



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Eficacia de una intervención de fisioterapia mediante restricción de flujo sanguíneo en la mejora de la fuerza muscular de pacientes con artropatía hemofílica. Estudio clínico aleatorio multicéntrico.

AUTOR/A María del Mar Villalón González-Conejero

DIRECTOR/ES Rubén Cuesta Barriuso
 José Antonio López Pina
 Raúl Pérez Llanes

2026



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Eficacia de una intervención de fisioterapia mediante restricción de flujo sanguíneo en la mejora de la fuerza muscular de pacientes con artropatía hemofílica. Estudio clínico aleatorio multicéntrico.

AUTOR/A María del Mar Villalón González-Conejero

DIRECTOR/ES Rubén Cuesta Barriuso
 José Antonio López Pina
 Raúl Pérez Llanes

2026



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

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

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D^a. María del Mar Villalón González-Conejero, habiendo cursado el Programa de Doctorado **Salud, Discapacidad, Dependencia y Bienestar** de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Eficacia de una intervención de fisioterapia mediante restricción de flujo sanguíneo en la mejora de la fuerza muscular de pacientes con artropatía hemofílica. Estudio clínico aleatorio multicéntrico.

y dirigida por:

D.: Rubén Cuesta Barriuso
D.: José Antonio López Pina
D.: Raúl Pérez Llanes

DECLARO QUE:

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

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones, cuenta con:

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

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

Murcia, a 20 de enero de 2026

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida Niniente Plomista, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003: Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento, art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevé comunicación de datos



Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

Código seguro de verificación: RUxPMq0j-3DFHwUzs-zr4Plrvb-NKbluYCz

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 2

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.1 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

AGRADECIMIENTOS

Durante el desarrollo de esta tesis doctoral he vivido un proceso de madurez no solo académico y laboral, sino también personal. Todas las enseñanzas y experiencias vividas durante estos años tienen alguna conexión con la elaboración de este trabajo, lo que lo convierte seguramente en el más especial de mi vida. Y todo ello no hubiera sido posible sin el apoyo de ciertas personas, a las que quisiera agradecerles su participación en este viaje inolvidable.

En primer lugar, quisiera dar las gracias a tres personas que han sido, más que mentores, unos amigos durante el camino. Rubén, Raúl y Elena, no sabéis la admiración que os profeso, ni todo lo que os agradezco el haberme guiado y acompañado en este viaje tan intenso y divertido que ha sido mi tesis. Conocerlos y formar equipo con vosotros ha sido y es el verdadero incentivo para querer dedicarme a la investigación y docencia. Con profesionales como vosotros, la fisioterapia tiene un futuro más que prometedor.

Gracias también a José Antonio, por su disposición, charlas, consejos, y todo el interés que ha puesto en facilitarme cada trámite y cada paso.

Gracias a mi familia y amigos por el incesable apoyo y ánimo. Y especialmente a Álvaro, por el orgullo que me tiene, y porque la historia de este proyecto ha ido todo el tiempo en paralelo a la nuestra. Una se acaba, pero la otra acaba de empezar.

Gracias a mi madre, la directora “en las sombras” de esta tesis. Por acompañarme tanto en los momentos de tensión como en los de ilusión. Por inculcarme desde niña la pasión por la ciencia y la investigación. Por ser el espejo donde querer mirarme. Gracias a mi padre, porque de él aprendí o heredé, no lo sé muy bien, esa vocación por cuidar de los demás, por curar y ayudar a los que lo necesitan.

Por último, gracias a todos los pacientes de esta investigación por el esfuerzo y la confianza que depositaron en mí para realizar este estudio. Sus historias personales, batallas, dolores y avances han quedado grabadas dentro de mí para siempre. Me siento verdaderamente afortunada de haber podido compartir esos ratos de trabajo con ellos, y de haberme empapado de sus relatos, con los que creo que he aprendido a ser una mejor profesional de la salud.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	20
1.1. ¿QUÉ ES LA HEMOFILIA?	23
1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES Y PRINCIPALES MANIFESTACIONES DE LA HEMOFILIA	23
1.2.1. Hemorragias articulares o hemartrosis.....	24
1.2.2. Hipertrfia sinovial o sinovitis	25
1.2.3. Artropatía hemofílica	25
1.3. EL DOLOR EN EL PACIENTE CON ARTROPATÍA HEMOFÍLICA.....	28
1.4. LA FUERZA MUSCULAR EN EL PACIENTE CON ARTROPATÍA HEMOFÍLICA	30
1.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HEMOFILIA.....	33
1.6. FISIOTERAPIA EN ARTROPATÍA HEMOFÍLICA	35
1.6.1. Cambio de paradigma: del reposo a la vida activa.....	35
1.6.2. Principales barreras en la asistencia del paciente con hemofilia desde la fisioterapia	36
1.6.3. Objetivos de la fisioterapia: abordaje de sintomatología aguda y crónica	37
1.6.4. Abordaje del dolor en pacientes con hemofilia desde la fisioterapia.....	38
1.6.5. Abordaje de la fuerza en pacientes con hemofilia	40
1.7. EL ENTRENAMIENTO CON RESTRICCIÓN DE FLUJO SANGUÍNEO (BFR)....	42
2. AMPLITUD Y TRABAJO DE LA TESIS	47
3. OBJETIVOS.....	51
3.1. OBJETIVO GENERAL.	53
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	53
4. HIPÓTESIS	55
4.1. HIPÓTESIS GENERAL.....	57
4.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.....	57
5. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS	59
6. RESUMEN GENERAL DE LAS PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS	73
6.1. METODOLOGÍA.....	75
6.1.1. Diseño del estudio.....	75
6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	77

6.2.1. <i>Ámbito del estudio</i>	77
6.2.2. <i>Criterios de elegibilidad</i>	79
6.2.3. <i>Método de muestreo</i>	81
6.2.4. <i>Reclutamiento</i>	82
6.2.5. <i>Asignación aleatoria de los sujetos</i>	83
6.3. VARIABLES DE ESTUDIO	85
6.3.1. <i>Variables primarias y Protocolos de Medición</i>	85
6.3.2. <i>Variables secundarias:</i>	88
6.4. INTERVENCIONES.....	92
6.4.1. <i>Cálculo del porcentaje de oclusión</i>	94
6.4.2. <i>Cálculo del 30% RM</i>	95
6.5. PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS.....	97
6.5.1. <i>Artículo 1, estudio observacional:</i>	97
6.5.2. <i>Artículo 2, pilotaje de seguridad:</i>	98
6.5.3. <i>Artículo 3, estudio clínico aleatorizado, enfocado a la rodilla:</i>	99
6.6. DISCUSIÓN.....	101
6.6.1. Hallazgos del Estudio Observacional (Artículo 1): Justificación de la Brecha Terapéutica.....	101
6.6.2. Estudio Piloto de Seguridad (Artículo 2): Confirmación de la Viabilidad y Ajustes Metodológicos.....	103
6.6.3. Ensayo Clínicos Aleatorizado (Artículo 3): Eficacia del BFR en Artropatía Hemofílica de rodilla	107
6.7 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA	111
7. CONCLUSIONES DE LA TESIS	113
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	117
9. BIBLIOGRAFÍA.....	121
10. ANEXOS.....	133

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

Introducción y objetivos. La artropatía hemofílica constituye una de las principales complicaciones musculoesqueléticas en personas con hemofilia y se asocia a dolor crónico, pérdida de movilidad y deterioro progresivo de la función muscular, especialmente a nivel de la rodilla. El fortalecimiento del cuádriceps es un objetivo terapéutico prioritario en esta población; sin embargo, el entrenamiento con cargas elevadas puede no ser tolerado debido al riesgo articular. En este contexto, el entrenamiento de fuerza de baja carga combinado con restricción del flujo sanguíneo (blood flow restriction, BFR) se ha propuesto como una alternativa potencialmente segura y eficaz. El objetivo general de esta tesis doctoral fue analizar la seguridad y la eficacia del entrenamiento de fuerza con BFR aplicado al miembro inferior sobre la fuerza y activación muscular, el dolor, el rango de movimiento, la funcionalidad y la calidad de vida en personas adultas con artropatía hemofílica.

Metodología. Se desarrolló un proyecto de investigación estructurado en tres fases complementarias. En la fase 1, se realizó un estudio observacional de casos y controles para caracterizar las diferencias neuromusculares y de dolor entre personas con artropatía hemofílica de rodilla y sujetos sanos. En la fase 2, se llevó a cabo un estudio piloto aleatorizado para evaluar la seguridad y viabilidad de un programa de ejercicio de baja intensidad con BFR aplicado al miembro inferior. En la fase 3, se realizó un ensayo clínico aleatorizado para analizar la eficacia de un programa de entrenamiento con BFR de cuatro semanas de duración, enfocado a la rodilla. Las principales variables evaluadas incluyeron fuerza y activación muscular, umbral de dolor a la presión, intensidad del dolor, rango de movimiento, funcionalidad y calidad de vida relacionada con la salud.

Resultados.

En el estudio observacional, las personas con artropatía hemofílica de rodilla presentaron una disminución significativa de la fuerza del cuádriceps, un menor umbral de dolor a la presión y una mayor fatigabilidad neuromuscular en comparación con sujetos sanos, sin diferencias significativas en la activación electromiográfica. El estudio piloto confirmó que el entrenamiento con BFR fue seguro y bien tolerado, sin aparición de hemartrosis ni eventos adversos clínicamente relevantes, y mostró mejoras en la fuerza del cuádriceps frente al grupo control, así como mejoras intragrupo en la fuerza del gastrocnemio y una reducción del dolor

articular. En el ensayo clínico aleatorizado, el programa de entrenamiento con BFR confirmó su seguridad y produjo incrementos significativos en la fuerza y activación electromiográfica del cuádriceps, mejoras en el umbral de dolor a la presión y en el rango de movimiento de la rodilla, así como una mejora en los dominios físicos de la calidad de vida. No se observaron cambios significativos en la funcionalidad objetiva evaluada mediante el Timed Up and Go Test.

Conclusiones.

Los resultados de esta tesis doctoral indican que el entrenamiento de fuerza de baja carga con restricción del flujo sanguíneo es una intervención segura y eficaz para mejorar la función neuromuscular, el dolor y la movilidad articular en adultos con artropatía hemofílica de rodilla, cuando se aplica dentro de programas estructurados y clínicamente supervisados.

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Esquema representativo de una articulación sana (A) vs una articulación con un proceso de sinovitis y primeros signos de artropatía hemofílica (B). Adaptado de Gualerotti et al, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2021.....	26
Figura 2. Representación esquemática de los tipos de dolor reconocidos por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) y los procesos que explican el dolor en artropatía crónica. Elaboración propia.	32
Figura 3. Representación esquemática del círculo vicioso dolor – debilidad - pérdida de movilidad, característico de la artropatía hemofílica. Adaptado de Zeng et al.	32
Figura 4. Resumen de las principales intervenciones en fisioterapia en el paciente con hemofilia. Elaboración propia.	38
Figura 5. Esquema de los diferentes factores determinantes de la Limb Occlusion Pressure y de qué forma puede variarla cada uno de ellos. Elaboración propia.	43
Figura 6. Esquema de los mecanismos fisiopatológicos que justifican la técnica BFR y sus modos de aplicación. Adaptado de Jacobs et al. Appl. Sci. 2024 (63).	45
Figura 7. Línea temporal que muestra la planificación, las fechas clave y el orden cronológico en el que se desarrollaron las diferentes fases de la presente tesis doctoral. Elaboración propia.	78
Figura8. Mapa donde se señalan las provincias españolas y fechas donde tuvo lugar la intervención de cada estudio elaborado para esta tesis doctoral. Elaboración propia.....	78
Figura 9. Imágenes del momento de la medición de la fuerza muscular de tríceps sural (izquierda) y cuádriceps (derecha), junto con los electrodos empleados para la medición de la actividad muscular mediante electromiografía de superficie. Pacientes reales de la Asociación Asturiana de Hemofilia.	87

Figura 10. Imágenes del momento de la medición del umbral del dolor a la presión de la rodilla. Pacientes reales de la Asociación Asturiana de Hemofilia. 89

Figura 11. Imágenes del momento de la medición del rango de movimiento de rodilla en extensión (izquierda) y flexión (derecha). Pacientes reales de la Asociación Asturiana de Hemofilia..... 89

Figura 12. Protocolo de ejercicio de fuerza con restricción del flujo sanguíneo. A, B: Elevación de talones, vista posterior; C, D: Dorsiflexión de tobillo con banda elástica, vista lateral; E, F: Sentadilla con silla, vista lateral; G, H: Sentadilla, vista frontal. I, J: Extensión de pierna con banda elástica, vista lateral; K, L: Extensión de pierna con banda elástica, vista superior. 93

Figura 13. Imagen esquemática de la colocación de la sonda y procedimiento usado para detectar el flujo arterial con un doppler vascular. Adaptado de Pereira, D. (2021, enero 24). Presión arterial oclusiva en el entrenamiento oclusivo. Recuperado de <https://danielpereiracoach.com/presion-arterial-oclusiva-en-el-entrenamiento-oclusivo/>..... 96

Figura 14. Materiales empleados para la ejecución de nuestro protocolo de fuerza: a la izquierda, doppler vascular SonoTrax para la medición de la LOP; y a la derecha bandas elásticas de 5 resistencias diferentes y manguitos de oclusión Akrafit. 96

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes con hemofilia de cada artículo.. 84

Tabla 2. Resumen de las variables de estudio, los instrumentos empleados para su medición y su presencia en cada uno de los artículos que conforman esta tesis. 91

Tabla 3. Descripción de los ejercicios empleados en nuestras intervenciones..... 93

LISTADO DE ABREVIATURAS

FVIII: factor ocho de la coagulación

FIX: factor nueve de la coagulación

TP: protrombina

aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada

IL-1 β : interleucina-1 beta

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

IL-6: interleucina-6

IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor

CPM: modulación condicionada del dolor (del inglés *conditioned pain modulation*)

CVRS: calidad de vida relacionada con salud

IMA: inhibición muscular artrogénica

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

SHL: factores estándar de vida media (del inglés *Standard Half-Life*)

EHL: factores de vida media extendida (del inglés *Extended Half-Life*)

TFPI: *inhibidor de la vía del factor tisular (del inglés Tissue Factor Pathway Inhibitor)*

COX-2: inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

WFH: Federación Mundial de Hemofilia (del inglés *World Federation of Hemophilia*)

BFR: restricción de flujo sanguíneo (del inglés *blood flow restriction*)

RM: repetición máxima

LOP: presión de oclusión máxima del miembro (del inglés *limb occlusion pressure*)

mTOR: *diana de rapamicina en mamíferos (del inglés mammalian Target of Rapamycin)*

GH: hormona de crecimiento (del inglés *growth hormone*)

ROS: especies reactivas de oxígeno (del inglés *reactive oxygen species*)

ROM: rango de movimiento

ECA: estudio clínico aleatorizado

HJHS: cuestionario *Hemophilia Joint Health Score*

RMS: [valor cuadrático medio](#) (del inglés *Root mean square*)

EVA: escala visual analógica

TUG: Prueba Levántate y Anda cronometrada (del inglés *Timed up and go test*)

SLST: test de equilibrio monopodal (del inglés *Single leg stance test*)

SF-36: Cuestionario de Salud SF-36

1.INTRODUCCIÓN

1.1. ¿QUÉ ES LA HEMOFILIA?

La hemofilia es una coagulopatía congénita poco frecuente, caracterizada por un déficit cuantitativo o funcional de factores de la coagulación, especialmente del factor VIII o IX (1, 2). Este trastorno se origina por mutaciones en los genes F8 y F9, responsables de la síntesis o actividad de los factores VIII (FVIII) y IX (FIX), respectivamente (1,2).

La cascada de coagulación, un proceso hemostático altamente regulado que involucra trece factores numerados del I al XIII, se altera cuando alguno de ellos presenta deficiencia o disfunción, lo que reduce la generación de trombina y da lugar a la formación de un coágulo inestable o insuficiente para una hemostasia eficaz (1, 2). Como consecuencia, los individuos afectados presentan sangrados prolongados, un aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y una mayor susceptibilidad a hemorragias internas y externas (1).

Según el factor deficiente, la hemofilia se clasifica en dos tipos principales: hemofilia A, debida al déficit o ausencia total de FVIII, y hemofilia B, causada por la deficiencia de FIX. La hemofilia A es la forma más prevalente, con una incidencia aproximada de 1 por cada 4.000 nacidos vivos varones, mientras que la hemofilia B afecta aproximadamente a 1 por cada 20.000 (2).

1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES Y PRINCIPALES MANIFESTACIONES DE LA HEMOFILIA

En la mayoría de los casos, la hemofilia es una enfermedad hereditaria transmitida por alteraciones genéticas heredadas de los progenitores (1). Está vinculada al cromosoma X, por lo que los varones que heredan la mutación expresan la enfermedad al carecer de una copia funcional alternativa del gen (1).

El diagnóstico se establece mediante la cuantificación de la actividad funcional de los factores de coagulación y suele acompañarse de un tiempo de protrombina (TP) normal y un tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) prolongado (1,2). La gravedad se clasifica en función del nivel de actividad residual del factor VIII o IX en plasma (3). Se considera hemofilia

grave cuando la actividad es inferior a 1 unidad internacional por decilitro (UI/dL), moderada cuando se sitúa entre 1 y 5 UI/dL, y leve cuando es superior a 5 y hasta 40 UI/dL (3).

1.2.1. Hemorragias articulares o hemartrosis

La hemofilia se caracteriza clínicamente por una marcada tendencia al sangrado, tanto espontáneo como tras traumatismos mínimos (1). Estos episodios pueden producirse de forma espontánea o tras golpes leves o contactos de baja magnitud. En términos generales, las hemorragias asociadas a la enfermedad se clasifican en dos categorías principales:

- Hemorragias externas: se producen principalmente a nivel nasal y cutáneo, mientras que las hemorragias orales u óticas son poco frecuentes y suelen asociarse a traumatismos o procedimientos (1).
- Hemorragias internas: se localizan en articulaciones y músculos, siendo más frecuentes que las externas. Las articulaciones de riesgo incluyen rodillas, codos y tobillos, y los músculos más afectados suelen ser los del brazo, antebrazo, muslo, pantorrilla y psoas (1,2).

Las hemorragias intraarticulares reciben el nombre de hemartrosis (4). La rica vascularización sinovial facilita que, tras microtraumatismos repetitivos o sobrecarga mecánica, se produzca la rotura de pequeños vasos y comience el sangrado (4). En individuos sanos estos microsangrados se detienen rápidamente; sin embargo, en la hemofilia el déficit de coagulación permite que el sangrado progrese y se acumule en la cavidad articular, lo que incrementa la presión intraarticular y la rigidez. Las hemartrosis leves pueden manifestarse como sensación de presión o molestias locales; las moderadas se acompañan de limitación del movimiento, y las graves generan hinchazón marcada, aumento de temperatura, dolor intenso y, en ocasiones, bloqueo articular (2). Debido a ello, los episodios de hemartrosis constituyen una parte relevante de la clínica en estos pacientes y requieren un manejo temprano y adecuado (4).

