaz

*Directores:*

Dr. D. Raúl Pérez Llanes

Dr. D. Rubén Cuesta Barriuso

Dr. D. Javier Meroño Gallut

*Murcia, diciembre de 2025*



# TESIS DOCTORAL



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

*Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud*

---

### **Seguridad y eficacia de la intervención de terapia manual en artropatía hemofílica de tobillo.**

*Autor:*

D. Carlos Truque Díaz

*Directores:*

Dr. D. Raúl Pérez Llanes

Dr. D. Rubén Cuesta Barriuso

Dr. D. Javier Meroño Gallut

*Murcia, diciembre de 2025*





## AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

Los Doctores D. Raúl Pérez Llanes, D. Rubén Cuesta Barriuso y D. Javier Meroño Gallut, Directores<sup>(1)</sup> de la Tesis Doctoral titulada “Seguridad y eficacia de la intervención de terapia manual en artropatía hemofílica de tobillo” realizada por D. Carlos Truque Díaz, en el Programa de Doctorado de ciencias de la salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 23 de diciembre de 2025.



## RESUMEN

**Introducción.** La artropatía hemofílica de tobillo genera dolor, rigidez, limitación del movimiento y deterioro funcional. La evidencia sobre terapia manual, especialmente sobre técnicas articulares y manipulativas, es limitada.

**Objetivos.** i) caracterizar las alteraciones funcionales de la artropatía hemofílica de tobillo; ii) desarrollar un protocolo específico de terapia manual y evaluar su seguridad; iii) examinar sus efectos preliminares sobre dolor, movilidad y estado articular; y iv) determinar su eficacia clínica mediante un ensayo cruzado.

**Métodos.** La presente Tesis Doctoral se estructuró en tres estudios. El estudio de casos y controles (n=22) comparó estabilidad postural (plataforma de presiones *RsScan*®/*FootScan*®), rango de dorsiflexión en carga (dispositivo *LegMotion*®), fuerza muscular (dinamometría), y funcionalidad (*2-Minute Walking Test*, 2-MWT). El estudio piloto (n=24) evaluó la seguridad y los efectos preliminares de un protocolo específico de terapia manual en la intensidad del dolor (Escala Visual Analógica, EVA), umbral de dolor (algometría), dorsiflexión (*LegMotion*®) y estado articular (*Hemophilia Joint Health Score*, *HJHS*). Finalmente, un ensayo clínico cruzado, doble ciego y controlado (n=13) analizó la eficacia del protocolo sobre la funcionalidad (2-MWT), rango de movimiento (goniometría), el estado articular (*HJHS*), intensidad del dolor (EVA), umbral de dolor (algometría), kinesiofobia (*Tampa Scale for Kinesiophobia*) y estabilidad postural (*RsScan*®/*FootScan*®).

**Resultados.** Los adultos con artropatía hemofílica bilateral mostraron una dorsiflexión significativamente reducida respecto a controles sanos junto con menor funcionalidad. El protocolo de terapia manual demostró ser seguro (0 hemartrosis) y producir mejoras en dolor ( $p<0.001$ ), dorsiflexión ( $p=0.003$ ) y estado articular ( $p=0.03$ ). En el ensayo clínico cruzado, la intervención mejoró la capacidad funcional ( $p=0.002$ ), rango de movimiento ( $p=0.02$ ) y estado articular ( $p=0.02$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con artropatía hemofílica de tobillo presentan menor dorsiflexión, fuerza y funcionalidad que sus pares sanos. El protocolo de terapia manual desarrollado mostró un perfil de seguridad óptimo y generó mejoras preliminares en dolor, movilidad y estado articular, confirmándose en el ensayo clínico su eficacia en movilidad, funcionalidad y salud articular.

## ABSTRACT

**Introduction.** Hemophilic ankle arthropathy leads to pain, stiffness, restricted range of motion and functional deterioration. Evidence regarding manual therapy, particularly joint and manipulative techniques, remains limited.

**Objectives.** (i) To characterise the functional impairments associated with hemophilic ankle arthropathy; (ii) to develop a specific manual therapy protocol and evaluate its safety; (iii) to examine its preliminary effects on pain, mobility, and joint status; and (iv) to determine its clinical efficacy through a crossover trial.

**Methods.** This doctoral thesis comprised three studies. A case-control study (n = 22) compared postural stability (*RsScan*<sup>®</sup>/*FootScan*<sup>®</sup> pressure platform), weight-bearing dorsiflexion (*LegMotion*<sup>®</sup> device), muscle strength (hand-held dynamometry), and functional performance (*2-Minute Walking Test*). A pilot randomised study (n = 24) assessed the safety and preliminary effects of a specific manual therapy protocol on pain intensity (*Visual Analogue Scale*, VAS), pressure pain threshold (algometry), dorsiflexion (*LegMotion*<sup>®</sup>), and joint status (*Haemophilia Joint Health Score*, HJHS). Finally, a double-blind, controlled crossover trial (n = 13) evaluated the protocol's efficacy on functional capacity (*2-Minute Walking Test*), ankle range of motion (goniometry), joint status (HJHS), pain intensity (VAS), pressure pain threshold (algometry), kinesiophobia (*Tampa Scale for Kinesiophobia*), and postural stability (*RsScan*<sup>®</sup>/*FootScan*<sup>®</sup>).

**Results.** Adults with bilateral haemophilic arthropathy exhibited significantly reduced dorsiflexion and lower functional capacity compared with healthy controls. The manual therapy protocol was safe (0 hemarthroses) and produced improvements in pain ( $p < 0.001$ ), dorsiflexion ( $p = 0.003$ ), and joint status ( $p = 0.03$ ). In the crossover trial, the intervention improved functional capacity ( $p = 0.002$ ), range of motion ( $p = 0.02$ ), and joint status ( $p = 0.02$ ).

**Conclusions.** Adults with hemophilic ankle arthropathy demonstrate reduced dorsiflexion, muscle strength and functional capacity compared with healthy peers. The tailored manual therapy protocol showed an excellent safety profile and yielded preliminary improvements in pain, mobility, and joint status, with the clinical trial confirming its efficacy in enhancing mobility, functional performance, and joint health.

## **PALABRAS CLAVE**

**Palabras clave:** Hemofilia; Articulación del Tobillo; Manipulación Ortopédica; Rango de Movimiento Articular; Medición del Dolor; Equilibrio Postural.

**Keywords:** Hemophilia; Ankle Joint; Manipulation, Orthopedic; Range of Motion, Articular; Pain Measurement; Postural Balance.



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, doy gracias a Dios, fuente de vida, de sentido y de esperanza. En los días de fuerza y en los días de fragilidad, en los avances y en las esperas, su presencia ha sido mi refugio y mi impulso. A Él encomiendo este trabajo, porque todo lo bueno que hay en mí y en lo que hago nace, de un modo u otro, de su gracia.

A mi mujer, Miriam, el pilar más firme de este camino. Gracias por tu amor paciente, por sostenerme cuando yo flaqueaba, por creer en mí incluso cuando yo dudaba, por sacar lo mejor de mí siempre y por acompañarme en silencio en tantas horas de esfuerzo. Esta tesis también es tuya: por lo que has renunciado, por lo que has esperado, por lo que has cuidado y por todo lo que has amado. Eres mi hogar, mi calma y mi alegría; lo que más valoro en esta vida. Te amo.

A mis tres hijos en el cielo, mis estrellas, mis guías. Aunque vuestra vida en la tierra fue breve, vuestra presencia es inmensa. Habéis dejado una huella eterna en mi corazón y en mi manera de mirar el mundo. Sois luz en mi noche, fuerza en mi cansancio y una llamada constante a vivir con profundidad, ternura y verdad. Esta tesis, de algún modo, también lleva vuestro nombre, porque todo lo que nace del amor permanece.

A mis hijos Luna de María y Eric de Jesús, llegaron a nuestra vida para cambiarlo todo. Gracias por vuestra forma única de llenar la casa, por vuestra alegría, por vuestra autenticidad y por esa manera tan hermosa de recordarnos lo esencial. Me estáis enseñando cada día cosas que no se aprenden en ningún libro: la paciencia, la entrega en lo pequeño y el amor incondicional. Sois un regalo inmenso, y vuestra presencia ha traído una luz nueva a nuestra familia.

A mis padres, por los valores transmitidos y por todo lo que me habéis dado en la vida: el ejemplo, el esfuerzo, la humildad, el sentido del deber y la dignidad del trabajo bien hecho. Gracias por estar siempre, por vuestra entrega discreta y por enseñarme que lo importante se construye con constancia y con amor.

A mis suegros, porque sin vosotros esto no habría sido posible. Gracias por vuestro apoyo, por vuestra generosidad y por ser familia en el sentido más pleno de la palabra. Y, de manera muy especial, gracias por haberme dado el mayor regalo: a mi mujer, a quien amo con todo mi corazón.

A mis hermanos, cuñados y sobrinos, por vuestra cercanía, por vuestro cariño, por cada palabra o gesto que, quizá sin pretenderlo, me ha ayudado a seguir. En los momentos buenos y en los difíciles.

A mis compañeros de trabajo en la universidad, gracias por el ánimo, la comprensión y el apoyo durante este proceso. Ser profesor es también aprender cada día, y este camino doctoral ha sido posible, en parte, gracias al ambiente humano y profesional que me rodea.

Muchas gracias a todos los pacientes que han formado parte de este proyecto, gracias por vuestra confianza y dedicación demostrada, sois el centro del esfuerzo puesto en esta investigación.

Y, muy especialmente, a mis tres directores de tesis. Gracias por vuestro tiempo, vuestra guía, vuestra exigencia y vuestra confianza. Por iluminar el camino cuando se hacía complejo, por vuestra paciencia, por el rigor compartido y por acompañarme hasta el final. Sin vuestro apoyo y vuestra dirección, este trabajo no habría sido posible.

A todos los que, de una forma u otra, habéis contribuido a que este proyecto se hiciera realidad: gracias. Este logro no es sólo académico; es también profundamente humano.

"No todos podemos hacer grandes cosas, pero sí cosas pequeñas con gran amor". Santa Teresa de Calcuta.



## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN .....	7
ABSTRACT .....	8
<b>I - INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>1.1. Hemofilia. Conceptos generales.....</b>	<b>25</b>
1.1.1. Definición y tipos de hemofilia. ....	25
1.1.2. Epidemiología.....	27
1.1.3. Manifestaciones clínicas generales.....	28
1.1.4. Artropatía hemofílica. Fisiopatología y clínica. ....	30
1.1.5. Artropatía hemofílica de tobillo.....	33
1.1.6. Tratamiento general de la enfermedad en la actualidad. ....	36
<b>1.2. La terapia manual y su uso como tratamiento en patología articular.....</b>	<b>39</b>
<b>1.3. Tratamiento articular en la artropatía hemofílica de tobillo.....</b>	<b>41</b>
1.3.1. Tratamiento médico en la artropatía hemofílica de tobillo. ....	41
1.3.2. La terapia manual como tratamiento conservador en artropatía hemofílica de tobillo. Antecedentes. ....	44
<b>II - JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>49</b>
<b>III - OBJETIVOS.....</b>	<b>55</b>
<b>IV - HIPÓTESIS.....</b>	<b>59</b>
<b>V - CONSIDERACIONES ÉTICAS Y APROBACIÓN DEL PROYECTO DOCTORAL.....</b>	<b>63</b>
<b>VI - ARTÍCULO I .....</b>	<b>67</b>
<b>VII - ARTÍCULO II.....</b>	<b>81</b>
<b>VIII - ARTÍCULO III .....</b>	<b>93</b>
<b>IX - RESULTADOS GLOBALES Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>113</b>
<b>X - CONCLUSIONES .....</b>	<b>129</b>

<b>XI -</b>	<b>LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>133</b>
<b>XII -</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>137</b>
<b>XIII -</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>151</b>

**SIGLAS Y ABREVIATURAS**

**AAV**, Adeno-Associated Virus.

**AEF**, Asociación Española de Fisioterapeutas.

**AINEs**, Antiinflamatorios no Esteroideos.

**APTA**, American Physical Therapy Association.

**COX-2**, Ciclooxigenasa-2.

**ECH**, Extended Half-Life.

**EFFORT**, European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology.

**EMA**, European Medicines Agency.

**ESSKA**, European Society for Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy.

**FDA**, Food and Drug Administration.

**FIX**, Factor de coagulación IX.

**FVIII**, Factor de coagulación VIII.

**HEADS-US**, Haemophilia Early Arthropathy Detection with-Ultrasound.

**HJHS**, Haemophilia Joint Health Score.

**HVLA**, High Velocity Low Amplitude.

**IFOMPT**, International Federation of Manual and Musculoskeletal Physical Therapists.

**IPSG-MRI**, International Prophylaxis Study Group-Magnetic Resonance Imaging.

**IL-1 $\beta$** , Interleucina 1-Beta.

**IL-6**, Interleucina 6.

**TNF- $\alpha$** , Factor de Necrosis Tumoral Alfa.

**TFPI**, Factor Tisular Inhibidor de la vía de la Coagulación.

**2-MWT**, 2-Minute Walk Test.



**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Hematoma en cara interna del brazo y antebrazo. ....	28
Figura 2. Hematoma en cara externa de pierna y muslo en paciente adulto con hemofilia. ....	28
Figura 3. Paciente con hemofilia e hipertrofia sinovial severa de rodilla izquierda. ....	31
Figura 4. Paciente con hemofilia e hipertrofia sinovial severa de rodilla izquierda. ....	31
Figura 5. Paciente adolescente con artropatía bilateral de rodillas y tobillos. ....	32
Figura 6. Imagen radiológica del daño articular en la artropatía de tobillo en carga. ....	34
Figura 7. Imagen radiológica del daño articular en la artropatía de tobillo en descarga. ....	34
Figura 8. Alteraciones axiales y deformidades asociadas a la artropatía de tobillo. ....	35
Figura 9. Limitaciones del rango de movimiento en pacientes con hemofilia y artropatía de tobillo. ....	36



**ÍNDICE DE ANEXOS**

Anexo 1. Informe CEIm Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia..	151
Anexo 2. Informe Comité de Ética de la UCAM.....	152
Anexo 3. Documento de Información al paciente. ....	154
Anexo 4. Documento de consentimiento informado. ....	158



# I – INTRODUCCIÓN

---



## I - INTRODUCCIÓN

### 1.1. HEMOFILIA. CONCEPTOS GENERALES.

#### 1.1.1. Definición y tipos de hemofilia.

La hemofilia es una coagulopatía congénita ligada al cromosoma X, caracterizada por la reducción o ausencia de actividad de determinados factores de coagulación (1).

Los factores de coagulación son proteínas plasmáticas que circulan principalmente en forma inactiva y que se activan secuencialmente tras el daño vascular. La activación en cascada de los diferentes factores que intervienen finaliza en la generación masiva de trombina y finalmente en el coágulo de fibrina (2).

La reducción de la actividad del factor afectado dificulta la formación del complejo tenasa, esencial para la generación adecuada de trombina y la posterior formación del coágulo de fibrina (1).

En función del factor de coagulación ausente o deficitario se describen dos tipos principales de hemofilia:

- Hemofilia A: déficit congénito del factor VIII de coagulación.
- Hemofilia B: déficit congénito del factor IX de coagulación.

Tradicionalmente, la hemofilia se ha descrito como una coagulopatía congénita ligada al cromosoma X que afecta casi exclusivamente a varones, mientras que las mujeres se han considerado portadoras. Sin embargo, en la última década se ha reconocido la existencia de mujeres y niñas con hemofilia definidas por niveles de FVIII o FIX reducidos y un fenotipo hemorrágico clínicamente relevante, así como de portadoras sintomáticas con niveles de factor en rango normal pero con tendencia hemorrágica significativa (3). Distintos registros han mostrado que, aunque los casos moderados y graves en mujeres son poco frecuentes, aproximadamente un 18% de los pacientes con hemofilia leve atendidos en centros especializados de Estados Unidos son mujeres (4), lo que subraya la necesidad de un reconocimiento diagnóstico y un abordaje terapéutico específico en esta población. Por tanto, la hemofilia no debe considerarse exclusivamente una

enfermedad de varones, sino un trastorno que también puede afectar a mujeres y niñas, tanto como portadoras sintomáticas como con hemofilia definida con una clínica determinada que requiere un tratamiento específico (5).

Diversos estudios sugieren que, en promedio, los pacientes con hemofilia A presentan mayor frecuencia de sangrados y mayor afectación articular que aquellos con hemofilia B; no obstante, existe variabilidad interindividual. Igualmente se describe una mayor necesidad de profilaxis en hemofilia A que en hemofilia B (6). En este sentido, también cabe destacar que la incidencia de inhibidores (anticuerpos contra el factor-fármaco administrado) es significativamente mayor en hemofilia A que en B (7).

La severidad clínica en los dos tipos de hemofilia se clasifica en función del nivel de actividad del factor de coagulación en el plasma sanguíneo:

- Severa: <1% de actividad del factor. Son frecuentes las hemorragias espontáneas, principalmente en la musculatura y articulaciones desde la infancia. Estos pacientes presentan un alto riesgo de desarrollar artropatía crónica y hemorragias potencialmente mortales como las intracraneales. Por ello, estos pacientes requieren tratamiento profiláctico de forma regular con factores.
- Moderada: 1-5% de actividad del factor. El desarrollo de hemorragias espontáneas es poco común; ya que los sangrados se desarrollan como consecuencia de traumatismos moderados o ante procedimientos invasivos. El tratamiento puede ser profiláctico o a demanda, dependiendo del fenotipo individual.
- Leve: actividad del factor >5% y <40%. Los sangrados espontáneos son raros; los sangrados suceden en cirugías o en traumatismos mayores y el tratamiento suele ser a demanda (1,7).

El fenotipo hemorrágico puede ser distinto incluso en pacientes con niveles similares de factor en plasma. Por tanto, la clasificación de severidad puede resultar útil para una guía de manejo general de la enfermedad, pero resulta esencial la individualización del tratamiento, teniendo en cuenta variables como la edad, patrón de sangrado, estado articular y actividad física (8).

### 1.1.2. Epidemiología.

La prevalencia al nacimiento es de aproximadamente 24,6 por 100.000 varones para la hemofilia A y de 5 por 100.000 para la hemofilia B. Si nos referimos a las formas más severas de hemofilia se registran 9,5 por 100.000 para la hemofilia A y 1,5 por 100.000 en el caso de la hemofilia B (9). En población general, la prevalencia estimada es de 17,1 por 100.000 varones para hemofilia A y de 3,8 por 100.000 para hemofilia B (9).

La prevalencia es similar entre regiones y grupos étnicos; sin embargo, el acceso al tratamiento varía sustancialmente según los recursos del país, lo que influye directamente en la supervivencia (10). De manera general, la expectativa de vida en pacientes con hemofilia ha mejorado en las últimas décadas, pero sigue estando por debajo de la población general. En países con altos ingresos, la mediana de supervivencia oscila entre 63 y 77 años, variando según la gravedad de la enfermedad, presencia de inhibidores y acceso al tratamiento, mientras que la esperanza de vida en la población masculina general se encuentra entre 78 y los 83 años (11). La diferencia con los países de renta baja es muy llamativa. En estos países de renta baja, la edad media de defunción en hemofilia severa se sitúa entre los 26 y 28 años, muy por debajo de la esperanza de vida general, siendo su esperanza de vida en la población general de entre 60 y 70 años (12).

Del mismo modo, se estima que por cada varón con hemofilia pueden identificarse en torno a 1,6 mujeres portadoras, lo que pone de manifiesto la magnitud de esta población (3). Además, revisiones recientes indican que una proporción relevante de portadoras presenta síntomas hemorrágicos clínicamente significativos, aunque la prevalencia exacta varía entre estudios y no se dispone aún de una estimación global robusta (5).

En síntesis, la hemofilia se clasifica como una enfermedad de baja prevalencia, con una afectación mayoritaria en varones. Su prevalencia es relativamente homogénea a nivel mundial; no obstante, existen diferencias significativas en diagnóstico, tratamiento y supervivencia asociadas al nivel de recursos sanitarios.

### 1.1.3. Manifestaciones clínicas generales.

Las manifestaciones clínicas son numerosas, aunque los sangrados articulares y musculares son los más frecuentes y representan la mayor carga clínica en estos pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes son: hemartrosis, sangrados musculares profundos, hemorragia subcutánea y equimosis, hemorragia intracraneal, hematuria, hemorragia gastrointestinal, epistaxis, hemorragia oral o gingival y menorragia abundante en mujeres con trastornos hemorrágicos. Las figuras 1 y 2 muestran dos hematomas característicos en pacientes con hemofilia.



*Figura 1. Hematoma en cara interna del brazo y antebrazo.  
Imagen cedida por el grupo de investigación INHEFIS.*



*Figura 2. Hematoma en cara externa de pierna y muslo en paciente adulto con hemofilia.  
Imagen cedida por el grupo de investigación INHEFIS.*

Aunque la hemorragia intracraneal es una de las complicaciones más graves, su incidencia es baja, pero claramente superior a la de la población general, especialmente en hemofilia severa y en presencia de inhibidores, siendo de 2,3 por cada 1000 años-persona (13). Hasta el 35-58% suelen ser espontáneas, especialmente en el grado severo, pero la causa principal suele ser el trauma. El riesgo aumenta en la etapa infantil, principalmente en neonatos o en niños pequeños no diagnosticados. La presencia de inhibidores o la ausencia de tratamiento también son otro factor de riesgo (13,14).

Las manifestaciones clínicas en los sangrados musculares profundos comprenden dolor muscular agudo, aumento de volumen localizado y limitación funcional. En presencia de hematomas extensos, pueden aparecer signos de compresión neurológica, como parestesias, debilidad o déficit motor, siendo característicos los hematomas del músculo iliopsoas por su repercusión sobre el nervio femoral. Los hematomas profundos, especialmente los del músculo iliopsoas, pueden simular abdomen agudo o producir neuropatía femoral, y si no se tratan adecuadamente pueden evolucionar a complicaciones graves como síndrome compartimental, pseudotumor, infección o calcificación heterotópica (15,16).

La hematuria, presencia de sangre en la orina, es una manifestación clínica frecuente en pacientes con hemofilia severa. En muchas ocasiones la hematuria es la primera manifestación clínica que se presenta, de hecho, la hematuria inexplicada puede alertar sobre hemofilia. Su importancia clínica radica en la posibilidad de asociarse a riesgo de urolitiasis y, en algunos casos, a daño renal si los episodios son recurrentes (17).

La hemorragia gastrointestinal puede presentarse como hematemesis, melena o hematoquecia. Su incidencia es baja comparada con la hemartrosis, pero puede representar una complicación grave, tanto espontánea como precipitada por mínimos traumatismos, y puede requerir intervención terapéutica urgente. Su importancia reside en el riesgo de anemia aguda o crónica, shock hipovolémico y la necesidad de una intervención terapéutica urgente. Su origen suele ser intramural y asociarse a lesiones ulcerosas o relacionarse con infecciones, particularmente por *Helicobacter pylori*, cuya identificación y tratamiento deben considerarse en pacientes pediátricos con hemofilia y sangrado digestivo (18,19).

Las hemorragias subcutáneas, equimosis, hemorragias orales o gingivales y la epistaxis son manifestaciones clínicas menos graves que las anteriormente citadas. En cuanto a las hemorragias subcutáneas, se caracterizan por la aparición de áreas de sangrado superficial y pueden ser el primer signo de hemofilia en niños pequeños (1). El sangrado oral o gingival es más frecuente en niños o adolescentes y puede ser inducido por el propio cepillado, procedimientos dentales o la simple masticación, también puede ser espontáneo (20). La epistaxis tiende a ser recurrente y, en ocasiones, de difícil control, especialmente en hemofilia severa o en contextos de sequedad ambiental, inflamación o manipulación nasal (21).

La artropatía hemofílica representa la manifestación clínica más frecuente, y varía según la edad, la severidad de la enfermedad y el uso de profilaxis. La prevalencia de artropatía clínica y radiológica en adultos mayores de 40 años con hemofilia severa puede aproximarse al 100%, especialmente en quienes no recibieron profilaxis adecuada durante la infancia. En los pacientes de menos de 20 años y hemofilia grave se reportan valores de entre 39 y 64%, mientras que en pacientes con severidad moderada se reportan datos de entre el 15 y el 77% (22,23).

En conjunto, las manifestaciones clínicas de la hemofilia afectan de manera predominante al sistema musculoesquelético y condicionan de forma significativa la funcionalidad, la autonomía y la calidad de vida, incluso en la era de los tratamientos profilácticos modernos.

#### **1.1.4. Artropatía hemofílica. Fisiopatología y clínica.**

Las hemartrosis recurrentes son el principal desencadenante de la artropatía hemofílica, aunque también pueden contribuir microhemorragias subclínicas que pasan inadvertidas. El depósito de sangre acumulada en la cavidad articular tras los episodios de sangrado da lugar a la formación de nuevos vasos sanguíneos (neoangiogénesis) lo que perpetúa el ciclo de daño articular y favorece la proliferación sinovial (24). La degradación de los eritrocitos libera hierro que se deposita en la sinovial en forma de hemosiderina, incrementando el estrés oxidativo y activando citoquinas inflamatorias clave como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6. La consecuencia es la degeneración y muerte de las células condrales y la destrucción del cartílago articular (25,26). Asimismo, se produce liberación de

metaloproteinasas de matriz, especialmente MMP-1, MMP-3 y MMP-9, que contribuyen a la degradación del cartílago y de la matriz extracelular (27).

La sinovitis crónica es el resultado final de este proceso. La inflamación mantenida favorece la persistencia de mediadores proinflamatorios y mantiene abierto el ciclo de sangrado-sinovitis-daño articular. Por ello, el círculo patológico se cierra con la generación de nuevos vasos sanguíneos facilitando la aparición de nuevas hemorragias articulares (27). En las figuras 3 y 4 se muestran dos pacientes pediátricos con hemofilia e hipertrofia sinovial severa de rodilla.



*Figura 3. Paciente con hemofilia e hipertrofia sinovial severa de rodilla izquierda.  
Imagen cedida por el grupo de investigación INHEFIS.*



*Figura 4. Paciente con hemofilia e hipertrofia sinovial severa de rodilla izquierda.  
Imagen cedida por el grupo de investigación INHEFIS.*

La rodilla, el codo y el tobillo son las articulaciones más frecuentemente afectadas, debido a su mayor exposición a cargas mecánicas repetidas y a su

elevada vascularización sinovial. En particular, la rodilla y el tobillo soportan principalmente el peso corporal, lo que incrementa el estrés mecánico por microtraumatismos al que están sometidas. Su membrana sinovial extensa y altamente vascularizada, facilita además la extravasación y acumulación de sangre intraarticular, favoreciendo el desarrollo de sinovitis (23).

Las manifestaciones clínicas incluyen dolor crónico, limitación del rango de movimiento, rigidez, tumefacción, crepitación, episodios de calor local en fases inflamatorias, atrofia muscular periarticular y, en fases avanzadas, deformidad articular (28,29).

Del mismo modo, el desarrollo de la artropatía de tobillo se relaciona con una menor tolerancia a la carga mecánica durante la marcha y la bipedestación, alterando la simetría del paso y aumentando el riesgo de caídas (30).

En fases muy avanzadas pueden aparecer deformidades severas y, en algunos casos, anquilosis. En los estudios radiológicos avanzados se observa disminución del espacio articular, fibrosis sinovial y erosiones óseas características (31). En la figura 5 se muestran las deformidades y alteraciones biomecánicas características de la artropatía hemofílica bilateral en miembros inferiores.



Figura 5. Paciente adolescente con artropatía bilateral de rodillas y tobillos.  
Imagen cedida por el grupo de investigación INHEFIS.

### 1.1.5. Artropatía hemofílica de tobillo.

La artropatía hemofílica de tobillo es una de las complicaciones musculoesqueléticas más frecuentes y discapacitantes en hemofilia, incluso en pacientes con formas moderadas y en aquellos que reciben profilaxis adecuada (32).

Las manifestaciones clínicas no difieren en gran medida de las señaladas en la artropatía hemofílica en general: dolor, déficit de movilidad, rigidez, tumefacción y por tanto pérdida de funcionalidad. No obstante, aunque estas manifestaciones clínicas no difieren de las descritas en otras articulaciones afectadas, los pacientes con artropatía de tobillo suelen reportar mayor intensidad de dolor (33). La artropatía de tobillo compromete principalmente las articulaciones tibiotalar y subtalar, que suelen afectarse de manera conjunta debido a la transmisión progresiva del daño, y en fases avanzadas produce la deformación hacia valgo del retropié o equino (34,35). Estos cambios biomecánicos alteran la distribución de la carga en la fase de apoyo, reduciendo la capacidad de tolerar estrés mecánico y generando patrones de marcha compensatorios (36).

La incidencia de la artropatía en esta articulación revela que el tobillo es una de las regiones anatómicas más afectadas en pacientes con hemofilia tanto en forma severa, moderada o leve. En adultos jóvenes con hemofilia moderada, la prevalencia de afectación del tobillo ronda el 50%, mientras que en hemofilia severa puede alcanzar el 90–93% (23,37).

El diagnóstico de la artropatía hemofílica requiere el estudio de los antecedentes de sangrados, una adecuada evaluación clínica pruebas de imagen. La identificación de hemartros recurrentes, limitación funcional, dolor o deformidades en la articulación centra la parte clínica (35,37). Para la evaluación clínica se utilizan escalas específicas, siendo la *Haemophilia Joint Health Score* (HJHS) la herramienta más empleada para valorar el estado articular en niños y adultos jóvenes (38).

En cuanto al diagnóstico por la imagen, las radiografías simples permiten evaluar el daño óseo en fases avanzadas, identificando deformidades, erosiones profundas o disminución del espacio articular, aunque carecen de sensibilidad para detectar alteraciones iniciales (39). La resonancia magnética es el método de referencia o gold standard para detectar daño articular temprano, incluyendo sinovitis, edema óseo y lesiones subclínicas, especialmente cuando se utiliza junto

con escalas como la IPSPG-MRI (40,41). Por último, la ecografía musculoesquelética, especialmente mediante el protocolo HEAD-US, es útil para detectar sinovitis, hipertrofia sinovial, pequeños derrames y alteraciones superficiales del cartílago (40,42). Las figuras 6 y 7 muestran dos imágenes radiológicas de pacientes con hemofilia y artropatía hemofílica de tobillo, en carga y descarga respectivamente.



*Figura 6. Imagen radiológica del daño articular en la artropatía de tobillo en carga.  
Imagen cedida por el grupo de investigación INHEFIS.*



*Figura 7. Imagen radiológica del daño articular en la artropatía de tobillo en descarga  
Imagen cedida por el grupo de investigación INHEFIS.*

El diagnóstico óptimo de la artropatía hemofílica de tobillo requiere una combinación de evaluación clínica, escalas funcionales específicas y técnicas de imagen sensibles, dado que la progresión comienza con cambios sinoviales subclínicos antes de la afectación ósea. En las figuras 8 y 9 se muestran las alteraciones biomecánicas de la artropatía hemofílica de tobillo y del rango de movimiento respectivamente.



*Figura 8. Alteraciones axiales y deformidades asociadas a la artropatía de tobillo.*

*Imagen cedida por el grupo de investigación INHEFIS.*



*Figura 9. Limitaciones del rango de movimiento en pacientes con hemofilia y artropatía de tobillo.  
Imagen cedida por el grupo de investigación INHEFIS*

#### **1.1.6. Tratamiento general de la enfermedad en la actualidad.**

En el tratamiento de la hemofilia se distinguen clásicamente dos estrategias: el tratamiento a demanda, en el que se administra concentrado de factor únicamente tras la aparición del sangrado, y el tratamiento profiláctico, basado en la administración regular de factor con el objetivo de prevenir los episodios hemorrágicos. Numerosos estudios y revisiones han demostrado que la profilaxis, especialmente cuando se inicia de forma temprana y mantenida en pacientes con hemofilia grave, reduce de forma significativa el número de hemorragias articulares, retrasa o atenúa el desarrollo de artropatía y mejora los resultados funcionales y la calidad de vida en comparación con el tratamiento a demanda (43). Sin embargo, la generalización de la profilaxis se ve condicionada por factores como el mayor consumo de factor y su coste, las diferencias en acceso entre sistemas sanitarios y la adherencia a largo plazo (44). En pacientes adultos que ya presentan artropatía establecida, como la artropatía hemofílica de tobillo, estas limitaciones subrayan la necesidad de estrategias complementarias de tratamiento conservador dirigidas específicamente al daño musculoesquelético crónico.

Los tratamientos actuales para la hemofilia incluyen terapias de reemplazo de factor, terapias no basadas en factor y terapia génica, cada una con mecanismos diferentes para restaurar o reequilibrar la hemostasia.

La terapia de reemplazo consiste en la administración intravenosa de concentrados de factor VIII (hemofilia A) o factor IX (hemofilia B). Existen dos tipos principales: los derivados plasmáticos y los recombinantes (45). Los derivados plasmáticos se obtienen a partir del plasma humano, mediante procedimientos de purificación y fraccionamiento. En las últimas décadas, ha aumentado notablemente la seguridad de estos, principalmente gracias al riguroso cribado de los donantes y a procedimientos de control e inactivación viral (1,46). En cuanto a la inmunogenicidad, algunos estudios mostraron un menor riesgo de inhibidores con derivados plasmáticos frente a concentrados recombinantes de primera generación, especialmente en pacientes no tratados previamente. Sin embargo, esta diferencia no se mantiene con los productos recombinantes más modernos (47).

Las terapias recombinantes son concentrados producidos mediante ADN recombinante en líneas celulares humanas o animales. Una de las características principales es la ausencia de proteínas humanas o animales en sus fórmulas, eliminando así el riesgo de la transmisión de infecciones virales o priónicas. Además, existen variantes de vida media extendida (EHL por sus siglas en inglés), que permiten disminuir el número de infusiones semanales en los pacientes (1,48). El principal riesgo descrito con los concentrados recombinantes es el desarrollo de inhibidores, especialmente en hemofilia A; este riesgo es mucho menor en hemofilia B. Estas terapias presentan un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores que los derivados plasmáticos; sin embargo, la seguridad frente a infecciones es mayor en los concentrados recombinantes (49,50). En resumen, terapias recombinantes son de mayor pureza, poseen menor riesgo de infecciones y permiten extender la vida media del factor, pero al mismo ofrecen mayor riesgo para el desarrollo de inhibidores.