1.2.2. Hipertrofia sinovial o sinovitis

Si bien cualquier articulación puede verse afectada por hemartrosis, las articulaciones sinoviales o diartrosis presentan características que las hacen especialmente susceptibles a este fenómeno (4,5). Esto se debe al elevado estrés mecánico que soportan, a las alteraciones de la homeostasis articular propias de la enfermedad y a la presencia de una membrana sinovial altamente vascularizada.

La membrana sinovial es un tejido conjuntivo especializado que recubre la cavidad articular y que también se encuentra en tendones y bursas (5). Consta de una capa íntima formada por una a tres hileras de sinoviocitos tipo A (de función macrofágica) y tipo B (de función fibroblástica), y una capa subíntima de tejido conectivo con abundantes vasos sanguíneos y linfáticos (6). La membrana sinovial produce el líquido sinovial, nutre el cartílago, lubrica la articulación y elimina desechos del espacio articular (6). Para cumplir estas funciones, presenta una vascularización muy rica (4–6).

Tras un episodio hemorrágico, los eritrocitos extravasados se degradan y liberan hierro, que se deposita en la sinovia en forma de hemosiderina (7). Este hierro induce estrés oxidativo y estimula la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α , IL-6) por parte de los sinoviocitos, promoviendo inflamación sostenida y angiogénesis (7,8). En respuesta, la sinovia se vuelve hiperplásica, aumenta su grosor, vascularización y fragilidad (6–8). Estos nuevos vasos, más inmaduros y frágiles, aumentan la propensión a nuevos episodios de sangrado, estableciendo un círculo vicioso en el que el tejido sinovial no elimina completamente los restos hemáticos, lo que perpetúa la inflamación, la angiogénesis y la hipertrofia sinovial, dando lugar a sinovitis crónica (6).

1.2.3. Artropatía hemofílica

La sinovitis crónica y los episodios recurrentes de hemartrosis favorecen la liberación de citoquinas proinflamatorias y enzimas degradativas que dañan progresivamente el cartílago articular y el hueso subcondral (7,9). Además, el déficit en la generación de trombina altera los mecanismos reguladores de la fibrinólisis, favoreciendo una actividad fibrinolítica excesiva (7,9). Esta disfunción conduce a la formación de coágulos inestables y a su

disolución prematura, perpetuando el sangrado y la inflamación sinovial (7,9). Como resultado de estos mecanismos, la degradación del cartílago y las alteraciones óseas progresan hasta provocar una destrucción articular permanente conocida como artropatía hemofílica (**Figura 1**) (6, 7, 9).

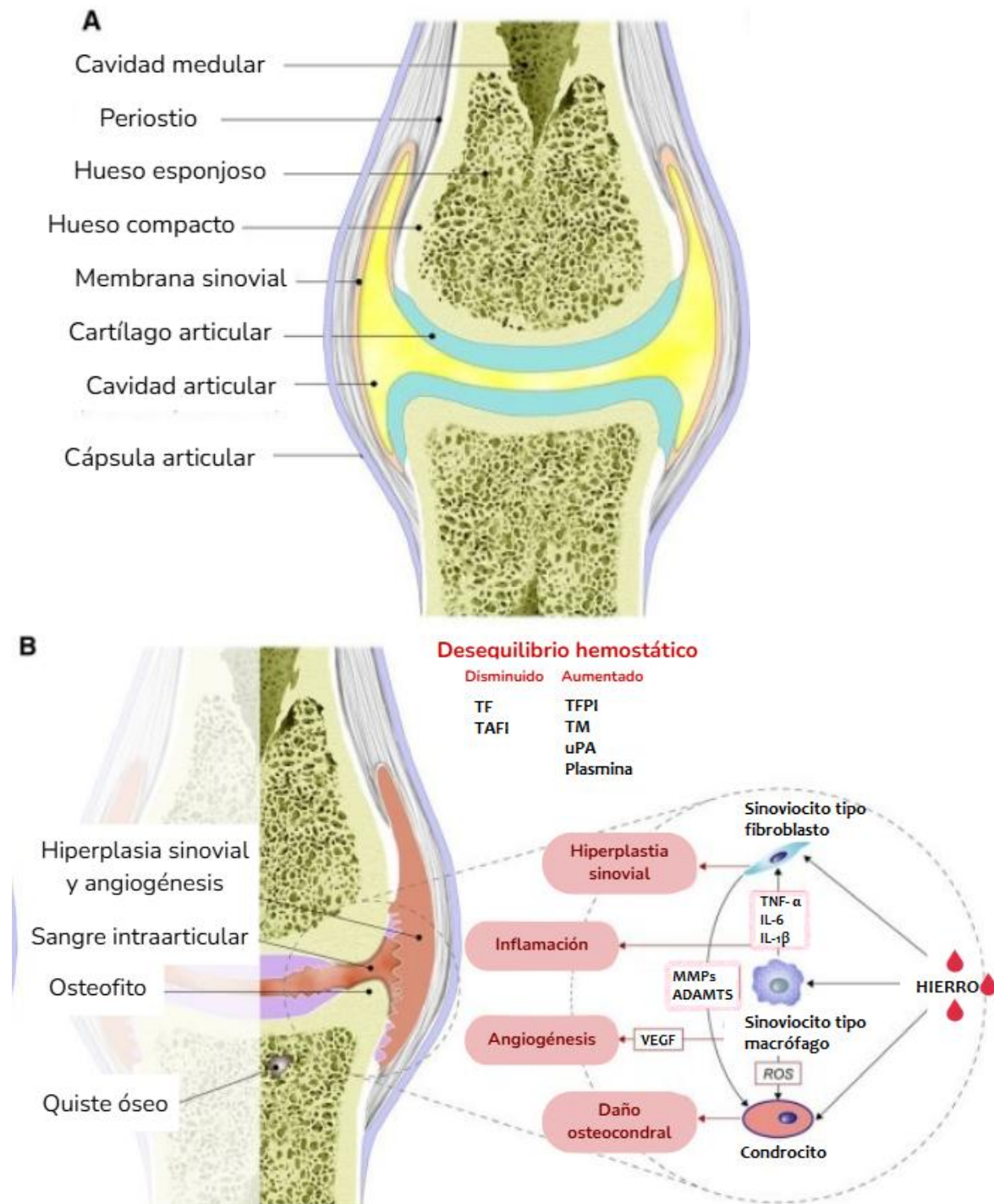


Figura 1. Esquema representativo de una articulación sana (A) vs una articulación con un proceso de sinovitis y primeros signos de artropatía hemofílica (B). Adaptado de Gualerotti et al, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2021.

La artropatía hemofílica es una condición discapacitante caracterizada por remodelado articular, dolor crónico y una reducción significativa de la calidad de vida, que en los casos más severos puede requerir incluso el reemplazo protésico o artroplastia de la articulación afectada (4). En determinadas situaciones, la destrucción progresiva del cartílago y del hueso subcondral es tan marcada que conduce a contracturas y deformidades articulares permanentes (2), afectando de manera notable la función y la participación en actividades de la vida diaria.

Algunos estudios preliminares han planteado una posible contribución genética, pero la evidencia actual es limitada y no existe consenso (10). Esta susceptibilidad no parece estar relacionada con el genotipo responsable de la hemofilia, sino con polimorfismos en genes vinculados a la respuesta inmunológica, la proliferación y reactividad de las células sinoviales, la angiogénesis y el metabolismo de los condrocitos (10).

1.3. EL DOLOR EN EL PACIENTE CON ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

La principal manifestación clínica de los sangrados intraarticulares y de la artropatía hemofílica es el dolor (10). En función de su duración y del momento evolutivo de la enfermedad, este dolor puede clasificarse como agudo o crónico. El dolor agudo aparece durante un episodio puntual de sangrado intraarticular (10), mientras que el dolor crónico se relaciona con estadios más avanzados de la enfermedad y suele asociarse a la presencia y gravedad de la artropatía hemofílica (10). Ambos tipos pueden coexistir en un mismo individuo, lo que agrava la carga global del dolor y su repercusión funcional (10).

Tanto el dolor agudo episódico como el dolor crónico persistente generan deterioro funcional, reducen la calidad de vida relacionada con la salud y limitan la participación en actividades de la vida diaria (10). Diversos estudios han descrito una elevada prevalencia de dolor en esta población, con cifras que oscilan aproximadamente entre el 40% y el 50%, aunque los valores varían en función de la población y la metodología empleada (10).

Aunque existe una relación clara entre sangrado articular y daño estructural, no todas las hemartrosis son sintomáticas, y el dolor no es exclusivo del sangrado (10). La experiencia dolorosa resulta de la interacción entre memoria, atención, emociones y estímulos sensoriales aferentes, convirtiéndose en un fenómeno individual y multidimensional (10). Desde esta perspectiva, el dolor constituye un producto de la integración dinámica de sensaciones básicas con la actividad de los sistemas motor, simpático, inmune y neuroendocrino, junto con procesos complejos relacionados con la afectividad y la emoción (10).

Por ello, el dolor no debe interpretarse únicamente como un marcador de sangrado (10). De hecho, existen hemartrosis subclínicas no sintomáticas que pueden afectar igualmente a la salud articular en personas con hemofilia (10). Estudios recientes han puesto de manifiesto una falta de correlación estricta entre la intensidad del dolor, el daño articular o incluso la presencia de sangrado, y han señalado que factores biopsicosociales (como la salud mental, el sueño, el estado de ánimo, la edad y la situación laboral) se asocian de manera más estrecha con la intensidad del dolor percibido (10). Esto obliga a considerar mecanismos subyacentes más allá de la nocicepción periférica y resalta la necesidad de un enfoque biopsicosocial en el manejo del dolor en hemofilia.

Los avances recientes han modificado la forma de comprender el dolor en el ámbito clínico. La experiencia dolorosa no se explica únicamente por mecanismos nociceptivos o

neuropáticos. En 2017, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) definió el concepto de “dolor nociplástico” como un tercer mecanismo de dolor, caracterizado por un procesamiento somatosensorial alterado sin activación evidente de nociceptores ni lesión del sistema nervioso somatosensorial (11). El principal mecanismo fisiopatológico asociado al dolor nociplástico es la sensibilización central, entendida como un aumento de la excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central, especialmente en médula espinal y regiones cerebrales implicadas en la modulación del dolor, que amplifica la transmisión nociceptiva (12). Este fenómeno puede dar lugar a dolor más intenso y persistente, así como a respuestas dolorosas ante estímulos leves o incluso inocuos (12).

La sensibilización central se explica en parte por la alteración de la modulación condicionada del dolor (CPM), un mecanismo descendente mediante el cual el sistema nervioso central inhibe las señales dolorosas (13). En condiciones fisiológicas, un estímulo doloroso aplicado en una región del cuerpo reduce la percepción del dolor en otra distinta, reflejando la eficacia de los sistemas endógenos de control del dolor (13). Sin embargo, cuando la CPM está alterada, como sucede en diversos cuadros de dolor crónico, se produce un déficit en esta inhibición, favoreciendo que estímulos leves o no nocivos generen respuestas dolorosas exageradas, fenómeno que contribuye al desarrollo de la sensibilización central (13) y puede derivar en dolor nociplástico. En esta línea, Bermúdez et al. identificaron una asociación entre la respuesta de CPM y factores psicológicos y clínicos, como la ansiedad y los umbrales de dolor, en pacientes con artropatía hemofílica (13).

El diagnóstico del dolor nociplástico es complejo debido a la ausencia de pruebas diagnósticas estándar; por ello, la IASP propuso criterios clínicos y un sistema de clasificación que permite categorizarlo como “improbable”, “posible” o “probable” (11). Foubert et al. realizaron un estudio observacional en personas con hemofilia e identificaron un 5% de pacientes con dolor nociplástico “posible” y un 10% con dolor nociplástico “probable” (11). Los pacientes clasificados en los grupos “improbable” y “posible” presentaron niveles significativamente más altos de factores psicológicos desfavorables en comparación con individuos sanos, lo que sugiere un mayor peso de estos factores en la experiencia dolorosa independientemente de la categoría diagnóstica (11). Los autores recomiendan continuar investigando este fenómeno con muestras más amplias, dada la complejidad del dolor en hemofilia y la relevancia de los factores biopsicosociales en su expresión clínica. En la **Figura 2** se expone de manera esquemática los tipos de dolor reconocidos por la IASP y los procesos que explican el dolor en artropatía crónica.

1.4. LA FUERZA MUSCULAR EN EL PACIENTE CON ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

Otra de las consecuencias más relevantes de la artropatía hemofílica es la limitación significativa del movimiento articular, acompañada de atrofia periarticular y pérdida de fuerza muscular (14). La fuerza muscular se define como la capacidad de un músculo o grupo muscular para generar tensión y producir una contracción capaz de vencer una resistencia (15). En términos funcionales, representa la capacidad del músculo para ejercer fuerza frente a una carga externa.

La pérdida de fuerza muscular en la hemofilia es el resultado de múltiples factores que actúan de manera conjunta. El dolor recurrente y las deformidades óseas o cartilaginosas reducen la movilidad articular y dificultan el reclutamiento de fibras musculares, alterando además el ángulo óptimo para la generación de fuerza (16). Esta limitación funcional puede favorecer la aparición de kinesiofobia, es decir, miedo al movimiento, que restringe aún más la actividad física y acelera la pérdida de masa y fuerza muscular, contribuyendo al deterioro progresivo de la funcionalidad y limitando la autonomía en las actividades de la vida diaria (17,18).

Todo ello conforma un círculo vicioso en el que el dolor articular conduce a la inmovilización, la inmovilización provoca atrofia periarticular, y la atrofia reduce la protección mecánica de la articulación, aumentando su vulnerabilidad y la probabilidad de nuevos episodios de sangrado y dolor. (**Figura 3**).

Podría plantearse, al igual que ocurre con el dolor, que la atrofia muscular y la pérdida de fuerza estén directamente relacionadas con el grado de daño articular (19). Sin embargo, algunos estudios han descrito déficits incluso en jóvenes sin daño articular evidente, aunque la evidencia disponible es limitada (19,20). Además, las personas sin artropatía evidente pueden presentar reducciones en la función física, la fuerza muscular, la resistencia aeróbica y anaeróbica, así como alteraciones en la propiocepción (17). La presencia de estos déficits en ausencia de daño estructural suele atribuirse a la kinesiofobia o miedo al movimiento, que se origina en el temor a desencadenar un sangrado o una lesión (21). Estas conductas evitativas no solo limitan la actividad física, sino que también pueden generar cambios cualitativos en la activación muscular —como patrones de contracción ineficaces o una coordinación alterada— que contribuyen a la reducción de la fuerza (22).

Otro mecanismo neurofisiológico de gran relevancia que explica la debilidad muscular es la Inhibición Muscular Artrogénica (IMA). La IMA es un reflejo protector mediado neuralmente que reduce la excitabilidad de las motoneuronas alfa y altera la transmisión del impulso nervioso hacia la musculatura periarticular en respuesta al dolor o a una lesión articular, con el objetivo de limitar la carga sobre la articulación dañada (21). Este fenómeno, pese a no implicar daño estructural del músculo ni del nervio, puede persistir durante meses tras un episodio articular (21). La IMA incluso puede afectar ambas rodillas aunque solo una haya sufrido la lesión (21), lo que explica la existencia de déficits de fuerza bilaterales en personas con afectación unilateral o incluso en pacientes sin signos claros de daño articular.

En consecuencia, la pérdida de fuerza y de función es una manifestación relevante en personas con hemofilia, independientemente de la severidad de la artropatía. Por ello, la preservación y el desarrollo de la fuerza muscular constituyen un objetivo fundamental en el abordaje terapéutico de esta enfermedad.

Tipos de dolor



Procesos de dolor en pacientes con artropatía avanzada



Figura 2. Representación esquemática de los tipos de dolor reconocidos por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) y los procesos que explican el dolor en artropatía crónica. Elaboración propia.

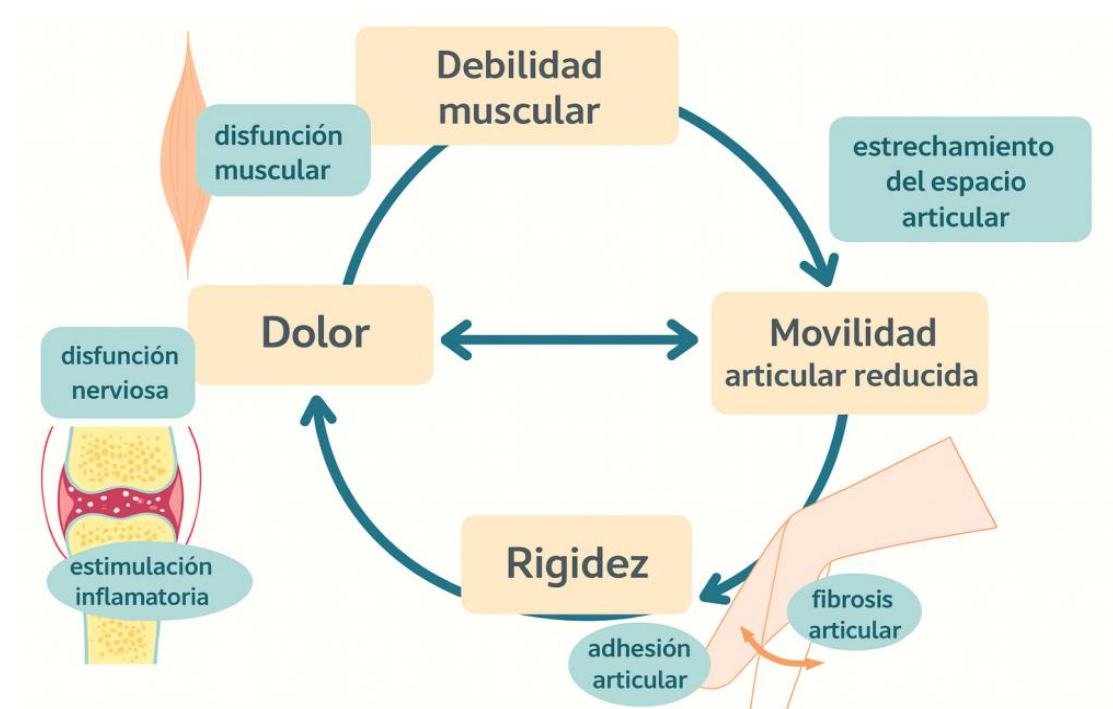


Figura 3. Representación esquemática del círculo vicioso dolor – debilidad - pérdida de movilidad, característico de la artropatía hemofílica. Adaptado de Zeng et al.

1.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HEMOFILIA

El abordaje farmacológico de la hemofilia se estructura en dos líneas principales. La primera es la terapia sustitutiva o no sustitutiva orientada a controlar la hemostasia, que constituye la base terapéutica de la enfermedad. La segunda corresponde al manejo sintomático mediante fármacos analgésicos y antiinflamatorios, cuyo objetivo es reducir el dolor y la inflamación asociados a hemartrosis, sinovitis y artropatía hemofílica.

La profilaxis ha evolucionado de manera notable a lo largo de las últimas décadas. En sus inicios, el tratamiento era rudimentario y dependía de transfusiones con escasa eficacia y alto riesgo (23). El desarrollo de los concentrados de factor en los años 60 supuso un avance fundamental, aunque la crisis del VIH en los años 80, con la contaminación de productos hemoderivados, evidenció graves deficiencias en la seguridad terapéutica y tuvo un impacto devastador (23). Esta tragedia impulsó mejoras sustanciales en los procesos de purificación y seguridad. No fue hasta los años 90 y, especialmente, en las dos últimas décadas, cuando los factores recombinantes y la biotecnología permitieron tratamientos seguros y eficaces (23). Actualmente, la profilaxis es el estándar de atención y su propósito es prevenir los sangrados y evitar el daño articular reduciendo de manera sustancial la incidencia de hemorragias recurrentes, además de disminuir el riesgo de episodios potencialmente graves como las hemorragias del psoas o las intracraneales (10).

La profilaxis se clasifica en primaria, secundaria y terciaria (24).

- Profilaxis primaria: se inicia en ausencia de enfermedad articular, antes del segundo sangrado evidente en una articulación grande y antes de los 3 años.
- Profilaxis secundaria: comienza tras dos o más hemorragias en articulaciones grandes y antes del inicio de enfermedad articular detectable.
- Profilaxis terciaria: se inicia cuando ya existe daño articular establecido. Cuanto antes se instaure, menor será el riesgo de progresión hacia artropatía severa.

La profilaxis puede realizarse mediante terapia sustitutiva, no sustitutiva o terapias emergentes (10). La elección depende del tipo de hemofilia, la edad, el acceso venoso, la adherencia y la presencia de inhibidores.

La terapia sustitutiva consiste en la administración intravenosa del factor deficiente (FVIII o FIX). Incluye:

- Factores estándar de vida media (SHL): requieren infusiones frecuentes (FVIII: 2–4 veces/semana; FIX: 2 veces/semana) (25).
- Factores de vida media extendida (EHL): permiten reducir la frecuencia de infusión (FVIII cada 3–5 días; FIX semanal o cada 10–14 días), lo que mejora la adherencia y la calidad de vida (25,26).

La terapia no sustitutiva utiliza mecanismos alternativos para restaurar la hemostasia y es especialmente relevante en pacientes con inhibidores (10,27). El tratamiento más representativo es emicizumab, un anticuerpo biespecífico que imita la función del FVIII facilitando la activación del factor X (10,27). Se administra por vía subcutánea en régimen semanal, quincenal o mensual, y está aprobado en hemofilia A con y sin inhibidores (27).

Las terapias emergentes se encuentran en desarrollo como fitusiran[®] (inhibidor de antitrombina que aumenta la generación de trombina) (28), concizumab[®] (anticuerpo anti-TFPI) (29) y la terapia génica basada en vectores virales para inducir la producción endógena de FVIII o FIX (30). Estos avances apuntan hacia tratamientos más eficaces y cómodos, aunque el manejo del daño articular crónico sigue requiriendo estrategias terapéuticas complementarias.

Desde el punto de vista sintomático, el control del dolor y la inflamación puede incluir el uso de inhibidores selectivos de COX-2, que combinan efectos antiinflamatorios y analgésicos y pueden ejercer efectos antiangiogénicos en determinados contextos (6). En una hemartrosis aguda, la evacuación del líquido mediante artrocentesis, en casos seleccionados, puede contribuir a reducir rápidamente la inflamación. Además, se han propuesto intervenciones intraarticulares como corticosteroides, ácido hialurónico o plasma rico en plaquetas; sin embargo, su uso en hemofilia carece prácticamente de evidencia específica, por lo que no puede establecerse una recomendación clara (4).

A pesar de los avances constantes y profundos en la profilaxis y en los tratamientos farmacológicos, los pacientes siguen desarrollando artropatía y sufriendo sus consecuencias: discapacidad, dolor persistente, reducción de la calidad de vida y absentismo escolar o laboral, lo que representa una carga significativa para esta población (24).

1.6. FISIOTERAPIA EN ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

1.6.1. Cambio de paradigma: del reposo a la vida activa

Con el avance de la profilaxis, la supervivencia de las personas con hemofilia ha aumentado de manera notable, permitiendo que el enfoque asistencial se oriente ahora hacia la mejora de la calidad de vida y de la independencia funcional. Sin embargo, durante décadas la historia clínica y social de estos pacientes estuvo marcada por el miedo y la sobreprotección, tanto en el ámbito sanitario como en el familiar. Muchas familias adoptaron dinámicas de cuidado extremo, restringiendo el juego, la actividad física e incluso la interacción social con otros niños para evitar traumatismos que pudieran desencadenar sangrados (31). Estas limitaciones afectaban no solo a la salud física, sino también al desarrollo emocional y social de los afectados (31).

Sin embargo, esta perspectiva ha evolucionado progresivamente. La profilaxis ha reducido de forma sustancial la frecuencia y gravedad de los sangrados, favoreciendo estilos de vida más activos y menos condicionados por el temor (31). En la actualidad, la comunidad médica no solo permite, sino que recomienda el ejercicio físico como una herramienta fundamental para reducir el riesgo de hemorragias, mejorar la función musculoesquelética y promover el bienestar general (31). De hecho, la mejora en la calidad asistencial ha dado lugar a guías de práctica clínica que defienden un abordaje multidisciplinar integral, donde el fisioterapeuta ocupa un papel esencial junto al hematólogo, el personal de enfermería, psicología, traumatología y otros profesionales sanitarios (2).

Durante décadas, las recomendaciones de actividad física en hemofilia se limitaron a ejercicios de bajo impacto y de intensidad moderada, tales como la actividad acuática, la caminata nórdica, el ciclismo, la natación o la carrera en cinta (32). Aunque estas opciones son seguras y beneficiosas, restringen la participación en actividades y deportes con mayor demanda física. Sin embargo, la evidencia reciente indica que, con una profilaxis correctamente ajustada, incluso los pacientes con hemofilia grave pueden participar en actividades vigorosas o deportes de mayor impacto (31). Por ello, resulta necesario investigar y promover la práctica deportiva en personas con hemofilia grave, siempre dentro de un programa profiláctico adecuado y con seguimiento clínico especializado (31).

El reto de las próximas décadas consiste en desarrollar estrategias profilácticas capaces de facilitar una participación física progresiva y segura, ajustando el tipo de actividad al estado articular y al nivel de riesgo individual. Estas actividades no solo aportan beneficios físicos, sino también un impacto positivo en la salud psicosocial del paciente (31,32), y contribuyen a la prevención de patologías asociadas al sedentarismo, como enfermedades cardiovasculares, diabetes o ciertos tipos de cáncer (31). Por ello, es fundamental fomentar la inclusión activa en un espectro más amplio de prácticas deportivas, promoviendo la participación plena en lugar de limitarla por temor al riesgo.

1.6.2. Principales barreras en la asistencia del paciente con hemofilia desde la fisioterapia

Según las guías de tratamiento de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH), los fisioterapeutas son considerados miembros clave del equipo multidisciplinar y desempeñan un papel fundamental en la prevención del daño articular y en la ralentización de la progresión de la artropatía hemofílica (10,33). Sin embargo, la hemofilia sigue siendo un trastorno relativamente desconocido para gran parte del colectivo de fisioterapeutas (34).

Diversas encuestas han señalado barreras importantes en el acceso a la fisioterapia, aunque los porcentajes concretos varían entre estudios. Encuestas recientes en Estados Unidos muestran que solo el 40% de los adultos y el 24% de los niños con hemofilia tienen acceso a un fisioterapeuta dentro de su centro de tratamiento (10). De manera similar, en el Reino Unido alrededor del 60% de los pacientes informaron disponer de poco o ningún acceso a servicios especializados de fisioterapia (10). Aún más preocupante, una encuesta multicéntrica realizada en Estados Unidos con 59 fisioterapeutas que trabajaban en centros de tratamiento de hemofilia evidenció que el 71% dedicaba menos de 20 horas semanales a este ámbito, y el 34% entre 4 y 12 horas al mes. El empleo a tiempo completo en fisioterapia especializada en hemofilia era infrecuente, con únicamente el 15% trabajando más de 32 horas semanales (10). Estos datos subrayan que, pese a ser una figura esencial en el manejo integral de la hemofilia, persisten importantes barreras de acceso y disponibilidad de profesionales con dedicación suficiente. Ello pone de manifiesto la necesidad urgente de mejorar la formación, los recursos y las condiciones laborales de los fisioterapeutas para garantizar una atención especializada y continua a las personas con hemofilia.

1.6.3. Objetivos de la fisioterapia: abordaje de sintomatología aguda y crónica

Entre los objetivos de la fisioterapia en hemofilia se encuentran tanto el manejo de los síntomas agudos como de los crónicos, así como la prevención y la contención de la progresión del daño articular (34). En el tratamiento de los episodios agudos de hemartrosis, la intervención fisioterapéutica se basa inicialmente, en fases tempranas, en ejercicios isométricos y la aplicación de crioterapia durante las primeras 48 horas (34). Pasado este periodo, se recomienda recuperar progresivamente la movilidad completa y realizar ejercicios activos con resistencia progresiva hasta alcanzar los niveles de fuerza previos al episodio hemorrágico (34). En los miembros inferiores, puede iniciarse la marcha con apoyo parcial tras 48 horas, utilizando muletas, para posteriormente avanzar hacia el apoyo total y la reincorporación a las actividades de la vida diaria (34).

Otras herramientas que se han utilizado en el manejo de episodios hemorrágicos agudos incluyen diversas modalidades de electroterapia: corrientes galvánicas con iontoforesis para facilitar la penetración transdérmica de fármacos; corrientes interferenciales con finalidad analgésica y de control del edema; y estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) para el control del dolor (34).

En la fase subaguda, una vez establecido el proceso hemostático, se introducen estiramientos musculares analíticos, ejercicios contra resistencia, tracciones y movilizaciones pasivas orientadas a recuperar el rango articular máximo (34). Con el fin de prevenir la atrofia y la fibrosis muscular, pueden aplicarse movilizaciones activas, asistidas y resistidas, ejercicios isométricos y electroestimulación selectiva de los diferentes grupos musculares (34). Estas técnicas pueden combinarse con biofeedback para facilitar la recuperación de la fuerza muscular previa a la hemorragia (34). La terapia manual también puede desempeñar un papel útil en esta fase mediante fricciones superficiales, deslizamientos y amasamientos destinados a prevenir adherencias, mejorar la circulación local y contribuir al control de las secuelas locales del hematoma (34).

Respecto al tratamiento de la sintomatología crónica asociada a la artropatía hemofílica, la terapia manual y la terapia miofascial han mostrado ser herramientas valiosas. Diversas técnicas fasciales han demostrado reducir el dolor y mejorar el rango de movimiento en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla (35), codo (36) y tobillo (37,38). Estas intervenciones han incluido movilizaciones articulares, técnicas de tracción, deslizamientos,

estiramientos musculares pasivos y maniobras de liberación miofascial superficiales y profundas. La **Figura 4** resume de forma esquemática las principales estrategias y modalidades fisioterapéuticas empleadas en el tratamiento de la hemofilia.

No obstante, la evidencia disponible señala que el ejercicio terapéutico constituye una herramienta fundamental para la mejora funcional y el abordaje integral de la artropatía hemofílica (39).



Figura 4. Resumen de las principales intervenciones en fisioterapia en el paciente con hemofilia. Elaboración propia.

1.6.4. Abordaje del dolor en pacientes con hemofilia desde la fisioterapia

El objetivo de los fisioterapeutas en el tratamiento del dolor asociado a la artropatía hemofílica es evitar su cronificación (24). El dolor agudo repetido durante los episodios de hemartrosis, junto con el dolor crónico derivado del daño articular, puede conducir a una sensibilización aumentada de las vías nociceptivas periféricas, así como a una mayor susceptibilidad frente a estímulos previamente no dolorosos (24). En estadios más avanzados, esta sensibilización puede progresar hacia una sensibilización central, lo que complica significativamente el manejo clínico del dolor (24).

En este contexto, el ejercicio terapéutico constituye una de las herramientas más relevantes disponibles. Además de proporcionar beneficios físicos, psicológicos y socioafectivos que influyen positivamente en la experiencia del dolor, el ejercicio puede reducirlo mediante

mecanismos neurobiológicos centrales de modulación descendente (40). La seguridad y los beneficios de la actividad física y del ejercicio en personas con hemofilia han sido ampliamente documentados, por lo que representan una estrategia adecuada para el abordaje del dolor secundario a la artropatía crónica (10). No obstante, estas intervenciones deben ser individualizadas, dirigidas por profesionales con experiencia en hemofilia y siempre acompañadas del tratamiento profiláctico correspondiente (10).

Otras intervenciones complementarias útiles junto al ejercicio terapéutico incluyen las terapias cognitivo-conductuales y el biofeedback (10,24). La combinación de terapia cognitivo-conductual y fisioterapia ha mostrado eficacia en la mejora de la autogestión del dolor crónico, la calidad de vida y el estado emocional, reduciendo además el dolor y la kinesiofobia en personas con hemofilia (41). Estos hallazgos enfatizan la importancia de un enfoque multidisciplinar para el manejo del dolor en este colectivo.

Entre las técnicas tradicionalmente empleadas por los fisioterapeutas para el alivio del dolor agudo se encuentran la terapia manual, la electroterapia y la termoterapia (23,42). Sin embargo, no es posible emitir recomendaciones específicas para el dolor crónico debido a la baja calidad metodológica de los estudios disponibles (42). Técnicas como la acupuntura y la terapia con láser pulsado han mostrado efectos analgésicos modestos en estudios de baja evidencia (43,44). En el caso de la acupuntura, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (43), mientras que la terapia con láser mostró cierta eficacia únicamente en niños de 8 a 16 años, lo que podría estar relacionado con estadios más tempranos de degeneración articular (44). De todas estas modalidades, la terapia manual articular y la movilización de tejidos blandos son las que han mostrado efectos significativos sobre la percepción del dolor en la artropatía hemofílica (10,45). Sin embargo, aunque se han sugerido beneficios de la terapia manual, la evidencia disponible es limitada y basada en muestras pequeñas.

Otra intervención emergente prometedora es el uso de tecnologías basadas en realidad virtual y telerrehabilitación, que están cobrando relevancia por su capacidad para mejorar la adherencia al tratamiento, la funcionalidad y modular la percepción del dolor en articulaciones de los miembros inferiores, tanto en población pediátrica como adulta (46-48).

1.6.5. Abordaje de la fuerza en pacientes con hemofilia

En el contexto de la artropatía hemofílica, la fisioterapia tiene como objetivo primordial el fortalecimiento de la musculatura periarticular, con el fin de mejorar la estabilidad mecánica de las articulaciones afectadas (24). Este planteamiento resulta esencial para interrumpir el ciclo de inmovilización, degeneración articular progresiva y dolor recurrente que, en ausencia de intervención, conduce a una marcada limitación funcional. El fortalecimiento muscular contribuye a disminuir la sobrecarga articular, optimizar el control neuromuscular y preservar la movilidad, además de asociarse a una reducción de sangrados y a mejoras en parámetros de calidad de vida (24).

La rehabilitación física “clásica” en personas con hemofilia incluía ejercicios isométricos e isotónicos dentro de un rango de movimiento cómodo, complementados con entrenamiento propioceptivo y ejercicios de estiramiento para mejorar la flexibilidad de los músculos y tendones periarticulares (24). La selección de ejercicios debe adaptarse a las capacidades y a la sintomatología de cada paciente, lo que subraya la necesidad de programar las sesiones de manera individualizada (24).

En términos metodológicos, el material empleado tradicionalmente para el entrenamiento de fuerza en pacientes con artropatía hemofílica incluye pesos fijos y libres, ejercicios con el propio peso corporal y bandas elásticas de resistencia (19). Las actividades acuáticas son igualmente populares por su bajo impacto articular (19). En adultos con hemofilia existen muy pocos estudios que evalúen cargas elevadas (60–80% 1RM); únicamente se han descrito casos aislados en población joven, debido al elevado estrés mecánico que podrían suponer para articulaciones especialmente vulnerables. Esto representa un desafío importante, ya que el *American College of Sports Medicine* establece que el entrenamiento con cargas moderadas (60–70% del 1RM) es la estrategia más eficaz para estimular el aumento de la fuerza y la hipertrofia en personas con nivel de entrenamiento principiante o intermedio, ascendiendo al 70–85% del 1RM en sujetos experimentados (49). De hecho, entre las variables del entrenamiento, el aumento de la carga es la más determinante para las ganancias de fuerza, por encima del número de repeticiones (50).

Este fenómeno se explica por el principio del tamaño en el reclutamiento de unidades motoras: con cargas bajas se activan preferentemente fibras tipo I, más resistentes, pero menos susceptibles de hipertrofia; a medida que aumenta la carga, se reclutan

progresivamente fibras tipo II, de mayor tamaño y capacidad contráctil, responsables de las mayores ganancias de fuerza e hipertrofia (51). Por ello, las mejoras significativas de fuerza requieren inevitablemente trabajar con cargas moderadas o altas.

Esta realidad plantea un reto terapéutico en pacientes con artropatía hemofílica, donde la afectación articular, el dolor y el riesgo de sangrado limitan considerablemente la posibilidad de emplear cargas elevadas. Para equilibrar la mejora de la fuerza y el bajo riesgo de lesión, diversos autores han recomendado estrategias como el aprendizaje previo de una técnica correcta, el uso de cargas reducidas (40–50% del 1RM), la ejecución a baja velocidad, el trabajo en rangos articulares limitados o incluso el entrenamiento isométrico en diferentes ángulos articulares (19,52). En consecuencia, las recomendaciones actuales se centran en repeticiones lentas, ejecución controlada y una progresión gradual de la carga conforme mejora la capacidad funcional del paciente (52).