Otra de las terapias farmacológicas utilizadas en hemofilia son las denominadas terapias no basadas en factor. Esta terapia no funciona sustituyendo directamente el factor, sino que actúan directamente regulando la hemostasia por otros mecanismos. Los principales tipos son los miméticos y los agentes reequilibrantes. El mimético más estudiado y aprobado es el emicizumab, un anticuerpo biespecífico que une los factores IXa y X, actuando funcionalmente

como el FVIIIa y reduciendo de manera significativa la tasa de sangrados (48,51). Por otro lado, los agentes reequilibrantes incluyen inhibidores del TFPI (como concizumab) y moduladores de la vía de la proteína C activada (como serpinPC), que aumentan la generación de trombina reequilibrando la hemostasia en ausencia de FVIII o FIX. Estos han mostrado eficacia en la reducción de sangrados en hemofilia A y B con y sin inhibidores, y uno de los beneficios más importantes es su administración subcutánea, al igual que los miméticos (52). El inconveniente más importante es que no son suficientes para hemorragias agudas o cirugías, donde se precisan normalmente factores. Se han descrito eventos trombóticos en situaciones específicas, principalmente cuando se combinaron algunos agentes reequilibrantes con dosis elevadas de bypassing agents, por lo que su uso requiere monitorización (53).

La terapia génica para pacientes con hemofilia ya es una realidad que parece ser prometedora. Comenzó a utilizarse en humanos en 2011 al publicarse los primeros estudios exitosos en la transferencia génica in vivo con vectores dirigidos al hígado en hemofilia B (54,55). Esta terapia activa la producción endógena del factor de coagulación deficitario; además lo hace de una manera sostenida. La terapia génica mediante vectores adenoasociados (AAV) permite la transferencia del gen del FVIII o FIX a los hepatocitos para inducir producción endógena sostenida del factor. Actualmente existen terapias génicas aprobadas para hemofilia A y B por la FDA y la EMA. La técnica es capaz de producir una copia funcional de los genes facilitadores de producción de factor en las células del hígado (hepatocitos), generando niveles plasmáticos de factor más que aceptables para prevenir la mayoría de los episodios hemorrágicos; además solamente precisa una infusión intravenosa (1,56). Aunque los resultados iniciales son prometedores, se han observado disminuciones progresivas de los niveles de factor a largo plazo en hemofilia A, elevaciones transitorias de transaminasas y una proporción significativa de pacientes con anticuerpos neutralizantes frente al AAV que limitan su eficacia (55,57,58).

A pesar de los avances farmacológicos y de la reducción de sangrados graves, los pacientes con hemofilia continúan experimentando episodios hemorrágicos, especialmente musculoesqueléticos, que condicionan deterioro funcional y calidad de vida. Por ello, el manejo de la artropatía establecida requiere estrategias adicionales dirigidas al sistema musculoesquelético.

## 1.2. LA TERAPIA MANUAL Y SU USO COMO TRATAMIENTO EN PATOLOGÍA ARTICULAR.

Según la American Physical Therapy Association (APTA), la terapia manual engloba un conjunto de técnicas pasivas aplicadas por el fisioterapeuta que incluyen movilización, manipulación, técnicas articulares y técnicas de tejidos blandos, con el objetivo de mejorar la función articular y reducir el dolor. Los efectos de la terapia manual se explican por mecanismos neuromecánicos y neurofisiológicos, incluyendo modulación del dolor a nivel segmentario y suprasegmentario, reducción del tono muscular, mejora del deslizamiento articular y aumento de la movilidad funcional (59).

Las principales instituciones internacionales de fisioterapia, como World Physiotherapy, IFOMPT y la Asociación Española de Fisioterapeutas (AEF), clasifican la terapia manual en técnicas de movilización y manipulación articular, técnicas de tejidos blandos, neurodinamia, tracción articular y drenaje linfático manual.

La evidencia actual indica que la terapia manual puede modular el dolor, mejorar la movilidad y facilitar la función mediante mecanismos neuromecánicos y neurofisiológicos, sin cambios estructurales inmediatos en los tejidos (60).

Son numerosos los ensayos clínicos que estudian la eficacia de técnicas de terapia manual en patología musculoesquelética. Recientemente, Damian L. y colaboradores publicaron una revisión sistemática en la que incluyeron 62 trabajos. En ella, concluyen que la terapia manual resulta eficaz para disminuir el dolor, pero se genera incertidumbre sobre por qué la terapia manual produce dichos efectos, ya que no hay consenso sobre los mecanismos que median la respuesta clínica (59).

La terapia manual se emplea de forma habitual en patología musculoesquelética para mejorar el dolor y la función, y su uso está respaldado por guías clínicas internacionales. La *American Academy of Orthopaedic Surgeons* indica su empleo para la mejora del dolor y la función en patología articular de rodilla (61). Por su parte, asociaciones europeas como la *European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy* (ESSKA) y la *European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology* (EFFORT) respaldan el enfoque multimodal, en el que se incluyen técnicas de terapia manual, concretamente técnicas de movilidad y manipulación articular en patología de tobillo (62).

Diferentes revisiones sistemáticas analizan la eficacia de técnicas de terapia manual en patología articular. El trabajo de revisión realizado por Lundon et al. en la articulación del tobillo, concluye que la movilización y manipulación articular disminuyen el dolor, y mejoran el rango de movimiento y funcionalidad (63) al igual que la revisión realizada por Rubo et al., aunque esta última combina técnicas de terapia manual con ejercicio (64). La revisión de Weerasekara et al. evidencia efectos positivos en el equilibrio dinámico y la flexión dorsal tras movilización articular en el tobillo, aunque también concluye que los efectos a largo plazo deben estudiarse mejor (65). Dos revisiones sistemáticas recientes analizan el uso de la terapia manual en patología articular de rodilla indicando una de ellas que puede ser efectiva y segura en la artrosis de rodilla (66). La otra revisión concluye que la terapia manual como complemento al ejercicio físico genera efectos positivos sobre el dolor y la función a corto plazo (67).

Resulta evidente que la terapia manual es ampliamente utilizada en patologías articulares agudas o crónicas que cursan con dolor, limitación de movimiento y por tanto limitación funcional y que los resultados son positivos sobre las variables mencionadas. Las revisiones de literatura científica se centran en patologías muy concretas como: esguince de tobillo, osteoartritis de rodilla o de cadera, y algún estudio sobre terapia manual en prótesis de rodilla (68). Dado que los resultados evidencian datos positivos que apoyan las técnicas de terapia manual es de suma importancia implementar estudios de calidad en diversas patologías articulares, ya que cada patología articular puede tener características y cuestiones de seguridad diferentes.

Los mecanismos que explican los efectos de la terapia manual incluyen la modulación nociceptiva segmentaria y suprasegmentaria, cambios en la excitabilidad neural y respuestas neuroinmunes. Aunque esta línea de investigación avanza, los mecanismos específicos aún requieren mayor evidencia (59). Existen estudios que intentan demostrar a través de pruebas de imagen un cambio a nivel del sistema nervioso central. El estudio de Kile Isenburg y colaboradores concluye que tras la terapia manual se produce un aumento de la conectividad funcional de la red de saliencia con regiones cerebrales implicadas directamente en el procesamiento del dolor, reduciendo significativamente la percepción de este (69).

En conjunto, la literatura muestra que la terapia manual puede ser útil como parte de un abordaje multimodal en patología articular, con efectos positivos a corto plazo sobre el dolor y la movilidad, aunque la evidencia sobre mecanismos y resultados a largo plazo sigue siendo limitada.

### 1.3. TRATAMIENTO ARTICULAR EN LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA DE TOBILLO.

Como se ha comentado anteriormente, el pilar fundamental de actuación médica en hemofilia es la profilaxis con factores de coagulación, lo que ha demostrado de manera eficaz reducir el número de sangrados articulares en pacientes con hemofilia y por tanto reducir en parte y retrasar la aparición de la artropatía.

Aunque la hemofilia presenta una baja prevalencia (7), la artropatía hemofílica de tobillo es muy frecuente, con una prevalencia aproximada del 50% en adultos con hemofilia moderada y superior al 90% en hemofilia severa (23,37). Los tratamientos sustitutivos y profilácticos reducen de forma significativa los sangrados graves y la mortalidad asociada, aunque no eliminan por completo el riesgo de desarrollar artropatía. Por este motivo, es necesario implementar tratamientos eficaces que actúen en la prevención de las manifestaciones clínicas que se presentan en la patología, mejorando la funcionalidad y por tanto la calidad de vida de estos pacientes.

#### 1.3.1. Tratamiento médico en la artropatía hemofílica de tobillo.

El dolor es una de las manifestaciones clínicas más incapacitantes en la artropatía hemofílica y la ingesta de fármacos es una de las primeras opciones para su tratamiento. En cuanto a la farmacología analgésica oral, el paracetamol es el más empleado para el dolor leve, principalmente por su seguridad en pacientes con hemofilia. Para el dolor moderado pueden emplearse analgésicos como tramadol o codeína. En casos de dolor intenso o extremo puede utilizarse morfina, siempre bajo estricta supervisión médica (70). Aunque los AINEs orales son usados en el tratamiento del dolor y la inflamación en hemofilia, no existen estudios robustos que analicen el uso de estos en artropatía hemofílica de tobillo. Los AINEs tradicionales se asocian a un riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal. En

caso de requerirse antiinflamatorios, se prefieren los inhibidores selectivos de COX-2, a dosis bajas y con supervisión de la función renal y la presión arterial (71).

Otro tratamiento empleado para controlar la clínica de la artropatía hemofílica de tobillo son las infiltraciones. Las más utilizadas son:

- Inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico.
- Inyecciones intraarticulares de corticosteroides.
- Radiosinoviotesis (sinoviotesis radioisotópica).

Las infiltraciones con corticosteroides pueden aliviar el dolor a corto plazo (4–8 semanas), pero su uso repetido no se recomienda debido al posible daño sobre el cartílago (72).

El uso del ácido hialurónico ha demostrado un descenso del dolor y mejora de la funcionalidad en pacientes con artropatía hemofílica, con resultados más duraderos, hasta 12 meses en algunos casos, y sin evidencia de efectos adversos sobre el cartílago (73,74).

La radiosinoviotesis es una infiltración de radioisótopos que estimulan la fibrosis de la membrana sinovial hipertrófica reduciendo notablemente los sangrados articulares y la inflamación. Es un procedimiento seguro en la mayoría de pacientes y puede reducir los sangrados y la inflamación, aunque sus efectos sobre la movilidad del tobillo son limitados (75,76).

El tratamiento quirúrgico también se emplea como tratamiento en la artropatía hemofílica de tobillo. La cirugía se considera cuando los tratamientos conservadores no han logrado controlar el dolor ni mantener la función. La selección del tipo de cirugía depende directamente del estadio de la patología y se resume en los siguientes:

- Sinovectomía artroscópica.
- Desbridamiento artroscópico.
- Artrodesis de tobillo.
- Prótesis total de tobillo.
- Osteotomía supramaleolar.

La sinovectomía artroscópica es, en general, una opción más segura y menos invasiva que la sinovectomía abierta; se realiza una resección de la sinovial hipertrofiada, disminuyendo la frecuencia de hemartrosis y la percepción del dolor (77).

El desbridamiento puede reducir el dolor y mejorar la función; consiste en la eliminación de residuos intraarticulares, osteofitos y fragmentos de cartílago (78). Los procedimientos artroscópicos pueden presentar complicaciones en pacientes con hemofilia; la tasa global de complicaciones alcanza aproximadamente el 13% en sinovectomía y el 8% en desbridamiento. Las más frecuentes son hemartrosis postoperatorias, infecciones y complicaciones neurológicas (77).

La artrodesis consiste en la unión de la articulación afectada, en la mayoría de los casos la tibiotalar. Se sacrifica la movilidad articular para conseguir un descenso en los episodios de sangrado, en el dolor y por tanto mejorar la estabilidad y el dolor durante la marcha. La literatura muestra que la artrodesis presenta una alta tasa de consolidación, y mejora el dolor y la funcionalidad en estos pacientes (79,80). El tiempo de recuperación hasta la consolidación ósea suele oscilar entre los 2 y 4 meses tras la intervención y las complicaciones más importantes en esta técnica son la no unión de la articulación en un 7-10% de los casos, la infección superficial y la artrosis de la articulación subtalar (79,81).

En cuanto a la prótesis total de tobillo es la elección para los pacientes que presentan una calidad ósea aceptable, y que desean preservar la movilidad articular (82). Los resultados de este tipo de cirugía muestran una conservación o incluso mejora de la movilidad, un impacto positivo frente al dolor y mejora en la calidad de vida. La marcha resulta más fisiológica sin sacrificar articulaciones adyacentes, y la satisfacción del paciente es alta (83,84). Las complicaciones más frecuentes son el aflojamiento aséptico, el retraso en la cicatrización, osteólisis y la infección profunda. La tasa de revisión quirúrgica es elevada, con valores cercanos al 18% a los 10 años (82,85).

La cirugía de osteotomía supramaleolar es una intervención más conservadora ya que preserva la articulación. Está especialmente indicada en pacientes jóvenes con deformidad angular (varus o valgus) pero con artropatía inicial o intermedia, retrasando la necesidad de procedimientos más agresivos (86). Puede disminuir el dolor y mejorar la función y las complicaciones presentan un índice bajo del 5-6%. Sin embargo, hay una tasa de fracaso a medio plazo del 7-10% que precisa de intervenciones más radicales como la artrodesis o prótesis (86,87).

Muchos de los tratamientos citados en este apartado presentan resultados positivos, pero no debemos pasar por alto que se trata de procedimientos invasivos

y con un riesgo relevante de complicaciones. Como se ha comentado, los períodos de recuperación de ciertas intervenciones quirúrgicas superan los 2 o 3 meses de recuperación. Además, debemos entender que los pacientes con hemofilia suelen ser reacios a intervenciones invasivas por el riesgo de complicaciones. Es por todo ello que resulta importante investigar tratamientos conservadores que sean seguros, con efectos beneficiosos a corto plazo y que puedan conservar la funcionalidad de la articulación del tobillo.

### **1.3.2. La terapia manual como tratamiento conservador en artropatía hemofílica de tobillo. Antecedentes.**

En los últimos años han surgido varias publicaciones que investigan terapias conservadoras dentro de la fisioterapia para el tratamiento de la patología articular en hemofilia.

Es importante destacar que, hasta hace algunos años, determinadas intervenciones de fisioterapia, como la terapia manual, se consideraban contraindicadas en la artropatía hemofílica por el temor a provocar sangrados articulares, especialmente con técnicas como las tracciones y movilizaciones articulares. Esta contraindicación se basaba en la ausencia de estudios de seguridad y en la creencia, no demostrada, de un alto riesgo de sangrado asociado a estas técnicas.

En 2014 y posteriormente en 2018 se realizaron las primeras publicaciones sobre la aplicación de terapia manual en artropatía hemofílica, mostrando ausencia de sangrados tras el tratamiento y efectos positivos sobre el dolor, la movilidad y el estado articular (88,89), lo que abrió la posibilidad de reconsiderar su uso tras años de contraindicación absoluta. Desde entonces se han desarrollado diversos estudios en artropatía hemofílica de tobillo, algunos incluyendo terapia manual y otros centrados únicamente en abordajes fisioterapéuticos conservadores.

La intervención de fisioterapia educativa y ejercicio físico terapéutico ha mostrado ser segura y puede mejorar el dolor y la calidad de vida, aunque no se han observado mejoras significativas en el estado articular (90).

La terapia fascial como tratamiento de terapia manual ha sido evaluada en el tratamiento de la artropatía hemofílica de tobillo. Los resultados obtenidos muestran una reducción significativa en la frecuencia de sangrados, descenso del

dolor y mejora del estado articular, mostrando que las técnicas de liberación fascial periarticular, sin incluir tracción y deslizamiento articular, son eficaces (91).

El uso de la tracción articular también es considerado como una técnica propia de terapia manual. Esta técnica también se evaluó en un estudio, combinada con estiramientos pasivos. La intervención fue segura y mostró efectos positivos sobre el dolor y el perímetro muscular (89).

Las técnicas de liberación fascial combinadas con movilizaciones articulares también han sido estudiadas junto con ejercicios domiciliarios. Los resultados indican que estas intervenciones son seguras, ya que no se registraron aumentos en la frecuencia de sangrados, y se han descrito mejoras en el rango de movimiento, dolor, funcionalidad y capacidad de la marcha (92,93).

Diversos estudios sugieren que la terapia manual puede ser segura en la artropatía hemofílica de tobillo. Es importante destacar, como se ha comentado anteriormente, que las técnicas de terapia manual son numerosas y aún no todas han sido evaluadas.

Empieza a existir evidencia sobre la seguridad y la eficacia de la terapia manual, pero es cierto que la mayoría de estudios combinan técnicas de terapia manual con otro tipo de técnicas de fisioterapia, como ejercicio físico, educación o estiramientos pasivos (94). Dado que se comienza a mostrar eficacia en técnicas manuales, sería necesario evaluar la terapia manual de manera aislada y, especialmente, aquellas técnicas que todavía no han sido investigadas.



## **II – JUSTIFICACIÓN**

---



## II - JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de la artropatía hemofílica de tobillo ha experimentado avances relevantes tanto a nivel farmacológico como quirúrgico. El reemplazo de factor continúa siendo la base del tratamiento, pese a que persisten altas tasas de afectación articular en adultos, incluso en pacientes que han recibido profilaxis adecuada. Aunque la hemofilia presenta una baja prevalencia (9), la artropatía hemofílica de tobillo es muy frecuente: afecta aproximadamente al 50% de los adultos con hemofilia moderada y a más del 90% de quienes presentan hemofilia severa (23,37). Los tratamientos sustitutivos reducen de manera significativa los sangrados graves y la mortalidad, aunque no eliminan por completo el riesgo de desarrollar artropatía. Aun así, la aparición y progresión de la artropatía hemofílica continúa siendo un desafío clínico relevante.

La artropatía hemofílica de tobillo tiene un impacto muy significativo en la calidad de vida del paciente. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor, rigidez, pérdida de movilidad, disminución de la funcionalidad y deterioro articular progresivo. El tobillo es, con diferencia, la articulación en la que mayor dolor refieren los pacientes con hemofilia (33). Por esta razón, la investigación en el tratamiento de esta patología resulta de gran importancia.

En los casos avanzados de artropatía hemofílica de tobillo, una opción disponible es el tratamiento quirúrgico. Como se ha mencionado, las opciones quirúrgicas son diversas, pero suelen reservarse para estadios avanzados de la enfermedad, cuando existe deterioro articular avanzado, afectación funcional importante y fracaso de las opciones conservadoras (77,80). Además, las tasas de complicaciones son relevantes tanto en artroscopia como en cirugía abierta (77,79). Aunque la cirugía puede ofrecer beneficios en pacientes con enfermedad avanzada, muchos pacientes con hemofilia pueden mostrarse reacios a la intervención debido a su condición y a los riesgos asociados a cualquier procedimiento quirúrgico. Por todo ello, la investigación en tratamientos conservadores eficaces y seguros resulta esencial.

Los métodos y las técnicas de fisioterapia se postulan como opciones conservadoras potencialmente efectivas. Dentro de estas intervenciones, la terapia

manual podría ser una alternativa adecuada. Su uso ha mostrado resultados positivos sobre el dolor, la movilidad y la funcionalidad, empleando técnicas como la movilización articular (63). Por otro lado, numerosos trabajos muestran datos favorables cuando se combina la terapia manual con ejercicio físico en patología articular (64). Además, diversas asociaciones profesionales reconocen la terapia manual como una herramienta válida dentro del tratamiento fisioterapéutico.

El uso de la terapia manual ya ha comenzado a implementarse en el contexto de la artropatía hemofílica (88,91). No obstante, es fundamental considerar que las técnicas de terapia manual son numerosas y es preciso estudiar sus efectos de manera aislada, sin el empleo de otras herramientas complementarias. Por ejemplo, las técnicas de alta velocidad y baja amplitud (thrust/HVLA) no han sido investigadas en patología articular hemofílica.

Otro aspecto clave es la seguridad en estos pacientes. Hasta hace algunos años, la terapia manual se consideraba contraindicada debido al temor al sangrado. En la actualidad, se ha demostrado que técnicas como la tracción articular o la terapia fascial son seguras en pacientes con hemofilia y pueden resultar efectivas (89,91). Por tanto, es necesario seguir investigando si protocolos exclusivos de terapia manual —incluyendo técnicas no exploradas previamente— resultan seguros y eficaces en el tratamiento de la artropatía hemofílica de tobillo.

La aplicación de un protocolo de terapia manual desarrollado por expertos y adaptado a las particularidades de la hemofilia podría constituir una opción conservadora eficaz para la artropatía hemofílica de tobillo.

Por lo tanto, la presente tesis se estructuró para abordar de forma progresiva y rigurosa las lagunas de conocimiento existentes en torno a la artropatía hemofílica de tobillo y al papel de la terapia manual como intervención conservadora segura y eficaz. Para ello, se desarrolló un programa de investigación articulado en tres estudios complementarios que conforman el compendio de la tesis.

En primer lugar, se llevó a cabo un estudio observacional analítico (Artículo I), dirigido a caracterizar de manera precisa las alteraciones funcionales presentes en pacientes con artropatía hemofílica bilateral de tobillo. Este trabajo permitió identificar diferencias significativas respecto a sus pares sanos en variables clave como la estabilidad postural, el equilibrio, el rango de dorsiflexión, la fuerza muscular y la funcionalidad. Estos hallazgos establecieron una base objetiva sobre

las limitaciones mecánicas y neurofuncionales de esta población, reforzando la necesidad de explorar intervenciones fisioterapéuticas específicas.

Posteriormente, se desarrolló un estudio piloto aleatorizado (Artículo II) destinado a evaluar por primera vez la seguridad y los efectos preliminares de un protocolo de terapia manual diseñado específicamente para pacientes con artropatía hemofílica de tobillo. Este protocolo incluía técnicas articulatorias, tracción/descompresión articular, maniobras miofasciales y técnicas de alta velocidad y baja amplitud (HVLA). Los resultados confirmaron la ausencia de hemartrosis asociadas al tratamiento y mostraron mejoras en el dolor, el rango de movimiento, la sensibilidad a la presión y el estado articular, aportando evidencia inicial sobre la seguridad y la potencial eficacia del enfoque.

Finalmente, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego y controlado (Artículo III), cuyo objetivo fue examinar de forma más robusta la eficacia del protocolo de terapia manual previamente pilotado. En este estudio se demostró que la intervención mejoraba de manera significativa la funcionalidad, el rango de movimiento, el estado articular y diversos parámetros clínicos adicionales, sin registrar eventos adversos. El diseño cruzado permitió, además, confirmar la consistencia de los efectos y descartar influencias de arrastre entre fases.

En conjunto, estos tres estudios proporcionan una base sólida para justificar la pertinencia y relevancia clínica del desarrollo de un protocolo de terapia manual seguro, estructurado y específicamente adaptado a las características de los pacientes con artropatía hemofílica de tobillo, contribuyendo así a ampliar las alternativas conservadoras disponibles para esta población.



## **III – OBJETIVOS**

---



### III - OBJETIVOS

- Analizar las diferencias en estabilidad postural, equilibrio, flexión dorsal de tobillo, funcionalidad y fuerza muscular entre adultos con artropatía hemofílica de tobillo y sus pares sanos.
- Desarrollar un protocolo de terapia manual que incluya técnicas articulares, técnicas miofasciales y maniobras de alta velocidad y baja amplitud, específicamente adaptado a pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo.
- Valorar la seguridad de la aplicación del protocolo de terapia manual basado en técnicas articulares, técnicas miofasciales y maniobras de alta velocidad y baja amplitud, en pacientes adultos con hemofilia y artropatía hemofílica de tobillo.
- Identificar los efectos preliminares del protocolo de terapia manual sobre el dolor, el rango de movimiento, el estado articular y el umbral de dolor a la presión en pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo.
- Evaluar la eficacia del protocolo de terapia manual sobre el dolor, la funcionalidad, el rango de movimiento, el estado articular, la kinesiofobia y la estabilidad en pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo, frente a un grupo de control placebo.



## VI – HIPÓTESIS

---



## IV - HIPÓTESIS

### Hipótesis general

- La terapia manual, aplicada mediante un protocolo específico que integra técnicas articulares, técnicas miofasciales y maniobras de alta velocidad y baja amplitud, es un tratamiento seguro y eficaz para mejorar parámetros clínicos y funcionales en pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo.

### Hipótesis específicas

- Hipótesis 1: Los pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo presentan peor estabilidad postural, menor equilibrio, menor rango de dorsiflexión, menor fuerza muscular y peor funcionalidad en comparación con sujetos sanos.
- Hipótesis 2: La aplicación del protocolo de terapia manual basado en técnicas articulares, técnicas miofasciales y maniobras de alta velocidad y baja amplitud es seguro en pacientes adultos con hemofilia y artropatía hemofílica de tobillo, sin provocar hemartrosis ni otros eventos adversos asociados.
- Hipótesis 3: La aplicación del protocolo de terapia manual produce mejoras inmediatas en el dolor, el rango de dorsiflexión, el estado articular y la sensibilidad a la presión en pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo.
- Hipótesis 4: El protocolo de terapia manual es eficaz para mejorar la funcionalidad, el dolor, el rango de dorsiflexión, el estado articular, el equilibrio, el umbral de dolor a la presión y la kinesiofobia en pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo, en comparación con la aplicación de un protocolo placebo.



**V – CONSIDERACIONES  
ÉTICAS Y APROBACIÓN  
DEL PROYECTO  
DOCTORAL**

---



## V - CONSIDERACIONES ÉTICAS Y APROBACIÓN DEL PROYECTO DOCTORAL

La presente tesis doctoral se desarrolló en el marco de un proyecto de investigación único, concebido de forma integrada y secuencial, que dio lugar a tres estudios empíricos metodológicamente diferenciados: un estudio observacional de casos y controles, un estudio piloto aleatorizado y un ensayo clínico aleatorizado cruzado.

El protocolo global del proyecto doctoral, que incluía el diseño general, los procedimientos de evaluación e intervención fisioterapéutica, así como los mecanismos de seguridad, seguimiento y protección de los participantes, fue evaluado y aprobado de manera previa y unitaria por el Comité de Ética de la Investigación (CEIm) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, con código de aprobación ID: 2022-7-2-HCUVA, autorizando la realización de los tres estudios que componen esta tesis doctoral.

De forma complementaria, las fases experimentales del proyecto, correspondientes al estudio piloto aleatorizado y al ensayo clínico aleatorizado cruzado, fueron igualmente evaluadas y aprobadas por el Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), con código de aprobación ID: CE-032311, en el ámbito de sus competencias institucionales y académicas.

El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca es un hospital universitario de alta complejidad, integrado en el sistema público de salud, con actividad asistencial, docente e investigadora consolidada y con una amplia trayectoria en el abordaje clínico e investigador de las enfermedades hematológicas, incluyendo los trastornos hemorrágicos congénitos. En este contexto, la evaluación ética del proyecto fue realizada por un comité con experiencia específica en investigación clínica en pacientes con patología hematológica, garantizando la adecuación del diseño a los estándares de seguridad clínica, rigor metodológico, validez científica y protección de los participantes.

Por su parte, la evaluación ética realizada por el Comité de Ética de la UCAM aseguró que las intervenciones experimentales desarrolladas en el marco

universitario cumplieran con los principios de buena práctica investigadora, la normativa académica vigente y la legislación aplicable en materia de investigación biomédica.

Todos los estudios incluidos en esta tesis se realizaron conforme a los principios de la Declaración de Helsinki, la normativa europea vigente en materia de investigación biomédica y protección de datos personales, y la legislación española aplicable. Todos los participantes fueron informados de forma clara y detallada sobre los objetivos, procedimientos y posibles riesgos del estudio, y otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de su inclusión.

# VI – ARTÍCULO I

---



## VI -ARTÍCULO I

**Título del artículo:**

*Stability, Balance, and Physical Variables in Patients with Bilateral Hemophilic Arthropathy of the Ankle versus Their Healthy Peers: A Case–Control Study*

**Revista de publicación:** *Life (Basel)*.

**Editorial:** MDPI.

**Área:** BIOLOGY.

**Factor de impacto:** 3,4 (Journal Citation Reports, 2024).

**Cuartil:** Q1 (22/107).

**Posición autor:** 1º (primer autor).

**Citación:** Truque-Díaz C, Meroño-Gallut J, Molina-García C, Cuesta-Barriuso R, Pérez-Llanes R. Stability, Balance, and Physical Variables in Patients with Bilateral Hemophilic Arthropathy of the Ankle versus Their Healthy Peers: A Case-Control Study. *Life (Basel)*. 2024;14(8):1051. doi: 10.3390/life14081051.

El Artículo I corresponde a un estudio observacional analítico cuyo objetivo fue caracterizar las principales alteraciones funcionales presentes en adultos con artropatía hemofílica bilateral de tobillo en comparación con sujetos sanos.

Este estudio constituye la base descriptiva del programa de investigación de la presente tesis, permitiendo identificar déficits clave en estabilidad postural, equilibrio, rango de movimiento, fuerza muscular y funcionalidad, que justifican el desarrollo posterior de intervenciones fisioterapéuticas específicas evaluadas en los artículos II y III.

*El contenido que se presenta a continuación corresponde al artículo publicado en la revista Life (Basel). El formato original del artículo se ha mantenido sin modificaciones.*

## Article

# Stability, Balance, and Physical Variables in Patients with Bilateral Hemophilic Arthropathy of the Ankle versus Their Healthy Peers: A Case–Control Study

Carlos Truque-Díaz<sup>1</sup>, Javier Meroño-Gallut<sup>2,3</sup> , Cristina Molina-García<sup>1</sup> , Rubén Cuesta-Barriuso<sup>3,4,\*</sup>   
and Raúl Pérez-Llanes<sup>3,5</sup>

- <sup>1</sup> Faculty of Physiotherapy, Podiatry and Occupational Therapy, Catholic University San Antonio-UCAM, 30107 Murcia, Spain; ctruque@ucam.edu (C.T.-D.); cmolina799@ucam.edu (C.M.-G.)  
<sup>2</sup> Tú. Bienestar 360°, Physiotherapy and Medical Center, 30730 San Javier-Murcia, Spain; ajmerono@gmail.com  
<sup>3</sup> InHeFis Research Group, Instituto Asturiano de Investigación Sanitaria (ISPA), 33011 Oviedo, Spain; rperez@um.es  
<sup>4</sup> Department of Surgery and Medical-Surgical Specialties, University of Oviedo, 33003 Oviedo, Spain  
<sup>5</sup> Department of Physiotherapy, University of Murcia, 30100 Murcia, Spain  
\* Correspondence: cuestasruben@uniovi.es; Tel.: +34-985103386

**Abstract:** (1) Background: The recurrence of hemarthrosis in patients with hemophilia triggers a pathophysiological process of degenerative, progressive, and irreversible joint destruction. This hemophilic arthropathy is characterized by chronic pain, muscle atrophy, loss of mobility, and proprioceptive alterations. As the same joint undergoes repeated hemarthrosis, the function of the mechanical receptors deteriorates, causing a pathophysiological modulation and deterioration of the musculoskeletal system. The objective was to analyze the differences in stability and balance, as well as in ankle dorsal flexion, functionality, and muscle strength, between patients with bilateral hemophilic arthropathy and their healthy peers. (2) Methods: A cross-sectional descriptive case–control study was performed. Twenty-two participants were recruited: 10 adult patients with bilateral hemophilic arthropathy of the knee and ankle and 12 healthy subjects. The variables were balance (Rs Scan pressure platform), ankle dorsiflexion range of motion (Leg Motion), functionality (2-Minute Walk Test), and ankle dorsal strength (dynamometry). (3) Results: Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) were found in the balance without visual support in the Max-Y variable (MD = 2.83; CI95%: 0.33;5.33; Effect size (d) = 0.67), ankle dorsiflexion (MD = 16.00; CI95%: 14.30; 20.0; d = 7.46), and strength of the ankle flexor muscles (MD = 128.50; CI95%: 92.50; 153.60; d = 2.76). (4) Conclusions: Ankle range of motion in dorsal flexion, functionality, and muscle strength in dorsal flexion is poorer in patients with bilateral lower limb hemophilic arthropathy than in their healthy peers. Patients with bilateral hemophilic ankle arthropathy have statistically poorer stability and balance without visual support than their healthy peers.



**Citation:** Truque-Díaz, C.; Meroño-Gallut, J.; Molina-García, C.; Cuesta-Barriuso, R.; Pérez-Llanes, R. Stability, Balance, and Physical Variables in Patients with Bilateral Hemophilic Arthropathy of the Ankle versus Their Healthy Peers: A Case–Control Study. *Life* **2024**, *14*, 1051. <https://doi.org/10.3390/life14081051>

Academic Editor: Eleni Gavriilaki

Received: 16 July 2024

Revised: 18 August 2024

Accepted: 20 August 2024

Published: 22 August 2024

**Keywords:** hemophilia; balance; range of motion; functionality; strength



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Hemophilia is a rare disease in which one of the clotting factors is decreased. The two missing factors are FVIII (hemophilia A) and FIX (hemophilia B). The severity phenotypes of the disease, depending on the percentage of missing factors in the blood, are mild (>5%), moderate (1–5%), and severe (0–1%) [1]. The incidence of hemophilia A is approximately 1:5000 live births, while that of hemophilia B is approximately 1:20,000 [2].

The clinical manifestation of hemophilia includes hemarthrosis. This bleeding, which can develop spontaneously or in the event of trauma, mainly affects the elbows, knees, and ankles [1]. The recurrence of hemarthrosis promotes the accumulation of hemosiderin in the synovial membrane, causing chronic synovial swelling and stimulating bone and

cartilage degeneration [3]. The process of joint degeneration, hemophilic arthropathy, is characterized by chronic pain, muscle atrophy, loss of mobility, and proprioceptive alterations. These limitations reduce the amount of activities, social participation, and quality of life of patients with hemophilia [4].