1.7. EL ENTRENAMIENTO CON RESTRICCIÓN DE FLUJO SANGUÍNEO (BFR)

La ejecución de entrenamientos de fuerza máxima en personas con hemofilia presenta importantes limitaciones clínicas y de seguridad, lo que ha restringido su aplicación y ha provocado que este ámbito permanezca escasamente explorado en la investigación científica. Esta situación genera un vacío relevante, dado que el estímulo de alta carga es uno de los principales determinantes para la ganancia de fuerza e hipertrofia muscular en poblaciones sanas. No obstante, en el ámbito de la fisioterapia y la readaptación deportiva ha surgido en los últimos años una estrategia terapéutica innovadora, ampliamente utilizada en el deporte de alto rendimiento, que podría ofrecer una solución a este dilema. Se trata de una modalidad capaz de reproducir en parte, mediante mecanismos metabólicos y celulares, los efectos del entrenamiento con altas cargas sin aplicar grandes tensiones mecánicas sobre las articulaciones. De este modo, se abre la posibilidad de generar adaptaciones musculares relevantes preservando la integridad articular, lo que constituye un enfoque prometedor para su implementación en personas con hemofilia.

El entrenamiento con restricción de flujo sanguíneo (BFR, por sus siglas en inglés) es una técnica desarrollada en la década de 1960 en Japón por el Dr. Yoshiaki Sato (53), originalmente denominada entrenamiento KAATSU (“ka” = presión; “atsu” = aplicación) (53). Desde entonces, su metodología se ha perfeccionado y ampliado a distintos contextos de rehabilitación (53). De este modo, su aplicación se extendió a programas de rehabilitación y deporte, especialmente en la fase postquirúrgica. En la actualidad su aplicación ha mostrado beneficios en diversas poblaciones con condiciones asociadas a inflamación crónica o dolor persistente, como osteoartritis, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia o determinadas enfermedades cardiovasculares (53).

La técnica consiste en la aplicación controlada de un manguito neumático en la porción más proximal de la extremidad, con el objetivo de restringir el retorno venoso y parcialmente el flujo arterial —manteniendo la perfusión— mientras se realizan ejercicios de baja carga (20–30% del 1RM) (53,54). La presión utilizada debe individualizarse en cada paciente mediante la determinación previa de la “presión total de oclusión” del miembro (LOP, por sus siglas en inglés), entendida como la presión mínima necesaria para lograr la oclusión arterial completa (53). Esta presión se utiliza únicamente como referencia, ya que durante el entrenamiento no

debe alcanzarse para garantizar un margen de seguridad y preservar la integridad vascular del paciente (53).

El cálculo individualizado de la LOP resulta indispensable para asegurar la calidad metodológica de los estudios que evalúan el entrenamiento con BFR. Durante décadas, la técnica se aplicó mediante presiones “arbitrarias” (por ejemplo, 200 mmHg para todos los participantes), lo que compromete la validez de los protocolos utilizados y dificulta la reproducibilidad de los resultados. Esta práctica ignora que la LOP varía entre individuos en función de factores como el perímetro del miembro, la presión arterial, el ancho del manguito, su posición y otras características personales (54–56) (**Figura 5**). En consecuencia, muchos estudios previos deben interpretarse con cautela, ya que persisten importantes lagunas de conocimiento respecto a los parámetros óptimos y los protocolos ideales para la aplicación del entrenamiento con BFR.



Figura 5. Esquema de los diferentes factores determinantes de la Limb Occlusion Pressure y de qué forma puede variar cada uno de ellos. Elaboración propia.

La restricción provocada por los manguitos genera un estrés metabólico que, junto con la tensión mecánica del ejercicio, activa mecanismos anabólicos musculares parcialmente similares a los del entrenamiento de alta intensidad. La reducción del flujo sanguíneo crea un entorno hipóxico en el músculo, lo que provoca una fatiga más temprana de las fibras tipo I (contracción lenta) y aumenta el reclutamiento de fibras tipo II (contracción rápida) (56–58). La mayor participación de estas fibras, responsables de la producción de fuerza y potencia, se asocia a un incremento de la concentración de lactato y otros metabolitos (56–58). El acúmulo de metabolitos en el medio extracelular favorece la entrada de líquido en las células musculares, produciendo un aumento del volumen celular (cell swelling) (59). Este incremento de presión intracelular puede ser detectado por sensores volumétricos asociados a integrinas, activando vías implicadas en el crecimiento celular (58,59).

Entre los mecanismos señalados destaca la activación de la vía mTOR, fundamental para la síntesis de proteínas y el crecimiento muscular, y por tanto clave para la hipertrofia (60). Además, la acumulación de metabolitos activa aferencias tipo III y IV, encargadas de detectar cambios mecánicos y metabólicos en el músculo (61). Estas fibras transmiten señales al sistema nervioso central que modulan la activación de las motoneuronas α , generando una inhibición transitoria (61). Esta inhibición incrementa aún más la necesidad de reclutamiento de fibras tipo II, lo que se asocia, además, con aumentos de la hormona del crecimiento (GH), una respuesta endocrina frecuentemente observada tras este tipo de estímulos y relacionada con procesos de recuperación muscular y síntesis proteica (62). La **Figura 6** muestra un esquema de estos mecanismos.

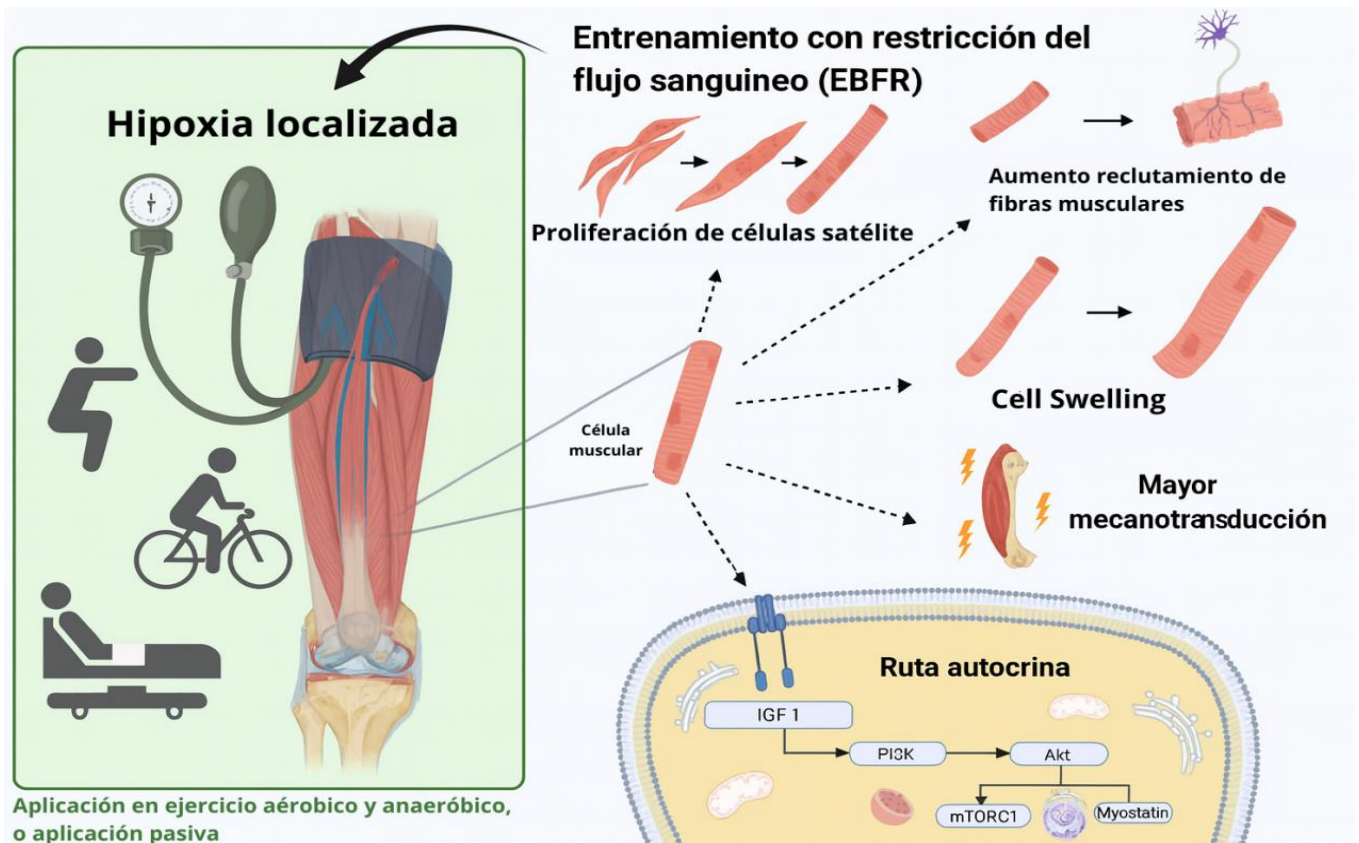


Figura 6. Esquema de los mecanismos fisiopatológicos que justifican la técnica BFR y sus modos de aplicación. Adaptado de Jacobs et al. Appl. Sci. 2024 (63).

Toda esta sucesión de eventos metabólicos también se desencadena durante el entrenamiento de fuerza con altas cargas (57,58). De hecho, diversos estudios han mostrado que protocolos de BFR aplicados con baja carga generan, en población sin hemofilia, concentraciones de lactato y GH comparables a las de entrenamientos de alta carga (58) y superiores a las obtenidas con ejercicios de baja carga sin oclusión (64).

Es importante señalar que ciertos mecanismos fisiológicos, como el reclutamiento de fibras tipo II y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), no dependen exclusivamente del estrés metabólico, sino que se relacionan de manera más estrecha con niveles elevados de tensión mecánica (57). No obstante, la combinación del estrés metabólico inducido por los manguitos con una tensión mecánica reducida propia del ejercicio de baja carga podría ejercer un efecto aditivo, contribuyendo a las adaptaciones musculares previamente descritas (57). Aun así, estos aspectos continúan siendo objeto de debate en la literatura científica.

En este contexto surge la cuestión de si la técnica BFR puede igualar o aproximarse a los beneficios del entrenamiento con altas cargas en términos de fuerza e hipertrofia. En personas sanas y en situaciones de rendimiento deportivo, los efectos derivados de las cargas elevadas son insustituibles, dado que la tensión mecánica constituye el principal estímulo para el crecimiento muscular (57). Sin embargo, en entornos clínicos, la musculatura afectada por atrofia parece mostrar una mayor sensibilidad a los estímulos metabólicos, lo que abre nuevas posibilidades terapéuticas. De hecho, en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, la aplicación pasiva de BFR —sin ejercicio asociado— ha mostrado resultados prometedores. En un ensayo controlado y prospectivo en pacientes tras artroplastia total de rodilla, la aplicación de BFR pasivo desde el primer día postoperatorio (al 80% de la presión de oclusión arterial) se comparó con un grupo control con BFR simulado. El grupo intervenido presentó una preservación significativa de la masa muscular, menor edema articular, mayor perímetro del muslo y mejores resultados funcionales, sin registrarse eventos adversos (65).

La posibilidad de inducir mejoras relevantes con un esfuerzo reducido representa un recurso de gran valor clínico en la rehabilitación de pacientes con limitaciones severas para generar fuerza máxima, ya sea por dolor, inmovilización o patología articular crónica (66,67). Este enfoque resulta especialmente pertinente en personas con hemofilia y artropatía hemofílica, en quienes el ejercicio de fuerza se ve limitado por el riesgo de microtraumatismos y sangrado. El BFR podría favorecer adaptaciones musculares y funcionales significativas sin someter a las articulaciones a niveles elevados de estrés mecánico. Además, su seguridad ha sido ampliamente evaluada en personas con otras enfermedades articulares (68), lo cual respalda su potencial aplicabilidad en este colectivo. Incluso algunos autores han comenzado a explorar su uso en intervenciones de un solo día, observando efectos beneficiosos y sin eventos adversos (69).

Por todo ello, la introducción del BFR en programas de fisioterapia y ejercicio terapéutico para personas con hemofilia constituye una línea de intervención innovadora, con un alto potencial clínico y rehabilitador.

2. AMPLITUD Y TRABAJO DE LA TESIS

La hemofilia constituye una coagulopatía hereditaria cuya evolución clínica se caracteriza por un riesgo elevado de hemartrosis repetidas y daño articular progresivo, lo que plantea importantes desafíos terapéuticos tanto desde el punto de vista farmacológico como en el abordaje musculoesquelético. La optimización de los regímenes profilácticos en las últimas décadas ha transformado de manera sustancial el paradigma asistencial, permitiendo transitar desde un modelo restrictivo, centrado históricamente en la evitación del movimiento por temor al sangrado, hacia un enfoque más activo y funcional. Bajo una profilaxis adecuada, las intervenciones fisioterapéuticas han mostrado ser seguras y eficaces para mejorar la función y prevenir complicaciones a largo plazo, aunque la evidencia disponible no permite afirmar que detengan la progresión estructural de la artropatía.

Dentro de este marco, el ejercicio terapéutico constituye una piedra angular en el manejo integral de la artropatía hemofílica. En particular, el entrenamiento de fuerza desempeña un papel fundamental en la preservación de la función muscular, la estabilización articular y la mejora de la capacidad funcional. Sin embargo, la escasez de estudios controlados limita el establecimiento de directrices claras de prescripción (intensidad, volumen y progresión), así como el conocimiento sobre las adaptaciones articulares y musculares en esta población. Esta ausencia de directrices estandarizadas dificulta el diseño de protocolos que conjuguen eficacia terapéutica y seguridad clínica.

El desafío principal en la planificación del entrenamiento de fuerza para personas con hemofilia radica en la restricción necesaria de la carga mecánica. Mientras que en población sana las cargas altas representan el estímulo más eficaz para inducir hipertrofia, ganancias de fuerza y adaptaciones neuromusculares, en el contexto de la artropatía hemofílica estas cargas generan un aumento sustancial del estrés articular, con el consiguiente riesgo de microtraumatismos, exacerbación inflamatoria o precipitación de episodios hemorrágicos. Esta limitación biomecánica obliga a explorar modalidades de ejercicio no convencionales capaces de inducir adaptaciones musculares significativas con cargas reducidas.

En este escenario clínico y fisiológico, surge el entrenamiento con restricción del flujo sanguíneo (Blood Flow Restriction, BFR) como una estrategia terapéutica especialmente prometedora. El BFR permite generar estímulos metabólicos comparables a los del entrenamiento de fuerza tradicional, pero utilizando intensidades notablemente inferiores, reduciendo así la carga articular y el riesgo asociado. Además de su potencial para mejorar la

fuerza muscular, esta técnica puede contribuir a mejorar la función sin aumentar la carga articular, con un posible impacto positivo en variables percibidas como la calidad de vida. A pesar de que la evidencia en hemofilia es todavía incipiente, los estudios piloto existentes han mostrado buena tolerancia y ausencia de eventos adversos relevantes, posicionándolo como un candidato terapéutico de relevancia creciente en el ámbito de la fisioterapia musculoesquelética.

Atendiendo a estas consideraciones, la presente tesis doctoral se estructuró en fases secuenciales de investigación, cada una diseñada para responder a una necesidad clínica concreta y construir un cuerpo de evidencia sólido:

- Estudio observacional inicial: dirigido a cuantificar las diferencias en fuerza y activación muscular entre sujetos con artropatía hemofílica y controles sanos. Este análisis permitió caracterizar el déficit neuromuscular asociado a la enfermedad y sustentar la pertinencia de desarrollar protocolos de entrenamiento específicos.
- Estudio piloto de seguridad: diseñado para evaluar la viabilidad, seguridad y tolerabilidad del BFR aplicado con intensidades bajas. En esta fase, la prioridad se centró en la monitorización de efectos adversos, estableciendo las bases para su aplicación clínica en intervenciones más prolongadas.
- Estudios experimentales: una vez confirmada la seguridad de la técnica, se implementaron protocolos de BFR con intensidades moderadas y mayor duración, con el objetivo de analizar sus efectos sobre la fuerza muscular, la activación neuromuscular, el dolor, la movilidad articular y la función física en dos articulaciones diana del miembro inferior.

En conjunto, la tesis aborda de manera sistemática una problemática clínica no resuelta y aporta evidencia rigurosa sobre la seguridad y los efectos del entrenamiento de baja intensidad combinado con BFR en personas con hemofilia, contribuyendo así a la evolución de las estrategias de rehabilitación en esta población.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la seguridad y la eficacia de un programa de ejercicio de fuerza con restricción del flujo sanguíneo (BFR) aplicado al miembro inferior sobre la fuerza y activación muscular, el umbral de dolor a la presión, el rango de movimiento, la funcionalidad y la calidad de vida en personas con artropatía hemofílica, según las variables evaluadas en cada uno de los estudios.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Comparar la fuerza y la activación del cuádriceps, así como el umbral de dolor a la presión, entre personas con artropatía hemofílica de rodilla y sujetos sanos emparejados por edad.
2. Analizar la viabilidad y la seguridad a corto plazo de una intervención de ejercicio de baja intensidad con restricción del flujo sanguíneo en el miembro inferior, monitorizando la incidencia de eventos adversos (incluyendo hemartrosis), y los cambios en la intensidad del dolor, el rango de movimiento de rodilla y tobillo, y la fuerza muscular del cuádriceps.
3. Determinar la eficacia y la seguridad de un programa de ejercicio con BFR de 4 semanas de duración (3 sesiones por semana) en personas con artropatía hemofílica de rodilla, evaluando los cambios en la fuerza y activación muscular, el umbral de dolor a la presión, la intensidad del dolor, el rango de movimiento, la funcionalidad y la calidad de vida relacionada con la salud.

4. HIPÓTESIS

4.1. HIPÓTESIS GENERAL.

- Un programa de ejercicio de fuerza de baja intensidad combinado con restricción del flujo sanguíneo (BFR), aplicado al miembro inferior, será seguro y mostrará efectos positivos sobre la fuerza y la activación muscular, el dolor y variables funcionales en personas con artropatía hemofílica, sin incrementar la incidencia de eventos adversos, incluidos los episodios de hemartrosis.

4.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.

Hipótesis 1 (Estudio observacional):

- Las personas con artropatía hemofílica de rodilla presentarán menor fuerza muscular y umbrales de dolor a la presión más bajos que los sujetos sanos emparejados por edad, así como alteraciones en los parámetros de activación neuromuscular del cuádriceps.

Hipótesis 2 (Estudio piloto aleatorizado de seguridad):

- La aplicación de un protocolo de ejercicio de baja intensidad con restricción del flujo sanguíneo será segura y viable en personas con artropatía hemofílica del miembro inferior, sin inducir hemartrosis ni otros eventos adversos, y será bien tolerada en términos de dolor, rango de movimiento y capacidad para completar las sesiones previstas.

Hipótesis 3 (Ensayo clínico aleatorizado enfocado en rodilla):

- Tras 4 semanas de entrenamiento con restricción del flujo sanguíneo (3 sesiones por semana), las personas con artropatía hemofílica de rodilla presentarán mejoras significativas en la fuerza y la activación muscular, el umbral de dolor a la presión, el rango de movimiento y la calidad de vida relacionada con la salud, sin incremento de la incidencia de eventos adversos.

5. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

La presente tesis se ha desarrollado en formato de compendio de artículos. Si bien existen otras tesis doctorales y estudios que han abordado proyectos innovadores en pacientes con hemofilia, hasta la fecha no se habían publicado estudios de intervención estructurados que aplicaran la técnica de restricción de flujo sanguíneo en personas con hemofilia durante periodos de entrenamiento superiores a un día. Con este fin, se diseñó una estrategia de investigación progresiva y rigurosa, dividida en tres fases que responden a los objetivos planteados con anterioridad, y cuyos resultados se han recogido en las siguientes publicaciones:

1. Villalón-González M, Fernández de Luco-Santamaría Í, Cuesta-Barriuso R, López-Pina JA, Pérez-Llanes R. Hemophilic Arthropathy of the Knee and Its Association with Reduced Muscle Strength and Activation and the Pressure Pain Threshold: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2023;12(9):3275. doi: 10.3390/jcm12093275.
2. Villalón-González M, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E. Safety of strength training with blood flow restriction in patients with hemophilic arthropathy; a randomized pilot study. *Physiother Theory Pract*. 2025;1-12. doi: 10.1080/09593985.2025.2497964.
3. Villalón-González M, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E. Low-Load Quadriceps Strengthening With Blood Flow Restriction in Adults With Haemophilic Knee Arthropathy: A Randomised Controlled Trial. *Haemophilia*. 2025 Dec 26. doi: 10.1111/hae.70197.

Título

Hemophilic Arthropathy of the Knee and Its Association with Reduced Muscle Strength and Activation and the Pressure Pain Threshold: A Case-Control Study.

Revista

Journal of Clinical Medicine, IF: 3,0; Q1 (59 / 329); Área: Medicine, General & Internal.

Autores

Mar Villalón-González¹, Íñigo Fernández de Luco-Santamaría², Rubén Cuesta-Barriuso³, José Antonio López-Pina⁴, Raúl Pérez-Llanes²

1. Facultad de Fisioterapia, Universidad de Murcia, 30100 Murcia, España.

2. Departamento de Fisioterapia, Universidad Católica San Antonio-UCAM, 30107 Murcia, España.

3. Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, España.

4. Departamento de Fisiología Básica y Metodología, Universidad de Murcia, 30100 Murcia, España.

Referencia Completa

Villalón-González M, Fernández de Luco-Santamaría Í, Cuesta-Barriuso R, López-Pina JA, Pérez-Llanes R. Hemophilic Arthropathy of the Knee and Its Association with Reduced Muscle Strength and Activation and the Pressure Pain Threshold: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2023;12(9):3275. doi: 10.3390/jcm12093275.

Contribución del Autor

- Interpretación de resultados de los datos obtenidos.
- Discusión crítica de los hallazgos.
- Aporte teórico y desarrollo del marco conceptual.
- Redacción y revisión del manuscrito

URL:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.70197>

Resumen

Introducción: La hemofilia se caracteriza por hemartrosis recurrentes que conducen a una artropatía degenerativa. El objetivo de este estudio fue evaluar las diferencias en la fuerza y la actividad muscular, así como en el umbral de dolor a la presión, entre pacientes con artropatía de rodilla y sus pares sanos.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles en el que se reclutaron 23 pacientes adultos con artropatía de rodilla y 24 sujetos sanos con características similares. Las variables del estudio fueron la fuerza del músculo cuádriceps, la activación muscular y el umbral de dolor a la presión.

Resultados: Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la fuerza del cuádriceps en el lado dominante (IC95%: 64,69–129,20) y no dominante (IC95%: 29,95–93,55), así como en el umbral de dolor a la presión en el lado dominante (IC95%: 3,30–43,54) y no dominante (IC95%: 3,09–45,25). Asimismo, se encontraron diferencias en la fatiga neuromuscular en el lado no dominante en los músculos vasto medial (IC95%: 8,72–21,51), vasto lateral (IC95%: 4,84–21,66) y recto femoral (IC95%: 6,48–24,95).

Conclusiones: La fuerza muscular y el umbral de dolor a la presión son menores en pacientes con hemofilia. La activación del músculo cuádriceps en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla no difiere de la observada en sujetos sanos. No obstante, la fatiga muscular es mayor en los pacientes con artropatía de rodilla. El entrenamiento de fuerza en pacientes con hemofilia debería centrarse en la activación de los músculos vasto medial y vasto lateral.

Palabras clave: electromiografía; hemofilia; artropatía de rodilla; umbral de dolor a la presión; fuerza del cuádriceps.

Título

Safety of strength training with blood flow restriction in patients with hemophilic arthropathy; a randomized pilot study.

Revista

Physiotherapy Theory and Practice, IF: 1,5; Q2 (86 / 175); Área: Rehabilitation.

Autores

Mar Villalón-González¹, Raúl Pérez-Llanes^{1 2}, José-Antonio López-Pina³, Rubén Cuesta-Barriuso^{2 4}, Elena Donoso-Úbeda^{2 5}

1. Departamento de Fisioterapia, Universidad de Murcia, Murcia, España.
2. Grupo de Investigación InHeFis, Instituto Asturiano de Investigación Sanitaria (ISPA), Oviedo, España.
3. Departamento de Psicología Básica y Metodología, Universidad de Murcia, Murcia, España.
4. Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.
5. Departamento de Fisioterapia, Universidad Católica San Antonio-UCAM, Murcia, España.

Referencia Completa

Villalón-González M, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E. Safety of strength training with blood flow restriction in patients with hemophilic arthropathy; a randomized pilot study. *Physiother Theory Pract.* 2025 Oct;41(10):2118-2129. doi: 10.1080/09593985.2025.2497964. Epub 2025 Apr 25. PMID: 40277333.

Contribución del Autor

- Conceptualización, contribuyendo a la idea original del estudio y a la formulación de las hipótesis de investigación.
- Metodología, mediante la definición de los métodos, protocolos e instrumentos empleados en el trabajo.

- Desarrollo y/o validación de instrumentos, incluyendo escalas y dispositivos de medición utilizados para la obtención de los datos.
- Diseño e implementación del protocolo de trabajo, abarcando la planificación metodológica, la elección de ejercicios y su correcta aplicación en la muestra participante.
- Interpretación de resultados, analizando de manera crítica los datos obtenidos y garantizando su correcta contextualización científica.
- Discusión crítica de los hallazgos, integrando los resultados en el marco teórico y contrastándolos con la literatura científica relevante.
- Aporte teórico y desarrollo del marco conceptual, contribuyendo a la fundamentación teórica del estudio.
- Revisión bibliográfica, de carácter sistemático y/o narrativo, que sustentó el planteamiento teórico y metodológico del trabajo.
- Redacción íntegra del manuscrito final.

URL:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40277333/>

Resumen

Introducción: La artropatía hemofílica se caracteriza por dolor crónico, disminución del rango articular y atrofia muscular periarticular. En ausencia de un tratamiento profiláctico adecuado, estas secuelas provocan una discapacidad grave desde edades tempranas. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad de la aplicación de la restricción del flujo sanguíneo en pacientes con hemofilia y observar los cambios en la intensidad del dolor, el rango de movimiento y la fuerza muscular.

Métodos: Estudio piloto aleatorizado y simple ciego. Se reclutaron veintitrés pacientes, que fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de estudio: experimental (entrenamiento con restricción del flujo sanguíneo) y control (sin intervención). La intervención, con una duración de 3 semanas y dos sesiones semanales, incluyó ejercicios de fortalecimiento del músculo cuádriceps y de los músculos flexores plantares y dorsiflexores. Las variables del

estudio fueron: seguridad (número de sangrados), intensidad del dolor (Escala Visual Analógica), rango de movimiento (goniometría) y fuerza muscular (dinamometría).

Resultados: Ninguno de los pacientes con hemofilia que recibió la intervención desarrolló sangrados musculares o articulares durante la fase del estudio. Se observaron diferencias intergrupales estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en la intensidad del dolor de rodilla ($F = 17,97$; $\eta^2p = 0,29$), del dolor de tobillo ($F = 24,84$; $\eta^2p = 0,36$) y en la fuerza muscular del cuádriceps ($F = 23,49$; $\eta^2p = 0,34$).

Conclusiones: El entrenamiento de fuerza con restricción del flujo sanguíneo es seguro y no provoca sangrados articulares ni musculares en pacientes con hemofilia de este grupo. Los ejercicios con cargas bajas y restricción del flujo pueden mejorar la intensidad del dolor articular y la fuerza muscular periarticular en pacientes con artropatía hemofílica bilateral de rodilla y tobillo.

Palabras clave: artropatía hemofílica; restricción del flujo sanguíneo; dolor articular; fuerza muscular; rango de movimiento.

Título

Low-Load Quadriceps Strengthening With Blood Flow Restriction in Adults With Haemophilic Knee Arthropathy: A Randomised Controlled Trial

Revista

Haemophilia, IF: 3,0; Q2 (33 / 99); Área: Heamtology.

Autores

Mar Villalón-González¹, Raúl Pérez-Llanes^{1,2}, José-Antonio López-Pina³, Rubén Cuesta-Barriuso^{2,4}, Elena Donoso-Úbeda^{2,5}

1. Departamento de Fisioterapia, Universidad de Murcia, Murcia, España.
2. Grupo de Investigación InHeFis, Instituto Asturiano de Investigación Sanitaria (ISPA), Oviedo, España.
3. Departamento de Psicología Básica y Metodología, Universidad de Murcia, Murcia, España.
4. Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.
5. Departamento de Fisioterapia, Universidad Católica San Antonio-UCAM, Murcia, España.

Referencia Completa

Villalón-González M, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E. Low-Load Quadriceps Strengthening With Blood Flow Restriction in Adults With Haemophilic Knee Arthropathy: A Randomised Controlled Trial. Haemophilia. 2025 Dec 26. doi: 10.1111/hae.70197. Epub ahead of print. PMID: 41454588.

Contribución del Autor

La persona doctoranda ha realizado una contribución científica sustancial y esencial en el desarrollo del presente artículo. En concreto, su participación ha abarcado las siguientes actividades:

- Conceptualización, contribuyendo a la idea original del estudio y a la formulación de las hipótesis de investigación.

- Metodología, mediante la definición de los métodos, protocolos e instrumentos empleados en el trabajo.
- Desarrollo y/o validación de instrumentos, incluyendo escalas y dispositivos de medición utilizados para la obtención de los datos.
- Diseño e implementación del protocolo de trabajo, abarcando la planificación metodológica, la elección de ejercicios y su correcta aplicación en la muestra participante.
- Interpretación de resultados, analizando de manera crítica los datos obtenidos y garantizando su correcta contextualización científica.
- Discusión crítica de los hallazgos, integrando los resultados en el marco teórico y contrastándolos con la literatura científica relevante.
- Aporte teórico y desarrollo del marco conceptual, contribuyendo a la fundamentación teórica del estudio.
- Revisión bibliográfica, de carácter sistemático y/o narrativo, que sustentó el planteamiento teórico y metodológico del trabajo.
- Redacción íntegra del manuscrito final.

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41454588/>

Resumen

Introducción: La artropatía hemofílica de rodilla provoca una reducción de la masa muscular y de la fuerza. La restricción del flujo sanguíneo (BFR, por sus siglas en inglés) consiste en la aplicación de un manguito compresivo que permite realizar entrenamiento de fuerza con cargas reducidas.

Objetivo: Evaluar la seguridad como objetivo principal y la eficacia —fuerza y activación muscular, capacidad funcional y calidad de vida— como objetivos secundarios de un programa de fortalecimiento del cuádriceps mediante BFR en pacientes con hemofilia.

Métodos: Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado con 33 participantes, asignados a un grupo experimental (entrenamiento de fuerza con BFR) o a un grupo control. La intervención,

con una duración de 4 semanas, incluyó tres sesiones semanales y dos ejercicios de fuerza (extensión de rodilla y sentadilla). Las variables evaluadas fueron la seguridad (hemartrosis clínica), la fuerza (dinamometría), la activación muscular (electromiografía de superficie), el umbral del dolor (algometría de presión), el rango de movimiento (goniometría), la capacidad funcional (Timed Up and Go) y la calidad de vida (36-Item Short Form Survey). Se realizaron evaluaciones de seguimiento a las 4 semanas tras la intervención para analizar la persistencia de los efectos.

Resultados: Treinta participantes completaron el estudio. Ningún participante presentó hemartrosis clínica ni hematomas durante la intervención, confirmándose la seguridad como objetivo principal. Además, el entrenamiento con BFR produjo incrementos significativos en la fuerza ($p < 0,001$; $\eta^2p = 0,19$) y la activación del cuádriceps ($p < 0,001$; $\eta^2p = 0,28$). Asimismo, se observaron mejoras significativas ($p < 0,05$) en el umbral del dolor, el rango de movimiento de la rodilla y el componente físico de la calidad de vida.

Conclusión: El entrenamiento de fuerza con BFR es seguro en pacientes con hemofilia. Puede mejorar la fuerza y la activación del cuádriceps, aumentar el umbral del dolor y mejorar la movilidad de la rodilla. Los pacientes presentan un mejor funcionamiento físico, menor dolor corporal y una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud física.

Palabras clave: restricción del flujo sanguíneo; artropatía hemofílica; fuerza muscular; fisioterapia; ensayo clínico aleatorizado.

6. RESUMEN GENERAL DE LAS PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

6.1. METODOLOGÍA

6.1.1. *Diseño del estudio*

La presente tesis doctoral se estructura en formato de compendio de artículos, fundamentada en la escasa evidencia existente y en la ausencia de estudios de intervención estructurados que hayan evaluado el entrenamiento con restricción del flujo sanguíneo (BFR) en personas con hemofilia. Esta carencia de investigación justificó la necesidad de un diseño progresivo que garantizara, de forma secuencial, la caracterización funcional inicial, la evaluación de la seguridad clínica y, finalmente, el análisis de la eficacia terapéutica del BFR.

Se desarrolló un diseño metodológico multifásico estructurado en tres estudios consecutivos, alineados con los objetivos específicos de la tesis (**Figura 7**). Este enfoque permitió avanzar desde la descripción del déficit funcional hasta la implementación controlada de una intervención innovadora, priorizando la evaluación de la seguridad de la técnica en una población clínicamente vulnerable.

Artículo 1. Estudio Observacional.

- El objetivo fue analizar las diferencias en la fuerza del cuádriceps, la activación neuromuscular y el umbral de dolor a la presión entre adultos con artropatía hemofílica de rodilla y controles sanos emparejados por edad. Estas variables se seleccionaron por constituir indicadores clave del deterioro funcional asociado a la artropatía hemofílica.
- Este artículo respondió al objetivo 1 de la tesis.

Artículo 2. Estudio piloto aleatorizado de seguridad.

- Con el propósito de evaluar la seguridad y viabilidad del BFR en personas con hemofilia, se realizó un estudio experimental piloto con una muestra reducida y un período breve de intervención.
- El BFR se aplicó mediante dos manguitos neumáticos colocados en la porción proximal de ambos miembros inferiores, a una presión equivalente al 20% de la limb occlusion pressure (LOP) individual.

- Los participantes realizaron cuatro ejercicios de baja intensidad del tren inferior, dos dirigidos a la rodilla y dos al tobillo (extensión de rodilla con banda elástica, sentadilla, elevación de talones y dorsiflexión de tobillo con banda elástica), durante dos sesiones semanales durante tres semanas (seis sesiones en total).
- Se monitorizaron de forma sistemática: la intensidad del dolor en rodilla y tobillo, la presencia o ausencia de eventos adversos (número de sangrados articulares y musculares), el rango de movimiento de rodilla y tobillo, la fuerza de los extensores de rodilla (cuádriceps) y de la musculatura tríceps sural.
- Este estudio permitió constatar la tolerancia del método y definir parámetros seguros para el ensayo clínico posterior.
- Este artículo respondió al objetivo 2 de la tesis.

Artículo 3. Ensayo clínico aleatorizado enfocado a la rodilla.

- A partir de los hallazgos previos, se desarrolló un ensayo clínico aleatorizado destinado a analizar la eficacia y seguridad de un programa de ejercicio con BFR en personas con artropatía hemofílica de rodilla. La intervención tuvo una duración de 4 semanas, con 3 sesiones semanales, utilizando una intensidad del 40% de la LOP.
- Se evaluaron cambios en: la fuerza del cuádriceps, la activación neuromuscular, el umbral de dolor a la presión, el rango de movimiento de rodilla, la funcionalidad, la calidad de vida relacionada con la salud, y la seguridad (eventos adversos, incluyendo hemartrosis).
- Este artículo respondió al objetivo 3 de la tesis.

6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

6.2.1. *Ámbito del estudio*

Los participantes de los estudios que conforman esta tesis fueron seleccionados en cuatro provincias españolas (Murcia, Málaga, Pontevedra y Asturias), lo que permitió incluir muestras procedentes de diferentes regiones y obtener una población más heterogénea. Esta estrategia contribuyó a reducir el riesgo de sesgos asociados a un único centro y a mejorar la validez externa de los resultados, favoreciendo una mayor generalización dentro del contexto clínico español. Asimismo, la variabilidad en el acceso a recursos sanitarios, en las prácticas clínicas y en las características demográficas y clínicas de los participantes proporcionó una visión más amplia y realista del abordaje clínico y funcional de la hemofilia en diferentes contextos asistenciales de España (**Figura 8**). De este modo:

Artículo 1. Estudio observacional:

- Se incluyeron 23 participantes con hemofilia y 24 controles sanos. Los pacientes con hemofilia fueron reclutados a través de las asociaciones de hemofilia de las regiones de Murcia y Málaga, mientras que los sujetos sanos procedían de la región de Murcia.
- La muestra se reclutó en diciembre de 2022 y la recogida de datos se llevó a cabo en enero de 2023.

Artículo 2. Estudio piloto aleatorizado de seguridad:

- Este estudio se realizó en la ciudad de Vigo, con la participación de 23 pacientes con hemofilia reclutados a través de la Asociación Gallega de Hemofilia y de la Federación Española de Hemofilia.
- El periodo de estudio se desarrolló entre septiembre y noviembre de 2023.