The ankle is the joint in which patients with hemophilic arthropathy report the most pain [5]. The main alterations of ankle arthropathy are joint deformity, decreased range of motion, mainly in dorsal flexion, and pain [6]. These alterations cause joint stiffness that causes a functional limitation that ultimately affects standing and walking in these patients [7]. The development of ankle arthropathy is related to lower tolerance of mechanical load during walking and standing. Accordingly, there are stability and walking alterations [8], which increase the risk of falls in these patients [9].

The term proprioception is applied to the sensory information that contributes to the sense of one's own position, being an automatic and unconscious function. The joint mechanoreceptors do not exert any important reflex effect on the spinal motor neurons to control the periarticular muscles, and their action on the afferent fibers of the neuromuscular spindles is scarce [10]. Proprioceptive information is essential for keeping a stable posture and for the development of a normal gait [11]. This information travels to the central nervous system, but unlike other somatosensitivity-related components, much of the proprioceptive sense does not reach awareness. This is likely due to suppression as a consequence of motor signals [12] or inhibitions along the somatosensory pathways [13].

The interaction of the sensory, nervous, and musculoskeletal systems is responsible for the maintenance of postural stability [9]. The sensory inputs of joints and muscles are extremely important for the maintenance of orientation and postural balance.

In patients with hemophilia, the recurrence of hemarthrosis in the same joint impairs the function of mechanical receptors [14] causing pathophysiological modulation and deterioration of the musculoskeletal system, which affects balance in these patients from an early age [15].

The pain, typical of the development of hemophilic ankle arthropathy, is associated with a loss of strength, in addition to the generation of motor adaptations ranging from subtle compensations during the performance of tasks to the impossibility of performing pain-triggering movements or activities [16].

Therefore, biomechanical assessment and the development of joint, muscle, and functional assessment protocols are essential in the evaluation of patients with hemophilia. Magnetic resonance imaging (MRI) allows an accurate assessment of arthropathological changes. However, its high cost, the time required, and the need for sedation, especially in children, mean that it is not always a feasible option [17]. On the other hand, the development of a specific ultrasound protocol (Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound; HEAD-US) has shown to be reliable in the evaluation of early inflammatory and destructive joint changes in the adult population with hemophilia [18], with the advantage of radiation-free safety and rapid assessment. Similarly, other measurement tools have been developed to measure joint damage secondary to hemarthrosis and the development of arthropathy in patients with hemophilia. The Hemophilia Joint Health Score is used to assess the joint status of the most impaired joints in these patients as a result of hemarthrosis: knees, ankles, and elbows [19]. This scale has shown high reliability (inter-observer coefficient = 0.83) [20], measuring 8 items (swelling, duration of swelling, muscle atrophy and strength, crepitus, mobility, and joint pain) with a score range of 0–20 points for each joint.

The hypothesis of our study is that patients with bilateral hemophilic ankle arthropathy have a poorer range of motion in ankle dorsal flexion, functionality, and muscle strength than subjects without ankle joint damage. However, observations in our daily clinical practice show that patients with advanced hemophilic arthropathy present good monopodal stability despite advanced joint damage, generalized hypotrophy, and chronic pain. The aim of this study was to analyze the differences in stability and balance, as well as

in ankle dorsal flexion, functionality, and muscle strength, between patients with bilateral hemophilic ankle arthropathy and their healthy peers.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Design

A cross-sectional descriptive case–control study was performed. The guidelines for the reporting of observational studies described by the Strengthening The Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) were followed [21].

### 2.2. Ethical Considerations

The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the Virgen de la Arrixaca University Hospital of Murcia (ID code: 2022-7-2-HCUVA). All study participants were informed of the study objectives and signed the informed consent document prior to their inclusion. The study conforms to the Declaration of Helsinki for Human Experimentation. This study was registered, before starting the recruitment of subjects, in the international registry of clinical trials ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) ID: NCT05425888).

### 2.3. Participants

Patients with hemophilia (cases) were recruited from two hemophilia patient associations in the regions of Andalusia and Murcia. The healthy participants (controls) were volunteers from the Murcia Region. Recruitment and data collection were carried out in November 2022.

The inclusion criteria of the cases were people (i) with a diagnosis of hemophilia, (ii) with severe phenotype of the disease, (iii) aged over 18 years, (iii) with a medical diagnosis of bilateral ankle arthropathy and clinical assessment of more than 4 points on the Hemophilia Joint Health Score [19], and (iv) with the ability to walk without technical aids. The controls had to meet the following criteria: (i) no history of ankle injury in the 12 months prior to the study; (ii) over 18 years of age; (iii) not sedentary in their activities of daily living; and (iv) not federated or competing in any sport.

All subjects had to sign the informed consent document to be able to take part in the study. Patients with other congenital coagulopathies, such as von Willebrand's disease, were not included in the case group.

### 2.4. Sample Size

The sample size was calculated with version 17.0 of the STATA statistical package for Windows (Stata Corp LP, College Station, TX, USA). The sample size was based on the previous pilot study where the mean of the stability area was estimated in patients with hemophilia and bilateral arthropathy ( $6.21 \text{ mm}^2$ ) with an accuracy of  $\pm 0.2 \text{ mm}^2$ , a 95% CI, and an amplitude of  $0.6 \text{ mm}^2$ . The standard deviation of the stability area was  $SD = 0.654$ . The calculation was performed for amplitudes of 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, and  $1.2 \text{ mm}^2$ . The sample size to estimate said mean with an accuracy of  $\pm 0.6 \text{ mm}^2$  was 20 subjects.

### 2.5. Procedures

Patients with hemophilia (cases) were recruited from two Spanish patient associations. The main independent variables were collected with clinical and anthropometric data from patients with hemophilia. The healthy pairs (controls) were recruited among the teaching and research staff of the San Antonio Catholic University, located in the Region of Murcia (Spain). Homogeneity between the groups was achieved by age-quota matching of the case group and the healthy controls.

### 2.6. Outcome Measures

The main anthropometric data of the participants in the study (weight, height, and body mass index) and age were collected, as well as clinical data related to the joint

condition of the case group, measured with the specific scale Hemophilia Joint Health Score [19]. This tool evaluates 8 items: inflammation and its duration, pain, muscle atrophy and strength, crepitus, and loss of flexion and extension. This instrument scores 0 to 20 points (maximum joint damage) per joint, with joint damage in both ankles and knees being evaluated (range 0–80):

- The primary variable was balance. The secondary variables were ankle dorsiflexion range of motion, functionality, and ankle dorsal strength. All evaluations were performed by a physiotherapist with more than 20 years of clinical experience. The measuring instruments used to measure the study variables were:
- Stabilometric analysis was performed with an Rs Scan<sup>®</sup> pressure platform (RSscan Lab Ltd., Ipswich, UK) and a FootScan<sup>®</sup> pressure measurement system (RSscan Lab Ltd., Ipswich, UK). This biomechanical examination device has shown moderate to good reliability. It measures foot pressure using an X-Y array of resistive pressure-sensitive sensors that are sequentially scanned. The system records the pressure data when the subject is standing or walking on the platform. The measurements were taken with the basic 0.5 m platform with 4096 sensors and resistive technology and 300 Hz data acquisition frequency. Static stability and balance were analyzed with eyes open and closed with a duration of 30 s [22].
- The Leg Motion<sup>®</sup> device (Check your MOtion, Albacete, Spain) was used to evaluate ankle dorsal flexion. This tool has shown its high reliability and accessibility in measuring the range of motion of ankle dorsiflexion in adults. The test was performed according to weight-bearing lunge test procedures. The subjects stood on the Leg Motion system, with the first toe on the starting line and the knee in contact with the metal guide of the instrument. While the patients maintained that position, they were told how to lunge forward flexing the knee so as to touch the metal guide, which slides forward until reaching the maximum dorsal flexion of the ankle. During the test, patients were not allowed to take their heel off the ground, and the knee was to maintain contact with the metal guide at all times. Maximum dorsal flexion was defined as the maximum distance from the toe to the metal rod. Three measurements were taken on each ankle, with the average value being used for data analysis. All measurements were performed with the patient barefoot [23].
- The 2-Minute Walk Test (2MWT) was used to measure lower-limb functionality. The functional capacity to exercise was evaluated using this modified and validated version of the 6-minute format. This test was carried out in a closed corridor that was 30 meters long and delimited by cones. Before the test, the participants rested for at least 10 minutes [24]. They were asked to walk the circuit, going around the cones as fast as possible, but without running, for 2 minutes. Where necessary, they were allowed to slow down or stop to rest [25]. The distance covered, in meters, at the end of the 2 min was recorded by the evaluator [24].
- The maximum isometric force of the ankle flexor muscles in both legs was evaluated by dynamometry. A manual dynamometer was used, namely, Lafayette Manual Muscle Tester model 01165. This instrument has shown good intra- and inter-rater reliability. The unit of measurement of this instrument is Newtons per square centimeter (N/cm<sup>2</sup>), where the higher the score, the greater the muscle strength.

Prior to recruitment, a pilot study was conducted to calculate intra-observer reliability. The dependent variables were evaluated in seven patients with hemophilic ankle arthropathy, not included in the study.

### 2.7. Statistical Analysis

The SPSS 19.0 software (IBM SPSS Statistics for Windows; IBM Corp, New York, NY, USA) was used to perform the data analysis. Using the Shapiro–Wilk test, normality was assessed. A comparative analysis was made between the two groups by calculating the median and interquartile range of the study variables using the non-parametric Mann–Whitney U test. The differences in the Hodges–Lehman medians between the two study groups and the 95%

confidence interval were described. The effect size of the comparisons between groups was determined by Cohen's *d*, which was interpreted as very small ( $d < 0.20$ ), small ( $d = 0.20\text{--}0.49$ ), medium ( $d = 0.50\text{--}0.79$ ), and large ( $d > 0.8$ ) effect sizes [26]. According to the calculation parameters of the a priori sample size, the statistical significance was fixed at  $\alpha < 0.05$  for a 95% confidence interval (CI).

Figure 1 shows the assessments performed.



**Figure 1.** Assessments of the study variables. (A) Stabilometric analysis; (B) assessment with the Leg Motion device; (C) assessment of the maximum isometric strength of the ankle flexor muscles.

### 3. Results

Twenty-two participants were included in the study. Ten subjects had hemophilia (median age: 39.50; interquartile range [IR] = 16.75), with a median bilateral ankle joint damage score of 26.00 (IR: 10.00) points. The median age of the 12 healthy subjects was 39.00 (IR: 21.75) years. The descriptive characteristics of the two groups are shown in Table 1.

**Table 1.** Descriptive characteristics (mean and standard deviation) of the subjects included in the study in both groups.

Variables	Cases (n = 10)	Controls (n = 12)	Sig.
Age (years)	42.60 (16.30)	38.08 (10.27)	0.62
Weight (kg)	80.60 (17.35)	80.50 (8.70)	0.92
Height (m)	1.72 (0.11)	1.82 (0.08)	0.06
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.07 (4.75)	24.34 (1.85)	0.18
Ankle joint damage (0–40)	23.80 (6.09)	-	
Knee joint damage (0–80)	18.10 (10.44)	-	

Ankle and knee joint damage: range of bilateral joint damage (20 points per joint) measured with the Hemophilia Joint Health Score; Sig.: Mann–Whitney U test for independent samples.

Excellent intra-observer reliability was noted in ankle dorsal flexion (ICC = 0.93) and lower-limb functionality (ICC = 0.98). High intra-observer reliability was observed in the variables muscle strength (ICC = 0.89), Maximum-X (ICC = 0.88), Maximum-Y (ICC = 0.84), and stability area (ICC = 0.83).

When comparing balance in the two groups, statistically significant differences were found in balance without visual support in the Max-Y variable (median difference [MD] = 2.83; Confidence Interval 95% [CI95%]: 0.33; 5.33;  $p = 0.04$ ). Regarding the rest of the study variables, there were statistically significant differences ( $p < 0.001$ ) in dorsal ankle flexion (MD = 17.25; CI95%: 15; 23), strength of the ankle flexor muscles (MD = 142.95; CI95%: 100.2; 177.3), and functionality (MD = 34.96; CI95%: 8.49; 61.43). Table 2 shows the statistics of central tendency and dispersion, the differences, and 95% confidence intervals

in the variables between the two groups and the results of the effect size of the differences between patients with hemophilia and their healthy peers.

**Table 2.** Descriptive statistics of central tendency (mean) and dispersion (standard deviation) of the study variables in the two groups and intergroup differences.

Variables	Cases (n = 10)	Controls (n = 12)	MD (95%CI)	ES	
Eyes open	Left (mm)	51.81 ± 8.63	49.22 ± 4.03	−2.58 (−8.40; 3.24)	−0.38
	Right (mm)	48.19 ± 8.64	50.49 ± 3.88	2.30 (−3.47; 8.08)	0.35
	Anterior (mm)	50.31 ± 8.35	46.24 ± 5.85	−4.06 (−10.39; 2.25)	−0.56
	Posterior (mm)	49.68 ± 8.36	53.75 ± 5.86	4.06 (−2.25; 10.39)	0.57
	Min-X (mm)	0.46 ± 2.15	0.61 ± 2.15	0.14 (−1.77; 2.06)	0.07
	Min-Y (mm)	−6.66 ± 2.79	−8.16 ± 3.55	−1.50 (−4.38; 1.38)	−0.46
	Max-X (mm)	4.53 ± 1.91	5.50 ± 1.72	0.96 (−0.65; 2.58)	0.53
	Max-Y (mm)	0.76 ± 2.29	1.24 ± 2.77	0.48 (−1.81; 2.77)	0.07
	Area (mm <sup>2</sup> )	3.80 ± 2.72	6.44 ± 3.42	2.64 (−0.14; 5.43)	0.83
	Eyes closed	Left (mm)	49.52 ± 9.99	49.96 ± 3.84	0.44 (−6.06; 6.95)
Right (mm)		47.14 ± 10.41	50.03 ± 3.84	2.88 (−3.84; 9.62)	0.37
Anterior (mm)		48.39 ± 10.58	45.62 ± 5.75	−2.76 (−10.16; 4.63)	−0.32
Posterior (mm)		48.27 ± 10.83	54.37 ± 5.75	6.09 (−1.42; 13.62)	0.72
Min-X (mm)		1.63 ± 1.75	1.02 ± 2.41	−0.60 (−2.52; 1.31)	−0.34
Min-Y (mm)		−7.90 ± 3.28	−7.58 ± 2.95	0.31 (−2.45; 3.09)	0.10
Max-X (mm)		6.63 ± 2.48	5.83 ± 1.81	−0.80 (−2.71; 1.11)	−0.36
Max-Y (mm)		0.23 ± 1.33	3.19 ± 3.66	2.96 (0.40; 5.51) *	0.67
Area (mm <sup>2</sup> )		4.89 ± 3.35	6.83 ± 2.82	1.93 (−0.81; 4.68)	0.63
Dorsal flexion (degree)		−1.15 ± 6.74	14.05 ± 5.87	16.98 (13.99; 19.96) **	7.46
Dorsal strength (N)	172.70 ± 58.77	309.50 ± 59.52	122.75 (95.55; 149.96) **	2.76	
Functionality (m)	160.00 ± 57.5	195.00 ± 17.5	34.96 (8.49; 61.43) *	1.18	

MD: mean difference; 95%CI: 95% confidence interval; ES: effect size; Min: minimum; Max: maximum. \*\* Corrected asymptotic significance of Yates continuity ( $p < 0.01$ ). \* Corrected asymptotic significance of Yates continuity ( $p < 0.05$ ).

#### 4. Discussion

Hemophilic arthropathy is characterized by the loss of joint mobility, the presence of chronic pain, muscle atrophy, and proprioceptive alterations. The present study analyzed the differences in stability and balance, as well as ankle dorsal flexion, functionality, and muscle strength, between patients with bilateral hemophilic ankle arthropathy and their healthy peers. There were no statistically significant differences between patients with hemophilia and their healthy peers in the main balance variables, with the exception of maximal anterior movement ( $y$ -axis) with eyes closed. However, there were statistically significant differences in the range of motion in dorsal flexion, muscle strength in dorsal flexion, and functionality.

In the analysis with visual support, in most of the stabilometric variables, there were no statistically significant changes between cases and controls. However, in the ellipse area variable (area of the calculated center of pressure of the ellipse), a high effect size was observed, which explains why patients with hemophilia present a smaller area of movement in their stabilometry than controls (3 mm<sup>2</sup> vs. 6 mm<sup>2</sup>). On the other hand, in the stabilometric analysis with eyes closed, the variable that represents the maximum movement on the axis (anterior maximum displacement) presents a lower displacement in patients with hemophilia. Both findings could suggest that people with hemophilia have altered stability compared to healthy subjects.

We consider that joint damage is associated with a proprioceptive deficiency that favors less accuracy in postural control and more limited movements to avoid losing balance and possible falls. Joint involvement also implies damage to soft tissues and periarticular components; in this regard, we must pay attention to the upper and lower extensor retinacula and the lateral capsuloligamentous complex of the ankle, due to their

important proprioceptive function [27]. There is some controversy regarding proprioceptive involvement after acute or chronic ankle injury [28] since there are studies reporting no differences between the groups of people with chronic ankle injuries or acute trauma and their healthy controls [29]. On the other hand, in patients undergoing total ankle arthroplasty, no differences in proprioception have been found between the operated and the non-operated side [30], although ankle arthroplasty presents poorer results in terms of proprioception and balance compared to total hip and knee arthroplasty [31].

Moreover, the main receptors sensitive to stretching and length changes are the muscle spindles, which are present in most skeletal muscles, being more abundant in muscles that require higher accuracy of movement. Motor innervation originates from static and dynamic myelinated  $\gamma$ -motor neurons that control the sensitivity of muscle spindle afferents as length detectors. On the other hand, the main stress-sensitive receptors are the Golgi tendon organs, located at the myotendinous junctions [32]. These sensory organs respond to changes in mechanical conditions: the length of the muscle (muscle spindles) or the active force (Golgi tendon organs), both being contraction receptors.

The presence of lower oscillations in patients with hemophilia may not relate to better stability [33]. Based on the joint damage in these patients, the results can be interpreted as a poorer ability of their joints to compensate for body movements [34] due to the decrease in strength and dorsal flexion [3]. Based on this, mechanical overexertion would occur that is not compensated by the musculoskeletal system [34].

In relation to pain, we need to consider the complex interaction of neurobiological and psychosocial factors that influence its perception; in this regard, in patients with hemophilic arthropathy, there could be unfavorable responses associated with hypervigilance, kinesiophobia, catastrophic thinking, and negative beliefs. Kinesiophobia, defined as an excessive, irrational, and debilitating fear of performing a movement, is the result of a feeling of vulnerability due to a painful injury and can be associated with pain and disability. Kinesiophobia alters the way people move, causing adjustments in motor behavior, which affect the performance of actions related to pain management and control [35]. Previous studies have detected that patients with hemophilia presented increased values of kinesiophobia [36]. High levels of kinesiophobia are common in subjects with chronic pain and are associated with sustained pain. In addition, negative correlations were noted between kinesiophobia and all elements of perceived quality of life except the emotional role. The development of musculoskeletal bleeding in patients with hemophilia causes intense pain that can justify the fear of suffering an injury and, therefore, limits their quality of life [36]. Accordingly, to avoid pain and protect the affected joints, patients with hemophilia may adopt more static and limited postures, thus reducing their movements in the stabilographic analysis.

The basis of most movements is due to balance control. If this control is affected, it likewise affects the development of basic activities of daily living. Our results found no statistically significant differences in most of the stabilometry variables despite the impact of hemophilic arthropathy. These results have been described previously by other authors [37]. In the daily lives of these patients, balance disorders reflect a disorder in the musculoskeletal system [38] that negatively impacts their quality of life and overall health condition.

Despite the advanced stage of joint damage of the population included in our study, the results are in line with other authors. The measurement of static balance does not usually show statistically significant differences in patients with hemophilia compared to their healthy peers. However, the measurement of dynamic balance does show poorer performance in patients with hemophilia [39]. In subsequent studies, the analysis of dynamic gait variables and dynamic stabilometry should be considered.

The advanced stage of joint deterioration in hemophilic arthropathy is characterized by the presence of muscle fibrosis, loss of joint space, alterations of joint structures, and pain [40]. This deformity thickens the posterior capsule of the ankle, causes the retraction of the Achilles tendon, and the collapse of the talus due to osteonecrosis and deterioration of the cartilage [41], which would justify the loss of dorsiflexor mobility, the decrease in

strength [42], and consequently, the involvement of the biomechanics of gait (functionality of the patient).

#### 4.1. Relevance to Clinical Practice

The findings presented in this study imply the need to recognize signs associated with impaired stability, decreased foot strength, or mobility in ankle dorsal flexion. These signs should be considered within a multimodal physiotherapy treatment program, which allows us to prevent complications and improve the clinical symptoms of patients with hemophilic arthropathy. The early diagnosis of these musculoskeletal disorders will help us to establish a musculoskeletal prophylactic approach to them. In this way, we will be able to offer patients with hemophilia greater independence and, with this, improve their perceived quality of life as much as possible.

Joint damage can affect joint range of motion, muscle strength, and the proprioceptive system, thus altering postural balance. However, although strength and balance, flexibility, mobilization, and aerobic exercises can produce a positive change in balance, more studies with a higher methodological quality are needed to evaluate the true efficacy of these techniques in improving balance in patients with hemophilia [43]. The development and generalization of new therapies with extended half-life clotting factors and bispecific monoclonal antibodies may facilitate the prevention of hemophilic arthropathy in younger patients. The absence of clinical hemarthrosis, the establishment of regular radiological follow-up protocols, and the implementation of adapted and controlled exercise programs for patients with hemophilia may lead to a generation of patients with hemophilia without joint damage or physical sequelae such as instability in the space of a few years.

#### 4.2. Limitations of the Study

This study presents a series of limitations that should be considered. First, the small sample size should be taken into account when analyzing the results. Although the RSscan Footscan<sup>®</sup> pressure platform 9 has shown good intra- and inter-rater reliability [44], it only measures forces perpendicular to the ground, disregarding forces in other planes. In addition, the data collected through the pressure platform are static. Therefore, we cannot simply infer that static positioning will directly affect dynamic movements. In future studies, the analysis of the dynamic variables of gait, dynamic stabilometry, and kinesiophobia should be considered.

## 5. Conclusions

Patients with bilateral hemophilic ankle arthropathy do not have statistically poorer stability and balance than their healthy peers. Patients with bilateral hemophilic ankle arthropathy present a reduced range of motion in ankle dorsal flexion. The ankle dorsiflexor force is lower in patients with hemophilia than in healthy subjects. When compared with subjects without ankle joint damage, patients with hemophilic arthropathy present poorer lower limb functionality.

**Author Contributions:** Conceptualization, C.T.-D., R.P.-L., J.M.-G. and R.C.-B.; methodology, C.T.-D. and R.P.-L.; software, R.C.-B.; validation, C.T.-D., R.P.-L. and C.M.-G.; formal analysis, R.C.-B.; investigation, C.T.-D. and R.P.-L.; resources, C.T.-D.; data curation, C.T.-D., R.P.-L. and C.M.-G.; writing—original draft preparation, C.T.-D. and C.M.-G.; writing—review and editing, C.T.-D., R.P.-L. and J.M.-G.; visualization, C.T.-D., R.P.-L., J.M.-G. and C.M.-G.; supervision, R.C.-B.; project administration, C.T.-D., R.P.-L., J.M.-G. and R.C.-B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Ethics Committee of Virgen de la Arrixaca University Hospital of Murcia (protocol code 2022-7-2-HCUVA; 20 December 2022).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

**Acknowledgments:** We would like to thank the patients and study participants for taking the time to take part in the assessments, and the patient associations for helping with sample recruitment.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

## References

- Berntorp, E.; Fischer, K.; Hart, D.P.; Mancuso, M.E.; Stephensen, D.; Shapiro, A.D.; Blanchette, V. Haemophilia. *Nat. Rev. Dis. Primer* **2021**, *7*, 45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Dunn, A.L. Malignancy in Patients with Haemophilia: A Review of the Literature. *Haemophilia* **2010**, *16*, 427–436. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Cuesta-Barriuso, R.; Gómez-Conesa, A.; López-Pina, J.-A. Manual Therapy in the Treatment of Ankle Hemophilic Arthropathy. A Randomized Pilot Study. *Physiother. Theory Pract.* **2014**, *30*, 534–539. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gouw, S.C.; Timmer, M.A.; Srivastava, A.; de Kleijn, P.; Hilliard, P.; Peters, M.; Blanchette, V.; Fischer, K. Measurement of Joint Health in Persons with Haemophilia: A Systematic Review of the Measurement Properties of Haemophilia-specific Instruments. *Haemophilia* **2019**, *25*, e1–e10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wang, S.; Li, Q.; Zhang, Z.; Wang, W.; Li, J.; Liu, L. Ankle Arthrodesis for End-Stage Haemophilic Ankle Arthropathy Using a Ilizarov Method. *Int. Orthop.* **2020**, *44*, 995–1001. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ribbans, W.J.; Phillips, A.M. Hemophilic Ankle Arthropathy. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **1996**, *328*, 39–45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pearce, M.S.; Smith, M.A.; Savidge, G.F. Supramalleolar Tibial Osteotomy for Haemophilic Arthropathy of the Ankle. *J. Bone Jt. Surg. Br.* **1994**, *76*, 947–950. [[CrossRef](#)]
- Eerdekens, M.; Peerlinck, K.; Staes, F.; Pialat, J.; Hermans, C.; Lobet, S.; Deschamps, K. Clinical Gait Features Are Associated with MRI Findings in Patients with Haemophilic Ankle Arthropathy. *Haemophilia* **2020**, *26*, 333–339. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gallach, J.E.; Querol, F.; González, L.M.; Pardo, A.; Aznar, J.A. Posturographic Analysis of Balance Control in Patients with Haemophilic Arthropathy. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **2008**, *14*, 329–335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Saotome, K.; Murthy, S.E.; Kefauver, J.M.; Whitwam, T.; Patapoutian, A.; Ward, A.B. Structure of the Mechanically Activated Ion Channel Piezo1. *Nature* **2018**, *554*, 481–486. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hillier, S.; Immink, M.; Thewlis, D. Assessing Proprioception: A Systematic Review of Possibilities. *Neurorehabil. Neural Repair* **2015**, *29*, 933–949. [[CrossRef](#)]
- Gilman, S. Joint Position Sense and Vibration Sense: Anatomical Organisation and Assessment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2002**, *73*, 473–477. [[CrossRef](#)]
- Weeks, H.M.; Therrien, A.S.; Bastian, A.J. The Cerebellum Contributes to Proprioception during Motion. *J. Neurophysiol.* **2017**, *118*, 693–702. [[CrossRef](#)]
- Souza, F.M.B.; McLaughlin, P.; Pereira, R.P.; Minuque, N.P.; Mello, M.H.M.; Siqueira, C.; Villaça, P.; Tanaka, C. The Effects of Repetitive Haemarthrosis on Postural Balance in Children with Haemophilia. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **2013**, *19*, e212–e217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Deschamps, K.; Staes, F.; Eerdekens, M.; Peerlinck, K.; Hermans, C.; Vandesande, J.; Lobet, S. Postural Control during a Transition Task in Haemophilic Children, Adolescents and Young Adults with Haemophilic Ankle Arthropathy. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **2018**, *24*, 667–674. [[CrossRef](#)]
- Merkle, S.L.; Sluka, K.A.; Frey-Law, L.A. The Interaction between Pain and Movement. *J. Hand Ther. Off. J. Am. Soc. Hand Ther.* **2020**, *33*, 60–66. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Plut, D.; Kotnik, B.F.; Pusnik, L.; Slak, P.; Snoj, Z.; Salapura, V. Reliability of haemophilia early arthropathy detection with ultrasound (HEAD-US) in children: A comparative magnetic resonance imaging (MRI) study. *Radiol. Oncol.* **2022**, *56*, 471–478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Doria, A.S.; Keshava, S.N.; Mohanta, A.; Jarrin, J.; Blanchette, V.; Srivastava, A.; Moineddin, R.; Kavitha, M.L.; Hilliard, P.; Poonnoose, P.; et al. Diagnostic Accuracy of Ultrasound for Assessment of Hemophilic Arthropathy: MRI Correlation. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2015**, *204*, W336–W347. [[CrossRef](#)]
- Fischer, K.; de Kleijn, P. Using the Haemophilia Joint Health Score for Assessment of Teenagers and Young Adults: Exploring Reliability and Validity. *Haemophilia* **2013**, *19*, 944–950. [[CrossRef](#)]
- Hilliard, P.; Funk, S.; Zourikian, N.; Bergstrom, B.-M.; Bradley, C.S.; Mclimont, M.; Manco-Johnson, M.; Petrini, P.; Berg, M.V.D.; Feldman, B.M. Hemophilia Joint Health Score Reliability Study. *Haemophilia* **2006**, *12*, 518–525. [[CrossRef](#)]
- von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. STROBE Initiative The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* **2014**, *12*, 1495–1499. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

22. Tijssens, D.; Lobet, S.; Eerdeken, M.; Peerlinck, K.; Hermans, C.; Van Damme, A.; Staes, F.; Deschamps, K. Paediatric Patients with Blood-Induced Ankle Joint Arthritis Demonstrate Physiological Foot Joint Mechanics and Energetics during Walking. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **2020**, *26*, 907–915. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Calatayud, J.; Martin, F.; Gargallo, P.; García-Redondo, J.; Colado, J.C.; Marín, P.J. The Validity and Reliability of a New Instrumented Device for Measuring Ankle Dorsiflexion Range of Motion. *Int. J. Sports Phys. Ther.* **2015**, *10*, 197–202.
24. Zhang, J.; Chen, X.; Huang, S.; Wang, Y.; Lin, W.; Zhou, R.; Zou, H. Two-Minute Walk Test: Reference Equations for Healthy Adults in China. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0201988. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Karle, V.; Hartung, V.; Ivanovska, K.; Mäurer, M.; Flachenecker, P.; Pfeifer, K.; Tallner, A. The Two-Minute Walk Test in Persons with Multiple Sclerosis: Correlations of Cadence with Free-Living Walking Do Not Support Ecological Validity. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, E9044. [[CrossRef](#)]
26. Kelley, K.; Preacher, K.J. On Effect Size. *Psychol. Methods* **2012**, *17*, 137–152. [[CrossRef](#)]
27. Li, H.-Y.; Zheng, J.-J.; Zhang, J.; Cai, Y.-H.; Hua, Y.-H.; Chen, S.-Y. The Improvement of Postural Control in Patients with Mechanical Ankle Instability after Lateral Ankle Ligaments Reconstruction. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* **2016**, *24*, 1081–1085. [[CrossRef](#)]
28. Docherty, C.L.; Valovich McLeod, T.C.; Shultz, S.J. Postural Control Deficits in Participants with Functional Ankle Instability as Measured by the Balance Error Scoring System. *Clin. J. Sport Med. Off. J. Can. Acad. Sport Med.* **2006**, *16*, 203–208. [[CrossRef](#)]
29. de Vries, J.S.; Kingma, I.; Blankevoort, L.; van Dijk, C.N. Difference in Balance Measures between Patients with Chronic Ankle Instability and Patients after an Acute Ankle Inversion Trauma. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* **2010**, *18*, 601–606. [[CrossRef](#)]
30. Conti, S.F.; Dazen, D.; Stewart, G.; Green, A.; Martin, R.; Kuxhaus, L.; Carl Miller, M. Proprioception after Total Ankle Arthroplasty. *Foot Ankle Int.* **2008**, *29*, 1069–1073. [[CrossRef](#)]
31. Butler, R.J.; Ruberte Thiele, R.A.; Barnes, C.L.; Bolognesi, M.P.; Queen, R.M. Unipedal Balance Is Affected by Lower Extremity Joint Arthroplasty Procedure 1 Year Following Surgery. *J. Arthroplasty* **2015**, *30*, 286–289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Dyck, P.J.; Thomas, P.K. *Peripheral Neuropathy*, 4th ed.; Saunders: Philadelphia, PA, USA, 2005; ISBN 978-0-7216-9491-7.
33. Catan, L.; Amaricai, E.; Onofrei, R.R.; Popoiu, C.M.; Iacob, E.R.; Stanculescu, C.M.; Cerbu, S.; Horhat, D.I.; Suciu, O. The Impact of Overweight and Obesity on Plantar Pressure in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 6600. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Mueller, S.; Carlsohn, A.; Mueller, J.; Baur, H.; Mayer, F. Influence of Obesity on Foot Loading Characteristics in Gait for Children Aged 1 to 12 Years. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0149924. [[CrossRef](#)]
35. Leeuw, M.; Goossens, M.E.J.B.; Linton, S.J.; Crombez, G.; Boersma, K.; Vlaeyen, J.W.S. The Fear-Avoidance Model of Musculoskeletal Pain: Current State of Scientific Evidence. *J. Behav. Med.* **2007**, *30*, 77–94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Uceró-Lozano, R.; López-Pina, J.A.; Ortiz-Pérez, A.; Cuesta-Barriuso, R. Quality of Life and Its Predictors among Adult Patients with Haemophilic Arthropathy. An Observational Study. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2021**, *22*, 448. [[CrossRef](#)]
37. Blamey, G.; Forsyth, A.; Zourikian, N.; Short, L.; Jankovic, N.; De Kleijn, P.; Flannery, T. Comprehensive Elements of a Physiotherapy Exercise Programme in Haemophilia—A Global Perspective. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **2010**, *16* (Suppl. S5), 136–145. [[CrossRef](#)]
38. Tat, N.M.; Tat, A.M.; Oner, A.F.; Karaman, K.; Kaplan, S.; Can, F. Static Postural Balance Evaluation and an Investigation of the Relationship with Joint Health in Children with Severe Haemophilia: A Controlled Cross-Sectional Study. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **2021**, *27*, e245–e252. [[CrossRef](#)]
39. Scaturro, D.; Vitagliani, F.; Tomasello, S.; Mangano, M.S.; Signa, G.; Letizia Mauro, G. Postural Assessment Systems in the Prevention of Haemophilic Arthropathy: A Narrative Review. *J. Funct. Morphol. Kinesiol.* **2022**, *7*, 68. [[CrossRef](#)]
40. Atilla, B.; Güney-Deniz, H. Musculoskeletal Treatment in Haemophilia. *EFORT Open Rev.* **2019**, *4*, 230–239. [[CrossRef](#)]
41. Llinás, A. The Ankle Joint. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **2010**, *16* (Suppl. S5), 124–125. [[CrossRef](#)]
42. Lafeber, F.P.J.G.; Miossec, P.; Valentino, L.A. Physiopathology of Haemophilic Arthropathy. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **2008**, *14* (Suppl. S4), 3–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Chimeno-Hernández, A.; Querol-Giner, F.; Pérez-Alenda, S.; Núñez-Cortés, R.; Cruz-Montecinos, C.; Carrasco, J.J.; Aguilar-Rodríguez, M. Effectiveness of Physical Exercise on Postural Balance in Patients with Haemophilia: A Systematic Review. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **2022**, *28*, 409–421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Xu, C.; Wen, X.-X.; Huang, L.-Y.; Shang, L.; Cheng, X.-X.; Yan, Y.-B.; Lei, W. Normal Foot Loading Parameters and Repeatability of the Footscan® Platform System. *J. Foot Ankle Res.* **2017**, *10*, 30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



## VII – ARTÍCULO II

---



## VII - ARTÍCULO II

**Título del artículo:**

*Joint and Myofascial Manual Therapy Techniques in Haemophilic Ankle Arthropathy: A Randomized Pilot Study*

**Revista de publicación:** *Haemophilia*.

**Editorial:** Wiley, Reino Unido.

**Área:** HEMATOLOGY.

**Factor de impacto:** 3,0 (Journal Citation Reports, 2024).

**Cuartil:** Q2 (33/98)

**Posición autor:** 1 (primer autor).

**Citación:** Truque-Díaz C, Meroño-Gallut J, Cuesta-Barriuso R, Pérez-Llanes R. Joint and Myofascial Manual Therapy Techniques in Haemophilic Ankle Arthropathy: A Randomized Pilot Study. *Haemophilia*. 2025;31(2):295-303. doi: 10.1111/hae.70002.

El Artículo II corresponde a un estudio piloto aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y los efectos preliminares de un protocolo específico de terapia manual aplicado en pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo.




Partiendo de las alteraciones funcionales identificadas en el Artículo I, este estudio se diseñó para analizar la viabilidad clínica del abordaje propuesto, con especial énfasis en la ausencia de eventos adversos —particularmente hemartrosis—, así como en los cambios iniciales observados en dolor, rango de movimiento, sensibilidad a la presión y estado articular.

Los resultados de este estudio piloto aportaron evidencia inicial de seguridad y fundamentaron el diseño del ensayo clínico controlado desarrollado posteriormente y descrito en el Artículo III.

*El contenido que se presenta a continuación corresponde al artículo publicado en la revista Healthcare. El formato original del artículo se ha mantenido sin modificaciones.*

## ORIGINAL ARTICLE

# Joint and Myofascial Manual Therapy Techniques in Haemophilic Ankle Arthropathy: A Randomized Pilot Study

Carlos Truque-Díaz<sup>1</sup>  | Javier Meroño-Gallut<sup>2,3</sup>  | Rubén Cuesta-Barriuso<sup>3,4</sup>  | Raúl Pérez-Llanes<sup>3,5</sup> 

<sup>1</sup>Faculty of Physiotherapy, Podiatry and Occupational Therapy, Catholic University San Antonio-UCAM, Murcia, Spain | <sup>2</sup>Tú. Bienestar 360, Physiotherapy and Medical Center, San Javier-Murcia, Spain | <sup>3</sup>InHeFis Research Group, Instituto Asturiano de Investigación Sanitaria (ISPA), Oviedo, Spain | <sup>4</sup>Department of Surgery and Medical-Surgical Specialties, University of Oviedo, Oviedo, Spain | <sup>5</sup>Department of Physiotherapy, University of Murcia, Murcia, Spain

**Correspondence:** Rubén Cuesta-Barriuso ([cuestaruben@uniovi.es](mailto:cuestaruben@uniovi.es))

**Received:** 24 October 2024 | **Revised:** 6 January 2025 | **Accepted:** 14 January 2025

**Funding:** The authors declare that they did not receive financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

**Keywords:** haemophilia | joint damage | joint pain | manual therapy | pressure pain threshold | range of motion

## ABSTRACT

**Background:** Haemophilic ankle arthropathy is characterized by chronic pain, loss of strength and proprioception, decreased range of motion (ROM) and impaired functionality.

**Objective:** To evaluate the safety and efficacy of a manual therapy protocol based on joint and myofascial techniques in patients with haemophilic ankle arthropathy.

**Methods:** A randomized, single-blind pilot study. Twenty-four patients with haemophilia were randomized to the experimental (manual therapy) and control (no intervention) groups. The intervention lasted for 3 weeks, with one 50-min weekly session. Techniques used: active-passive joint mobilization, articular technique, joint decompression and high-speed and short-stroke manipulation, and sustained myofascial induction techniques. The study variables were safety of the intervention (number of hemarthroses), joint pain intensity (visual analogue scale), pressure pain threshold (pressure algometer), range of ankle motion (Leg Motion) and joint condition (Haemophilia Joint Health Score).

**Results:** None of the patients developed ankle hemarthrosis during the intervention. After the intervention there were intergroup differences in the variables pain intensity (MD = -0.45;  $p < 0.001$ ), ROM (MD = 0.19;  $p = 0.003$ ), joint condition (MD = 0.04;  $p = 0.03$ ) and pressure pain threshold in the internal malleolus (MD = 1.36;  $p = 0.01$ ). For the interaction  $time*group$  after the follow-up period, there were statistically significant differences in pain intensity ( $F = 6.94$ ;  $p = 0.01$ ) and dorsal flexion ( $F = 3.36$ ;  $p = 0.04$ ) of the ankle.

**Conclusions:** Manual therapy based on joint and myofascial techniques is safe in haemophilia patients. A protocol implementing joint and myofascial techniques having the dosage and safety parameters established in this study can improve the intensity of pain and dorsal flexion of the ankle in these patients.

**Trial Registration:** ClinicalTrials.gov identifier: NCT05549843

## 1 | Introduction

The most important clinical manifestation of haemophilia is bleeding in the musculoskeletal system. These bleeds, which

occur due to trauma or spontaneously, are mainly in the joints [1]. The recurrence of haemorrhage gives rise to haemophilic arthropathy, characterized by chronic pain, impaired muscle strength and proprioception, decreased range of motion (ROM)

and impaired joint functionality [2]. Haemophilic arthropathy has a multifactorial basis. The main triggering factor is the accumulation of iron in the joint derived from the recurrence of haemorrhagic episodes in the same joint. This element acts as a mediator of joint degeneration enhancers, causing inflammation of the synovial membrane and deterioration of the cartilage [3].

The structures most affected by joint bleeds, and the development of haemophilic arthropathy are elbows, knees and ankles [1, 4]. Although the incidence of haemophilic ankle arthropathy is somewhat lower than in the elbow or knee, patients usually report greater pain in this joint [5]. The chronic inflammation of the synovial membrane, the degeneration of the cartilage and the biomechanical load that the ankle supports when standing and walking, justify the greater amount of pain reported. Similarly, the development of ankle arthropathy is related to a lower tolerance to mechanical load during walking and standing, affecting functionality in the performance of activities of daily living and increasing the risk of falls in these patients [6].

The generalization of prophylactic treatment has contributed to a decrease in the number of hemarthroses in these patients and, with it, the development of haemophilic arthropathy [7]. In young and adult patients presenting with ankle arthropathy, the usual conservative treatment is aimed at maintaining functionality [1]. The safety offered by prophylactic treatment allows the administration of physiotherapy techniques in order to improve the impairment caused by this joint deterioration [8, 9]. Different physiotherapy techniques, such as joint traction, myofascial therapy or passive mobilization, have shown their safety and effectiveness in improving pain, joint range, joint condition or functionality in patients with ankle arthropathy [9, 10]. A joint approach with direct passive and traction manoeuvres in knees and ankles of patients with haemophilia according to the Maitland approach can be considered safe and potentially effective [11]. The application of articular techniques in non-haemophiliac patients with knee arthropathy, in combination with exercise, has also offered positive results for functionality and pain [12].

We have been unable to identify any evidence about the use of high-velocity and low-amplitude (HVLA) manipulation techniques in patients with haemophilic arthropathy, because due to their potential risk, they may not have been documented to date; however, the effects of an isolated HVLA manipulation on the tibiotalar joint in patients with ankle injury has been studied, failing to conclude any improvement in the ROM [13]. The aim of this study was to assess the safety and efficacy of a manual therapy protocol using joint and myofascial techniques in patients with haemophilia and bilateral ankle arthropathy.

## 2 | Methods

### 2.1 | Design

A randomized, single-blind pilot study with a follow-up period.

### 2.2 | Ethical Considerations

This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients signed the informed consent document.

The project was approved by the Medical Research Ethics Committee of the Virgen de la Arrixaca University Hospital (ID: 2022-7-2-HCUVA).

### 2.3 | Participants

The study was conducted between September and December 2023. Patients with haemophilia were recruited from three regions of Spain (Asturias, Galicia and Madrid). The criteria for inclusion in the study were: (i) patients over 18 years of age; (ii) with a medical diagnosis of Haemophilia A or B; (iii) with severe haemophilia phenotype ( $< 1\%$  of FVIII/FIX); (iv) bilateral ankle arthropathy; and (v) with more than 5 points of joint damage on the Haemophilia Joint Health Score [14]. Patients excluded from the study were those: (i) without ankle pain; (ii) with cognitive impairments; (iii) diagnosed with epilepsy or with severe vision problems; (iv) receiving physiotherapy treatment during the study; and (v) undergoing pharmacological treatment on demand. All patients received a periodic haemostatic control at their hospital of reference and the scheduled prophylactic regimen, dosage, and periodicity were not modified.

### 2.4 | Sample Size

The sample size was calculated with the statistical package G\*Power (version 3.1.9.2; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Germany). Being a pilot study, a moderate effect size was assumed ( $d = 0.60$ ), with an alpha level (Type I error) of 0.05 and a statistical power of 90% ( $1 - \beta = 0.90$ ), a sample size of 22 patients with haemophilia was estimated. Taking into account the possible dropouts during the experimental phase and the follow-up period, an additional 10% were recruited. Therefore, 25 patients with haemophilia and bilateral ankle arthropathy were invited to participate in the study.

### 2.5 | Intervention

The intervention lasted 3 weeks. There was a weekly 50-min session. The specific manual therapy program consists of 1 preparatory manoeuvre plus 9 joint and myofascial manual therapy techniques, all performed by the same physiotherapist, with extensive experience in the treatment of haemophilia patients and manual therapy. The manoeuvres performed in the study began with a preparatory manoeuvre to improve the excitability of the motor unit and kinaesthetic awareness [15].

The manual therapy intervention program was designed ad hoc, through a process of discussion and internal consensus by expert researchers in manual therapy who are part of the research. For this, previous studies on the safety and effectiveness of manual therapy in patients with haemophilic arthropathy were considered [9, 16, 17], implementing the protocol with articular and manipulative techniques on the ankle joint complex and myofascial manoeuvres. In this way, a varied contribution of stimuli to the ankle joint complex is offered, both articular with greater biomechanical orientation, as well as tissue-related to enhance the neurophysiological component. The theoretical framework of reference in the design of this protocol

**TABLE 1** | Description of the intervention procedure.

<b>Manoeuvre</b>	<b>Position of the patient</b>	<b>Description</b>	<b>Duration (min)</b>
Preparatory	Supine position	Active plantar and dorsal ankle flexion exercise.	2
Global passive mobilization	Supine position	20 passive mobilizations of the forefoot and midfoot.	2
Calcaneocuboid mobilization	Supine position	20 mobilizations of the calcaneocuboid joint, functional and structural work.	3
Astragalo scaphoid mobilization	Supine position	20 mobilizations of the astragalo scaphoid joint, functional and structural work.	3
Talus manipulation	Supine position	Posterior talus manipulation.	1
Tibial manipulation-displacement	Supine position	10 anterior-posterior tibial displacement mobilizations	2
Tibiotarsal decompression	Supine position	2 high-velocity, short-stroke, very gentle tibiotarsal manipulations	1
Plantar fascia induction	Supine position	Facial induction technique for plantar fascia foot receptors	3–5
Sustained traction (unwinding)	Supine position	Sustained tibiotarsal traction, stimulation of capsuloligamentous components	3–5
Triceps surae induction	Prone position	Fascial induction on the triceps surae	3–5

comprised the models developed by Bialonsky and Chimenti [18, 19] in relation to the mechanisms of action of manual therapy. These mechanisms include the improvement of ROM, hypoalgesia response, stimulation on the sympathetic nervous system mediated by the periaqueductal grey matter, the decrease in temporal summation mediated by the dorsal horn of the spinal cord, the reduction in blood cytokine levels, and changes in blood levels of  $\beta$ -endorphin, anandamide, N-palmitoylethanolamide, serotonin and endogenous cannabinoids. The effects of manual therapy on the descending pain inhibition mechanisms through the action of supraspinal mechanisms have also been duly documented [20], and they should be considered as viable in the mechanisms of action of the present intervention program. The manoeuvres included in the manual therapy protocol are detailed in Table 1, and Figure 1 shows the techniques administered to the patients in the study.

## 2.6 | Outcome Measures

The primary variable was the safety of the intervention. The secondary variables were joint pain intensity, pressure pain threshold, ankle ROM and joint condition. The instruments used to measure these variables were:

- The safety of the intervention with respect to the development of hemarthrosis was evaluated through a weekly telephone follow-up in order to establish possible joint bleeding [21]. The evaluator made periodic telephone follow-up calls, 24 and 48 h after each treatment session. Each follow-up record included a questionnaire with closed-ended questions to be completed with closed responses. These questions referred to the main clinical manifestations of hemarthrosis. The number of clinical hemarthroses (events) was measured in

each patient during the intervention and follow-up period by the physiotherapist in charge of weekly patient monitoring and assistance with exercises.

- The intensity of the pain was measured with the visual analogue scale [22], which has shown a high reliability (ICC = 0.99) [23] in patients with chronic musculoskeletal pain. This instrument evaluates the intensity of the pain perceived by the patient on a 10-cm line. The unit of measurement is presented within a range of 0–10, where 10 indicates the worst perceived pain and 0 no pain.
- The pressure pain threshold was measured in both malleoli with a pressure algometer (Wagner FDIX model, Wagner Instruments, CT, USA) [24]. This instrument has shown a high reliability (ICC = 0.91) [25]. The evaluator progressively exerted pressure until the sensation began to be painful [26]. The pressure pain threshold was measured, bilaterally, in the ventral region to the lateral and medial malleolus [27]. The unit of measurement was Newton.
- Using a Leg Motion device, the ROM of dorsal flexion under load conditions was evaluated. This instrument has shown a high reliability (ICC = 0.98) [28]. For the evaluation of mobility, the patient standing upright is instructed to place the sole of the foot fully supported on the device at the relevant mark, and a maximum dorsal flexion is requested without raising the heel; the device marks on the platform the distance travelled during maximum dorsal flexion. The unit of measurement is centimetres.
- The joint condition was measured with the Haemophilia Joint Health Score [14], which has shown a high reliability (Cronbach's  $\alpha$  = 0.88) [29]. This scale, specific for patients with haemophilia, evaluates 8 items: inflammation and duration of inflammation, pain, muscle atrophy and strength, crepitus,



**FIGURE 1** | Protocol of manual therapy techniques carried out in the study.

and loss of flexion and extension. The evaluation of each ankle is scored from 0 to 20 points, where 0 indicates no deterioration and 20 maximum joint damage.

The patients were evaluated at three time points: at baseline (T0), after the intervention (T1) and at 4 weeks follow-up (T2). All measurements were performed under the same conditions reproducing the same protocol. All the evaluations were carried out by the same evaluator, blinded regarding subject assignment to the study groups. The evaluator was trained in the evaluation of patients, with more than 10 years of clinical experience.

Prior to recruitment, intraobserver reliability was calculated with six subjects without ankle arthropathy. A very high intraobserver test-retest reliability was observed in the dorsal ankle flexion under load (ICC = 0.98), with moderate reliability in the evaluation of the pressure pain threshold in the external (ICC = 0.75) and internal (ICC = 0.79) malleolus.

## 2.7 | Randomization

Prior to recruitment, randomization was performed by a computerized randomization procedure using permuted blocks of 4 subjects in each recruitment centre. The sequence alternatives were modified in each block. This process was carried out by a blinded assistant regarding group allocation and patient identification.

## 2.8 | Statistical Analysis

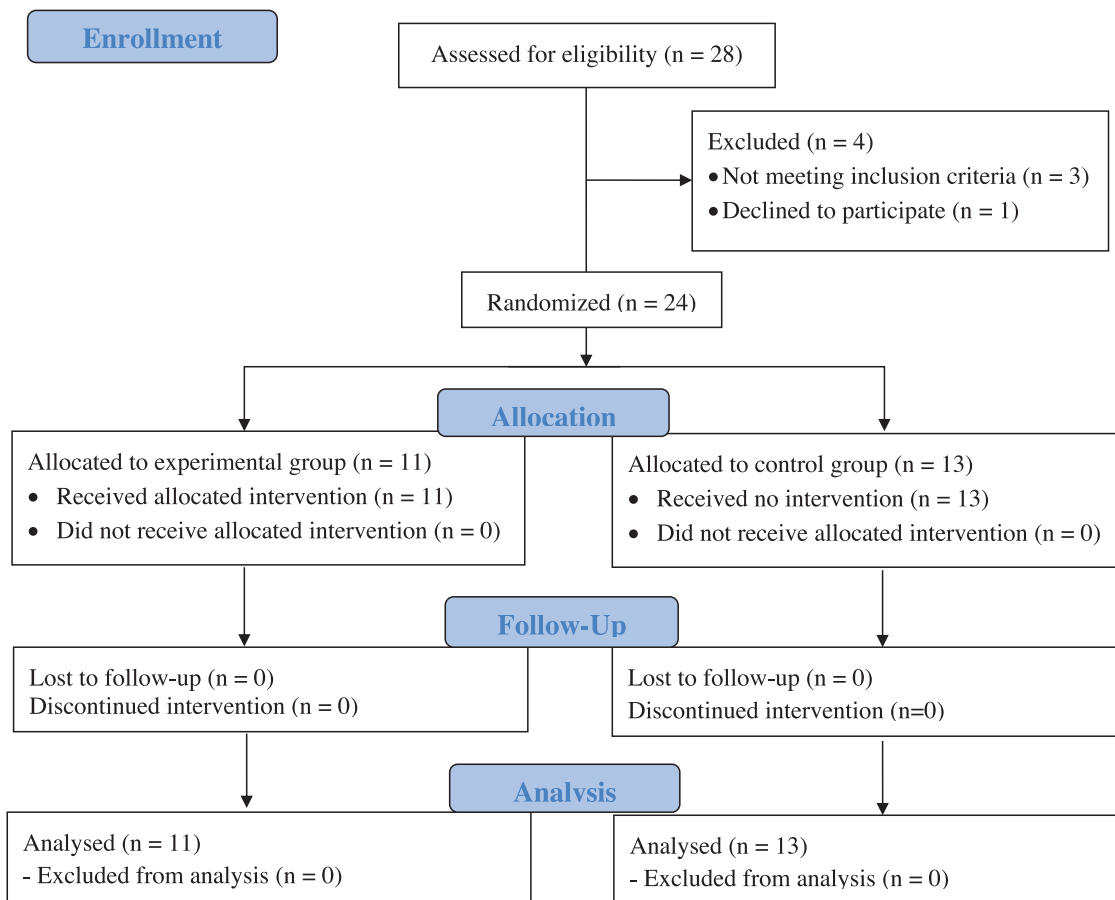
The data were analysed using SPSS 19.0 software (IBM SPSS Statistics for Windows; IBM Corp, New York, NY, USA). The

intra- and inter-rater reliability analysis was performed with the two-factor random intraclass correlation coefficient. The main descriptive statistics (median and interquartile range) of the study variables were calculated. The non-parametric Mann-Whitney *U* test for independent samples was used to analyse the intergroup differences.

Even if some data are not normally distributed, *F*-tests are robust in terms of Type I error, and regardless of the manipulated conditions, are considered a valid option for non-parametric distributions [30]. With the repeated measures ANOVA test, the *time\*group* interaction was calculated. The Greenhouse-Geisser correction was considered when the Mauchly test rejected sphericity [31]. By means of the Bonferroni correction, post hoc comparisons were made in those variables where intragroup changes were observed. The effect size of the *F*-tests was analysed using the eta-squared coefficients ( $\eta^2$ ) and was interpreted as a small ( $\eta^2 = 0.01$ ), medium ( $\eta^2 = 0.06$ ) and large ( $\eta^2 = 0.14$ ) effect size [32]. According to the calculation parameters of the sample size, the statistical significance was set at  $p < 0.05$  for a 95% confidence interval (CI). An intention-to-treat analysis was carried out.

## 3 | Results

Twenty-eight patients with haemophilia were invited to participate in the study, of which three failed to meet the selection criteria and one declined to participate due to lack of interest. The 24 patients who met the criteria and accepted to take part in the study were randomized to the two study groups: experimental ( $n = 11$ ) and control ( $n = 13$ ). None of the patients left the study in either group throughout the experimental or follow-up phase. The flow diagram of the study is shown in Figure 2.



**FIGURE 2** | CONSORT 2010 flow diagram.

**TABLE 2** | Descriptive analysis of the patients included in the study and according to allocation group.

Variables	All sample (n = 24)	Experimental group (n = 11)	Control group (n = 13)	Sig.
Age (years)	37.00 (19.00)	42.00 (27.00)	36.00 (9.5.)	0.39
Weight (kg)	83.00 (7.75)	80.00 (4.00)	86.00 (4.5.)	0.001
Height (cm)	179.00 (8.50)	175.00 (13.00)	179.00 (7.00)	0.57
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.32 (3.29)	25.62 (3.54)	27.15 (2.13)	0.12
		n (%)		
Type of haemophilia				
A	21 (87.5)	10 (90.90)	11 (84.60)	1.00
B	3 (12.5)	1 (9.10)	2 (15.40)	
Development of inhibitors				
No	22 (91.7)	10 (90.90)	12 (92.30)	1.00
Yes	2 (8.30)	1 (9.10)	1 (7.70)	

Abbreviations: n: number of patients; %: percentage of patients; Sig.: significance.

The median age of the patients was 37 (RI = 19) years, with a median body mass index of 26.32 (RI = 3.29) kg/m<sup>2</sup>. Most of the patients (87.5%) presented FVIII deficit and had no history of antibodies to clotting factor concentrates (91.7%). The main descriptive characteristics of the patients included in the study are shown in Table 2. Table 3 shows the statistics of central

tendency and dispersion of the study variables. The intergroup analysis for independent samples reported statistically significant differences in the variables pain intensity ( $U = 60$ ;  $p < 0.001$ ), pressure pain threshold in the internal malleolus ( $U = 407.5$ ;  $p = 0.01$ ), ROM ( $U = 409$ ;  $p = 0.003$ ) and joint condition ( $U = 221$ ;  $p = 0.03$ ).

**TABLE 3** | Statistics of central tendency (median) and dispersion (interquartile range) of the study variables, in the three evaluations carried out, in both study groups.

Variables	Experimental			Control		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Joint pain (0–10)	1.30 (5.60)	0.00 (4.80)	0.40 (2.80)	1.50 (4.50)	1.50 (4.05)	1.50 (4.30)
External malleolus pressure pain threshold (N)	45.80 (19.60)	49.90 (20.60)	46.70 (25.80)	52.65 (21.28)	50.95 (18.95)	53.15 (26.33)
Internal malleolus pressure pain threshold (N)	55.20 (32.10)	56.10 (29.90)	59.70 (30.30)	69.10 (29.30)	70.30 (26.98)	69.80 (26.20)
Range of motion (cm)	8.00 (12.00)	8.50 (10.00)	8.50 (11.00)	7.00 (6.00)	7.00 (5.00)	7.00 (5.00)
Joint damage (0–20)	7.00 (8.00)	7.00 (7.00)	7.00 (7.00)	7.00 (4.50)	7.00 (4.50)	7.00 (4.50)

Abbreviations: T0: baseline assessment; T1: posttreatment assessment; T2: follow-up assessment.

**TABLE 4** | Intergroup differences after intervention and repeated measures analysis.

Variables	Experimental (T0–T1)	Control (T0–T1)	Mann–Whitney U analysis	Interaction time*group		
	MD [95%CI]	MD [95%CI]	MD (SD)	F	Sig.	ES
Joint pain (0–10)	−0.95 [−0.48; −1.41]	−0.02 [−0.10; 0.05]	−0.45 (0.84) **	6.94	0.01	0.13
External malleolus pressure pain threshold (N)	1.71 [0.24; 3.19]	0.12 [−0.93; 1.18]	0.85 (3.04)	1.95	0.14	0.04
Internal malleolus pressure pain threshold (N)	2.70 [0.84; 4.56]	0.22 [−0.70; 1.14]	1.36 (3.49) *	2.80	0.07	0.06
Range of motion (cm)	0.38 [0.14; 0.63]	0.03 [−0.14; 0.21]	0.19 (0.52) *	3.36	0.04	0.07
Joint damage (0–20)	0.09 [−0.04; 0.22]	0.15 [−0.03; 0.34]	0.04 (0.41) *	3.21	0.05	0.07

Abbreviations: 95%CI: 95% confidence interval; ES: effect size ( $\eta^2$ ); F: Fisher-Snedecor statistic; MD: mean differences; SD: standard deviation of the difference; Sig.: significance; T1–T0: outcome measures for post-treatment to baseline assessments.

\*Significant difference between assessments ( $p < 0.05$ ).

\*\*Significant difference between assessments ( $p < 0.001$ ).

When performing the repeated measures analysis, statistically significant differences were found in the *time\*group* interaction for the variables intensity of pain ( $F_{[1,19;54,81]} = 6.94$ ;  $p = 0.01$ ;  $\eta^2 = 0.13$ ) and ROM ( $F_{[1,75;80,51]} = 3.36$ ;  $p = 0.04$ ;  $\eta^2 = 0.07$ ). Table 4 shows the results of the intergroup analysis and repeated measures.

## 4 | Discussion

The aim of this study was to evaluate the safety of a manual therapy protocol based on active-passive joint mobilization, articular techniques, joint decompression and high-velocity short-stroke manipulation and sustained myofascial induction techniques. Changes derived from this physiotherapy protocol in pain intensity, ROM, pressure pain threshold and joint condition were likewise evaluated. None of the patients presented ankle bleeding during the experimental or follow-up phase. After the intervention, there were statistically significant intergroup differences in pain intensity, mobility, joint condition and pain threshold of the internal malleolus. Similarly, when analysing the *time\*group* interaction, statistically significant differences in pain intensity and joint ROM were observed.

According to our study results, joint manipulation in patients with haemophilia can be performed safely without causing joint bleeding. This is mainly due to two factors. First of all, the glide and manipulation techniques, similar to those used in other ankle pathologies [33], generate a stimulation in the joint that does not compromise its integrity, since the tensions applied are carefully controlled by the therapist. Second, the joint degeneration that these patients present [34] limits movement, retracts the joint capsule and reduces its vascularity, which reduces the risk of bleeding in the joint. Recent studies have shown how manual therapy is safe in patients with haemophilia, even reducing bleeding episodes after its application [35].

It has been noted [36] how manual therapy can improve pain in degenerative joint pathologies. The perception of pain is the result of nociceptive or inhibitory mechanisms from the peripheral nervous systems to the central nervous system [37]. Manual therapy techniques such as glides and joint manipulation stimulate the mechanoreceptors present in the skin, underlying tissues and the joint capsule, causing a decrease in perceived pain. Similarly, manual therapy techniques such as fascial therapy have reported improvements in joint pain in haemophilic ankle arthropathy [16].

Manual therapy has evidenced associated responses of hypoalgesia and decreased sympathetic activity. Thus, a mechanism of action mediated by the periaqueductal grey matter has been suggested, a decrease of the temporal summation and stimulus mediation mechanisms by the dorsal horn of the spinal cord. This induces physiological responses that are potentially favourable to the modulation of the pain experience by the central nervous system [18]. The experience of pain is multifactorial, and in the case of patients with haemophilic arthropathy, we can find characteristics of mixed pain, nociceptive and nociplastic. This fact would justify the presence of an altered mechanosensitivity as a consequence of the nociplastic pain component due to central sensitization. In this context, we must consider that the ability of manual therapy to directly address the mechanisms of central sensitization is limited [38].

On the other hand, psychosocial factors should also be considered in the mechanisms of action of the manual therapy protocol proposed in relation to pain. The placebo effect and prior expectations and experiences may act as modulators of pain perception. Similarly, in relation to the patient's expectations of treatment, manual therapy plays a vital role in the development of the therapeutic alliance with the patient, showing benefits in pain variability by establishing non-irritability and highlighting the robustness of the system. [39]

The deterioration caused by haemophilic ankle arthropathy leads to a loss of mobility, mainly in dorsal flexion, causing a loss of functionality [40]. The manual techniques applied in this study have meant a significant improvement in ankle mobility. Mechanical stimulation of the tissue, improving the thresholds of tolerance to stress, together with thixotropic changes, hypoalgesia induced by manual techniques and components of expectation and reinforcement of patient safety may account for the identified changes in joint ROM in this study. Based on the studies that propose an improvement in the joint ROM [9, 16, 17], we offer the hypothesis that manual joint therapy could reduce pathological friction at the level of the articular and capsuloligamentous components, optimizing function and decreasing the risk of mechanical compromise with irritant and bleeding-promoting elements. The clinical relevance of our results in relation to the ROM changes obtained with the Leg Motion device may not be clinically significant, as the scientific literature offers minimum detectable change values between 0.79 and 1.19 cm. [41]. The assessment of ankle dorsiflexion with this Leg Motion device is performed in a closed kinetic chain, involving the knee and other adjacent structures. Consequently, lower values than those indicated are associated with impaired dynamic knee valgus function and knee flexion during gait that is particularly affected by early heel lift or excessive pronation at the subtalar joint [42].

Among the changes observed after the intervention (T1) there was a significant improvement in joint condition. The physiotherapy techniques used produce a controlled joint movement, activating the mechanoreceptors located in the joint and adjacent tissues that are sensitive to pain and movement. These mechanical stimuli are translated into biochemical signals after the deformation of the cell membrane of the mechanoreceptors, which is known as mechanotransduction [43]. This phenomenon may explain how manual therapy techniques can improve some of the variables evaluated in the specific measurement instrument for patients

with haemophilia (Haemophilia Joint Health Score), such as inflammation, pain or mobility. Our results are consistent with those observed in other studies where the use of manual therapy techniques in patients with haemophilic arthropathy reported significant improvements in joint condition [16].

#### 4.1 | Relevance to Clinical Practice

Currently, manual therapy techniques such as mobilizations, glides and joint manipulation are commonly used in clinical practice. A comparison of the results with different manual therapy protocols is given in Table S1 in the Supporting Information. Physiotherapy treatment for patients with haemophilic arthropathy is a first-line need.

Today there is still much literature that discourages the use of manual therapy in haemophilia patients. Establishing that manual therapy with mobilizations, glides and joint manipulation is safe and effective for patients with haemophilia, enables physiotherapy professionals to use this indispensable tool in their daily clinical practice.

#### 4.2 | Limitations of the Study

Although this is a pilot study whose main objective is to assess the safety of the study protocol, the limited sample size should be considered. Pain, mobility and joint condition affect and limit the functionality and quality of life of these patients, so failure to measure these variables limits the scope of the results.

### 5 | Conclusions

The implementation of a manual therapy protocol including joint and myofascial techniques is safe in patients with haemophilic ankle arthropathy. This manual therapy protocol, designed ad hoc for patients with haemophilia, can improve the intensity of ankle joint pain. After the intervention, an improvement in ankle dorsal flexion under load conditions has been observed in patients with degenerative arthropathy.

---

#### Acknowledgements

The authors are especially grateful to the patients in the study for their time to participate in the evaluations and interventions and to the Spanish Federation of Hemophilia and the Asturian Association of Hemophilia for their help in recruiting the sample.

#### Ethics Statement

This study complied with the regulations, following the Helsinki regulations. Prior to recruiting the patients, the Medical Research Ethics Committee of the Virgen de la Arrixaca University Hospital (ID: 2022-7-2-HCUVA) approved the study.

#### Consent

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patients to publish this paper.

## Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## References

1. E. Berntorp, K. Fischer, D. P. Hart, et al., "Haemophilia," *Nature Reviews Disease Primers* 7, no. 1 (2021): 45.
2. K. Knobe and E. Berntorp, "Haemophilia and Joint Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Management," *Journal of Comorbidity* 1 (2011): 51–59.
3. F. Lafeber, P. Miossec, and L. A. Valentino, "Physiopathology of Haemophilic Arthropathy," *Haemophilia: Official Journal of the World Federation of Haemophilia* 14 no. S4 (2008): 3–9.
4. L. F. D. van Vulpen, K. Holstein, and C. Martinoli, "Joint Disease in Haemophilia: Pathophysiology, Pain and Imaging," *Haemophilia: Official Journal of the World Federation of Haemophilia* 24 no. S6 (2018): 44–49.
5. S. Wang, Q. Li, Z. Zhang, et al., "Ankle Arthrodesis for End-Stage Haemophilic Ankle Arthropathy Using a Ilizarov Method," *International Orthopaedics* 44, no. 5 (2020): 995–1001.
6. J. E. Gallach, F. Querol, L. M. González, et al., "Posturographic Analysis of Balance Control in Patients With Haemophilic Arthropathy," *Haemophilia* 14, no. 2 (2008): 329–335.
7. M. Lloyd Jones, J. Wight, S. Paisley, et al., "Control of Bleeding in Patients with Haemophilia A With Inhibitors: A Systematic Review," *Haemophilia: Official Journal of the World Federation of Haemophilia* 9, no. 4 (2003): 464–520.
8. R. Cuesta-Barriuso, A. Gómez-Conesa, and J.-A. López-Pina, "Manual Therapy in the Treatment of Ankle Hemophilic Arthropathy. A Randomized Pilot Study," *Physiotherapy: Theory and Practice* 30, no. 8 (2014): 534–539.
9. E. Donoso-Úbeda, J. Meroño-Gallut, J. A. López-Pina, et al., "Safety and Effectiveness of Fascial Therapy in Adult Patients With Hemophilic Arthropathy. A Pilot Study," *Physiotherapy: Theory and Practice* 34, no. 10 (2018): 757–764.
10. R. Cuesta-Barriuso, E. Donoso-Úbeda, J. Meroño-Gallut, et al., "Functionality and Range of Motion in Patients With Hemophilic Ankle Arthropathy Treated With Fascial Therapy. A Randomized Clinical Trial," *Musculoskeletal Science and Practice* 49 (2020): 102194.
11. E. Scaddan, J. Rowell, and S. O'Leary, "A Preliminary Case Series Evaluating the Safety and Immediate to Short-Term Clinical Benefits of Joint Mobilization in Hemophilic Arthritis of the Lower Limb," *Journal of Manual and Manipulative Therapy* 25, no. 4 (2017): 208–214.
12. T. Altinbilek, S. Murat, Y. Yumusakhuyly, et al., "Osteopathic Manipulative Treatment Improves Function and Relieves Pain in Knee Osteoarthritis: A Single-Blind, Randomized-Controlled Trial," *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 64, no. 2 (2018).
13. S. Andersen, G. A. Fryer, and P. McLaughlin, "The Effect of Talocrural Joint Manipulation On Range of Motion at the Ankle Joint in Subjects With a History of Ankle Injury," *Australasian Chiropractic and Osteopathy Journal* 11, no. 2 (2003): 57–62.
14. K. Fischer and P. de Kleijn, "Using the Haemophilia Joint Health Score for Assessment of Teenagers and Young Adults: Exploring Reliability and Validity," *Haemophilia: Official Journal of the World Federation of Haemophilia* 19, no. 6 (2013): 944–950.
15. D. Chatzopoulos, C. Galazoulas, D. Patikas, et al., "Acute Effects of Static and Dynamic Stretching On Balance, Agility, Reaction Time and Movement Time," *Journal of Sports Science and Medicine* 13, no. 2 (2014): 403–409.
16. E. Donoso-Úbeda, J. Gallut, J. A. López-Pina, et al., "Effect of Manual Therapy in Patients With Hemophilia and Ankle Arthropathy: A Randomized Clinical Trial," *Clinical Rehabilitation* 34 (2019): 111–119.
17. E. Donoso-Úbeda, J. Meroño-Gallut, J. A. López-Pina, et al., "Safety of Fascial Therapy in Adult Patients With Hemophilic Arthropathy of Ankle. A Cohort Study," *Musculoskeletal Science & Practice* 35 (2018): 90–94.
18. J. E. Bialosky, M. D. Bishop, D. D. Price, et al., "The Mechanisms of Manual Therapy in the Treatment of Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Model," *Manual Therapy* 14, no. 5 (2009): 531–538.
19. R. L. Chimenti, L. A. Frey-Law, and K. A. Sluka, "A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain," *Physical Therapy* 98, no. 5 (2018): 302–314.
20. V. Ad and B. Rp, "The Role of Descending Modulation in Manual Therapy and Its Analgesic Implications: A Narrative Review," *Pain Research and Treatment* 2015 (2015).
21. E. Donoso-Úbeda, R. Ucerro-Lozano, J. Meroño-Gallut, et al., "Safety and Efficacy of Myofascial Release Therapy in the Treatment of Patients With Hemophilic Ankle Arthropathy. Single-Blind Randomized Clinical Trial," *Physiotherapy: Theory and Practice* 41, no. 2 (2025): 289–298.
22. H. Hawksley, "Pain Assessment Using a Visual Analogue Scale," *Journal of Professional Nursing* 15, no. 9 (2000): 593–597.
23. R. H. Dworkin, D. C. Turk, K. W. Wyrwich, et al., "Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations," *Journal of Pain* 9, no. 2 (2008): 105–121.
24. S. T. Skou, O. Simonsen, and S. Rasmussen, "Examination of Muscle Strength and Pressure Pain Thresholds in Knee Osteoarthritis: Test-Retest Reliability and Agreement," *Journal of Geriatric Physical Therapy* 38, no. 3 (2015): 141.
25. L. S. Chesterton, J. Sim, C. C. Wright, et al., "Interrater Reliability of Algometry in Measuring Pressure Pain Thresholds in Healthy Humans, Using Multiple Raters," *Clinical Journal of Pain* 23, no. 9 (2007): 760.
26. A.-S. Leffler, E. Kosek, T. Lerndal, et al., "Somatosensory Perception and Function of Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) in Patients Suffering from Rheumatoid Arthritis," *European Journal of Pain* 6, no. 2 (2002): 161–176.
27. W. Dhondt, T. Willaëys, L. A. Verbruggen, et al., "Pain Threshold in Patients with Rheumatoid Arthritis and Effect of Manual Oscillations," *Scandinavian Journal of Rheumatology* 28, no. 2 (1999): 88–93.
28. J. Calatayud, F. Martin, P. Gargallo, et al., "The Validity and Reliability of a New Instrumented Device for Measuring Ankle Dorsiflexion Range of Motion," *International Journal of Sports Physical Therapy* 10, no. 2 (2015): 197–202.
29. J. St-Louis, A. Abad, S. Funk, et al., "The Hemophilia Joint Health Score Version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A Multicenter International Study," *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 6, no. 2 (2022): e12690.
30. M. J. Blanca, R. Alarcón, J. Arnau, et al., "Non-Normal Data: Is ANOVA Still a Valid Option?" *Psicothema* 29, no. 4 (2017): 552–557.
31. N. Haverkamp and A. Beauducel, "Violation of the Sphericity Assumption and Its Effect on Type-I Error Rates in Repeated Measures ANOVA and Multi-Level Linear Models (MLM)," *Frontiers in Psychology* 8 (2017): 1841.
32. J. Cohen, "Eta-Squared and Partial Eta-Squared in Fixed Factor Anova Designs," *Educational and Psychological Measurement* 33, no. 1 (1973): 107–112.
33. J. K. Loudon, M. P. Reiman, and J. Sylvain, "The Efficacy of Manual Joint Mobilisation/Manipulation in Treatment of Lateral Ankle Sprains: A Systematic Review," *British Journal of Sports Medicine* 48, no. 5 (2014): 365–370.
34. D. Melchiorre, M. Manetti, and M. Matucci-Cerinic, "Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy," *Journal of Clinical Medicine* 6, no. 7 (2017): 63.

35. R. Cuesta-Barriuso, R. Pérez-Llanes, J. A. López-Pina, et al., "Manual Therapy Reduces the Frequency of Clinical Hemiarthrosis and Improves Range of Motion and Perceived Disability in Patients With Hemophilic Elbow Arthropathy. A Randomized, Single-Blind, Clinical Trial," *Disability and Rehabilitation* 44, no. 15 (2022): 3938–3945.
36. Q. Xu, B. Chen, Y. Wang, et al., "The Effectiveness of Manual Therapy for Relieving Pain, Stiffness, and Dysfunction in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Pain Physician* 20, no. 4 (2017): 229–243.
37. S. Wen, J. Muñoz, M. Mancilla, et al., "Mecanismos de Modulación Central del Dolor: Revisión de la Literatura," *International Journal of Morphology* 38, no. 6 (2020): 1803–1809.
38. M.-A. Fitzcharles, S. P. Cohen, D. J. Clauw, et al., "Nociplastic Pain: Towards an Understanding of Prevalent Pain Conditions," *Lancet* 397, no. 10289 (2021): 2098–2110.
39. D. Toomey, D. Reid, and S. White, "How Manual Therapy Provided a Gateway to a Biopsychosocial Management Approach in an Adult With Chronic Post-Surgical Low Back Pain: A Case Report," *Journal of Manual and Manipulative Therapy* 29, no. 2 (2021): 107–132.
40. C. Truque-Díaz, J. Meroño-Gallut, C. Molina-García, et al., "Stability, Balance, and Physical Variables in Patients With Bilateral Hemophilic Arthropathy of the Ankle versus Their Healthy Peers: A Case-Control Study," *Life* 14 (2024): 1051.
41. C. Romero Morales, C. Calvo Lobo, D. Rodríguez Sanz, et al., "The Concurrent Validity and Reliability of the Leg Motion System for Measuring Ankle Dorsiflexion Range of Motion in Older Adults," *PeerJ* 5 (2017): e2820.
42. R. Young, S. Nix, A. Wholohan, et al., "Interventions for Increasing Ankle Joint Dorsiflexion: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Journal of Foot and Ankle Research* 6, no. 1 (2013): 46.
43. L. Chaitow, "Fascial Well-Being: Mechanotransduction in Manual and Movement Therapies," *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 22, no. 2 (2018): 235–236.

### **Supporting Information**

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section.

## VIII – ARTÍCULO III

---



## VIII - ARTÍCULO III

**Título del artículo:**

*Efficacy and Safety of Manual Therapy in Haemophilic Ankle Arthropathy: A Randomised Crossover Clinical Trial*

**Revista de publicación:** *Healthcare (Basel)*.

**Editorial:** MDPI.

**Área:** HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES.

**Factor de impacto:** 2,7 (Journal Citation Reports, 2024).

**Cuartil:** Q2 (64/185).

**Posición autor:** 1º (primer autor).

**Citación:** Truque-Díaz C, Pérez-Llanes R, Meroño-Gallut J, Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E. Efficacy and Safety of Manual Therapy in Haemophilic Ankle Arthropathy: A Randomised Crossover Clinical Trial. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(17):2228. doi: 10.3390/healthcare13172228.

El Artículo III corresponde a un ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego y controlado, cuyo objetivo fue evaluar rigurosamente la eficacia clínica del protocolo de terapia manual previamente desarrollado y pilotado en el Artículo II.

A partir del perfil de seguridad y de los efectos preliminares observados en el estudio piloto, este ensayo clínico se diseñó para confirmar el impacto del protocolo sobre variables clínicas y funcionales relevantes, incluyendo la funcionalidad, el rango de movimiento, el estado articular, el dolor, la estabilidad postural y la kinesiofobia.

El diseño cruzado permitió controlar la variabilidad interindividual y reforzar la validez interna de los resultados, consolidando la evidencia sobre la eficacia del abordaje terapéutico propuesto.

*El contenido que se presenta a continuación corresponde al artículo publicado en la revista Healthcare. El formato original del artículo se ha mantenido sin modificaciones.*

## Article

# Efficacy and Safety of Manual Therapy in Haemophilic Ankle Arthropathy: A Randomised Crossover Clinical Trial

Carlos Truque-Díaz <sup>1</sup>, Raúl Pérez-Llanes <sup>2,3</sup>, Javier Meroño-Gallut <sup>3,4</sup>, Rubén Cuesta-Barriuso <sup>3,5,\*</sup>  
and Elena Donoso-Úbeda <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Physiotherapy, Podiatry and Occupational Therapy, Catholic University San Antonio-UCAM, 30107 Murcia, Spain; ctruque@ucam.edu (C.T.-D.); edonoso@ucam.edu (E.D.-Ú.)

<sup>2</sup> Department of Physiotherapy, Faculty of Medicine, University of Murcia, 30120 Murcia, Spain; rperez@um.es

<sup>3</sup> InHeFis Research Group, Instituto Asturiano de Investigación Sanitaria (ISPA), 33011 Oviedo, Spain

<sup>4</sup> Tú. Bienestar 360°, Physiotherapy and Medical Center, 30730 San Javier-Murcia, Spain

<sup>5</sup> Department of Surgery and Medical-Surgical Specialties, The Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Oviedo, 33006 Oviedo, Spain

\* Correspondence: cuestaruben@uniovi.es

## Abstract

**Background:** Recurrent haemarthrosis leads to progressive and degenerative joint damage in patients with haemophilia from an early age. Haemophilic arthropathy is characterised by chronic pain, restricted range of motion, proprioceptive deficits, and structural alterations. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a manual therapy protocol in patients with haemophilic ankle arthropathy. **Methods:** A randomised, crossover, double-blind clinical trial was conducted. Thirteen patients with haemophilia were allocated to two sequences: A–B (intervention phase followed by placebo control) and B–A (placebo control followed by intervention). The intervention comprised joint mobilisation techniques, high-velocity low-amplitude manipulations, and myofascial release. In the placebo control condition, a simulated protocol was applied, consisting of intermittent contact and light pressure. Both conditions involved three physiotherapy sessions, delivered once weekly over three consecutive weeks. Outcome measures included functional capacity (2-Minute Walk Test), pain intensity (visual analogue scale), range of motion (goniometer), pressure pain threshold (algometer), joint status (Haemophilia Joint Health Score), kinesiophobia (Tampa Scale of Kinesiophobia), and postural stability (pressure platform). Following a four-week washout period, participants crossed over to the alternate condition. **Results:** No participants experienced ankle haemarthrosis or other adverse events during the intervention, confirming the safety of the protocol. Significant time\*sequence interactions ( $p < 0.05$ ) with high post hoc power ( $\geq 0.80$ ) were observed for functional capacity, range of motion, and joint status. A significant sequence effect was also found for most clinical outcomes, with no evidence of a carry-over effect. **Conclusions:** This manual therapy protocol might be safe for patients with haemophilia. The physiotherapy intervention demonstrated improvements in functionality, range of motion, and joint status in individuals with haemophilic ankle arthropathy.

**Keywords:** haemophilia; physiotherapy; functionality; joint pain; range of motion; pressure pain threshold; kinesiophobia; postural stability



Received: 25 June 2025

Revised: 24 August 2025

Accepted: 2 September 2025

Published: 5 September 2025

**Citation:** Truque-Díaz, C.; Pérez-Llanes, R.; Meroño-Gallut, J.; Cuesta-Barriuso, R.; Donoso-Úbeda, E. Efficacy and Safety of Manual Therapy in Haemophilic Ankle Arthropathy: A Randomised Crossover Clinical Trial. *Healthcare* **2025**, *13*, 2228. <https://doi.org/10.3390/healthcare13172228>

**Copyright:** © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Haemophilia is an X-linked congenital coagulopathy characterised by the deficiency or absence of one or more clotting factors. Depending on the factor affected, two forms are distinguished: haemophilia A (factor VIII deficiency) and haemophilia B (factor IX deficiency) [1]. The prevalence of haemophilia A has been estimated at 17 cases per 100,000 live births, and that of haemophilia B at 4 cases per 100,000 live births [2].

The main clinical manifestations of haemophilia are muscle and joint bleeding [3]. Recurrent haemarthrosis causes deposits of free iron in the joint, producing oxidative stress, which leads to chronic inflammation. Recurrent haemarthrosis leads to the accumulation of iron in the joint space, causing oxidative stress and chronic inflammation. This, in turn, promotes the release of cytokines that degrade collagen and cartilage. The inflammatory response may also induce angiogenesis and synovial hypertrophy, further elevating the risk of bleeding [4].

With repeated haemarthroses, a degenerative condition known as haemophilic arthropathy develops, most frequently affecting the ankles, knees, and elbows. This arthropathy is characterised by chronic pain, reduced mobility, muscle atrophy, and proprioceptive and biomechanical alterations. As a result, patients' participation in daily activities and social life is diminished, with a marked impact on quality of life [5,6]. Prophylactic treatment, consisting of regular administration of deficient clotting factor concentrates or non-replacement therapies, remains the gold standard for preventing haemarthrosis.

Several studies have examined the safety of interventions such as myofascial therapy, passive mobilisation, and joint traction [7,8]. These techniques have also demonstrated benefits in reducing pain intensity and improving functionality, range of motion, and quality of life in adults with advanced arthropathy [9].

High-velocity, low-amplitude (HVLA) techniques, when combined with physical exercise, have been shown to improve mobility and reduce pain in patients with osteoarthritis [10]. In individuals with ankle instability, HVLA techniques have demonstrated efficacy in enhancing mobility, balance, and pain control [11]. However, only one pilot study has evaluated their safety in patients with haemophilia, reporting improvements in pain and ankle range of motion without adverse events [8].

Our previous work has investigated the efficacy of manual therapy in haemophilic ankle arthropathy, as well as differences in stability and balance parameters compared with healthy peers [6,8]. The present trial builds on this evidence by incorporating additional outcome measures, including joint status assessed using the Haemophilia Joint Health Score (HJHS), kinesiophobia, and pressure pain threshold, while specifically addressing the clinical safety of these interventions—an aspect that has been scarcely documented in this population. Furthermore, this study advances prior findings by employing a randomised, crossover, double-blind design with a larger sample size and by assessing both the safety and effectiveness of a comprehensive manual therapy protocol that includes HVLA techniques.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of a manual therapy protocol comprising mobilisation, joint mobilisation techniques, HVLA techniques, and myofascial release in patients with haemophilic ankle arthropathy.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Design

A randomised, crossover, double-blind clinical trial with a follow-up period was conducted. The study adhered to the CONSORT 2025 statement for randomised controlled trials, including the specific recommendations for crossover designs [12].

## 2.2. Ethical Considerations

The study complied with the principles of the Declaration of Helsinki, and all participants provided written informed consent. Ethical approval was obtained from the Research Ethics Committee of Virgen de la Arrixaca University Hospital (ID: 2022-7-2-HCUVA). The trial was prospectively registered at ClinicalTrials.gov (identifier: NCT06816056; registration date: 10 February 2025).

## 2.3. Participants

The study was conducted between February and June 2025. Participants were recruited from the Malaga Haemophilia Association (Andalusia, Spain).

Inclusion criteria were as follows: (i) patients aged over 18 years; (ii) a medical diagnosis of haemophilia A; (iii) severe phenotype (<1% FVIII); (iv) a medical diagnosis of bilateral ankle arthropathy; and (v) a joint status score greater than 5 on the Haemophilia Joint Health Score (HJHS) [13]. Although the HJHS was used as the main inclusion criterion, we acknowledge its limited sensitivity for detecting longitudinal changes, as well as the heterogeneity in the clinical interpretation of its variations, as has been recently reported [14]. For this reason, the HJHS was complemented with more sensitive tools, including functional assessment (2MWT), range of motion, pain evaluation, and stabilometric measures, in order to achieve a more accurate characterisation of patients' joint and functional status.

Patients were excluded if they (i) did not present ankle pain; (ii) had cognitive impairments that limited their ability to understand the assessments; (iii) had a diagnosis of epilepsy or severe visual disorders that precluded accurate assessment of postural stability; or (iv) were receiving physiotherapy treatment during the study period.

Patients with inhibitors were also included, as they represent a clinically relevant subgroup of individuals with severe haemophilia A (estimated prevalence: 20–30%). All participants with inhibitors were clinically stable under prophylaxis with bispecific monoclonal antibodies, had no contraindications to physiotherapy interventions, and were closely monitored throughout the study to ensure safety. All patients continued their previously prescribed pharmacological treatment regimen.

A total of 13 patients were enrolled in the study. The median age was 42 years (interquartile range: 14). In all participants, the ankle was identified as the target joint, as every patient presented with bilateral haemophilic ankle arthropathy confirmed by clinical diagnosis. Given this homogeneity, no differential responses to the manual therapy protocol were observed, since the intervention was consistently applied to the ankle joint in all cases.

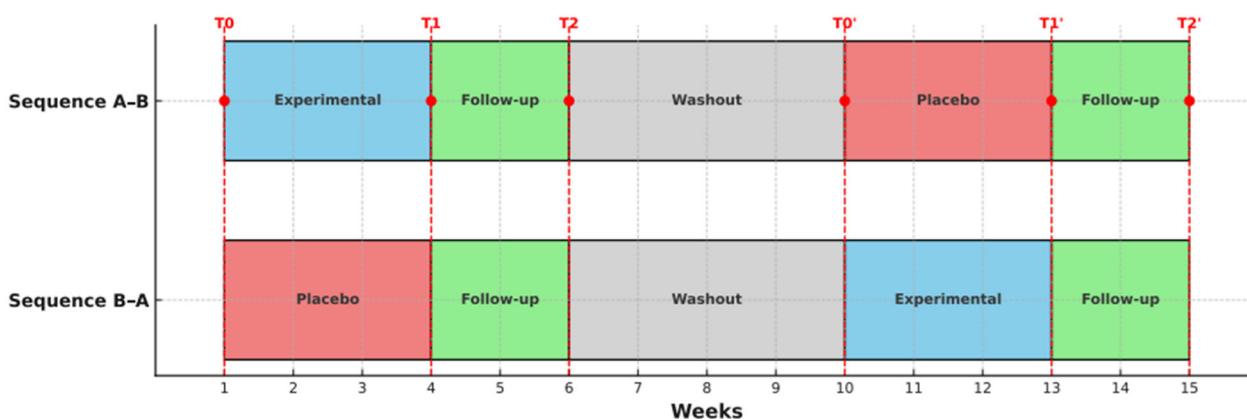
## 2.4. Sample Size

The sample size was estimated using an a priori power analysis with G\*Power software (v3.1.9.7). The statistical design corresponded to a mixed repeated-measures ANOVA with two sequences and six measurements, using the detection of a significant Time \* Sequence interaction as the primary reference.

Previous trials have reported large effect sizes for functional outcomes in musculoskeletal disorders, such as a 5.52 m improvement in the 2-Minute Walk Test among patients with knee osteoarthritis [15]. However, to avoid overestimating the expected effect in a rare disease population, we adopted a more conservative effect size ( $f = 0.40$ ). This strategy provided a more reliable power estimate and reduced the risk of type I error while maintaining adequate sensitivity to detect clinically meaningful changes in patients with haemophilic arthropathy, as previously observed in pilot physiotherapy studies [7,8]. Thus, 12 patients with haemophilia were required for the study.

### 2.5. Procedure

The study consisted of two phases, with three assessments conducted in each phase: at baseline (T0), post-intervention (T1), and after a two-week follow-up (T2). Prior to the start, participants were randomly assigned to one of two sequences: A–B (experimental–placebo control) or B–A (placebo control–experimental). The first phase lasted seven weeks, followed by a four-week washout period to allow the effects of the previous treatment to dissipate, thereby minimising the risk of residual effects influencing subsequent results. In the second phase, the treatment condition (experimental vs. placebo control) was reversed for both sequences. To aid understanding of the study design, Figure 1 illustrates the structure of the randomised crossover trial, including the sequence of interventions, the washout period, and the timing of assessments.



**Figure 1.** Crossover trial design.

### 2.6. Outcome Measures

The primary outcome was functional capacity. Secondary outcomes included pain intensity, range of motion, pressure pain threshold, joint status, kinesiophobia, and postural stability.

Functional capacity was assessed using the 2-Minute Walk Test, a validated and modified version of the 6-Minute Walk Test. The test was carried out in a 30-m-long indoor corridor marked out with cones. Patients walked back and forth along the corridor, and the total distance covered in metres was recorded. Patients were instructed to walk as fast as possible without running. The assessor recorded the distance covered in m. This test has demonstrated high reliability (ICC = 0.82) [16].

Pain intensity was assessed using a visual analogue scale (VAS). On a 10 cm line, patients indicated the intensity of ankle pain, where 0 represented “no pain” and 10 the “worst pain imaginable”. The VAS has demonstrated excellent reliability (ICC = 0.99) in patients with chronic musculoskeletal pain [17].

The range of motion of the ankle was measured. An analogue goniometer was used with its fixed arm aligned to the fibula and the movable arm aligned to the fifth metatarsal. Evaluators ensured standardised positioning to minimise compensatory movements [18]. Range of motion was assessed with a goniometer, expressed in degrees. This instrument has demonstrated high reliability (ICC = 0.85–0.96) for the evaluation of ankle mobility [19].

The pressure pain threshold was measured using a pressure algometer (model Wagner FDIX, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA). The evaluator applied continuous pressure to the ventral aspect of the medial and lateral malleoli until the patient first perceived pain [20]. This measure of pain threshold has demonstrated excellent reliability (ICC = 0.99) [21].

Joint status was assessed using the Haemophilia Joint Health Score (HJHS) [13]. This additive scale, specific to patients with haemophilia, evaluates joint condition in the knees, ankles, and elbows. It consists of eight items: swelling and duration of swelling, pain, muscle atrophy and strength, crepitus, and loss of flexion and extension. The HJHS has shown high reliability ( $\alpha = 0.88$ ) [13]. The scoring range per joint is 0–20 points.

Kinesiophobia was measured using the Tampa Scale of Kinesiophobia [22]. This questionnaire assesses fear of movement in individuals with musculoskeletal disorders and comprises 11 items. It has demonstrated high reliability (ICC = 0.77–0.99) [23]. The total score ranges from 11 to 44 points.

Postural stability was assessed using a pressure platform (model RsScan<sup>®</sup>, Paal, Belgium) in combination with the FootScan<sup>®</sup> (Paal, Belgium) pressure measurement system. This device measures plantar pressure through an X–Y matrix of sensitive resistive sensors and records data while the participant is standing or walking on the platform. Assessments were conducted using the basic 0.5 m platform equipped with 4096 resistive sensors and a data acquisition frequency of 300 Hz. This system has demonstrated good reliability (ICC = 0.81–0.86) [24].

Postural stability and balance were analysed with eyes open and closed for 30 s. Displacements along the X and Y axes were measured in mm while the area of the stabilometric ellipse was measured in mm<sup>2</sup>.

Prior to the start of the trial, a pilot analysis was conducted to assess intra-observer reliability. The variables were evaluated in six individuals who were not included in the main study. Excellent reliability was observed for functional capacity (ICC = 0.99; SEM = 1.70) and maximum posterior displacement (ICC = 0.99; SEM = 0.05). High reliability was found for range of motion (ICC = 0.93; SEM = 3.12), external malleolar pain threshold (ICC = 0.92; SEM = 7.73), stability area (ICC = 0.87; SEM = 0.20), and maximum anterior displacement (ICC = 0.87; SEM = 0.09). Moderate reliability was observed for the internal malleolar pain threshold (ICC = 0.80; SEM = 10.25).

## 2.7. Intervention

In both conditions, a weekly 50 min session was delivered over three consecutive weeks. The experimental manual therapy protocol was specifically designed for patients with haemophilic ankle arthropathy. Techniques were applied in a standardised and homogeneous manner across all participants to minimise intervention variability and ensure reproducibility. Although in clinical practice the choice of techniques is usually tailored to the individual restrictions of each patient, in this study a uniform protocol was applied, as all participants presented with dorsiflexion limitation and ankle mobility restriction. This approach allowed the observed effects to be more confidently attributed to the intervention.

The same number of techniques were performed in both sequences, over the same period, and with the same preparatory manoeuvre. However, participants assigned to the placebo control condition did not receive any passive joint mobilisation through wide ranges of motion, joint manipulations, or myofascial induction techniques. Instead, the manoeuvres consisted of intermittent pressure contact but were delivered with identical timing, repetitions, and positioning to those of the experimental intervention. For example, during talocrural mobilisation into dorsiflexion, the patient was positioned supine with the knee extended, while the therapist applied a posteroanterior glide to the talus using rhythmic oscillations for 30 s. Similarly, in the myofascial technique applied to the triceps surae, sustained and progressive pressure was delivered for 90 s at the proximal region of the Achilles tendon. Table 1 summarises the main characteristics of the interventions performed in both conditions.

**Table 1.** Description of the intervention carried out in both conditions.

Manoeuvre	Group	Position	Description	Duration (min)
Preparatory	Experimental Control	Supine position	Active plantar and dorsal ankle flexion exercise. Very short-range plantar movement.	2
Global passive mobilisation	Experimental Control	Supine position	Twenty passive mobilisations of the forefoot and midfoot. Twenty intermittent light pressure contacts on the medial and lateral malleolus.	2
Calcaneocuboid mobilisation	Experimental Control	Supine position	Twenty mobilisations of the calcaneocuboid joint; functional and structural work. Twenty intermittent light pressure contacts on the calcaneus.	3
Talonavicular mobilisation	Experimental Control	Supine position	Twenty mobilisations of the talonavicular joint; functional and structural work. Twenty intermittent light pressure contacts on the talonavicular area.	3
Talus manipulation	Experimental Control	Supine position	Posterior talus manipulation. Continuous light contact on the talonavicular area.	1
Tibial manipulation displacement	Experimental Control	Supine position	Ten anterior-posterior tibial displacement mobilisations. Intermittent light pressure contacts on the distal anterior tibial area.	2
Tibiotalar decompression	Experimental Control	Supine position	Two high-velocity, short-stroke, very gentle tibiotalar manipulations. Continuous light contact on the talonavicular area.	1
Plantar fascia induction	Experimental Control	Supine position	Fascial induction technique for plantar fascia foot receptors. Intermittent light pressure contacts on the plantar area.	3–5
Sustained traction (unwinding)	Experimental Control	Supine position	Sustained tibiotalar traction, stimulation of capsuloligamentous components. Intermittent light pressure contacts on the medial and lateral malleolus.	3–5
Triceps surae induction	Experimental Control	Prone position	Fascial induction on the triceps surae. Intermittent light pressure contacts on the triceps surae.	3–5

The interventions were administered by two physiotherapists specialising in manual therapy, both with experience in the management of haemophilic ankle arthropathy. Participants were blinded to their assigned sequence and remained unaware of which intervention they were receiving at any point during the study.

### 2.8. Randomisation and Blinding

Patients were randomised into the two treatment sequences using a permuted block design. The individual responsible for randomisation was blinded to participant identity, study objectives, and treatment allocation.

Participants were also blinded throughout the study and did not know which intervention corresponded to the experimental condition or the placebo control. All assessments were conducted by the same evaluator, who was blinded to both the intervention condition and the treatment sequence. The evaluator only had access to the numerical code assigned to each participant, and evaluations were performed in no pre-established order.

### 2.9. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS software for Windows, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Intra-observer reliability was assessed using the two-way random intraclass correlation coefficient.

The sequence, period, and carryover effects of the crossover design were evaluated using *t*-tests, given the small sample size and data structure. The sequence effect was analysed using an independent *t*-test on the pre–post change in Phase 1, comparing conditions according to sequence (A–B vs. B–A). The period effect was assessed with a paired *t*-test comparing changes between Phases 1 and 2 within each participant. The carryover effect was estimated by comparing baseline values at the start of Phase 2 between sequences using an independent samples *t*-test. This approach has been validated and recommended for small-sample studies, where mixed-model methods may be overfitted or lack sufficient statistical power [25].

The primary analyses focused on within-subject comparisons between the experimental and placebo control conditions, with each participant serving as their own control. Although linear mixed-effects models are generally recommended for crossover trials with repeated measures, in this study a repeated-measures ANOVA was used for methodological reasons. First, the small sample size limited the reliability of mixed models, which require larger datasets to estimate random effects and covariance structures with accuracy. Second, the dataset was nearly complete and balanced across conditions and time points, minimising one of the main advantages of mixed models (their robustness in handling missing data). Moreover, the experimental design, with clearly differentiated conditions (experimental vs. placebo control) and a counterbalanced sequence (A–B vs. B–A), was well suited to the factorial framework of repeated-measures ANOVA, allowing for clear analysis of intra- and inter-subject effects. When the assumption of sphericity was violated, Greenhouse–Geisser corrections were applied.

An intention-to-treat analysis was performed using the carryover observation method. Statistical significance was set at  $p < 0.05$  with a 95% confidence interval.

## 3. Results

Thirteen patients with haemophilia and bilateral ankle arthropathy were included in the study. During the trial, two participants withdrew: one in the second phase due to abdominal surgery, and another who was unable to attend the second follow-up evaluation because of scheduling conflicts. Figure 2 presents the study flow chart.

### 3.1. Descriptive Analysis

The median age of participants was 42 years (interquartile range [IQR]: 14). All had a diagnosis of haemophilia A with a severe phenotype (<1% FVIII). The majority received prophylactic treatment (84.6%). Three participants (23.1%) had developed inhibitors and were receiving prophylaxis with bispecific monoclonal antibodies. Table 2 summarises the main characteristics of the study population.

Measures of central tendency (median) and dispersion (IQR) for all study variables, across sequences and time points, are provided in Supplementary Table S1. These detailed descriptive data are included as Supplementary Materials to enhance the transparency of the study and to facilitate their potential use in future systematic reviews and meta-analyses.

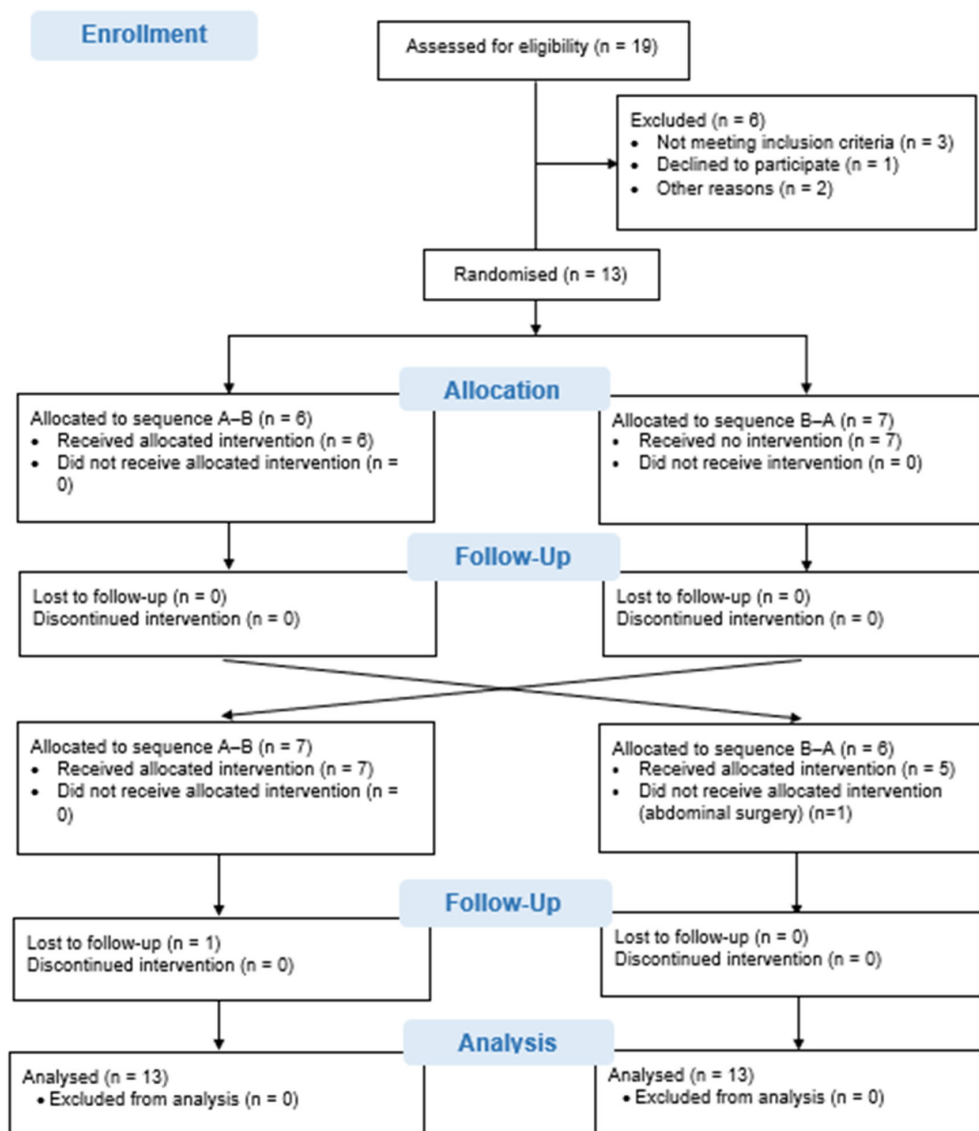


Figure 2. CONSORT flow chart.