Artículo 3. Ensayo clínico aleatorizado enfocado en la rodilla:

- El ensayo clínico se llevó a cabo en las ciudades de Málaga y Oviedo, con participantes procedentes de asociaciones de pacientes andaluzas y asturianas. Un total de 33 personas con hemofilia fueron aleatorizadas a los grupos de intervención y control, de las cuales 30 completaron el protocolo.
- El reclutamiento se realizó entre febrero y noviembre de 2024 a través de la Federación Española de Hemofilia y las asociaciones de hemofilia de Málaga y Asturias.

RECORRIDO DE LA TESIS DOCTORAL

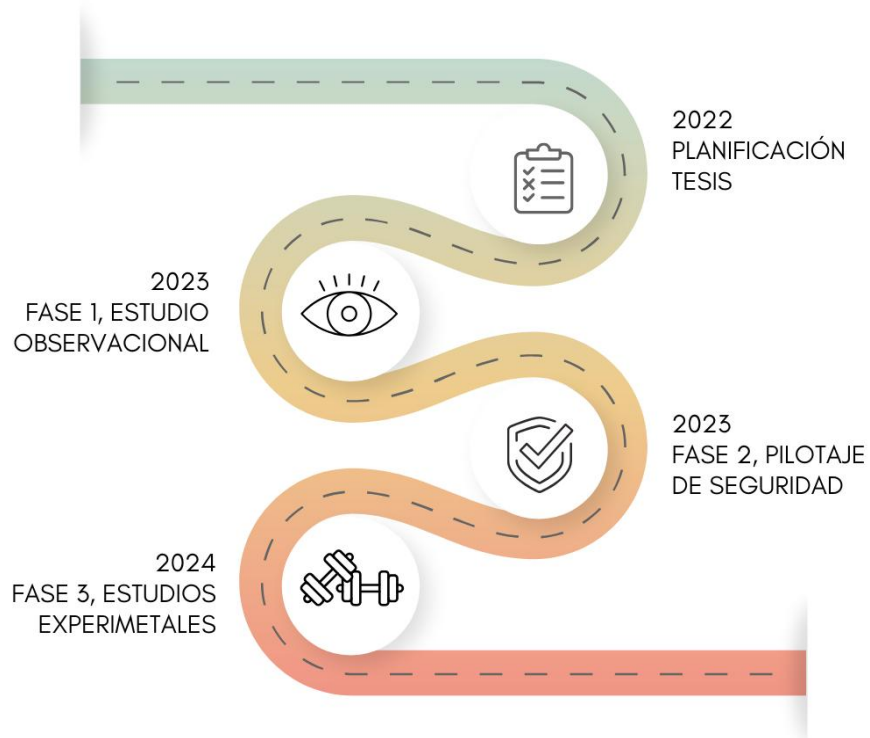


Figura 7. Línea temporal que muestra la planificación, las fechas clave y el orden cronológico en el que se desarrollaron las diferentes fases de la presente tesis doctoral. Elaboración propia.



Figura 8. Mapa donde se señalan las provincias españolas y fechas donde tuvo lugar la intervención de cada estudio elaborado para esta tesis doctoral. Elaboración propia.

6.2.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección aplicados en esta tesis se adaptaron a los diferentes diseños de estudio (observacional, piloto y ensayo clínico), si bien comparten una estructura metodológica común orientada a garantizar la homogeneidad y seguridad de la muestra. La **Tabla 1** recoge de forma esquemática los criterios específicos empleados en cada artículo.

Artículo1. Estudio observacional.

Se establecieron criterios de inclusión diferenciados para los pacientes con hemofilia y para los sujetos sanos del grupo control.

Criterios de inclusión para los pacientes con hemofilia

- Diagnóstico médico de hemofilia A o B grave.
- Edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico médico de artropatía hemofílica bilateral de rodilla, con una puntuación > 4 puntos en el *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS).
- Ausencia de hemartrosis de rodilla en los 12 meses previos.
- Capacidad de marcha autónoma, sin ayudas técnicas.

Criterios de inclusión para los sujetos sanos

- Ausencia de lesión articular de rodilla en el momento de la evaluación.
- Edad ≥ 18 años.
- Ausencia de lesiones previas de rodilla en los 12 meses anteriores.
- Nivel de actividad física considerado normal, según criterios de la OMS: ≥ 150 min/semana de actividad aeróbica moderada, o ≥ 75 min/semana de actividad aeróbica vigorosa, o combinación equivalente.

Criterios de exclusión comunes

- Presencia de trastornos neurológicos o cognitivos que dificultasen la ejecución o comprensión de las pruebas.
- Antecedentes de cirugía ortopédica relevante en la rodilla (por ejemplo, prótesis total o sinovectomía).
- No aceptación o no firma del consentimiento informado.

Artículo2. Estudio piloto aleatorizado de seguridad.

En este artículo se incluyeron exclusivamente pacientes con hemofilia candidatos a la intervención con restricción del flujo sanguíneo.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico médico de hemofilia A o B.
- Fenotipo grave de la enfermedad.
- Diagnóstico médico de artropatía hemofílica bilateral de rodilla y tobillo, con puntuación > 5 en el HJHS.
- Edad $\geq$ 18 años.
- Estar en tratamiento profiláctico con concentrados de FVIII/FIX o con anticuerpos monoclonales biespecíficos.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de trastornos neurológicos o cognitivos que impidieran la comprensión de cuestionarios o pruebas físicas.
- Estar recibiendo tratamiento de fisioterapia en el momento del estudio.
- No aceptación o no firma del consentimiento informado

Artículo3. Estudio clínico aleatorizado enfocado a la rodilla.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico médico de hemofilia A o B.
- Diagnóstico médico de artropatía hemofílica bilateral de rodilla.
- Edad $\geq$ 18 años.
- Estar en tratamiento profiláctico o a demanda.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Deterioro neurológico o cognitivo que dificultase la comprensión de los cuestionarios o la ejecución de las pruebas físicas.
- Antecedentes de amputación.
- Diagnóstico de epilepsia (por posibles implicaciones de seguridad en relación con la activación neuromuscular y la isquemia inducida por los manguitos).

- Déficit visual severo que comprometiera la realización segura de los ejercicios funcionales y de equilibrio.
- Estar recibiendo tratamiento de fisioterapia en el momento de la inclusión en el estudio.

6.2.3. Método de muestreo

Dado el carácter minoritario de la hemofilia y la necesidad de garantizar una captación suficiente de participantes a lo largo de las tres fases del proyecto, se empleó un muestreo no probabilístico consecutivo en todos los estudios que integran esta tesis. Este tipo de muestreo consiste en incluir, de forma secuencial y sin interrupción, a todos los individuos que cumplen los criterios de elegibilidad y que se presentan en los centros participantes durante el periodo de reclutamiento establecido. En los tres estudios que conforman esta tesis se empleó un muestreo no probabilístico consecutivo, acorde con la baja prevalencia de la hemofilia y con los procedimientos de captación descritos en los artículos originales.

- En el estudio observacional (artículo 1) los pacientes con hemofilia fueron reclutados consecutivamente a través de asociaciones de pacientes de Murcia y Málaga, mientras que el grupo control se obtuvo mediante muestreo no probabilístico con emparejamiento por edad.
- En el estudio piloto de seguridad (artículo 2) los participantes fueron seleccionados mediante muestreo no probabilístico a partir de la Asociación Gallega de Hemofilia y de la Federación Española de Hemofilia, incluyendo a todos los pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad durante el periodo de reclutamiento.
- En el ensayo clínico aleatorizado enfocado a la rodilla (artículo 3) el reclutamiento previo a la aleatorización también se realizó mediante muestreo no probabilístico, incluyendo a todos los candidatos elegibles a través de la Federación Española de Hemofilia y de las asociaciones de pacientes de Málaga y Asturias.

Este enfoque permitió maximizar la captación, mitigar el impacto de la baja prevalencia de la enfermedad y garantizar la coherencia metodológica entre los tres artículos.

6.2.4. Reclutamiento

El proceso de reclutamiento en los tres estudios que componen esta tesis respondió a las características epidemiológicas de la hemofilia, una enfermedad de baja prevalencia, y siguió estrategias claramente descritas en los artículos originales. En consecuencia, la captación de participantes se realizó a través de asociaciones de pacientes, lo cual es metodológicamente coherente con investigaciones clínicas en poblaciones reducidas y específicas. El reclutamiento se llevó a cabo en diferentes regiones de España, lo que permitió incorporar participantes de diferentes regiones de España y favorecer una mayor diversidad geográfica de la muestra.

- En el estudio observacional los pacientes con hemofilia fueron reclutados entre diciembre de 2022 y enero de 2023 a través de las asociaciones de pacientes de Murcia y Málaga, mientras que el grupo control se seleccionó en la región de Murcia, respetando el emparejamiento por edad descrito en el artículo original.
- En el estudio piloto de seguridad el reclutamiento se llevó a cabo mediante la Asociación Gallega de Hemofilia y la Federación Española de Hemofilia, incluyendo consecutivamente a todos los candidatos que cumplían los criterios de selección durante el periodo establecido.
- En el ensayo clínico aleatorizado enfocado a rodilla los participantes fueron captados consecutivamente a través de la Federación Española de Hemofilia, la Asociación de Hemofilia de Málaga y la Asociación de Hemofilia de Asturias, según los procedimientos descritos en el manuscrito del ensayo clínico.

6.2.5. Asignación aleatoria de los sujetos

La asignación aleatoria se aplicó exclusivamente en los dos artículos experimentales de esta tesis: el estudio piloto de seguridad y el ensayo clínico aleatorizado. En ambos casos, la aleatorización y el cegamiento se describen explícitamente en los artículos originales.

Artículo 2. Estudio piloto de seguridad.

- El estudio piloto se diseñó como un estudio piloto aleatorizado con evaluador cegado. Los 23 participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: un grupo experimental que realizó el programa de ejercicio con restricción del flujo sanguíneo y un grupo control sin intervención. El proceso de aleatorización fue realizado por un investigador independiente, ajeno al equipo responsable de las evaluaciones y de la intervención, garantizando la ausencia de influencia sobre la asignación.
- El evaluador permaneció cegado durante todas las mediciones, asegurando la validez interna del estudio ya que todas las variables fueron evaluadas por el mismo fisioterapeuta, cegado respecto a la asignación de los pacientes a los grupos. El fisioterapeuta encargado de aplicar el programa de ejercicio no pudo ser cegado debido a la naturaleza de la intervención, pero no participó en la evaluación de los resultados ni en el proceso de aleatorización.

Artículo 3. Ensayo clínico aleatorizado enfocado a la rodilla.

- En el ensayo clínico, asignación se realizó mediante una secuencia de aleatorización generada por ordenador, garantizando la ocultación de la asignación. La secuencia de aleatorización fue generada por un miembro del equipo no implicado en la evaluación ni en la intervención. Se utilizaron múltiples permutaciones de bloques para garantizar la impredecibilidad de la secuencia. Los participantes fueron codificados de forma anonimizada y asignados a uno de los dos grupos: grupo experimental (entrenamiento con BFR) o grupo control pasivo.
- El evaluador responsable de todas las mediciones permaneció cegado durante todo el proceso. El fisioterapeuta encargado de aplicar el programa de entrenamiento con BFR no pudo ser cegado, pero no intervino en la aleatorización ni en la recogida de datos.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes con hemofilia de cada artículo.

C. INCLUSIÓN	ARTÍCULO 1	ARTÍCULO 2	ARTÍCULO 3
DIAGNOSTICO HEMOFILIA A O B	✓	✓	✓
FENOTIPO GRAVE	✓	✓	✓
>18 AÑOS	✓	✓	✓
ARTROPATIA HEMOFÍLICA	RODILLA	RODILLA Y TOBILLO	RODILLA
TRATAMIENTO PROFILÁCTICO	X	✓	✓
SIN HEMARTROS DURANTE 1 AÑO	✓	X	X
NO USO DE AYUDAS TÉCNICAS	✓	X	X
C. EXCLUSIÓN	ARTÍCULO 1	ARTÍCULO 2	ARTÍCULO 3
TRASTORNOS COGNITIVOS	✓	✓	✓
CIRUGÍA ORTOPÉDICA	✓	X	X
TTO FISIOTERAPIA	X	✓	✓
NO FIRMAR CONSENTIMIENTO	✓	✓	✓

6.3. VARIABLES DE ESTUDIO

La caracterización de las variables se realizó mediante instrumentos validados y procedimientos de medición estandarizados, con el objetivo de garantizar la consistencia biomecánica, clínica y funcional. Se definieron variables primarias y secundarias en función de su relevancia para los objetivos centrales de la investigación y su capacidad para reflejar cambios fisiológicos, funcionales o perceptivos derivados de la intervención.

Las variables primarias fueron:

- Seguridad de la intervención, operacionalizada como la ausencia de hemorragias articulares o musculares y de otros eventos adversos atribuibles al entrenamiento.
- Fuerza muscular isométrica, empleada como indicador directo de la capacidad contráctil y de la función mecánica de los grupos musculares del miembro inferior.
- Activación neuromuscular, evaluada mediante electromiografía de superficie con el fin de cuantificar la eficiencia del reclutamiento motor durante contracciones voluntarias máximas.

Las variables secundarias incluyeron la intensidad del dolor percibido (solo evaluada en el estudio piloto), el umbral del dolor a la presión como marcador indirecto de sensibilización periférica, el rango articular de movimiento, la funcionalidad del miembro inferior mediante pruebas clínicas validadas y la calidad de vida relacionada con la salud, indicador del impacto global de la condición musculoesquelética en el desempeño físico y el bienestar psicosocial.

En el estudio observacional (artículo 1), por su diseño transversal, sólo se captaron datos en un momento dado. Tanto en el estudio piloto como en el ensayo clínico se realizaron evaluaciones pretratamiento (T0), postratamiento (T1) y de seguimiento (T2).

6.3.1. Variables primarias y Protocolos de Medición

- **La seguridad de la intervención** se evaluó mediante un seguimiento estructurado y continuo en ambos estudios experimentales. En cada sesión se registró la presencia de hemartrosis, sangrado muscular o cualquier signo clínico compatible con un evento hemorrágico, incluyendo aumento brusco del dolor, inflamación, calor local o limitación

funcional (70). Asimismo, se documentaron posibles efectos secundarios asociados al uso de los manguitos, como molestias locales o irritación cutánea.

- En el estudio piloto, la seguridad constituyó la variable principal y se monitorizó mediante supervisión presencial en cada sesión, complementada con la valoración sistemática del dolor y del rango de movimiento inmediatamente antes y después de la intervención con el objetivo de identificar cambios potencialmente relacionados con un sangrado intraarticular o muscular.
 - En el ensayo clínico, la seguridad se evaluó mediante supervisión presencial en todas las sesiones del programa, registrándose cualquier signo clínico sugerente de hemartrosis o evento adverso. Adicionalmente, se realizaron controles en cada una de las evaluaciones programadas, lo que permitió registrar de forma inmediata la aparición de síntomas sugestivos de eventos adversos. La monitorización se mantuvo durante todo el periodo de intervención y en las evaluaciones programadas.
- **La fuerza muscular isométrica** de los extensores de rodilla y de los flexores plantares se evaluó mediante un dinamómetro de presión portátil (Lafayette Manual Muscle Tester, modelo 01165) (artículos 1 y 2). Para la medición de la fuerza del cuádriceps, los participantes se situaron en sedestación con 90° de flexión de cadera y 75° de flexión de rodilla (71,72). Se empleó una cincha para estabilizar el segmento y evitar desplazamientos durante la contracción, manteniendo el dinamómetro firmemente apoyado en el tercio distal de la tibia (71). El dinamómetro se colocó en el tercio distal de la tibia, sobre una espinillera protectora ubicada en la cara anterior de la pierna para evitar molestias derivadas de la presión del dispositivo. La fuerza del tríceps sural se cuantificó con el participante en decúbito supino, colocando el dinamómetro en la superficie plantar, proximal a las articulaciones metatarsofalángicas (72). En ambas mediciones se solicitaron dos contracciones isométricas máximas de 4 segundos, separadas por 30 segundos de descanso. Para el análisis se utilizó el valor medio de ambas contracciones (73). La unidad de medida registrada fue el newton (N), de modo que puntuaciones más elevadas reflejan una mayor producción de fuerza (71). (**Figura 9**).

- **La activación muscular** del cuádriceps se evaluó con un electromiógrafo de superficie (modelo *Shimmer Sensing*, Dublin, Ireland) (74) (artículo 3). Los electrodos utilizados (modelo Ambu® WhiteSensor 4200) eran bipolares de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl) (74). La colocación de los electrodos, longitudinalmente a las fibras musculares de las porciones del cuádriceps evaluadas, se realizó siguiendo las recomendaciones europeas (74). Para registrar la actividad muscular durante la prueba se utilizó el sistema de electromiografía de superficie mDurance® (mDurance Solutions SL, Granada, España). La principal variable registrada para la actividad muscular fue la *root mean square* (RMS) del tercio medio de la contracción isométrica (74). Además, se midió la contracción voluntaria isométrica máxima (MVIC por sus siglas en inglés). Se solicitaron dos contracciones máximas isométricas de 4 segundos, con 30 segundos de descanso entre contracciones. En el análisis de datos se empleó el valor más alto registrado. La unidad de este instrumento de medida es el microV, donde a mayor puntuación, mayor activación muscular (74). (**Figura 9**).



Figura 9. Imágenes del momento de la medición de la fuerza muscular de tríceps sural (izquierda) y cuádriceps (derecha), junto con los electrodos empleados para la medición de la actividad muscular mediante electromiografía de superficie. Pacientes reales de la Asociación Asturiana de Hemofilia.

6.3.2. Variables secundarias:

- **La percepción del dolor** se obtuvo con la escala visual analógica (EVA) (artículo 2). La Escala Visual Analógica (EVA) es un instrumento sencillo y ampliamente validado para la evaluación subjetiva de la intensidad del dolor (75). Se empleó una escala de 0 a 10 puntos, donde 0 representó ausencia de dolor y 10 el máximo dolor imaginable (75). El paciente debía señalar la puntuación que mejor reflejaba su percepción dolorosa en un momento determinado, obteniéndose así un valor cuantitativo fácilmente interpretable y sensible a los cambios clínicos (75).
- **El umbral del dolor a la presión** se midió mediante un algómetro de presión (modelo Wagner FDIX, Wagner Instruments, CT, USA) (artículos 1 y 3) (76). En el artículo 1, la presión se aplicó 3 cm medial al punto medio del borde interno de la rótula y 2 cm proximal al polo superior de la rótula, mientras que en el artículo 3 se aplicó 2 cm por encima del polo superior rotuliano (76). El evaluador sostuvo el algómetro firmemente con la punta de presión en la zona a evaluar aplicando una presión gradual y constante con el dispositivo (**Figura 10**). El evaluador aplicó una presión gradual hasta que el participante refirió el inicio de la sensación dolorosa, registrando el valor correspondiente al umbral (76). La unidad de medida es el Newton, donde valores más altos indican mayor tolerancia a la presión (76).
- **La amplitud del movimiento articular**, de la rodilla, en flexión y extensión, se midió con un goniómetro universal (artículos 1-3). En los tres estudios se empleó el protocolo descrito por la *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (77). Para la medición de la flexión y extensión de rodilla, el eje se colocó sobre el cóndilo lateral del fémur, el brazo fijo se alineó con la línea media del fémur, con el trocánter mayor como referencia, y el brazo móvil se alineó con la línea media de la pierna, con el maléolo externo como referencia. La medición del rango de movimiento del tobillo, en flexión dorsal y plantar, se realizó únicamente en el artículo 2. En este estudio, el rango se evaluó con un goniómetro universal, siguiendo el protocolo de la *American Academy of Orthopaedic Surgeons*. Las mediciones se llevaron a cabo sin carga, con el paciente en decúbito supino y dentro de un rango libre de dolor. El eje del goniómetro se situó en el maléolo lateral, el brazo fijo alineado con el peroné y el brazo móvil paralelo al 5o metatarsiano.