Table 2. Descriptive analysis, median, and interquartile range of patients included in the study in the pre-phase 1 assessment.

Variables		All Samples (n = 13)	Sequence B–A (n = 7)	Sequence A–B (n = 6)
Age (years)		42 (14)	39 (16)	43.5 (22.25)
Weight (kg)		85 (25.5)	87 (26)	75 (29.25)
Height (cm)		173 (15.5)	173 (31)	177 (13.75)
		n (%)	n (%)	n (%)
Treatment	Prophylaxis	11 (84.6)	6 (85.7)	5 (83.3)
	On demand	2 (15.4)	1 (14.3)	1 (16.7)
Development of inhibitors	Yes	3 (23.1)	2 (28.6)	1 (16.7)
	No	10 (76.9)	5 (71.4)	5 (83.3)
Need for orthoses in activities of daily living	Yes	1 (7.7)	1 (14.3)	0 (0)
	No	12 (92.3)	6 (85.7)	6 (100)

Sequence B–A: sequence placebo control–intervention; Sequence A–B: sequence intervention–placebo control; n: number of subjects; %: percentage.

### 3.2. Safety of the Intervention

None of the participants developed clinical haemarthrosis, haematomas, or other adverse effects during the study as a result of the interventions received.

### 3.3. Analysis of Study Effects

In crossover clinical trials, it is essential to evaluate potential sequence, period, and carryover effects to ensure that observed differences are attributable to the intervention itself rather than to treatment order, timing of assessment, or residual effects from the preceding phase. The sequence effect assesses whether the order of interventions influences outcomes, the period effect captures changes related to time rather than treatment, and the carryover effect identifies whether residual effects from the first phase persist into the second. These analyses confirm that differences can be attributed to the intervention itself.

When comparing clinical change in Phase 1 between the two sequences (sequence effect), statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) were found for all variables except pain intensity ( $p = 0.13$ ), kinesiophobia ( $p = 0.76$ ), and stabilometric measurements with eyes open and closed ( $p > 0.05$ ). Analysis of the period effect revealed no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ) between the changes observed in Phases 1 and 2 for any study variable, except for minimum anterior displacement ( $y$ -axis) and posterior displacement ( $x$ -axis) with eyes open and closed ( $p < 0.05$ ), maximum posterior displacement with eyes open ( $p = 0.004$ ), and maximum posterior displacement with eyes closed ( $p < 0.000$ ). Analysis of the carryover effect showed no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ) in any study variable. Table 3 presents the results of the sequence, period, and carryover effect analyses.

**Table 3.** Results of the sequence, period, and carryover effect analyses.

Variables	Sequence Effect	t	Period Effect	t	Carryover Effect
	MD [95% CI]		M [95% CI]		MD [95% CI]
Functional capacity	28.44 [20.26; 36.62] **	0.35	2.26 [−11.80; 16.33]	0.02	0.28 [−38.77; 39.34]
Range of motion	8.78 [6.39; 11.17] **	0.11	0.16 [−2.90; 3.22]	1.10	5.25 [−4.55; 15.05]
Joint damage	−2.39 [−2.84; −1.94] **	−0.14	−0.07 [−1.17; 1.02]	−1.21	−0.96 [−2.59; 0.66]
Joint pain	−0.85 [−2.01; 0.29]	−0.26	−0.08 [−0.78; 0.61]	−0.29	−0.19 [−1.52; 1.14]
Pressure pain threshold (internal malleolus)	12.48 [1.89; 23.06] *	0.08	0.25 [−6.35; 6.86]	1.44	11.19 [−4.82; 27.20]
Pressure pain threshold (external malleolus)	12.96 [2.63; 23.30] *	0.67	1.97 [−4.06; 8.01]	0.45	3.03 [−10.89; 16.97]
Kinesiophobia	0.95 [−5.90; 7.80]	0.26	0.69 [−5.03; 6.42]	−0.27	−1.16 [−10.38; 9.04]
Min-X with open eyes	2.0 [−4.60; 8.60]	−3.61	−5.31 [−8.51; −2.10] *	0.004	0.01 [−5.97; 5.99]
Min-Y with open eyes	3.01 [−2.12; 8.15]	2.61	3.92 [0.65; 7.18] *	−0.12	−0.19 [−3.44; 3.06]
Max-X with open eyes	−2.22 [−7.38; 2.93]	−3.50	−10.03 [−16.27; −3.79] *	0.96	6.54 [−8.42; 21.52]
Max-Y with open eyes	0.15 [−4.92; 5.23]	0.43	1.31 [−5.29; 7.91]	0.73	4.03 [−7.99; 16.06]
Area with open eyes	−6.51 [−15.26; 2.24]	−1.35	−16.81 [−43.82; 10.21]	1.07	30.82 [−27.40; 89.04]
Min-X with closed eyes	−0.55 [−5.06; 3.94]	−4.19	−5.38 [−8.17; −2.59] *	−0.18	−0.55 [−7.07; 5.95]
Min-Y with closed eyes	−1.11 [−4.78; 2.55]	3.88	4.96 [2.18; 7.74] *	−0.22	−0.45 [−4.87; 3.96]
Max-X with closed eyes	2.25 [−11.33; 15.83]	−2.16	−6.19 [−12.42; 0.04]	0.37	1.02 [−4.93; 6.97]
Max-Y with closed eyes	−0.45 [−4.88; 3.98]	4.72	6.53 [3.52; 9.55] **	0.54	1.13 [−3.45; 5.71]
Area with closed eyes	3.83 [−13.99; 21.56]	−1.23	−3.69 [−10.23; 2.84]	1.11	9.02 [−8.78; 26.83]

t: t-student statistic; MD: means difference; M: mean; 95% CI: 95% confidence interval. \*\* Significant difference between improvements of the study groups ( $p < 0.01$ ). \* Significant difference between improvements of the study groups ( $p < 0.05$ ).

The apparent differences observed in Phase 1 (sequence effect) can be attributed to the impact of the experimental physiotherapy intervention compared with the placebo control condition. In the analysis of the period effect, differences were detected only in certain stabilometric variables, which may reflect the time elapsed between the two phases

rather than the intervention itself, suggesting a process of patient adaptation. Similarly, no carryover effects were identified in any of the evaluated variables, indicating that the effects of the previous intervention did not persist and that the washout period was adequate. Therefore, a full crossover repeated-measures analysis was performed.

### 3.4. Analysis of Repeated Measures

A statistically significant effect was observed across the six measurement points for functional capacity ( $F_{[2,22]} = 8.63; p = 0.002; \eta^2_p = 0.44$ ) and joint status ( $F_{[1.45,34.88]} = 5.53; p = 0.01; \eta^2_p = 0.18$ ). In the stabilometric analysis, significant effects were found for minimum posterior displacement with eyes open ( $F_{[2,22]} = 10.78; p = 0.001; \eta^2_p = 0.49$ ) and closed ( $F_{[2,22]} = 15.35; p < 0.001; \eta^2_p = 0.58$ ), maximum anterior displacement with eyes open ( $F_{[2,22]} = 4.61; p = 0.02; \eta^2_p = 0.29$ ) and closed ( $F_{[2,22]} = 9.27; p = 0.001; \eta^2_p = 0.45$ ), and minimum anterior displacement with eyes open ( $F_{[2,22]} = 4.87; p = 0.01; \eta^2_p = 0.30$ ).

When examining differences between the experimental and placebo control sequences, statistically significant effects were observed only for maximum posterior displacement with eyes open ( $F = 4.87; p = 0.049; \eta^2_p = 0.31$ ).

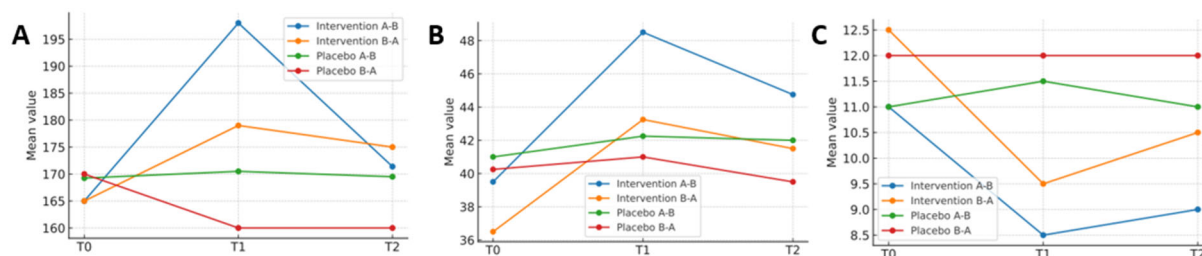
For the Time \* Sequence interaction, significant differences were detected in functional capacity ( $F_{[2,22]} = 6.06; p = 0.01; \eta^2_p = 0.35$ ), joint status ( $F_{[2,48]} = 3.93; p = 0.02; \eta^2_p = 0.14$ ), and range of motion ( $F_{[1.20,28.94]} = 5.67; p = 0.02; \eta^2_p = 0.19$ ).

Table 4 presents the results of the repeated-measures analysis. To complement the tabular presentation, graphical representations were included to illustrate the evolution of the main variables over time. Figure 3 shows changes in functional capacity, range of motion, and joint status across the intervention and placebo phases for both treatment sequences.

**Table 4.** Repeated-measures analysis statistics.

Variables	Time Effect		Sequence Effect		Time * Sequence Interaction		Power (1-β)	
	F	$\eta^2_p$	F	$\eta^2_p$	F	$\eta^2_p$		
Joint structure	Functional capacity	8.63 *	0.44	1.41	0.11	6.06 *	0.35	0.99
	Range of motion	3.07	0.11	1.10	0.04	5.67 *	0.19	0.95
	Joint damage	5.53 *	0.18	0.40	0.02	3.93 *	0.14	0.85
Pain	Joint pain	2.58	0.09	0.52	0.02	0.23	0.01	0.10
	Pressure pain threshold (internal malleolus)	0.08	0.03	0.02	0.01	0.67	0.03	0.23
	Pressure pain threshold (external malleolus)	2.32	0.09	3.02	0.11	2.21	0.08	0.57
Kinesiophobia	1.47	0.11	2.01	0.15	1.18	0.09	0.63	
Stabilometric analysis	Min-X with open eyes	10.78 *	0.49	0.70	0.06	1.61	0.12	0.78
	Min-Y with open eyes	4.87 *	0.30	1.74	0.13	0.45	0.04	0.30
	Max-X with open eyes	2.01	0.15	4.87 *	0.31	0.43	0.04	0.30
	Max-Y with open eyes	4.61 *	0.29	0.002	0.00	0.15	0.01	0.10
	Area with open eyes	1.97	0.15	1.29	0.10	1.43	0.11	0.73
	Min-X with closed eyes	15.35 **	0.58	0.00	0.00	0.03	0.003	0.06
	Min-Y with closed eyes	1.79	0.14	4.40	0.28	0.66	0.05	0.37
	Max-X with closed eyes	0.82	0.07	1.00	0.08	0.51	0.04	0.30
	Max-Y with closed eyes	9.27 *	0.45	0.02	0.002	0.32	0.03	0.23
Area with closed eyes	2.47	0.18	1.79	0.14	0.04	0.004	0.07	

F: Fisher–Snedecor statistic; ES: effect size ( $\eta^2_p$ : partial square eta); power (1-β): post hoc power calculated with effect size (f). \*\* Significant difference between improvements of the study groups ( $p < 0.01$ ). \* Significant difference between improvements of the study groups ( $p < 0.05$ ).



**Figure 3.** Line graphs showing mean values at baseline (T0), post-intervention (T1), and follow-up (T2) for each treatment sequence (A–B and B–A) in both the intervention and placebo phases. (A) Functional capacity (metres). (B) Range of motion (degrees). (C) Joint status (HJHS, 0–20 scale).

#### 4. Discussion

This study aimed to evaluate the efficacy of a manual therapy protocol in patients with haemophilic ankle arthropathy. The protocol demonstrated beneficial effects on functional capacity, range of motion, and joint status when compared with placebo treatment. In contrast, both interventions produced similar changes in joint pain intensity, pressure pain thresholds, and kinesiophobia.

Beyond statistical significance, it is essential to consider the clinical relevance of the observed changes. Recent evidence suggests that an improvement of  $\geq 4$  points in the total Haemophilia Joint Health Score (HJHS) and  $\geq 2$  points in an individual joint can be regarded as clinically meaningful [14]. In our cohort, the improvements approached these thresholds, supporting the interpretation that the intervention may exert clinically relevant effects on ankle joint health. Moreover, in the context of rare diseases such as haemophilia, even modest changes in functional capacity or joint mobility may translate into perceptible improvements in quality of life and participation in daily activities.

In our study, functional capacity improved in patients who received manual therapy compared with placebo, increasing their ability to walk longer distances within the same time frame. Loss of joint range of motion, together with pain, a characteristic feature of arthropathy, reduces lower-limb functional capacity [6], thereby affecting ambulation and gait [26]. A direct correlation has been reported between the maximum angle of ankle dorsiflexion and lower-limb biomechanics during walking [27]. Alterations in gait patterns may be associated with impaired physical performance, and walking performance is closely linked to lower-limb muscle strength. The relationship between range of motion, muscle strength, and gait suggests that improving ankle mobility may facilitate more efficient walking. Clinically, this translates into an enhanced ability to perform everyday activities such as walking or climbing stairs [28]. Furthermore, ankle mobility correlates with subjective perceptions of functionality, such that improvements in ankle mobility positively influence patients' perceptions of their capacity to move and function in daily life [29].

Several studies have evaluated improvements in range of motion following manual therapy techniques in patients with haemophilic arthropathy [8,30]. To our knowledge, this is the first study to incorporate joint manipulation and high-velocity, low-amplitude (HVLA) techniques in patients with haemophilia, where we observed significant changes in those receiving the intervention compared with placebo. Manual stimulation of tissues may enhance tolerance to stress and induce hypoalgesia in the treated area. Mechanistically, manual therapy is thought to activate descending inhibitory pathways and modulate afferent input, resulting in hypoalgesia and increased tissue compliance [31], which may explain the improvements in range of motion observed in this trial. Nevertheless, it should be noted that in the lower extremity, increases in range of motion of less than five degrees may not be considered clinically meaningful, as reported in standard methodological

references [19]. For this reason, interpretation of our findings requires careful consideration of both statistical significance and clinical magnitude. The changes observed in joint status are comparable to those reported with other manual therapy techniques [30]. These improvements may be attributed to a combination of direct effects on periarticular tissues. Notably, normalisation of tension and improvements in joint biomechanics—through increased range of motion, reduced joint stress, enhanced vascularisation, and modulation of biological processes such as inflammation—may have contributed. The normalisation of tension in the periarticular connective system, achieved via improvements in ankle range of motion, may enhance biomechanics during functional activities. This, in turn, could reduce mechanical joint stress, help prevent further deterioration, and promote better joint health [32]. Beyond statistical significance, the clinical relevance of changes in the HJHS should also be considered. Recent evidence indicates that improvements of  $\geq 4$  points in the total score and  $\geq 2$  points in an individual joint may represent acceptable thresholds of clinical benefit [14]. In this context, the improvements observed in our cohort approached these thresholds, supporting the interpretation that the intervention may exert clinically relevant effects on ankle joint health. Manual therapy may optimise joint health through mechanisms such as modulation of the autonomic nervous system and increased plasma levels of nitric oxide. These effects enhance vascularisation and nutrition of joint tissues. Consequently, they may promote increased physical activity, which is in turn associated with the regulation of inflammatory biomarkers, stimulation of bone turnover, and enhancement of the antioxidant response. Collectively, these biological changes may support the integrity and functionality of joint tissues, contributing to improved joint health and the prevention of degenerative disease [33].

The combination of analgesic therapies with specific stimuli can induce pain-inhibitory responses [34]. Neuroimaging studies have identified cortical and cerebellar circuits involved in pain reduction under placebo conditions [35]. Pain experienced by patients with haemophilic arthropathy can be considered mixed nociceptive/neuropathic. In this type of pain, local nociceptive mechanisms linked to histological damage and inflammation coexist with peripheral and central sensitisation phenomena associated with persistent pain [36]. The multifactorial nature of persistent pain in these patients, all of whom received a manual stimulus (placebo or therapeutic), may explain the observed changes in pain modulation. These changes could be mediated by local, spinal, and supraspinal neurobiological mechanisms and influenced by contextual factors such as expectations, beliefs, and values. Such mechanisms may contribute to the improvements perceived in pain scores [37]. Finally, positive expectations—shaped by information and belief in the treatment—are central drivers of the placebo effect. These develop through associative learning, in which neutral stimuli are linked to prior experiences of pain relief, thereby conditioning analgesic responses. In addition to conditioning, placebo responses may also be reinforced by patient expectations and contextual cues, such as therapist–patient interactions and the clinical environment, which can modulate symptom perception and treatment outcomes. Previous positive experiences with effective interventions may, in turn, amplify the placebo effects of subsequent treatments [38].

Regardless of whether participants received manual therapy or a placebo, changes were observed in kinesiophobia. As with pain intensity, the stimulus generated by the intervention—whether active or sham—may have elicited a positive response in relation to fear of movement. Catastrophic thoughts about pain have been associated with kinesiophobia [39]. Thus, the improvements in pain perception observed in both groups may explain the reductions in fear of movement. Patients with advanced arthropathy typically present with slightly impaired postural stability compared with healthy counterparts [6]. In individuals with haemophilia, variations in the ellipse area are smaller, indicating excessive

postural stability. In our study, no differences were found between the two interventions in this regard. In patients with haemophilic arthropathy, abnormal responses may arise from negative beliefs, catastrophic thinking, and, above all, kinesiophobia. This fear of movement can lead to altered motor patterns, such as slower movements, avoidance of specific tasks, or the adoption of rigid postures [40].

It should be noted that the duration of the intervention—three weekly sessions—was relatively short, which may limit the generalisability of the findings. However, the study was deliberately designed with a cautious timeframe to ensure patient safety, particularly given the novelty of including high-velocity, low-amplitude (HVLA) techniques in patients with haemophilia. Previous studies employing fascial therapy and joint mobilisation in haemophilic arthropathy have likewise reported positive effects after short intervention periods [7,8,30]. Similarly, in other musculoskeletal conditions such as knee osteoarthritis and chronic ankle instability, short-term manual therapy protocols have been associated with meaningful improvements in pain and mobility [10,11]. Our results are therefore consistent with the existing literature, suggesting that even brief interventions may elicit clinically relevant benefits, although longer-term trials are needed to confirm the persistence and magnitude of these effects.

Our findings are consistent with those of Donoso-Úbeda et al. [30], who observed significant improvements in functional capacity and joint status following a structured physiotherapy programme in patients with haemophilic arthropathy. Likewise, Truque-Díaz et al. [8] demonstrated that manual therapy interventions reduced pain and improved mobility in haemophilic patients without reporting adverse events. Taken together, these results and those of the present trial support the role of physiotherapy—particularly manual therapy protocols—as a safe and beneficial strategy to enhance function and joint health in haemophilia. Importantly, the specific inclusion of HVLA techniques in our study provides novel evidence that complements and extends previous findings. Although soft tissue release, joint mobilisation, and manipulation differ in their mechanisms of action—and some may be contraindicated at certain stages of haemophilia—in this trial they were applied exclusively in patients with chronic ankle arthropathy who were clinically stable and free from acute haemarthrosis at the time of intervention. It should also be noted that not all participants were receiving conventional prophylaxis; however, those with inhibitors were treated with a bispecific antibody, which enabled the protocol to be applied safely. The aim of the trial was not to assess each technique in isolation, but rather to evaluate the overall efficacy and safety of a combined manual therapy protocol reflecting routine clinical practice. Future studies should seek to disentangle the specific contributions and differential effects of individual techniques.

Post hoc analysis of statistical power ( $1 - \beta$ ) can be particularly valuable in studies with small samples and rare clinical conditions such as haemophilia. In our trial, post hoc power values exceeding 0.80 were observed for functional capacity, range of motion, and joint status, reinforcing the robustness of these findings. In conclusion, this randomised crossover clinical trial represents a relevant methodological advance by applying a longitudinal analytical framework and an expanded set of outcome measures—including clinical (HJHS), functional (2MWT, ROM), psychometric (kinesiophobia), and physiological parameters (pressure pain threshold, stabilometry)—alongside a systematic safety evaluation. Together, these elements provide a more comprehensive and multidimensional characterisation of the response to manual therapy in haemophilic ankle arthropathy. Nonetheless, the results should be interpreted with caution and contextualised within the specific design and objectives of the study [41].

### *Limitations of the Study*

This study has several limitations that should be acknowledged. The principal limitation is the small sample size. Although the number of participants was based on an a priori power calculation and achieved the required statistical power, the prevalence of severe haemophilia A with ankle arthropathy is low, making recruitment particularly challenging. Nevertheless, the methodological strengths of the study—namely the randomised, double-blind, crossover design—helped reduce bias and enhance the reliability of the findings despite the restricted sample size. The single-centre recruitment may also limit external validity, as the results may not fully capture the heterogeneity of patients across different clinical settings. Furthermore, the short intervention period of only three sessions restricts the ability to determine whether longer treatment durations could yield greater or more sustained benefits. Although only patients with severe haemophilia A were included, the results should be generalised with caution to individuals with other haemophilia phenotypes or to those not receiving prophylaxis.

Another relevant limitation concerns the heterogeneity in joint status (acute vs. chronic stages), as treatment response may vary according to disease stage. Although chronic ankle arthropathy predominated in our sample, this variability could not be completely avoided. Future research should consider stratification by joint stage and the use of complementary imaging and clinical assessment methods.

## 5. Conclusions

A physiotherapy protocol comprising mobilisation, joint mobilisation techniques, high-velocity low-amplitude techniques, and myofascial release is safe for patients with haemophilia. Manual therapy can improve functionality, range of motion, and joint status in individuals with ankle arthropathy. For perceptual variables such as pain and fear of movement, both therapeutic manual interventions and placebo stimuli produced similar changes. Therefore, the results of this trial should be interpreted from both statistical and clinical perspectives, recognising that not all statistically significant differences necessarily translate into clinically meaningful outcomes.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/healthcare13172228/s1>, Table S1: Central tendency (median) and dispersion (interquartile range) statistics for the study variables, in both sequences, in the different assessments.

**Author Contributions:** Conceptualisation, J.M.-G., R.P.-L., C.T.-D. and R.C.-B.; methodology, J.M.-G., C.T.-D., R.C.-B., E.D.-Ú. and R.P.-L.; software, R.C.-B.; validation, R.P.-L., J.M.-G., C.T.-D. and R.C.-B.; formal analysis, R.C.-B.; investigation, C.T.-D., E.D.-Ú. and J.M.-G.; resources, C.T.-D.; data curation, R.C.-B.; writing—original draft preparation, C.T.-D.; writing—review and editing, J.M.-G., R.P.-L. and R.C.-B.; visualisation, C.T.-D., R.P.-L. and R.C.-B.; supervision, R.P.-L. and R.C.-B.; project administration, J.M.-G., R.P.-L., C.T.-D. and R.C.-B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Research Ethics Committee of the Virgen de la Arrixaca University Hospital (protocol code 2022-7-2-HCUVA; approved on 20 December 2022).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank the patients for their participation in the study and the Associations for their collaboration and help in the recruitment and logistics of the project.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Castaman, G.; Matino, D. Hemophilia A and B: Molecular and Clinical Similarities and Differences. *Haematologica* **2019**, *104*, 1702–1709. [[CrossRef](#)]
2. Iorio, A.; Stonebraker, J.S.; Chambost, H.; Makris, M.; Coffin, D.; Herr, C.; Germini, F. Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-Analytic Approach Using National Registries. *Ann. Intern. Med.* **2019**, *171*, 540–546. [[CrossRef](#)]
3. Sarmiento Doncel, S.; Díaz Mosquera, G.A.; Cortes, J.M.; Agudelo Rico, C.; Meza Cadavid, F.J.; Peláez, R.G. Haemophilia A: A Review of Clinical Manifestations, Treatment, Mutations, and the Development of Inhibitors. *Hematol. Rep.* **2023**, *15*, 130–150. [[CrossRef](#)]
4. Melchiorre, D.; Manetti, M.; Matucci-Cerinic, M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *J. Clin. Med.* **2017**, *6*, 63. [[CrossRef](#)]
5. Gouw, S.C.; Timmer, M.A.; Srivastava, A.; de Kleijn, P.; Hilliard, P.; Peters, M.; Blanchette, V.; Fischer, K. Measurement of Joint Health in Persons with Haemophilia: A Systematic Review of the Measurement Properties of Haemophilia-Specific Instruments. *Haemophilia* **2019**, *25*, e1–e10. [[CrossRef](#)]
6. Truque-Díaz, C.; Meroño-Gallut, J.; Molina-García, C.; Cuesta-Barriuso, R.; Pérez-Llanes, R. Stability, Balance, and Physical Variables in Patients with Bilateral Hemophilic Arthropathy of the Ankle Versus Their Healthy Peers: A Case–Control Study. *Life* **2024**, *14*, 1051. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Donoso-Úbeda, E.; Meroño-Gallut, J.; López-Pina, J.A.; Cuesta-Barriuso, R. Safety and Effectiveness of Fascial Therapy in Adult Patients with Hemophilic Arthropathy. A Pilot Study. *Physiother. Theory Pract.* **2018**, *34*, 757–764. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Truque-Díaz, C.; Meroño-Gallut, J.; Cuesta-Barriuso, R.; Pérez-Llanes, R. Joint and Myofascial Manual Therapy Techniques in Hemophilic Ankle Arthropathy: A Randomized Pilot Study. *Haemophilia* **2025**, *31*, 295–303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Scaddan, E.; Rowell, J.; O’Leary, S. A Preliminary Case Series Evaluating the Safety and Immediate to Short-Term Clinical Benefits of Joint Mobilization in Hemophilic Arthritis of the Lower Limb. *J. Man. Manip. Ther.* **2017**, *25*, 208–214. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Altınbilek, T.; Murat, S.; Yumuşakhuylu, Y.; İçağasıoğlu, A. Osteopathic Manipulative Treatment Improves Function and Relieves Pain in Knee Osteoarthritis: A Single-Blind, Randomized-Controlled Trial. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* **2018**, *64*, 114. [[CrossRef](#)]
11. Shin, H.-J.; Kim, S.-H.; Jung, H.J.; Cho, H.; Hahm, S.-C. Manipulative Therapy Plus Ankle Therapeutic Exercises for Adolescent Baseball Players with Chronic Ankle Instability: A Single-Blinded Randomized Controlled Trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 4997. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Hopewell, S.; Chan, A.-W.; Collins, G.S.; Hróbjartsson, A.; Moher, D.; Schulz, K.F.; Tunn, R.; Aggarwal, R.; Berkwitz, M.; Berlin, J.A.; et al. CONSORT 2025 Statement: Updated Guideline for Reporting Randomized Trials. *Nat. Med.* **2025**, *31*, 1776–1783. [[CrossRef](#)]
13. St-Louis, J.; Abad, A.; Funk, S.; Tilak, M.; Classey, S.; Zourikian, N.; McLaughlin, P.; Lobet, S.; Hernandez, G.; Akins, S.; et al. The Hemophilia Joint Health Score Version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A Multicenter International Study. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* **2022**, *6*, e12690. [[CrossRef](#)]
14. Ay, C.; Mancuso, M.E.; Matino, D.; Strike, K.; Pasta, G. The haemophilia joint health score for the assessment of joint health in patients with haemophilia. *Haemophilia* **2024**, *30*, 1265–1271. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Suhail, A.; Chaudhary, S. Test-Retest Reliability and Minimum Detectable Change of 2-Minute Walk Test among Individuals with Knee Osteoarthritis. *J. Clin. Diagn. Res.* **2021**, *15*, 4–7. [[CrossRef](#)]
16. Bohannon, R.W.; Wang, Y.-C.; Gershon, R.C. Two-Minute Walk Test Performance by Adults 18 to 85 Years: Normative Values, Reliability, and Responsiveness. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2015**, *96*, 472–477. [[CrossRef](#)]
17. Dworkin, R.H.; Turk, D.C.; Wyrwich, K.W.; Beaton, D.; Cleland, C.S.; Farrar, J.T.; Haythornthwaite, J.A.; Jensen, M.P.; Kerns, R.D.; Ader, D.N.; et al. Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. *J. Pain* **2008**, *9*, 105–121. [[CrossRef](#)]
18. Tully, E. The Practical Guide to Range of Motion Assessment. *Br. J. Sports Med.* **2005**, *39*, 245. [[CrossRef](#)]
19. Konor, M.M.; Morton, S.; Eckerson, J.M.; Grindstaff, T.L. Reliability of Three Measures of Ankle Dorsiflexion Range of Motion. *Int. J. Sports Phys. Ther.* **2012**, *7*, 279–287.
20. Skou, S.T.; Simonsen, O.; Rasmussen, S. Examination of Muscle Strength and Pressure Pain Thresholds in Knee Osteoarthritis: Test-Retest Reliability and Agreement. *J. Geriatr. Phys. Ther.* **2015**, *38*, 141. [[CrossRef](#)]
21. Chesterton, L.S.; Sim, J.; Wright, C.C.; Foster, N.E. Interrater Reliability of Algometry in Measuring Pressure Pain Thresholds in Healthy Humans, Using Multiple Raters. *Clin. J. Pain* **2007**, *23*, 760. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

22. Gómez-Pérez, L.; López-Martínez, A.E.; Ruiz-Párraga, G.T. Psychometric Properties of the Spanish Version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *J. Pain* **2011**, *12*, 425–435. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Dupuis, F.; Cherif, A.; Batcho, C.; Massé-Alarie, H.; Roy, J.-S. The Tampa Scale of Kinesiophobia: A Systematic Review of Its Psychometric Properties in People with Musculoskeletal Pain. *Clin. J. Pain* **2023**, *39*, 236–247. [[CrossRef](#)]
24. Xu, C.; Wen, X.-X.; Huang, L.-Y.; Shang, L.; Cheng, X.-X.; Yan, Y.-B.; Lei, W. Normal Foot Loading Parameters and Repeatability of the Footscan® Platform System. *J. Foot Ankle Res.* **2017**, *10*, 30. [[CrossRef](#)]
25. Jones, B.; Kenward, M. *Design and Analysis of Cross-Over Trials*, 3rd ed.; Chapman and Hall: New York, NY, USA, 2014; p. 404, ISBN 978-0-429-11076-4.
26. Fouasson-Chailloux, A.; Leboeuf, F.; Maugars, Y.; Trossaert, M.; Menu, P.; Rannou, F.; Vinatier, C.; Guicheux, J.; Gross, R.; Dauty, M. Gait Alteration Due to Haemophilic Arthropathies in Patients with Moderate Haemophilia. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 7527. [[CrossRef](#)]
27. Gao, T.; Ma, Z.; Yang, N.; Zhang, S.; Shi, H.; Zhang, H.; Ren, S.; Huang, H. The Relationship of Peak Ankle Dorsiflexion Angle with Lower Extremity Biomechanics During Walking. *J. Foot Ankle Res.* **2024**, *17*, e12027. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Stephensen, D.; Taylor, S.; Bladen, M.; Drechsler, W.I. Relationship Between Physical Function and Biomechanical Gait Patterns in Boys with Haemophilia. *Haemophilia* **2016**, *22*, e512–e518. [[CrossRef](#)]
29. 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*, 194–199. [[CrossRef](#)]
30. Donoso-Úbeda, E.; Gallut, J.; López-Pina, J.A.; Cuesta-Barriuso, R. Effect of Manual Therapy in Patients with Hemophilia and Ankle Arthropathy: A Randomized Clinical Trial. *Clin. Rehabil.* **2020**, *34*, 111–119. [[CrossRef](#)]
31. Chaitow, L. Manual Therapies and Hypoalgesia: What Are the Mechanisms? *J. Bodyw. Mov. Ther.* **2015**, *19*, 389–390. [[CrossRef](#)]
32. Cuesta-Barriuso, R.; Donoso-Úbeda, E.; Meroño-Gallut, J.; Pérez-Llanes, R.; López-Pina, J.A. Functionality and Range of Motion in Patients with Hemophilic Ankle Arthropathy Treated with Fascial Therapy. A Randomized Clinical Trial. *Musculoskelet. Sci. Pract.* **2020**, *49*, 102194. [[CrossRef](#)]
33. Lippi, L.; de Sire, A.; Turco, A.; Santi, R.M.; Polverelli, M.; Ammendolia, A.; Follenzi, A.; Invernizzi, M. Efficacy of Rehabilitation Interventions on Functioning in Patients with Hemophilic Arthropathy: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J. Back. Musculoskelet. Rehabil.* **2024**, *37*, 853–870. [[CrossRef](#)]
34. Colloca, L. The Placebo Effect in Pain Therapies. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2019**, *59*, 191–211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Chen, C.; Niehaus, J.K.; Dinc, F.; Huang, K.L.; Barnette, A.L.; Tassou, A.; Shuster, S.A.; Wang, L.; Lemire, A.; Menon, V.; et al. Neural Circuit Basis of Placebo Pain Relief. *Nature* **2024**, *632*, 1092–1100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Fitzcharles, M.-A.; Cohen, S.P.; Clauw, D.J.; Littlejohn, G.; Usui, C.; Häuser, W. Nociceptive Pain: Towards an Understanding of Prevalent Pain Conditions. *Lancet* **2021**, *397*, 2098–2110. [[CrossRef](#)]
37. Bialosky, J.E.; Beneciuk, J.M.; Bishop, M.D.; Coronado, R.A.; Penza, C.W.; Simon, C.B.; George, S.Z. Unraveling the Mechanisms of Manual Therapy: Modeling an Approach. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* **2018**, *48*, 8–18. [[CrossRef](#)]
38. Finniss, D.G.; Kaptchuk, T.J.; Miller, F.; Benedetti, F. Biological, Clinical, and Ethical Advances of Placebo Effects. *Lancet* **2010**, *375*, 686–695. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Feldberg, G.; Ricciardi, J.B.S.; Zorzi, A.R.; Colella, M.P.; Yamaguti-Hayakawa, G.G.; Ozelo, M.C. Chronic Pain in Patients with Hemophilia: Influence of Kinesiophobia and Catastrophizing Thoughts. *Haemophilia* **2023**, *29*, 386–389. [[CrossRef](#)]
40. Leeuw, M.; Goossens, M.E.J.B.; Linton, S.J.; Crombez, G.; Boersma, K.; Vlaeyen, J.W.S. The Fear-Avoidance Model of Musculoskeletal Pain: Current State of Scientific Evidence. *J. Behav. Med.* **2007**, *30*, 77–94. [[CrossRef](#)]
41. Hoenig, J.; Heisey, D. The Abuse of Power: The Pervasive Fallacy of Power Calculations for Data Analysis. *Am. Stat.* **2001**, *55*, 19–24. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



# **IX – RESULTADOS GLOBALES Y DISCUSIÓN**

---



## IX - RESULTADOS GLOBALES Y DISCUSIÓN

Los objetivos planteados en la tesis fueron respondidos en las diferentes investigaciones realizadas, que finalizaron con la publicación de los tres artículos presentados.