La unidad de medida fue el grado, donde valores más altos representan un mayor rango de movimiento (77). (**Figura 11**).



Figura 10. Imágenes del momento de la medición del umbral del dolor a la presión de la rodilla. Pacientes reales de la Asociación Asturiana de Hemofilia.



Figura 11. Imágenes del momento de la medición del rango de movimiento de rodilla en extensión (izquierda) y flexión (derecha). Pacientes reales de la Asociación Asturiana de Hemofilia.

- **La funcionalidad** en miembro inferior se midió a través del *Timed Up and Go Test* (TUG) en el artículo 3. El *Timed Up and Go Test* es una prueba funcional que cuantifica la movilidad global y el riesgo de caídas, midiendo mediante cronometraje el tiempo requerido para que el sujeto se levante desde una posición sedente en una silla estándar, recorra tres metros a la velocidad habitual, ejecute un giro de 180°, regrese al punto inicial y retome la posición de sedestación de forma controlada (78). Un menor tiempo se interpreta con una mejor funcionalidad y agilidad (78, 79).
- **La calidad de vida percibida** se midió con la versión española de la escala “36 item *Short Form Health Survey*” (SF-36) (artículo 3). Este cuestionario consta de 36 ítems, que evalúan 8 dominios (Función física, Rol físico, Dolor corporal, Salud general, Vitalidad, Función social, Rol emocional y Salud mental) (80). Esta herramienta se califica en un rango de 0 a 100, donde valores más altos indican una mejor percepción del estado de salud (80).

En los estudios incluidos en esta tesis se registraron distintas variables antropométricas y clínicas con el fin de caracterizar adecuadamente a los participantes. Tanto en el artículo 1 como en el artículo 3 se recogieron de manera sistemática el peso, la altura, el índice de masa corporal y la edad de los participantes. Estas variables permitieron describir el perfil basal de los sujetos y facilitar la comparabilidad entre grupos.

En relación con las variables clínicas, en los artículos 1 y 3 se documentó el tipo de hemofilia (A o B) y el régimen de tratamiento (profilaxis o tratamiento a demanda). El estado articular se evaluó mediante el *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS) en los dos estudios, registrándose tanto el daño articular específico de rodilla como el daño total de los miembros inferiores en el artículo 1, y el estado articular global en el artículo 3. En el artículo 3, además, se recogió el fenotipo clínico (severo/moderado), mientras que en el artículo 1 todos los participantes tenían hemofilia severa por criterio de inclusión.

Asimismo, el artículo 3 incorporó variables adicionales relacionadas con la situación funcional y de apoyo del paciente, como la práctica habitual de actividad física y el uso de ortesis. En la Tabla 2 se expone resumidamente las diferentes variables de estudio e instrumentos empleadas en los artículos.

Tabla 2. Resumen de las variables de estudio, los instrumentos empleados para su medición y su presencia en cada uno de los artículos que conforman esta tesis.

VARIABLE DE ESTUDIO	INSTRUMENTO DE MEDIDA	ARTÍCULO
SEGURIDAD	LLAMADA / MENSAJE DIARIO	2 y 3
FUERZA MUSCULAR	DINAMÓMETRO MANUAL	1-3
ACTIVACIÓN MUSCULAR	ELECTROMIOGRAFÍA DE SUPERFICIE	1 y 3
PERCEPCIÓN DOLOR	ESCALA EVA	2
UMBRAL DE DOLOR A LA PRESIÓN	ALGÓMETRO DE PRESIÓN	1 y 3
RANGO DE MOVIMIENTO	GONIÓMETRO ANALÓGICO	1-3
FUNCIONALIDAD	TUG TEST	3
CALIDAD DE VIDA PERCIBIDA	SF-36	3

6.4. INTERVENCIONES

Dada la naturaleza innovadora de esta tesis, en la que por primera vez se aplicaba la técnica de restricción del flujo sanguíneo (BFR) en pacientes con hemofilia en un protocolo de larga duración, fue necesario plantear inicialmente una intervención de menor intensidad que la desarrollada posteriormente en el estudio clínico aleatorizado, con el fin de garantizar la seguridad de los participantes. Por lo tanto, la primera diferencia entre el pilotaje y el estudio experimental posterior fue la duración del protocolo. Mientras que el pilotaje de seguridad se desarrolló durante 3 semanas, con dos sesiones semanales, la intervención del artículo 3 duró 4 semanas, con una frecuencia de 3 sesiones semanales. Por lo tanto, la intervención descrita en el artículo 3 fue el doble que el piloto (12 sesiones vs 6). Todas las sesiones, tanto en el pilotaje como en el estudio experimental, tuvieron una duración máxima de 30 minutos.

Se utilizaron dos manguitos de oclusión de 10,5 cm de ancho (modelo Akrafit, Valencia; España), que se colocaron en la parte más proximal de ambos miembros inferiores. Los ejercicios seleccionados fueron en parte comunes a todas las intervenciones. En ambos estudios de intervención (artículos 2 y 3) se incluyeron ejercicios de extensión de rodilla y sentadilla, mientras que en el pilotaje (artículo 2) se añadieron ejercicios específicos para la flexión plantar y dorsal del tobillo. Estos fueron seleccionados por haber sido previamente utilizados en el tratamiento tanto de la osteoartritis como de la artropatía hemofílica (81, 82). En el protocolo desarrollado en el artículo 2 no se realizó un esquema fijo de series y repeticiones, progresando la intensidad de los ejercicios mediante el aumento del número de repeticiones, dado que en los estudios piloto es habitual ajustar el volumen de entrenamiento para evaluar la factibilidad y tolerancia del protocolo (83).

En el artículo 3, el volumen de entrenamiento se estructuró en 4 series (30, 15, 15 y 15 repeticiones) con 1 minuto de descanso entre series (53, 84). Para su aplicación en nuestra muestra, compuesta por pacientes con distintos grados de artropatía hemofílica, se realizaron adaptaciones sutiles en la ejecución de los ejercicios del pilotaje, tal y como se describe en el artículo 2. En la **Tabla 3** se describen los ejercicios incluidos y en la **Figura 12** se presentan imágenes ilustrativas de los mismos.

Tabla 3. Descripción de los ejercicios empleados en nuestras intervenciones.

EJERCICIO	ARTICULO	DESCRIPCIÓN
EXTENSIÓN DE CUADRICEPS RESISTIDA	2 Y 3	Sentado sobre una silla, con la espalda recta, elevar el pie hasta intentar alinearlos con rodilla y cadera. El uso de gomas elásticas resistirá levemente el movimiento.
SENTADILLA	2 Y 3	Con los pies al ancho de los hombros, bajar flexionando rodillas y caderas manteniendo la espalda recta, usando una silla u otro soporte si es necesario, y regresar a la posición inicial.
ELEVACIÓN DE TALONES	2	En bipedestación, elevarse sobre la punta de los pies manteniendo la espalda recta y el abdomen firme, usando una silla u otro soporte como asistencia si es necesario,
DORSIFLEXIÓN CON GOMA	2	Sentado con la pierna extendida, colocar una goma elástica alrededor del empeine, sujetarla a un soporte fijo, y tirar de la punta del pie hacia craneal contra la resistencia de la goma,



Figura 12. Protocolo de ejercicio de fuerza con restricción del flujo sanguíneo. A, B: Elevación de talones, vista posterior; C, D: Dorsiflexión de tobillo con banda elástica, vista lateral; E, F: Sentadilla con silla, vista lateral; G, H: Sentadilla, vista frontal. I, J: Extensión de pierna con banda elástica, vista lateral; K, L: Extensión de pierna con banda elástica, vista superior.

6.4.1. Cálculo del porcentaje de oclusión

La otra variable de intensidad que diferencia los estudios fue la presión de oclusión de los manguitos. Dado que este método no se había utilizado previamente en personas con hemofilia, durante el estudio piloto se priorizó la seguridad seleccionando una presión de trabajo de un 20% de la LOP. El objetivo fue establecer un precedente con un porcentaje de oclusión bajo, abriendo la puerta a los siguientes estudios con protocolos de mayor intensidad. En el estudio experimental posterior (artículo 3) este porcentaje oclusivo de trabajo ascendió el doble, hasta el 40% de la LOP. En dicho estudio, la elección del 40% de la LOP se basó en evidencia previa que indica que este porcentaje proporciona beneficios óptimos con mínima molestia y esfuerzo percibido (56, 85).

En el estudio piloto (artículo 2), la LOP de cada paciente se midió al inicio de cada sesión, mientras que en el ensayo clínico aleatorizado (artículo 3) se reevaluó semanalmente; en ambos casos, mediante un sencillo cálculo matemático se obtuvo el 20% (pilotaje) o el 40% (ensayo) de la misma para fijar la presión de trabajo. La presión de oclusión del miembro se determinó con un Doppler ultrasónico portátil (modelo SonoTrax Vascular, Shenzhen, China), descrito en el estudio piloto como un método fiable para la medición del pulso arterial y más económico que el uso de un ecógrafo o un BFR automático (86, 87). Para su medición, la sonda Doppler se colocó en la cara interna del pie, con un ángulo de 45° sobre la superficie cutánea junto al maléolo tibial, sobre la arteria tibial posterior (86, 88) (**Figura 13**). El manguito se infló hasta que dejó de detectarse el latido arterial en el Doppler, momento en el que se alcanzó la presión de oclusión arterial (54). Posteriormente, el manguito se desinfló lentamente para confirmar los valores de la LOP (54). Finalmente, se calculó el 20% (pilotaje) y el 40% (ensayo clínico aleatorizado) de la presión de oclusión y cada paciente trabajó con ese valor individual durante sus sesiones, lo que garantizó que, dentro de cada estudio, todos los participantes utilizaran la misma intensidad relativa de entrenamiento oclusivo.

6.4.2. Cálculo del 30% RM

Para calcular la intensidad del entrenamiento de fuerza se empleó la escala de esfuerzo percibido simplificada de Borg (89). Esta herramienta permite estimar la percepción subjetiva del esfuerzo durante la actividad física, utilizando un rango de 0 a 10, donde 0 equivale a “ningún esfuerzo” y 10 a un “esfuerzo máximo”. Para aplicarla correctamente, es necesario definir un punto de referencia inferior (mínimo esfuerzo) y otro superior (máximo esfuerzo alcanzable). Estos valores sirven como anclajes que permiten expresar el esfuerzo en porcentajes y, con ello, adaptar la carga de manera individualizada. Por ejemplo, si se establece un rango de 0 a 10, una puntuación de 3 reflejaría aproximadamente un 30 % de la capacidad máxima de la persona. De este modo, la intensidad del trabajo puede ajustarse según la condición física y la sensación subjetiva de cada paciente.

En nuestros estudios, el entrenamiento de fuerza se llevó a cabo con bandas elásticas de diferentes resistencias (Figura 11). La tensión de la banda se incrementó de acuerdo con la percepción de esfuerzo reportada por el paciente, asumiendo que existe una relación proporcional entre la resistencia aplicada y el nivel de esfuerzo percibido. Este procedimiento fue utilizado tanto en el estudio piloto (artículo 2) como en el ensayo clínico aleatorizado (artículo 3).

Para la estimación inicial, los participantes realizaron 2–3 repeticiones con cada banda comenzando por la de menor resistencia, con un minuto de descanso entre intentos, hasta alcanzar una puntuación de 3 en la escala de Borg, equivalente a aproximadamente el 30 % de 1RM (69), procedimiento descrito explícitamente en el artículo 3. Este valor se consideró la referencia para determinar el 20–30 % de 1RM empleado durante los ejercicios.

La resistencia se ajustó en cada sesión en el estudio piloto (artículo 2), modulándose siempre en función del esfuerzo percibido. Sin embargo, esta resistencia se reevaluó semanalmente (89) en el ensayo clínico aleatorizado (artículo 3). De este modo se pretendió garantizar una progresión segura y adaptada a la evolución clínica del paciente. Además, se controló la velocidad de ejecución utilizando un metrónomo, asegurando un ritmo constante en todos los ejercicios.

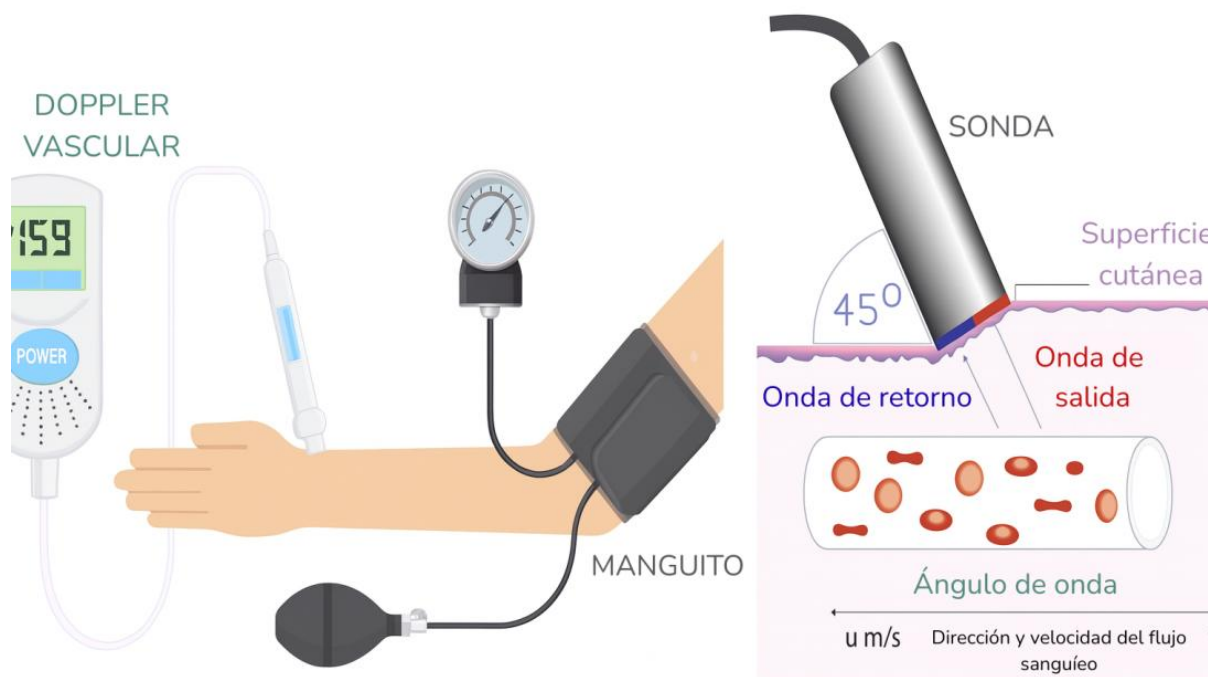


Figura 13. Imagen esquemática de la colocación de la sonda y procedimiento usado para detectar el flujo arterial con un doppler vascular. Adaptado de Pereira, D. (2021, enero 24). Presión arterial oclusiva en el entrenamiento oclusivo. Recuperado de <https://danielpereiracoach.com/presion-arterial-oclusiva-en-el-entrenamiento-oclusivo/>.

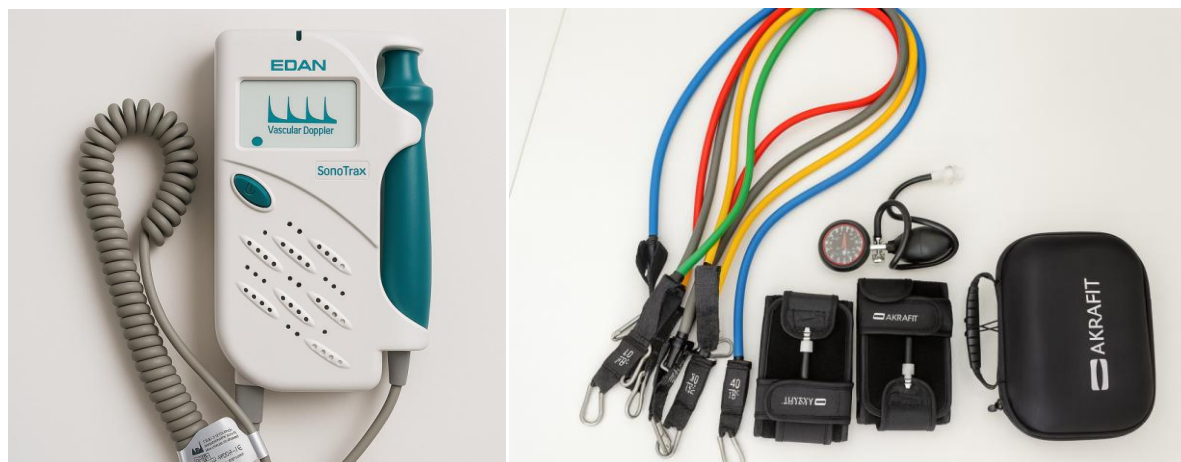


Figura 14. Materiales empleados para la ejecución de nuestro protocolo de fuerza: a la izquierda, doppler vascular SonoTrax para la medición de la LOP; y a la derecha bandas elásticas de 5 resistencias diferentes y manguitos de oclusión Akrafit.

6.5. PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS

6.5.1. Artículo 1, estudio observacional:

Villalón-González M, Fernández de Luco-Santamaría Í, Cuesta-Barriuso R, López-Pina JA, Pérez-Llanes R. Hemophilic Arthropathy of the Knee and Its Association with Reduced Muscle Strength and Activation and the Pressure Pain Threshold: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2023 May 4;12(9):3275.

Este estudio contó con la participación de 47 sujetos, de los cuales 23 tenían diagnóstico de hemofilia, y los 24 restantes fueron sujetos carentes de coagulopatías. El 73,9% de los pacientes con hemofilia tenían un tipo A, una edad media de 37,39 (desviación estándar -DE- = 7,04) y un daño articular medio en la rodilla de 20,43 puntos (DE: 5,19). La edad media de los 24 pares sanos fue de 41,50 años (DE: 8,15).