*Artículo 1, correspondiente con el objetivo 1:*

Objetivo 1: Analizar las diferencias en estabilidad postural, equilibrio, flexión dorsal de tobillo, funcionalidad y fuerza muscular entre adultos con artropatía hemofílica de tobillo y sus pares sanos.

Se incluyeron un total de 22 pacientes al estudio, 10 pacientes con hemofilia con una mediana de edad de 39.5 años, rango intercuartil [IR]=16.75 y con daño articular bilateral de tobillo de 26.00 puntos (IR: 10.00) puntos. Los pacientes sanos incluidos fueron 12, con una mediana de edad de 39 años (IR: 21.75).

Se realizó un análisis estabilométrico donde se midieron: la estabilidad postural y el equilibrio, con la plataforma de presiones Rs Scan® y el sistema de medición de presiones FootScan®. Se analizaron un total de 9 variables con ojos abiertos y las mismas con ojos cerrados y solamente se observaron diferencias significativas con ojos cerrados en la variable en Max-Y (diferencia de la mediana [MD]=2.83; Intervalo confianza 95% [CI95%]: 0.33; 5.33;  $p = 0.04$ ). Aunque el resto de las variables no mostró cambios significativos conviene analizar con detenimiento algunos datos. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en determinadas variables estabilométricas debe interpretarse con cautela, teniendo en cuenta el tamaño muestral reducido y la elevada variabilidad interindividual que caracteriza a las personas con artropatía hemofílica de tobillo.

El resto de las variables del estudio, que fueron flexión dorsal de tobillo, funcionalidad y fuerza muscular, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p < 0.001$ ).

La flexión dorsal de tobillo se midió con el dispositivo *Leg Motion*® mostrando diferencias significativas importantes (MD=17.25; CI95%: 15; 23).

Para medir la funcionalidad en miembros inferiores se empleó la prueba *2-Minute Walking Test* (2-MWT) obteniendo también unos datos con significancia estadística (MD = 34.96; CI95%: 8.49; 61.43).

Los resultados obtenidos en la medición de la fuerza muscular también mostraron diferencias significativas en la musculatura flexora de tobillo (MD=142.95; CI95%: 100.2; 177.3). Estos datos se obtuvieron mediante dinamometría, empleando un dinamómetro manual, modelo *Lafayette ManualMuscle Tester 01165*.

En referencia a la discusión los datos obtenidos en la estabilometría, se observa que solamente se obtiene diferencia estadística en el movimiento máximo anterior (eje *y*) con ojos cerrados de un total de 9 variables recogidas con ojos cerrados y otras tantas con ojos abiertos. Los datos nos deben hacer pensar que no existen diferencias en la estabilidad entre pacientes con hemofilia y sus pares sanos. Pero llamaron nuestra atención dos datos obtenidos, uno de ellos es el área de elipse y el otro la variable que mide el movimiento máximo en el eje *y* (desplazamiento máximo anterior), ambos datos mostraron como los pacientes con hemofilia se mueven menos para mantener su equilibrio. Concretamente en el área de elipse (área del centro de presión calculado de la elipse) se observó un elevado tamaño del efecto que puede orientar a cómo los pacientes con hemofilia presentan un área menor de desplazamientos en su estabilometría que sus pares sanos (3 mm<sup>2</sup> vs 6 mm<sup>2</sup>). Ambos hallazgos nos pueden plantear una cuestión: Dada la rigidez evidente en la artropatía hemofílica y el menor movimiento detectado al mantener el equilibrio ¿los pacientes con hemofilia presentan una estabilidad alterada?

Se puede considerar que el daño articular en la artropatía conlleva un déficit propioceptivo que favorece menor precisión en el control postural y movimientos más limitados para evitar desequilibrios y posibles caídas. La afectación articular también implica daño en tejidos blandos y componentes periarticulares, en este sentido, debemos prestar atención a los retináculos extensores superior e inferior y el complejo capsuloligamentoso lateral del tobillo, debido a su importante función propioceptiva (95).

El hecho de que los pacientes con artropatía hemofílica realicen menos oscilaciones para mantener su equilibrio estático no necesariamente corresponde a una mejor estabilidad (96). Basándonos en el daño articular de estos pacientes, los resultados pueden ser interpretados como una peor capacidad

de compensación de los movimientos del cuerpo para mantener el equilibrio por parte de sus articulaciones (97), debido a la disminución de la fuerza muscular y al déficit en el movimiento de flexión dorsal (98).

Cabe destacar la relación que puede existir entre el dolor que experimentan estos pacientes y los datos expuestos. En los pacientes con artropatía hemofílica podrían darse respuestas no favorables asociadas a la hipervigilancia, la kinesiofobia, los pensamientos catastróficos y las creencias negativas. Podemos definir la kinesiofobia como un miedo excesivo, irracional y debilitante a realizar un movimiento, debido principalmente a una lesión dolorosa y puede estar asociado con dolor y discapacidad. Como muestran estudios previos, los pacientes con hemofilia han ofrecido altos niveles de Kinesiofobia (99), esta alteraría la forma en que las personas se mueven, provocando ajustes en el comportamiento motor, lo que afectaría la realización de acciones relacionadas con el manejo y control del dolor (100). El desarrollo de hemorragias musculoesqueléticas provoca en pacientes con hemofilia un dolor intenso que puede justificar el temor a sufrir una lesión y, por tanto, limita su calidad de vida (99). De esta forma y para evitar el dolor, los pacientes con hemofilia podrían adquirir posiciones más estáticas, reduciendo los movimientos al mínimo en el mantenimiento del equilibrio.

Los datos muestran que los pacientes con hemofilia y artropatía hemofílica de tobillo presentan un descenso en la movilidad dorsiflexora de la articulación del tobillo, una disminución en la fuerza de la musculatura flexora de la articulación y una pérdida de funcionalidad comparándolos con sus pares sanos, estos déficits pueden justificarse por el deterioro articular de estos pacientes. La artropatía hemofílica avanzada se caracteriza por la presencia de fibrosis muscular, pérdida de espacio articular, alteraciones de las estructuras articulares y dolor (101), esto deforma y engrosa la cápsula posterior del tobillo, provoca la retracción del tendón de Aquiles y el colapso del astrágalo, debido a osteonecrosis y deterioro del cartílago (102,103).

*Artículo 2, correspondiente con el objetivo 2, objetivo 3 e inicio de evidencia sobre el objetivo 4.*

Objetivo 2: Desarrollar un protocolo de terapia manual que incluya técnicas articulares, técnicas miofasciales y maniobras de alta velocidad y baja amplitud, específicamente adaptado a pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo.

Objetivo 3: Valorar la seguridad de la aplicación del protocolo de terapia manual basado en técnicas articulares, técnicas miofasciales y maniobras de alta velocidad y baja amplitud, en pacientes adultos con hemofilia y artropatía hemofílica de tobillo.

Objetivo 4: Identificar los efectos preliminares del protocolo de terapia manual sobre el dolor, el rango de movimiento, el estado articular y el umbral de dolor a la presión en pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo.

Tras conocer los efectos que produce la artropatía hemofílica en este tipo de pacientes, se describió un protocolo de terapia manual desarrollado por fisioterapeutas expertos en terapia manual y con experiencia en el conocimiento de esta patología. El protocolo incluyó movilizaciones, técnicas articulares, técnicas de tracción, técnicas miofasciales y maniobras HVLA.

La existencia de evidencia en relación a la eficacia de la terapia manual en el tratamiento de patología articular (59,61,62) y la necesidad de tratamientos conservadores, seguros y eficaces en artropatía hemofílica de tobillo justificaron la creación de un protocolo de terapia manual realizado *ad hoc* para este tipo de pacientes.

El diseño del protocolo se fundamentó en los modelos integrativos propuestos por Bialosky y Chimenti (104,105), que conceptualizan la terapia manual como una intervención con efectos multimodales en la modulación del dolor. Estos modelos establecen que las respuestas clínicas no pueden explicarse únicamente por mecanismos biomecánicos locales, sino que dependen de procesos neurofisiológicos complejos, incluyendo la activación de vías inhibitoras descendentes, la modulación de la sustancia gris periacueductal, la reducción de la sumación temporal a nivel del asta dorsal de la médula espinal y la alteración en la liberación de mediadores neuroquímicos implicados en la nocicepción ( $\beta$ -endorfina, anandamida, N-palmitoiletanolamida, serotonina y cannabinoides

endógenos). En conjunto, estos mecanismos apoyan que la terapia manual ejerce una influencia simultánea sobre la mecánica articular y sobre los sistemas centrales y periféricos de modulación del dolor, justificando su inclusión en el protocolo diseñado (106).

Tras el desarrollo y aprobación del protocolo se llevó a cabo el estudio piloto (artículo 2) donde se midieron la seguridad de la aplicación de la terapia manual, la intensidad del dolor, el umbral del dolor a la presión, el rango de movimiento en la flexión dorsal de tobillo y el estado articular.

En el estudio fueron incluidos finalmente un total de 24 pacientes con diagnóstico de hemofilia severa y artropatía hemofílica bilateral de tobillo, siendo 11 pacientes incluidos en el grupo experimental y 13 en el grupo control, tras el análisis, los grupos mostraron ser homogéneos para su comparación.

La seguridad en la aplicación del protocolo de terapia manual fue la variable principal del estudio, y se midió mediante control telefónico a los pacientes. El evaluador hizo un seguimiento telefónico periódico, a las 24 y 48 horas de cada sesión de tratamiento. Para cada registro telefónico disponía de un cuestionario con preguntas cerradas que debía cumplimentar con respuestas cerradas. Estas preguntas hacían referencia a las principales manifestaciones clínicas de la hemartrosis, el control se realizó durante el periodo de intervención y de seguimiento. Los resultados fueron que ninguno de los pacientes que recibieron el protocolo de terapia manual experimento ningún evento hemorrágico durante la intervención ni durante el periodo de seguimiento.

La intensidad del dolor fue medida con la escala visual analógica. Los resultados en el análisis intergrupo para muestras independientes mostraron diferencias estadísticamente significativas en esta variable ( $U=60$ ;  $p<0.001$ ).

Los datos sobre el umbral del dolor a la presión fueron tomados mediante un algómetro de presión (modelo Wagner FDIX, Wagner Instruments, CT, USA), se midió el umbral del dolor a la presión en ambos maléolos. Los resultados en el análisis intergrupo para muestras independientes también mostraron diferencias estadísticamente significativas en esta variable en el maléolo interno ( $U=407.5$ ;  $p=0.01$ ), no así en el maléolo externo.

Para la evaluación del rango de movimiento de flexión dorsal en carga se empleó el dispositivo *LegMotion*<sup>®</sup>. Los resultados en el análisis intergrupo para muestras independientes revelaron diferencias estadísticamente significativas en esta variable ( $U=409$ ;  $p=0.003$ ).

En último lugar, para la evaluación del estado articular se empleó la escala *Hemophilia Joint Health Score*. Los resultados en el análisis intergrupo para muestras independientes revelaron diferencias estadísticamente significativas en esta variable ( $U=221$ ;  $p=0.03$ ).

También se realizaron análisis de medidas repetidas, donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la interacción *tiempo\*grupo* en las variables intensidad de dolor ( $F_{[1.19;54.81]}=6.94$ ;  $p=0.01$ ;  $\eta^2=0.13$ ) y rango de movimiento ( $F_{[1.75;80.51]}=3.36$ ;  $p=0.04$ ;  $\eta^2=0.07$ ).

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio piloto, podemos decir que la terapia manual puede ser aplicada de forma segura, sin provocar sangrados en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo. Las técnicas empleadas en el protocolo de terapia manual desarrollado, son similares a las técnicas aplicadas en otras patologías de tobillo (63).

Estas técnicas actúan sobre los tejidos articulares y periarticulares mediante la aplicación de fuerzas mecánicas cuidadosamente dosificadas, cuyo propósito no es modificar estructuralmente la articulación, sino inducir respuestas neurofisiológicas y neuromecánicas mediadas por la estimulación de mecanorreceptores cutáneos, capsuloligamentosos y musculares. La aplicación controlada de estas fuerzas genera aferencias sensoriales que modulan la excitabilidad del asta dorsal, activan circuitos de inhibición descendente, modifican la integración sensoriomotora y contribuyen a la hipoalgesia inmediata descrita en los modelos contemporáneos de terapia manual. De este modo, los efectos clínicos obtenidos derivan principalmente de la interacción entre la mecanotransducción periférica, la modulación nociceptiva central y los ajustes en el control neuromuscular, manteniéndose la integridad articular en todo momento debido a la estricta regulación de las tensiones aplicadas por el terapeuta.

Por otro lado, la degeneración articular que presentan estos pacientes limita el movimiento, retrae la cápsula articular y reduce la vascularización sinovial, lo que disminuye el riesgo de sangrado ante la aplicación de fuerzas mecánicas

controladas. En consonancia con ello, algunos estudios han comenzado a mostrar que determinadas técnicas de terapia manual son seguras en pacientes con hemofilia e, incluso, pueden asociarse a una reducción de los episodios hemorrágicos tras su aplicación (107).

En lo que respecta al dolor, su percepción es el resultado de la modulación entre los mecanismos nociceptivos e inhibitorios que operan desde el sistema nervioso periférico al sistema nervioso central (108). Las técnicas de terapia manual como el deslizamiento y manipulación articular estimulan los mecanorreceptores presentes en la piel, tejidos subyacentes y capsula articular, provocando un descenso en la percepción del dolor. Algunos estudios muestran como la terapia manual puede mejorar el dolor en patología articular degenerativa (109). También se ha observado como técnicas como la terapia fascial producen mejoras sobre el dolor en pacientes con artropatía hemofílica (91).

Bialosky y colaboradores han sugerido un mecanismo de acción mediado por la sustancia gris periaqueductal, la disminución de los mecanismos de sumación temporal y de mediación de los estímulos por parte del asta dorsal de la médula espinal, reportando respuestas de hipoalgesia y disminución de la actividad simpática al aplicar la terapia manual. Con estos mecanismos se inducen respuestas fisiológicas que pueden favorecer la disminución de la experiencia del dolor por parte del sistema nervioso central (104).

Los factores psicosociales también deben ser considerados en los mecanismos de acción del protocolo de terapia manual planteado en relación con el dolor, ya que el placebo, las expectativas y las experiencias previas modulan su percepción. Además, la terapia manual favorece la alianza terapéutica y la estabilización de los procesos de sensibilización, disminuyendo la sensación de fragilidad y la kinesiofobia (110).

En relación a la mejora en la movilidad, existen diversos estudios que plantean una mejora en el rango de movimiento articular tras la aplicación de técnicas manuales (91,111,112). La estimulación mecánica del tejido, junto a los cambios tixotrópicos, la hipoalgesia inducida por las técnicas manuales, y componentes de expectativa y refuerzo de la seguridad del paciente, pueden justificar los cambios en la movilidad. Creemos por tanto que la terapia manual articular, podría disminuir las fricciones patológicas a nivel de los componentes

articulares y capsuloligamentosos, optimizando la función y disminuyendo el riesgo de compromiso mecánico como elemento irritante.

Finalmente, los cambios favorables obtenidos en el estado articular son consistentes con la mejoría observada en el resto de las variables clínicas evaluadas. La mejora en los parámetros de dolor y la amplitud de movimiento articular justifica la optimización del estado articular general. Los resultados expuestos en esta variable coinciden con otros estudios que evalúan el estado articular con la misma escala, reportando también datos positivos (91). Adicionalmente, el fenómeno de mecanotransducción, descrito como el proceso por el cual los estímulos mecánicos se transforman en señales bioquímicas tras la deformación de la membrana celular de los mecanorreceptores (113) pueden reforzar la hipótesis de que la terapia manual produce efectos positivos en el estado articular.

*Artículo 3, correspondiente con el objetivo 2, 3 y 5.*

Objetivo 2: Desarrollar un protocolo de terapia manual que incluya técnicas articulares, técnicas miofasciales y maniobras de alta velocidad y baja amplitud, específicamente adaptado a pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo.

Objetivo 3: Valorar la seguridad de la aplicación del protocolo de terapia manual basado en técnicas articulares, técnicas miofasciales y maniobras de alta velocidad y baja amplitud, en pacientes adultos con hemofilia y artropatía hemofílica de tobillo.

Objetivo 5: Evaluar la eficacia del protocolo de terapia manual sobre el dolor, la funcionalidad, el rango de movimiento, el estado articular, la kinesiofobia y la estabilidad en pacientes adultos con artropatía hemofílica de tobillo.

Tras la publicación del estudio piloto (artículo 2), donde se empleó por primera vez el protocolo de terapia manual y se verificó su seguridad, se desarrolló el ensayo clínico. En este estudio se evaluaron la capacidad funcional como variable principal y la intensidad del dolor, el rango de movimiento, el umbral del dolor a la presión, el estado articular, la kinesiofobia y la estabilometría. El protocolo fue examinado y aprobado por el comité de ética de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (Anexo 2).

El ensayo clínico cruzado se completó con un total de 13 pacientes diagnosticados de hemofilia severa y con artropatía hemofílica bilateral de tobillo.

En la primera fase se realizó la aleatorización, con 6 pacientes incluidos en el grupo experimental y 7 formaron parte del grupo control. Tras un periodo de seguimiento de 2 semanas, más un periodo de lavado de 4 semanas, los grupos se cruzaron, pasando 7 pacientes a grupo experimental y 6 a grupo control. Por tanto, el análisis final se realizó con 13 pacientes en experimental y 13 en control. La elección del tipo de estudio cruzado nos permitió disponer de un mayor tamaño muestral en el análisis final y por otro lado no dejar a ningún paciente sin recibir el tratamiento.

El grupo experimental recibió el protocolo de terapia manual desarrollado y ya aplicado con anterioridad en el estudio piloto (Artículo2) y es importante destacar que al grupo control se le aplicó un protocolo simulado de la intervención de terapia manual, realizando contactos manuales a los pacientes, pero en ningún caso aplicando las técnicas del protocolo desarrollado.

En primer lugar, es preciso destacar que ningún paciente desarrolló hemartrosis clínicas, hematomas ni otros efectos adversos durante el estudio como consecuencia de las intervenciones, lo que ratifica la seguridad demostrada en el estudio piloto que precede (Artículo2).

El protocolo de terapia manual mostró efectos en la capacidad funcional, el rango de movimiento y el daño articular por la realización del tratamiento frente al control placebo. Por el contrario, ambas intervenciones mostraron cambios similares en los dos grupos en variables como la intensidad del dolor articular, los umbrales de dolor a la presión y la kinesiofobia.

La capacidad funcional se midió con la prueba 2-Minute Walking Test. En el análisis de medidas repetidas se encontró un efecto estadísticamente significativo en las 6 mediciones realizadas ( $F_{[2,22]}=8.63$ ;  $p=0.002$ ;  $\eta^2_p=0.44$ ). En la interacción Tiempo\*Grupo de secuencia de asignación, también se observó diferencias significativas en esta variable ( $F_{[2,22]}=6.06$ ;  $p=0.01$ ;  $\eta^2_p=0.35$ ).

La variable de rango de movimiento del tobillo se midió con un goniómetro. En la interacción Tiempo\*Grupo se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $F_{[1,20;28,94]}=5.67$ ;  $p=0.02$ ;  $\eta^2_p=0.19$ ).

El estado articular se evaluó con la escala *Hemophilia Joint Health Score*. En la interacción Tiempo\*Grupo para esta variable también se obtuvieron diferencias estadísticamente ( $F_{[2,48]}=3.93$ ;  $p=0.02$ ;  $\eta^2_p=0.14$ ).

Analizando los datos obtenidos en la capacidad funcional, observamos que los pacientes que recibieron el protocolo de terapia manual mejoraron sustancialmente, aumentando su capacidad de caminar más distancia en el mismo tiempo. De acuerdo con el análisis previo de comparación entre pacientes con artropatía hemofílica y sus pares sanos (Artículo 1), el dolor y la pérdida del rango de movimiento son características en estos pacientes que disminuyen su capacidad funcional, afectando directamente a la deambulación y la marcha (114). Además, la biomecánica de miembros inferiores durante la marcha está directamente relacionada con el ángulo de dorsiflexión del tobillo, afectando a la capacidad de caminar de las personas con dorsiflexión limitada (115).

La interrelación existente entre el rango de movimiento, la fuerza muscular y la marcha sugiere que la mejora en el rango de movimiento del tobillo contribuye a una marcha más eficiente. Clínicamente, este efecto se manifiesta en una mejor capacidad para realizar actividades físicas como caminar o subir escaleras (116).

En otras investigaciones ya se han observado datos positivos en la amplitud de movimiento tras la aplicación de técnicas de terapia manual en pacientes con hemofilia (91). Igualmente, en este ensayo clínico se han evidenciado cambios importantes en la movilidad de tobillo, siendo esta investigación la primera que incluye técnicas manipulativas y técnicas de alta velocidad y corto recorrido en un protocolo de terapia manual exclusivamente en pacientes con hemofilia. La estimulación manual producida en el tejido por estas técnicas puede mejorar la tolerancia a la puesta en tensión e inducir una hipoalgesia en la zona tratada (117) favoreciendo con ello el aumento del rango de movimiento.

En cuanto a las mejoras en el estado articular, estas son coherentes con los hallazgos descritos en otros estudios que han empleado técnicas manuales y han utilizado la misma escala de valoración articular (91). La normalización de tensiones en el sistema conjuntivo periarticular, facilitada por el incremento del rango de movimiento, puede optimizar la biomecánica del tobillo durante las actividades funcionales. Este efecto contribuye a reducir el estrés mecánico sobre las superficies articulares, prevenir un mayor deterioro estructural y favorecer un estado articular más estable (118).

Desde una perspectiva fisiológica más amplia, diversos autores han propuesto que determinadas intervenciones manuales podrían modular componentes del sistema nervioso autónomo y favorecer la liberación de

mediadores como el óxido nítrico, un regulador clave de la microcirculación y la homeostasis tisular. Aunque estos mecanismos no fueron evaluados en el presente ensayo clínico, su consideración resulta relevante en el contexto de la artropatía hemofílica, dado que podrían contribuir teóricamente a mejorar la perfusión, la nutrición y la vascularización del tejido articular. Una mayor movilidad y menor dolor, efectos sí observados en este estudio, pueden facilitar además un incremento de la actividad física, la cual se ha relacionado con la regulación de biomarcadores inflamatorios, efectos antioxidantes y procesos de recambio óseo, factores que favorecen la integridad y funcionalidad articular (119).

En relación con las dos variables analizadas para el dolor, intensidad percibida y umbral del dolor a la presión, se observaron mejoras significativas en ambos grupos. Para garantizar un cegamiento adecuado, el grupo control recibió un tratamiento simulado que reproducía el contacto manual, la posición de las manos y la duración de la intervención, sin aplicación de técnicas terapéuticas específicas. Este procedimiento puede generar efectos analgésicos por mecanismos inespecíficos, ya que la asociación de estímulos táctiles con intervenciones previas puede inducir respuestas inhibitorias del dolor (120), y la literatura ha descrito la participación de circuitos corticales y cerebelosos en la analgesia inducida por placebo (121).

Los pacientes con artropatía hemofílica presentan un dolor de naturaleza mixta (nociceptivo / nociplástico), en el que coexisten mecanismos periféricos vinculados al daño tisular y mecanismos centrales relacionados con la sensibilización mantenida (122). La aplicación de un estímulo manual, terapéutico o simulado podría modular transitoriamente estos sistemas a través de mecanismos neurobiológicos locales, espinales y supraespinales, además de elementos cognitivos como expectativas, creencias y experiencias previas. La interacción de estos factores podría explicar la mejora observada en las puntuaciones de dolor en ambos grupos (123).

Un elemento clave en el efecto placebo es la influencia de las expectativas positivas y de la historia previa del paciente con intervenciones exitosas. Cuando estímulos neutros se asocian repetidamente con alivio, pueden condicionarse respuestas analgésicas ante nuevos estímulos similares, amplificando la respuesta clínica (124).

En relación con la kinesiofobia, también se observaron mejoras en ambos grupos tras las intervenciones. Esta reducción podría explicarse por la disminución del dolor percibido, dado que los pensamientos catastróficos y las creencias negativas sobre el movimiento se encuentran estrechamente asociados con el miedo al movimiento (125). Así, la experiencia de alivio (sea por mecanismos específicos o inespecíficos) puede favorecer una reevaluación cognitiva del movimiento y reducir la respuesta de evitación.

Cabe señalar que el presente estudio no fue diseñado para aislar los efectos de cada técnica de terapia manual de forma individual, sino para evaluar la seguridad y la eficacia global de un protocolo combinado que refleja la práctica clínica habitual.

Finalmente, en cuanto a la estabilidad postural, y en consonancia con lo observado en el Artículo 1, los pacientes con artropatía avanzada pueden mostrar una oscilación reducida del centro de presión, reflejando un patrón de estabilidad “excesiva” asociada a rigidez y restricciones articulares. En este ensayo clínico no se observaron diferencias entre las intervenciones. Factores psicosociales como creencias negativas, pensamientos catastróficos y especialmente la kinesiofobia podrían contribuir a la adopción de patrones motores rígidos o de evitación, que limitan la oscilación postural y pueden consolidarse en el tiempo (126).

Asimismo, la ausencia de diferencias significativas en las variables estabilométricas entre intervenciones debe interpretarse considerando la limitación metodológica derivada de haber empleado exclusivamente una evaluación estática del control postural. La estabilometría en condiciones estáticas presenta una sensibilidad reducida para detectar adaptaciones funcionales complejas asociadas al daño articular crónico, como los patrones protectores, las estrategias motoras de rigidez o los mecanismos de evitación del movimiento observados en pacientes con artropatía hemofílica. Diversos autores han señalado que las evaluaciones dinámicas —incluyendo el análisis de presiones plantares durante la marcha, la valoración cinemática tridimensional o pruebas funcionales instrumentadas— ofrecen una capacidad superior para identificar alteraciones biomecánicas y compensaciones posturales vinculadas a la artropatía (127). En este sentido, la estabilometría estática debe considerarse una medida complementaria, cuya interpretación resulta limitada si no se acompaña de análisis dinámicos o de

imagen que permitan caracterizar con mayor precisión la función del sistema musculoesquelético en esta población.



# X - CONCLUSIONES

---



## X - CONCLUSIONES

- I. Los pacientes adultos con artropatía hemofílica bilateral de tobillo muestran alteraciones funcionales significativas frente a sus pares sanos, incluyendo una reducción marcada de la dorsiflexión, disminución de la fuerza muscular y una peor capacidad funcional. Aunque la estabilometría estática no evidenció diferencias sistemáticas, los patrones de oscilación reducida sugieren estrategias motoras más rígidas compatibles con la artropatía avanzada.
- II. Se desarrolló un protocolo específico de terapia manual para la artropatía hemofílica de tobillo, fundamentado en modelos contemporáneos biomecánicos y neurofisiológicos, e integrado por técnicas articulares, técnicas miofasciales y maniobras de alta velocidad y baja amplitud, adaptadas a las particularidades clínicas de la artropatía hemofílica.
- III. La aplicación del protocolo de terapia manual diseñado *ad hoc* para estos pacientes mostró ser segura, sin registrarse hemartrosis ni otros eventos adversos en ninguno de los estudios realizados. De este modo, se puede confirmar que, bajo condiciones controladas, la terapia manual constituye una intervención conservadora segura para pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.
- IV. El estudio piloto evidenció que la aplicación del protocolo de terapia manual genera efectos clínicos inmediatos y estadísticamente significativos en variables clave de la artropatía hemofílica de tobillo. En concreto, se observaron reducciones en la intensidad del dolor, aumento del rango de dorsiflexión, mejoría del estado articular y elevación del umbral de dolor a la presión en comparación con el grupo control. Estos hallazgos preliminares respaldaron la validez fisiológica y clínica del protocolo, y justificaron su evaluación posterior mediante un diseño experimental más robusto.
- V. El ensayo clínico cruzado confirmó que el protocolo de terapia manual ejerce efectos terapéuticos significativos en la capacidad funcional, el rango de

dorsiflexión y el estado articular, con diferencias consistentes frente a la intervención simulada. Sin embargo, no se identificaron efectos superiores al placebo en la intensidad del dolor, el umbral de dolor a la presión ni la kinesiophobia, lo que sugiere la presencia de mecanismos inespecíficos de modulación del dolor relacionados con el contacto manual y las expectativas del paciente. Asimismo, no se registraron diferencias entre intervenciones en los parámetros estabilométricos, alineándose con las limitaciones inherentes a la evaluación estática del equilibrio en artropatía avanzada. Cabe destacar que los efectos observados fueron más consistentes en las variables funcionales y articulares que en las variables perceptivas, lo que subraya la importancia de interpretar los hallazgos desde una perspectiva tanto estadística como clínica.

- VI. En conclusión, la presente Tesis Doctoral demuestra que el protocolo de terapia manual diseñado es seguro y mejora parámetros funcionales y articulares en la artropatía hemofílica de tobillo, aportando evidencia clínica para su uso y estableciendo una base sólida para futuras investigaciones que profundicen en su eficacia y mecanismos de acción.

# **XI – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

---



## XI - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Una primera limitación común a los tres estudios incluidos en esta tesis es el tamaño de la muestra. Aunque las muestras obtenidas son representativas de la población accesible y adecuadas para los diseños empleados, estudio de casos y controles (Artículo 1), estudio piloto (Artículo 2) y ensayo clínico cruzado (Artículo 3), un mayor número de participantes habría incrementado la potencia estadística y la precisión de las estimaciones, especialmente en el análisis intergrupar del estudio piloto y del ensayo clínico.

En relación con la evaluación de la estabilidad postural y el equilibrio (Artículos 1 y 3), debe señalarse que las mediciones se realizaron exclusivamente mediante plataformas de presión en condiciones estáticas y registrando fuerzas perpendiculares al plano de apoyo. Este enfoque no permite captar las adaptaciones motoras ni los patrones de desplazamiento del centro de presión que se manifiestan durante tareas dinámicas. Por tanto, los resultados obtenidos no pueden extrapolarse directamente al comportamiento dinámico durante la marcha o actividades funcionales. A partir de esta limitación metodológica, futuras investigaciones deberían incorporar análisis dinámicos de la marcha (cinemática, cinética y distribución plantar en desplazamiento), dado que la artropatía hemofílica presenta un impacto relevante sobre el patrón de carga, la biomecánica del tobillo y las compensaciones proximales.

Otra limitación se relaciona con la procedencia de los participantes. Aunque en el conjunto de estudios se reclutaron pacientes pertenecientes a distintos centros y asociaciones de hemofilia, en el ensayo clínico (Artículo 3) todos los participantes procedían de un único centro. Esto puede generar un sesgo de selección y limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones con diferentes perfiles clínicos o contextos asistenciales.

Asimismo, debe considerarse la magnitud y duración de las intervenciones. Aunque tres sesiones del protocolo de terapia manual mostraron efectos relevantes en movilidad, funcionalidad y estado articular, es razonable plantear que intervenciones con mayor número de sesiones o con un seguimiento prolongado podrían generar efectos más robustos y mejor caracterizados temporalmente.

Asimismo, la ausencia de un seguimiento a medio y largo plazo limita la posibilidad de determinar la persistencia y durabilidad de los efectos observados a lo largo del tiempo. En consecuencia, futuros ensayos clínicos deberían contemplar muestras multicéntricas, intervenciones más prolongadas y comparadores adicionales que permitan examinar la evolución clínica más allá del efecto inmediato o a corto plazo.

Finalmente, la fisioterapia en hemofilia es un campo en constante evolución, y la necesidad de explorar nuevas intervenciones conservadoras es evidente. La presente Tesis Doctoral abre la posibilidad de investigar otras técnicas fisioterapéuticas cuya seguridad y eficacia aún no ha sido suficientemente documentada en artropatía hemofílica como, por ejemplo, el ejercicio terapéutico, la educación en dolor o los campos magnéticos de alta potencia, siempre bajo diseños metodológicamente rigurosos que prioricen la evaluación de la seguridad antes de valorar la eficacia.

## **XII – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

---



**XII - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Chowdary P, Carcao M, Kenet G, Pipe SW. Haemophilia. *Lancet Lond Engl*. 1 de marzo de 2025;405(10480):736-50.
2. Camire RM, Bos MHA. The molecular basis of factor V and VIII procofactor activation. *J Thromb Haemost JTH*. diciembre de 2009;7(12):1951-61.
3. van Galen KPM, d'Oiron R, James P, Abdul-Kadir R, Kouides PA, Kulkarni R, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost JTH*. agosto de 2021;19(8):1883-7.
4. Miller CH, Soucie JM, Byams VR, Payne AB, Sidonio RF, Buckner TW, et al. Women and girls with haemophilia receiving care at specialized haemophilia treatment centres in the United States. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. noviembre de 2021;27(6):1037-44.
5. Hirayama AB, Silva AKC da, Rocha JS, Roberti M do RF. Prevalence of symptoms in hemophilia carriers in comparison with the general population: a systematic review. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(4):349-55.
6. Santagostino E, Fasulo MR. Hemophilia A and hemophilia B: different types of diseases? *Semin Thromb Hemost*. octubre de 2013;39(7):697-701.
7. Fassel H, McGuinn C. Haemophilia: factoring in new therapies. *Br J Haematol*. septiembre de 2021;194(5):835-50.
8. Rendo P, Shafer F, Korth-Bradley JM, Sivamurthy K, Korin J. Factors that influence the bleeding phenotype in severe hemophilic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. octubre de 2013;24(7):683-90.
9. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*. 15 de octubre de 2019;171(8):540-6.
10. Quintana Paris L. Foundations of hemophilia and epidemiology. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 1 de junio de 2023;34(S1):S35-6.
11. Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, van Vulpen LFD, Eikenboom J, Beckers EAM, et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. *J Thromb Haemost JTH*. marzo de 2021;19(3):645-53.
12. Shetty S, Ross C, John MJ, Kshirsagar S, Kulkarni N, Pavitra DS, et al. Mortality in Haemophilia Patients in India: A National Cohort Study. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. enero de 2025;31(1):132-9.

13. Zwagemaker AF, Gouw SC, Jansen JS, Vuong C, Coppens M, Hu Q, et al. Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 30 de diciembre de 2021;138(26):2853-73.
14. Andersson NG, De Kovel M, Castaman G, D'Oiron R, Kenet G, Konigs C, et al. Intracranial hemorrhage before start of prophylaxis in children with hemophilia: incidence, timing, and potential for prevention. *Haematologica*. 1 de abril de 2025;110(4):914-22.
15. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC. Treatment of muscle haematomas in haemophiliacs with special emphasis on percutaneous drainage. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. diciembre de 2014;25(8):787-94.
16. Burgess A, Douglas D, Grubish L. Emergency Department Presentation of Iliopsoas Hematoma in a Severe Hemophiliac. *Am J Emerg Med*. marzo de 2018;36(3):529.e3-529.e4.
17. Davis KA, Stanek JR, Dunn AL. Screening urinalysis demonstrates that haematuria is a frequent finding in persons with haemophilia treated at a paediatric haemophilia treatment centre. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. septiembre de 2019;25(5):782-8.
18. Teng WJ, Kung CH, Cheng MM, Tsai JR, Chang CY. Intramural Hematoma of Gastrointestinal Tract in People with Hemophilia A and B. *J Clin Med*. 24 de abril de 2023;12(9):3093.
19. Choe BH, Kim JY, Lee JH, Kim JM, Chu MA, Cho SM, et al. Upper gastrointestinal bleeding in children with haemophilia: a clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. marzo de 2010;16(2):277-80.
20. Evangelista LM, Lima CCB, Idalino RCL, Lima MDM, Moura LF a. D. Oral health in children and adolescents with haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. noviembre de 2015;21(6):778-83.
21. Tunkel DE, Anne S, Payne SC, Ishman SL, Rosenfeld RM, Abramson PJ, et al. Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis). *Otolaryngol Neck Surg*. 1 de enero de 2020;162(1\_suppl):S1-38.
22. Di Minno MND, Ambrosino P, Franchini M, Coppola A, Di Minno G. Arthropathy in patients with moderate hemophilia a: a systematic review of the literature. *Semin Thromb Hemost*. octubre de 2013;39(7):723-31.
23. Chang CY, Li TY, Cheng SN, Pan RY, Wang HJ, Lin SY, et al. Prevalence and severity by age and other clinical correlates of haemophilic arthropathy of the elbow, knee and ankle among Taiwanese patients with haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. marzo de 2017;23(2):284-91.

24. Pulles AE, Mastbergen SC, Schutgens REG, Lafeber FPJG, van Vulpen LFD. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacol Res.* enero de 2017;115:192-9.
25. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Nauman P, Mandat T, Paradowska-Gorycka A, Romanowska-Próchnicka K, et al. Cytokines in the pathogenesis of hemophilic arthropathy. *Cytokine Growth Factor Rev.* febrero de 2018;39:71-91.
26. Hauw WWS, Chia JSJ, Nandurkar HH, Sashindranath M. The potential role of protease systems in hemophilic arthropathy. *Blood Adv.* 27 de septiembre de 2022;6(18):5505-15.
27. Calcaterra I, Iannuzzo G, Dell'Aquila F, Di Minno MND. Pathophysiological Role of Synovitis in Hemophilic Arthropathy Development: A Two-Hit Hypothesis. *Front Physiol.* 2020;11:541.
28. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost JTH.* septiembre de 2021;19(9):2112-21.
29. Luck JV, Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004;12(4):234-45.
30. Gallach JE, Querol F, González LM, Pardo A, Aznar JA. Posturographic analysis of balance control in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* marzo de 2008;14(2):329-35.
31. Ray A, Colville JG, Hartley R, Rowbotham E. The musculoskeletal manifestations of haemophilia: a review of the imaging findings. *Clin Radiol.* octubre de 2022;77(10):730-7.
32. Ling M, Heysen JPH, Duncan EM, Rodgers SE, Lloyd JV. High incidence of ankle arthropathy in mild and moderate haemophilia A. *Thromb Haemost.* febrero de 2011;105(2):261-8.
33. Wang S, Li Q, Zhang Z, Wang W, Li J, Liu L. Ankle arthrodesis for end-stage haemophilic ankle arthropathy using a Ilizarov method. *Int Orthop.* mayo de 2020;44(5):995-1001.
34. Lobet S, McCarthy A, Hermans C, Peerlinck K, Matricali GA, Staes F, et al. Biomechanical markers and theoretical concepts related to haemophilic ankle and subtalar joint arthropathy: introducing the term «haemophilic tarsal pan-arthropathy». *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* julio de 2017;23(4):e250-8.
35. Gamble JG, Bellah J, Rinsky LA, Glader B. Arthropathy of the ankle in hemophilia. *J Bone Joint Surg Am.* agosto de 1991;73(7):1008-15.

36. Eerdeken M, Peerlinck K, Staes F, Pialat JB, Hermans C, Lobet S, et al. Blood-induced cartilage damage alters the ankle joint load during walking. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* noviembre de 2020;38(11):2419-28.
37. Ling M, Heysen JPH, Duncan EM, Rodgers SE, Lloyd JV. High incidence of ankle arthropathy in mild and moderate haemophilia A. *Thromb Haemost.* febrero de 2011;105(2):261-8.
38. Fischer K, De Kleijn P. Using the Haemophilia Joint Health Score for assessment of teenagers and young adults: exploring reliability and validity. *Haemophilia.* 2013;19(6):944-50.
39. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* julio de 2010;16 Suppl 5:107-14.
40. Plut D, Faganel Kotnik B, Preložnik Zupan I, Ključevšek D, Vidmar G, Snoj Ž, et al. Detection and evaluation of haemophilic arthropathy: Which tools may be considered more reliable. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* enero de 2021;27(1):156-63.
41. Roussel NA, Chantrain VA, Foubert A, Lambert C, Hermans C, Meeus M, et al. Gaining more insight into ankle pain in haemophilia: A study exploring pain, structural and functional evaluation of the ankle joint. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* mayo de 2022;28(3):480-90.
42. Zhang CM, Zhang JF, Xu J, Guo YL, Wang G, Yang LH. Musculoskeletal ultrasonography for arthropathy assessment in patients with hemophilia: A single-center cross-sectional study from Shanxi Province, China. *Medicine (Baltimore).* noviembre de 2018;97(46):e13230.
43. Ljung R. Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Rev.* noviembre de 2009;23(6):267-74.
44. Castaman G, Linari S. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. *Expert Rev Hematol.* julio de 2018;11(7):567-76.
45. Mannucci PM. Hemophilia treatment innovation: 50 years of progress and more to come. *J Thromb Haemost JTH.* marzo de 2023;21(3):403-12.
46. Ofosu FA, Freedman J, Semple JW. Plasma-derived biological medicines used to promote haemostasis. *Thromb Haemost.* mayo de 2008;99(5):851-62.
47. Peyvandi F, Miri S, Garagiola I. Immune Responses to Plasma-Derived Versus Recombinant FVIII Products. *Front Immunol.* 2020;11:591878.

48. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *Lancet Lond Engl.* 13 de febrero de 2021;397(10274):630-40.
49. Franchini M, Mannucci PM. The safety of pharmacologic options for the treatment of persons with hemophilia. *Expert Opin Drug Saf.* octubre de 2016;15(10):1391-400.
50. Morfini M, Rapisarda CAP. Safety of recombinant coagulation factors in treating hemophilia. *Expert Opin Drug Saf.* febrero de 2019;18(2):75-85.
51. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *Lancet Lond Engl.* 13 de febrero de 2021;397(10274):630-40.
52. Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia-Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol.* enero de 2023;200(1):23-34.
53. Olasupo OO, Noronha N, Lowe MS, Ansel D, Bhatt M, Matino D. Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev.* 27 de febrero de 2024;2(2):CD014544.
54. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 6 de diciembre de 2019;2019(1):1-8.
55. Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood.* 16 de septiembre de 2021;138(11):923-31.
56. Herzog RW, Kaczmarek R, High KA. Gene therapy for hemophilia - From basic science to first approvals of «one-and-done» therapies. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 7 de mayo de 2025;33(5):2015-34.
57. De Wolf D, Singh K, Chuah MK, VandenDriessche T. Hemophilia Gene Therapy: The End of the Beginning? *Hum Gene Ther.* septiembre de 2023;34(17-18):782-92.
58. Rana AJ, Hussain MS, Jakhmola V, Gupta G. Advances in Gene Therapy Clinical Trials for Hemophilia Care. *Curr Gene Ther.* 5 de septiembre de 2025;
59. Keter DL, Bialosky JE, Brochetti K, Courtney CA, Funabashi M, Karas S, et al. The mechanisms of manual therapy: A living review of systematic, narrative, and scoping reviews. *PloS One.* 2025;20(3):e0319586.
60. Short-Term Effects of Spinal Manual Therapy on the Nervous System in Managing Musculoskeletal Pain: A Systematic Review [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/11/3830>

61. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 1 de mayo de 2022;30(9):e721-9.
62. Gaddi D, Mosca A, Piatti M, Munegato D, Catalano M, Di Lorenzo G, et al. Acute Ankle Sprain Management: An Umbrella Review of Systematic Reviews. *Front Med.* 2022;9:868474.
63. Loudon JK, Reiman MP, Sylvain J. The efficacy of manual joint mobilisation/manipulation in treatment of lateral ankle sprains: a systematic review. *Br J Sports Med.* marzo de 2014;48(5):365-70.
64. de Ruvo R, Russo G, Lena F, Giovannico G, Neville C, Turolla A, et al. The Effect of Manual Therapy Plus Exercise in Patients with Lateral Ankle Sprains: A Critically Appraised Topic with a Meta-Analysis. *J Clin Med.* 22 de agosto de 2022;11(16):4925.
65. Weerasekara I, Osmotherly P, Snodgrass S, Marquez J, de Zoete R, Rivett DA. Clinical Benefits of Joint Mobilization on Ankle Sprains: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* julio de 2018;99(7):1395-1412.e5.
66. Feng T, Wang X, Jin Z, Qin X, Sun C, Qi B, et al. Effectiveness and safety of manual therapy for knee osteoarthritis: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Front Public Health.* 2023;11:1081238.
67. Runge N, Aina A, May S. The Benefits of Adding Manual Therapy to Exercise Therapy for Improving Pain and Function in Patients With Knee or Hip Osteoarthritis: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther.* octubre de 2022;52(10):675-A13.
68. Karaborklu Argut S, Celik D, Kilicoglu OI. The Combination of Exercise and Manual Therapy Versus Exercise Alone in Total Knee Arthroplasty Rehabilitation: A Randomized Controlled Clinical Trial. *PM R.* octubre de 2021;13(10):1069-78.
69. Isenburg K, Mawla I, Loggia ML, Ellingsen DM, Protsenko E, Kowalski MH, et al. Increased Salience Network Connectivity Following Manual Therapy is Associated with Reduced Pain in Chronic Low Back Pain Patients. *J Pain.* mayo de 2021;22(5):545-55.
70. Rodriguez-Merchan EC. Treatment of musculo-skeletal pain in haemophilia. *Blood Rev.* marzo de 2018;32(2):116-21.
71. Arachchillage DRJ, Makris M. Choosing and using non-steroidal anti-inflammatory drugs in haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* marzo de 2016;22(2):179-87.

72. Martin EJ, Cooke EJ, Ceponis A, Barnes RFW, Moran CM, Holle S, et al. Efficacy and safety of point-of-care ultrasound-guided intra-articular corticosteroid joint injections in patients with haemophilic arthropathy. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* enero de 2017;23(1):135-43.
73. Fernández-Palazzi F, Viso R, Boadas A, Ruiz-Sáez A, Caviglia H, De Bosch NB. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of haemophilic chronic arthropathy. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* mayo de 2002;8(3):375-81.
74. Taylor S, David J, Partington K, Pemberton S, Mangles S, Wells A, et al. A single centre, open label, pilot study evaluating the effect of intra-articular hyaluronic acid injection on pain and functionality when injected into the ankle (tibio-talar and sub-talar) joint in patients with haemophilic arthropathy. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* noviembre de 2022;28(6):e181-8.
75. Rodríguez-Merchan EC, De la Corte-Rodríguez H, Alvarez-Roman MT, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy for the Treatment of Chronic Hemophilic Synovitis: An Old Technique, but Still Very Effective. *J Clin Med.* 16 de diciembre de 2022;11(24):7475.
76. Rodríguez-Merchan EC. Radiosynovectomy in haemophilia. *Blood Rev.* mayo de 2019;35:1-6.
77. Rodríguez-Merchan EC, De la Corte-Rodríguez H, Gomez-Cardero P, Alvarez-Roman MT, Jimenez-Yuste V. Arthroscopic ankle surgery in people with haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* marzo de 2024;30(2):286-94.
78. Kaya Bicer E, Kayaokay K, Alsina A, Gunay H, Kavakli K, Aydoğdu S. Role of Arthroscopic Debridement of Hemophilic Ankles. *Foot Ankle Int.* octubre de 2018;39(10):1199-204.
79. Anazor FC, Uthraraj N, Southgate C, Dhinsa B. Mid-to long-term postoperative outcomes of ankle joint fusion in patients with haemophilia: A systematic review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* mayo de 2023;29(3):716-30.
80. Barg A, Morris SC, Schneider SW, Phisitkul P, Saltzman CL. Surgical procedures in patients with haemophilic arthropathy of the ankle. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* mayo de 2016;22(3):e156-176.
81. Bai Z, Zhang E, He Y, Yan X, Sun H, Zhang M. Arthroscopic ankle arthrodesis in hemophilic arthropathy. *Foot Ankle Int.* agosto de 2013;34(8):1147-51.
82. Sackstein P, Cooper P, Kessler C. The role of total ankle replacement in patients with haemophilia and end-stage ankle arthropathy: A review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* marzo de 2021;27(2):184-91.

83. Mussawy H, Kehrer M, Strahl A, Rolvien T, Hubert J, Beil FT, et al. Clinical and patient reported outcome in total ankle replacement compared to ankle fusion in end-stage haemophilic arthropathy. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* noviembre de 2021;27(6):e739-46.
84. Preis M, Bailey T, Jacxsens M, Barg A. Total ankle replacement in patients with haemophilic arthropathy: primary arthroplasty and conversion of painful ankle arthrodesis to arthroplasty. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* julio de 2017;23(4):e301-9.
85. Eckers F, Bauer DE, Hingsammer A, Sutter R, Brand B, Viehöfer A, et al. Mid- to long-term results of total ankle replacement in patients with haemophilic arthropathy: A 10-year follow-up. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* marzo de 2018;24(2):307-15.
86. Christidis P, Lampridis V, Kalitsis C, Kantas T, Biniaris G, Gougoulas N. Supramalleolar osteotomies for ankle arthritis: a systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg.* septiembre de 2023;143(9):5549-64.
87. Butler JJ, Azam MT, Weiss MB, Kennedy JG, Walls RJ. Supramalleolar osteotomy for the treatment of ankle osteoarthritis leads to favourable outcomes and low complication rates at mid-term follow-up: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA.* febrero de 2023;31(2):701-15.
88. Cuesta-Barriuso R, Trelles-Martínez RO. Manual therapy in the treatment of patients with hemophilia B and inhibitor. *BMC Musculoskelet Disord.* 22 de enero de 2018;19(1):26.
89. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina JA. Effectiveness of two modalities of physiotherapy in the treatment of haemophilic arthropathy of the ankle: a randomized pilot study. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* enero de 2014;20(1):e71-78.
90. Cuesta-Barriuso R, Torres-Ortuño A, Nieto-Munuera J, López-Pina JA. Effectiveness of an Educational Physiotherapy and Therapeutic Exercise Program in Adult Patients With Hemophilia: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* mayo de 2017;98(5):841-8.
91. Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Effect of manual therapy in patients with hemophilia and ankle arthropathy: a randomized clinical trial. *Clin Rehabil.* enero de 2020;34(1):111-9.
92. Tat NM, Can F, Sasmaz HI, Tat AM, Antmen AB. The effects of manual therapy on musculoskeletal system, functional level, joint health and kinesiophobia in young adults with severe haemophilia: A randomized pilot study. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* marzo de 2021;27(2):e230-8.
93. Tat AM, Tat NM, Sekeroz S, Buke M, Karaman K. Low frequency physiotherapy on joint health, hemarthrosis, walking, balance and reaction time

- in hemophilic arthropathy: a controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 4 de abril de 2025;26(1):332.
94. Chen CM, Lin CH, Kung KY. Effects of Physical Therapy on Joint Pain, Joint Range of Motion, Joint Health, Strength, and Mobility in Patients With Hemophilia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 1 de julio de 2023;102(7):577-87.
95. Li HY, Zheng JJ, Zhang J, Cai YH, Hua YH, Chen SY. The improvement of postural control in patients with mechanical ankle instability after lateral ankle ligaments reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA.* abril de 2016;24(4):1081-5.
96. Catan L, Amaricai E, Onofrei RR, Popoiu CM, Iacob ER, Stanciulescu CM, et al. The Impact of Overweight and Obesity on Plantar Pressure in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 10 de septiembre de 2020;17(18):6600.
97. Mueller S, Carlsohn A, Mueller J, Baur H, Mayer F. Influence of Obesity on Foot Loading Characteristics in Gait for Children Aged 1 to 12 Years. *PloS One.* 2016;11(2):e0149924.
98. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina JA. Manual therapy in the treatment of ankle hemophilic arthropathy. A randomized pilot study. *Physiother Theory Pract.* noviembre de 2014;30(8):534-9.
99. Uceró-Lozano R, López-Pina JA, Ortiz-Pérez A, Cuesta-Barriuso R. Quality of life and its predictors among adult patients with haemophilic arthropathy. An observational study. *BMC Musculoskelet Disord.* 15 de mayo de 2021;22(1):448.
100. Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JWS. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med.* febrero de 2007;30(1):77-94.
101. Atila B, Güney-Deniz H. Musculoskeletal treatment in haemophilia. *EFORT Open Rev.* junio de 2019;4(6):230-9.
102. Llinás A. The ankle joint. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* julio de 2010;16 Suppl 5:124-5.
103. Lafeber FPJG, Miossec P, Valentino LA. Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* julio de 2008;14 Suppl 4:3-9.
104. Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Man Ther.* octubre de 2009;14(5):531-8.

105. Chimenti RL, Frey-Law LA, Sluka KA. A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. *Phys Ther*. 1 de mayo de 2018;98(5):302-14.
106. Ad V, Rp B. The Role of Descending Modulation in Manual Therapy and Its Analgesic Implications: A Narrative Review. *Pain Res Treat [Internet]*. 2015 [citado 30 de septiembre de 2024];2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26788367/>
107. Cuesta-Barriuso R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J. Manual therapy reduces the frequency of clinical hemarthrosis and improves range of motion and perceived disability in patients with hemophilic elbow arthropathy. A randomized, single-blind, clinical trial. *Disabil Rehabil*. julio de 2022;44(15):3938-45.
108. Wen S, Muñoz J, Mancilla M, Bornhardt T, Riveros A, Iturriaga V, et al. Mecanismos de Modulación Central del Dolor: Revisión de la Literatura. *Int J Morphol*. diciembre de 2020;38(6):1803-9.
109. Xu Q, Chen B, Wang Y, Wang X, Han D, Ding D, et al. The Effectiveness of Manual Therapy for Relieving Pain, Stiffness, and Dysfunction in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. mayo de 2017;20(4):229-43.
110. Toomey D, Reid D, White S. How manual therapy provided a gateway to a biopsychosocial management approach in an adult with chronic post-surgical low back pain: a case report. *J Man Manip Ther*. abril de 2021;29(2):107-32.
111. Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Safety and effectiveness of fascial therapy in adult patients with hemophilic arthropathy. A pilot study. *Physiother Theory Pract*. 2018;34(10):757-64.
112. Donoso-Úbeda E, Gallut J, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Safety of fascial therapy in adult patients with hemophilic arthropathy of ankle. A cohort study. *Musculoskelet Sci Pract*. 12 de marzo de 2018;35:90-4.
113. Chaitow L. Fascial well-being: Mechanotransduction in manual and movement therapies. *J Bodyw Mov Ther*. abril de 2018;22(2):235-6.
114. Fouasson-Chailloux A, Leboeuf F, Maugars Y, Trossaert M, Menu P, Rannou F, et al. Gait Alteration Due to Haemophilic Arthropathies in Patients with Moderate Haemophilia. *Int J Environ Res Public Health*. 20 de junio de 2022;19(12):7527.
115. Gao T, Ma Z, Yang N, Zhang S, Shi H, Zhang H, et al. The relationship of peak ankle dorsiflexion angle with lower extremity biomechanics during walking. *J Foot Ankle Res*. junio de 2024;17(2):e12027.

116. Stephensen D, Taylor S, Bladen M, Drechsler WI. Relationship between physical function and biomechanical gait patterns in boys with haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* noviembre de 2016;22(6):e512-8.
117. Chaitow L. Manual therapies and hypoalgesia: What are the mechanisms? *J Bodyw Mov Ther.* julio de 2015;19(3):389-90.
118. Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, Pérez-Llanes R, López-Pina JA. Functionality and range of motion in patients with hemophilic ankle arthropathy treated with fascial therapy. A randomized clinical trial. *Musculoskelet Sci Pract.* octubre de 2020;49:102194.
119. Lippi L, de Sire A, Turco A, Santi RM, Polverelli M, Ammendolia A, et al. Efficacy of rehabilitation interventions on functioning in patients with hemophilic arthropathy: A systematic review with meta-analysis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2024;37(4):853-70.
120. Colloca L. The Placebo Effect in Pain Therapies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 6 de enero de 2019;59:191-211.
121. Chen C, Niehaus JK, Dinc F, Huang KL, Barnette AL, Tassou A, et al. Neural circuit basis of placebo pain relief. *Nature.* agosto de 2024;632(8027):1092-100.
122. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet Lond Engl.* 29 de mayo de 2021;397(10289):2098-110.
123. Bialosky JE, Beneciuk JM, Bishop MD, Coronado RA, Penza CW, Simon CB, et al. Unraveling the Mechanisms of Manual Therapy: Modeling an Approach. *J Orthop Sports Phys Ther.* enero de 2018;48(1):8-18.
124. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet Lond Engl.* 20 de febrero de 2010;375(9715):686-95.
125. Feldberg G, Ricciardi JBS, Zorzi AR, Colella MP, Yamaguti-Hayakawa GG, Ozelo MC. Chronic pain in patients with hemophilia: Influence of kinesiophobia and catastrophizing thoughts. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* enero de 2023;29(1):386-9.
126. Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JWS. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med.* febrero de 2007;30(1):77-94.
127. Hmida J, Hilberg T, Krüger S, Jansen TR, Goldmann G, Oldenburg J, et al. Changes of static and dynamic spine alignment in patients with severe haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* noviembre de 2021;27(6):e721-9.



## **XIII – ANEXOS**

---



## XIII - ANEXOS

Anexo 1. Informe CEIm Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.



Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

**CERTIFICA**

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 20/12/2022, acta 11/2022 ha evaluado la propuesta del investigador **Carlos Truque Díaz** referida al estudio:

**Título:** Seguridad y eficacia de la terapia manual en el tratamiento de la artropatía hemofílica de tobillo. Un estudio clínico aleatorizado multicéntrico

**Código Promotor:** He-Ankle **Código Interno:** 2022-7-2-HCUVA

**Versión Protocolo Evaluada:** Junio 2022

**Versión Hoja Información al Paciente** GENERAL / Junio 2022

**Evaluada:**

**Fecha Entrada:** 07/07/2022

**1º.** Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**2º.** Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Murcia, a 20 de diciembre de 2022

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

## Anexo 2. Informe Comité de Ética de la UCAM.



## COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

## DATOS DEL PROYECTO

<b>Título:</b>	“Seguridad y eficacia de la intervención de terapia manual en artropatía hemofilica de tobillo. Ensayo clínico controlado”	
<b>Investigador Principal</b>	<b>Nombre</b>	<b>Correo-e</b>
Dr.	Raúl Pérez Llanes	rperez@ucam.edu

## INFORME DEL COMITÉ

<b>Fecha</b>	30/03/2023
--------------	------------

<b>Código</b>	CE032311
---------------	----------

## Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	X
Investigación experimental no clínica con seres humanos	
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, personas sanas, tejidos embrionarios o fetales	
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional, psicológica o comportamental en humanos	
Uso de datos personales, información genética, etc.	X
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

## Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

## Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta





## COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

<b>Sugerencias al Investigador</b>

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	<b>X</b>
Emitir Informe Desfavorable	
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	

<b>MOTIVACIÓN</b>
Incrementará conocimientos en su área

Vº Bº El Presidente,

Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez

El Secretario,



Fdo.: José Alarcón Teruel

*Anexo 3. Documento de Información al paciente.*

## **DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

*Seguridad y eficacia de la intervención de terapia manual en artropatía hemofílica de tobillo.*

Por favor lea esta hoja de información cuidadosamente:

- Hoy será invitado a participar en este proyecto de investigación que llevará a cabo el profesor D. Carlos Truque Díaz, del departamento de fisioterapia de la Universidad Católica de Murcia.
- Si acepta participar en este estudio, se le pedirá que firme el formulario de consentimiento adjunto. Por favor, lea la información a continuación cuidadosamente. El investigador o cualquiera de los miembros del personal responsable del estudio responderán todas sus preguntas o inquietudes y le explicarán en detalle de qué trata el presente estudio. Además, puede consultar con las personas que considere adecuadas en cualquier momento.
- Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y usted puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento del mismo, sin alterar así la relación con su médico o cualquier persona responsable del proyecto, ni causar ningún daño.
- No firme el formulario de consentimiento hasta que esté seguro de haber comprendido la naturaleza del estudio y lo que implica, y esté convencido de que desea colaborar. Luego se le entregará una copia por escrito de este documento informativo y su consentimiento informado.
- Su participación en este estudio no implica ninguna alteración en su control o programa de tratamiento en el hospital, ni implica ningún procedimiento o tratamiento que no sea el que recibiría de su médico si no participa.

**¿CUÁL ES EL OBJETIVO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN?**

- El objetivo de este proyecto es evaluar la seguridad y la efectividad de un protocolo de terapia manual en pacientes con artropatía hemofílica de tobillo.

**¿QUÉ DEBO HACER SI DECIDO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?**

Una vez que haya aceptado participar en este proyecto, simplemente deberá firmar y fechar el formulario de consentimiento informado que hemos proporcionado y completar los cuestionarios de evaluación. El estudio reclutará a pacientes con hemofilia A y B. Los pacientes serán reclutados al azar de seis asociaciones de hemofilia de España. Todos los pacientes serán evaluados por un investigador y se incluirán al azar en dos grupos:

- Grupo experimental: pacientes que realizarán 3 sesiones de fisioterapia semanales, que serán evaluadas antes y después de comenzar el tratamiento, y 6 semanas después.

- Grupo de control: pacientes que no realizarán sesiones de tratamiento y que serán evaluados en los tres períodos descritos. Al final del período de seguimiento, recibirán el tratamiento en las mismas condiciones que el grupo experimental.

Si pertenece al grupo experimental, debe realizar 3 sesiones de fisioterapia basadas en la aplicación de un protocolo de terapia manual, por un período máximo de 3 semanas. Las sesiones durarán 50 minutos. Pertenzca al grupo experimental o al grupo de control, será evaluado por un investigador antes, durante y después del período de estudio.

Continuará haciendo un seguimiento de sus visitas y tratamientos para controlar su enfermedad y no requerirá ningún procedimiento extraordinario, excepto para asistir a las sesiones de tratamiento y las mediciones físicas citadas, si pertenece al grupo experimental.

Este estudio se utilizará para analizar el efecto de un protocolo de terapia manual en pacientes con hemofilia y artropatía de tobillo. Es posible que no obtenga ningún beneficio al participar en este estudio, aunque la información que proporcione puede beneficiar a otros pacientes en el futuro.

**¿CON QUIÉN PUEDO CONTACTAR EN CASO DE DUDA, SI ES NECESARIO?**

Le invitamos a hacer todas las preguntas necesarias al investigador principal del estudio: Carlos Truque Díaz, Tlf: 650758893, correo: ctruquecam.edu

**¿CÓMO PUEDO RETIRARME DEL ESTUDIO SI CAMBIO DE OPINIÓN?**

La participación en esta investigación es completamente voluntaria. Puede retirarse del estudio en cualquier momento y esto no alterará de ninguna manera su derecho a ser tratado en las mismas condiciones como si continuara en este proyecto.

**¿CÓMO SE PROTEGE LA CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS?**

- Toda la información requerida u obtenida para esta investigación será confidencial según las normas de deontología médica y de acuerdo con las disposiciones de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre la Protección de Datos Personales; Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de aplicación de la Ley anterior y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, por el que se regula de manera básica la autonomía del paciente y los derechos y obligaciones relativos a la información clínica y la documentación en archivo.
- Su nombre y sus iniciales no aparecerán en ningún documento del estudio. Se le identificará únicamente con un número y podrá ejercer su derecho de acceso, modificación, oposición y cancelación de sus datos dirigiéndose al patrocinador del estudio. El acceso a la información personal se otorgará solo al investigador principal del estudio y, si es necesario, al Comité de Ética que aprobó el estudio,

pero siempre manteniendo la confidencialidad de sus datos de acuerdo con la ley aplicable.

- Los resultados de este estudio se presentarán en publicaciones o comunicaciones en Congresos y en ningún caso se identificará a los pacientes en dichas publicaciones. Los datos relativos a esta investigación se divulgarán únicamente en el ámbito científico para que nunca se pueda descubrir la participación de un sujeto.
- Si desea retirar su consentimiento, y no revoca el consentimiento, los datos obtenidos hasta ahora se incluirán en la evaluación para fines científicos y generales.

#### **PARTICIPACIÓN / ABANDONO VOLUNTARIO**

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted es libre de rechazar la participación y de retirar su consentimiento en cualquier momento. Su decisión no afectará de ninguna manera su terapia actual o futura.

Tendrá tiempo y ocasiones suficientes para hacer las preguntas necesarias con respecto a los detalles del estudio, así como para decidir si desea participar o no.

Una vez que comience la recopilación de información para el estudio, si desea retirar su consentimiento, solo tendrá que ponerse en contacto con cualquiera de los investigadores mencionados anteriormente.

Usted conservará el derecho a negarse a cooperar en el proceso de recopilación de datos y puede solicitar que toda la información relacionada con su condición se elimine de la base de datos del patrocinador y no se incluya en el análisis.

*Anexo 4. Documento de consentimiento informado.*

#### **DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

*Seguridad y eficacia de la intervención de terapia manual en artropatía hemofílica de tobillo.*

D. Carlos Truque Díaz con DNI 230370797A informa al Sr. \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_, de la metodología y los objetivos del proyecto de investigación citado anteriormente:

- Los objetivos esperados son la mejora del rango de movimiento, el dolor articular, la funcionalidad, la fuerza muscular, el estado articular, la biomecánica de la marcha y equilibrio de los pacientes con hemofilia y artropatía de tobillo.
- El protocolo creado para este fin tiene como objetivo la mejora clínica con las máximas garantías de seguridad con respecto al desarrollo de hemorragias musculares o articulares.
- Se realizará una evaluación de referencia con todos los pacientes incluidos en el presente estudio, al final del estudio y después de un período de seguimiento de 3 semanas. He podido hacer las preguntas necesarias sobre las dudas que me han sido presentadas. De la misma manera, entiendo que mi participación en el estudio es voluntaria.
- He podido hacer preguntas relevantes con respecto a cualquier inquietud que pueda tener. Asimismo, entiendo que mi participación en este estudio es voluntaria. Asimismo, entiendo que mi participación en el estudio es voluntaria.
- Después de recibir información por escrito, complementada con información verbal del especialista abajo firmante, doy mi consentimiento para participar de conformidad con la Ley de 14 de noviembre, la regulación básica de la

autonomía del paciente y los derechos y obligaciones relacionados con la información clínica y la documentación.

- Además, autorizo a D. Carlos Truque Díaz a utilizar los datos del estudio para estudios científicos y educativos, de conformidad con las disposiciones de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos Personales. Asimismo, me comprometo a asistir a revisiones de control regulares incluidas en el estudio.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, firmo el presente documento en \_\_\_\_\_ a \_\_ de \_\_\_\_\_ de

Fdo.: D. Carlos Truque Díaz

Fdo.: D. \_\_\_\_\_

---

—

**Sólo en caso de revocación del consentimiento:**

Yo, D \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_, no doy la autorización para acceder a participar en este estudio, o revoco el consentimiento previo, si lo hubiere otorgado.

D. \_\_\_\_\_