El objetivo principal de este estudio era comparar las diferencias entre ambos grupos en cuanto a fuerza y activación muscular de los extensores de rodilla, y en el umbral del dolor a la presión en la rodilla.

Al comparar ambos grupos encontramos diferencias estadísticamente significativas en la fuerza del cuádriceps en el lado dominante (IC95%: 64,69, 129,2; $p < 0,001$; $d = 1,38$) y no dominante (IC95%: 29,95, 93,55; $p < 0,001$; $d = 1,14$). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en los umbrales de dolor a la presión de los dos grupos en el lado dominante (IC95%: 3,30, 43,54; $p = 0,01$; $d = 0,68$) y no dominante (IC95%: 3,09, 45,25; $p = 0,03$; $d = 0,56$). La medición de la variación de la frecuencia mediana (VFM) reveló diferencias estadísticamente significativas en el lado no dominante en los músculos vasto medial (IC95%: 8,72, 21,51; $p < 0,001$; $d = 1,18$), vasto lateral (IC95%: 4,84, 21,66; $p = 0,02$; $d = 0,68$) y recto femoral (IC95%: 6,48, 24,95; $p < 0,001$; $d = 1,01$). En el lado dominante solo se observaron diferencias entre grupos en la variación de la frecuencia mediana del músculo recto femoral (IC95%: 0,76, 14,79; $p = 0,02$; $d = 0,64$).

En el grupo de pacientes con hemofilia, la activación del músculo vasto medial se correlacionó positivamente ($p < 0,05$) con la activación y la variación de la frecuencia mediana de todos los músculos del cuádriceps. La fuerza del cuádriceps se correlacionó positivamente con la activación del vasto medial ($p = 0,02$) y del vasto lateral ($p = 0,01$). El rango de movimiento de la rodilla también se correlacionó positivamente con la fuerza del cuádriceps ($p = 0,04$), pero negativamente con la variación de la frecuencia mediana del vasto

medial ($p = 0,01$). De igual manera, hubo una correlación positiva ($p < 0,05$) entre los valores de la variación de la frecuencia mediana de todos los músculos.

Los controles mostraron una correlación positiva ($p < 0,05$) entre las activaciones de todos los músculos evaluados. La fuerza del cuádriceps se correlacionó negativamente con la variación de la frecuencia mediana del vasto medial ($p = 0,04$).

6.5.2. Artículo 2, pilotaje de seguridad:

Villalón-González M, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E. *Safety of strength training with blood flow restriction in patients with hemophilic arthropathy; a randomized pilot study. Physiother Theory Pract.* 2025 Oct;41(10):2118-2129.

Veintitrés pacientes con hemofilia participaron en el pilotaje de seguridad, con una mediana de edad de 43 años (RI= 13). La mediana del daño articular de la rodilla fue de 9 puntos (RI = 3), similar a la de la articulación del tobillo con una mediana de 9 (RI =3,25) puntos en el *Hemophilia Joint Health Score*. Y la mayoría de los pacientes (78,3%) tenían hemofilia A y presentaban un fenotipo grave de la enfermedad. Ninguno abandonó el estudio durante la fase experimental ni en la de seguimiento.

En cuanto a la seguridad de la técnica, variable principal del estudio, ninguno de los pacientes que recibieron la intervención con BFR desarrolló sangrado ni hematoma durante la fase experimental o de seguimiento. Solo un paciente del grupo experimental presentó una pequeña quemadura en la segunda sesión, causada por el sudor y la fricción del manguito sobre la piel. Este efecto adverso se notificó de inmediato y se resolvió normalmente en pocos días. Para el resto de las sesiones se decidió colocar los manguitos sobre los pantalones para evitar el contacto directo con la piel, y con esta medida el paciente pudo completar el programa sin más problemas.

Además de los resultados sobre la seguridad, a lo largo del estudio se pudieron observar diferencias intragrupo en la intensidad del dolor de rodilla ($F[1.21;53.47] = 13.66$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.23$) y de tobillo ($F[1.37;60.36] = 28.80$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.39$), así como en la fuerza muscular del cuádriceps ($F[1.23;54.14] = 25.26$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.36$) y del gastrocnemio ($F[2;88] = 4.74$; $p = 0.03$; $\eta^2 = 0.09$). Al analizar la interacción tiempo*grupo se encontraron

diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en la intensidad del dolor de rodilla ($F = 17.97$; $\eta^2 = 0.29$) y tobillo ($F = 24.84$; $\eta^2 = 0.36$), así como en la fuerza del cuádriceps ($F = 23.49$; $\eta^2 = 0.34$).

En el análisis post hoc de potencia se observaron potencias estadísticas elevadas ($1-\beta \geq 0.99$) en las variables que presentaron efectos estadísticamente significativos con tamaños de efecto grandes: intensidad del dolor de rodilla y tobillo, y fuerza del cuádriceps. Esta elevada potencia post hoc indica una alta sensibilidad del diseño para detectar diferencias relevantes entre grupos a lo largo del tiempo. Sin embargo, en las variables de fuerza del gastrocnemio y rango de movimiento de la rodilla y tobillo no se alcanzó significación estadística, mostrando tamaños de efecto bajos ($\eta^2 p \leq 0.06$) y potencias post hoc por debajo del umbral ($1-\beta \geq 0.80$).

6.5.3. Artículo 3, estudio clínico aleatorizado, enfocado a la rodilla:

Villalón-González M, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E. *Low-Load Quadriceps Strengthening With Blood Flow Restriction in Adults With Haemophilic Knee Arthropathy: A Randomised Controlled Trial. Haemophilia. 2025 Dec 26. Epub ahead of print. PMID: 41454588.*

Un total de 44 pacientes con hemofilia fueron inicialmente contactados para participar en este estudio clínico aleatorizado. Once no cumplieron los criterios de selección y 33 fueron finalmente incluidos y aleatorizados en los grupos experimental y control. Durante el periodo experimental y el seguimiento, tres participantes abandonaron el estudio, por lo que 30 pacientes completaron íntegramente el protocolo. La media de edad de la muestra final fue de 46.1 años ($DE = 10.27$), con un predominio del diagnóstico de hemofilia A (81.8%) y un fenotipo severo (87.9%). El 12.1% empleaba ayudas técnicas en su vida diaria y el 78.8% realizaba actividad física de forma periódica.

Respecto a la variable principal, la seguridad, ninguno de los pacientes del grupo experimental desarrolló hemartrosis clínica ni hematomas durante la intervención ni en el seguimiento, y no se reportaron efectos adversos derivados del programa de restricción del flujo sanguíneo (BFR).

El análisis de medidas repetidas mostró diferencias intragupo estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en la fuerza muscular ($F[2,128] = 8.51$; $\eta^2_p = 0.12$), el umbral del dolor a la

presión ($F[2,128] = 8.46$; $\eta^2_p = 0.12$) y el rango de movimiento ($F[2,128] = 9.18$; $\eta^2_p = 0.13$). En cuanto a la activación muscular, también se observaron cambios significativos en el RMS del recto femoral ($F[1.64,105.04] = 30.68$; $\eta^2_p = 0.32$), del vasto lateral ($F[2,128] = 31.79$; $\eta^2_p = 0.33$) y del vasto medial ($F[2,128] = 26.28$; $\eta^2_p = 0.29$). Asimismo, existieron diferencias en la contracción máxima voluntaria isométrica del recto femoral ($F[1.78,114.78] = 22.49$; $\eta^2_p = 0.26$) y del vasto medial ($F[2,128] = 9.48$; $\eta^2_p = 0.12$).

En el análisis de la interacción tiempo*grupo, se encontraron diferencias significativas en la fuerza muscular ($F = 14.61$; $p < 0.001$; $\eta^2_p = 0.19$), el umbral del dolor a la presión ($F = 3.60$; $p = 0.03$; $\eta^2_p = 0.05$) y el rango de movimiento ($F = 15.05$; $p < 0.001$; $\eta^2_p = 0.19$). En la activación muscular, se observaron diferencias en el RMS del recto femoral ($F = 25.68$; $p < 0.001$; $\eta^2_p = 0.28$), vasto lateral ($F = 35.80$; $p < 0.001$; $\eta^2_p = 0.35$) y vasto medial ($F = 25.81$; $p < 0.001$; $\eta^2_p = 0.28$). Para la contracción máxima voluntaria isométrica también hubo diferencias en recto femoral ($F = 10.94$; $p < 0.001$; $\eta^2_p = 0.14$), vasto lateral ($F[1.78,144.44] = 4.88$; $p = 0.01$; $\eta^2_p = 0.07$) y vasto medial ($F = 5.86$; $p = 0.004$; $\eta^2_p = 0.08$).

En cuanto a la calidad de vida (SF-36), se observaron diferencias significativas entre grupos en funcionamiento físico ($F[1.40,43.53] = 4.66$; $p = 0.02$; $\eta^2_p = 0.13$), dolor corporal ($F[2,62] = 3.42$; $p = 0.03$; $\eta^2_p = 0.10$) y en el physical component summary ($F[2,62] = 5.42$; $p = 0.007$; $\eta^2_p = 0.14$).

El análisis de potencia estadística post hoc mostró valores ≥ 0.99 para las variables fuerza muscular, umbral del dolor, rango de movimiento y actividad electromiográfica (RMS y contracción máxima) de recto femoral, vasto lateral y vasto medial, indicando una probabilidad muy baja de cometer errores tipo II y una elevada sensibilidad del diseño pese al tamaño muestral limitado propio de una enfermedad rara.

6.6. DISCUSIÓN

6.6.1. Hallazgos del Estudio Observacional (Artículo 1): Justificación de la Brecha Terapéutica

En el primer estudio observacional, realizado como fase preliminar antes de la aplicación de la técnica de restricción del flujo sanguíneo (BFR), se analizaron las diferencias en las principales variables funcionales entre una muestra de personas con hemofilia y un grupo control sin trastornos de la coagulación. Los hallazgos relacionados con la activación muscular y la fuerza del cuádriceps resultaron especialmente relevantes para comprender la brecha terapéutica existente en esta población.

6.6.1.1 *Disminución de la fuerza del cuádriceps y mayor vulnerabilidad muscular*

Los resultados del estudio mostraron que los pacientes con hemofilia presentan una reducción significativa de la fuerza del cuádriceps tanto en el miembro dominante como en el no dominante, acompañada de menores valores de umbral del dolor a la presión y una mayor fatigabilidad neuromuscular, evidenciada por las diferencias intergrupo en la variación de la frecuencia mediana de los músculos del cuádriceps. Este patrón indica una musculatura más vulnerable y con menor capacidad de resistencia al esfuerzo, aspecto coherente con la fisiopatología de la artropatía hemofílica y con la evidencia aportada por otros autores (90).

6.6.1.2 *Relación entre activación neuromuscular, rango de movimiento y generación de fuerza*

Asimismo, el análisis correlacional mostró que la activación del vasto medial se correlacionó positivamente con la activación y con la variación de la frecuencia mediana del resto de músculos del cuádriceps, además de correlacionarse con la fuerza muscular, lo que refuerza la relación entre activación neuromuscular y capacidad de generación de fuerza en personas con hemofilia. De igual modo, el rango de movimiento de la rodilla presentó una correlación positiva con la fuerza del cuádriceps y una correlación negativa con la variación de la frecuencia mediana del vasto medial, indicando que la limitación del movimiento se asocia a menor fuerza y a una mayor fatigabilidad muscular.

6.6.1.3 Coherencia con la evidencia previa y contextualización clínica

Estos hallazgos coinciden con la evidencia previa que indica que la capacidad de un músculo para generar fuerza aumenta conforme se amplía su rango de movimiento (91). En esta línea, los pacientes con artropatía hemofílica de rodilla, una condición caracterizada por la pérdida progresiva del rango articular y la alteración biomecánica, tienden a mostrar niveles inferiores de fuerza del cuádriceps y una activación muscular que, aunque coordinada, presenta un perfil de mayor susceptibilidad a la fatiga (92).

Además, estudios anteriores han descrito reducciones de fuerza del 48,26 % en sujetos con hemofilia moderada y del 58,09 % en aquellos con hemofilia grave, en comparación con individuos sanos (93). De igual manera, se ha demostrado una correlación positiva entre la gravedad de la artropatía y el déficit de fuerza muscular, reforzando la relación entre el deterioro articular y la disminución del rendimiento neuromuscular (93). Estos datos contextualizan y respaldan los hallazgos del presente estudio, que evidencian un deterioro neuromuscular temprano incluso en pacientes sin hemartrosis aguda reciente, destacando así la necesidad de intervenciones terapéuticas que optimicen la función muscular preservando la seguridad articular.

Los resultados de estudio observacional sirvieron como punto de partida para el desarrollo de nuestra tesis.

6.6.2. Estudio Piloto de Seguridad (Artículo 2): Confirmación de la Viabilidad y Ajustes Metodológicos

Una vez identificadas las diferencias en la activación y fuerza muscular entre los pacientes con hemofilia y los sujetos sanos, el siguiente paso consistió en diseñar estrategias seguras y eficaces que permitieran mejorar dichas variables sin comprometer la integridad articular. A pesar de la importancia crítica del fortalecimiento muscular, el diseño de programas de ejercicio de fuerza en hemofilia se enfrenta a una limitación fundamental: la carga de entrenamiento debe ser cuidadosamente restringida para evitar microtraumatismos o hemorragias en articulaciones ya dañadas. El entrenamiento de fuerza con altas cargas, aunque eficaz para incrementar la fuerza y la activación neuromuscular (49), no resulta adecuado para esta población debido al riesgo de desencadenar episodios hemorrágicos. Por este motivo, se propuso la implementación de un programa de ejercicio de baja intensidad combinado con la técnica de restricción del flujo sanguíneo (BFR). Esta aproximación se planteó como una alternativa innovadora capaz de superar dicha barrera clínica, aprovechando la sinergia entre la tensión mecánica generada por el ejercicio y los efectos metabólicos inducidos por la oclusión (57), con el objetivo de estimular el aumento de la fuerza muscular sin incrementar de forma excesiva la carga sobre la articulación.

6.6.2.1 Necesidad de un estudio piloto de seguridad y ampliación del enfoque articular

Teniendo en cuenta que esta técnica nunca había sido aplicada en una población con hemofilia durante un periodo de estudio superior a un día, se consideró necesario realizar previamente un estudio piloto de seguridad, respaldado por la evidencia existente sobre su aplicación segura en otras enfermedades articulares e incluso vasculares (68, 94, 95). Además de su potencial para mejorar la fuerza y la señal electromiográfica, se planteó la hipótesis de que el BFR podría contribuir a reducir el dolor articular y mejorar el rango de movimiento. Y aunque el foco principal de esta tesis fue la artropatía hemofílica de rodilla, se consideró pertinente incluir también la articulación del tobillo, dado que constituye otra de las articulaciones diana de la enfermedad y que, con frecuencia, ambas se ven afectadas de manera simultánea. Incluso se ha observado que la osteoartritis de rodilla no solo se asocia con debilidad en el cuádriceps, sino también en los músculos gastrocnemios (96). Este enfoque permitió implementar ejercicios específicos tanto para rodilla como para tobillo, lo que se esperaba que repercutiera positivamente en la función de ambas articulaciones.

6.6.2.2 Confirmación de la seguridad y viabilidad del protocolo con BFR

Los resultados de este estudio fueron positivos, ya que se logró evidenciar la seguridad de la técnica tanto en las mediciones postratamiento como en el seguimiento posterior. La ausencia de hemartrosis, hematomas u otros eventos adversos clínicamente relevantes respalda la viabilidad de aplicar esta modalidad en personas con hemofilia, siempre que se mantengan condiciones rigurosas de monitorización. Esto fue posible gracias a una comunicación telefónica diaria entre los participantes y la investigadora principal, lo que permitió detectar de forma precoz cualquier señal de alarma. Hasta la fecha, en el ámbito de la hemofilia solo existía evidencia sobre la seguridad del BFR tras una única sesión (69), mientras que el presente protocolo incluyó seis sesiones distribuidas a lo largo de tres semanas. A pesar de implicar una isquemia del 20% de la LOP, la técnica se aplicó bajo condiciones estrictamente controladas y con tiempos de oclusión no superiores a 30 minutos, límite que las guías de práctica clínica consideran seguro en poblaciones con riesgo vascular o articular (56). La medición individualizada de la presión de oclusión permitió ajustar el porcentaje de isquemia con alta precisión, reduciendo el riesgo de una presión excesiva y garantizando la reproducibilidad del estímulo (56).

6.6.2.3 Efectos del BFR sobre la fuerza del cuádriceps

La segunda variable principal de este estudio, la fuerza muscular, mostró un aumento significativo en el cuádriceps en comparación con el grupo control, con un tamaño del efecto elevado. A pesar del bajo nivel de presión de oclusión aplicado, el estímulo generado fue suficiente para provocar mejoras significativas en la fuerza muscular, lo que indica que niveles de restricción relativamente conservadores pueden inducir adaptaciones neuromusculares relevantes en esta población clínica. Estos resultados están en línea con estudios previos de corta duración, en los que también se evidenciaron incrementos de fuerza tras la aplicación de BFR en personas con hemofilia (69), reforzando la idea de que este enfoque permite obtener beneficios comparables a los del entrenamiento convencional, pero con cargas notablemente inferiores.

6.6.2.4 Limitaciones en la respuesta de los gastrocnemios y ajustes de intensidad

No obstante, los cambios en la fuerza de los gastrocnemios no fueron tan relevantes. Si bien con presiones de oclusión bajas (en torno al 20%) es posible inducir mejoras en la fuerza de los músculos de la rodilla, se ha descrito que con presiones mayores, aproximadamente del 40%, el efecto metabólico puede ser más intenso (97), incrementando la acumulación de metabolitos, el estrés celular y la respuesta hormonal, lo que podría favorecer adaptaciones también en grupos musculares más distales al manguito de oclusión. Estos datos sirvieron de precedente para el aumento de intensidad de la oclusión en los siguientes estudios experimentales, con el fin de observar si esta mayor oclusión podría incrementar la fuerza en la musculatura plantiflexora del tobillo.

6.6.2.5 Efectos del BFR sobre el dolor articular y la nocicepción

Del mismo modo, los ejercicios incluidos en el protocolo con BFR lograron mejorar la percepción del dolor en ambas articulaciones respecto al grupo control. Estos resultados eran esperables, dado que el efecto analgésico del ejercicio físico ha sido ampliamente documentado en la literatura (98), incluso después de una única sesión (99). Este fenómeno, conocido como hipoalgesia inducida por el ejercicio, tiende a ser más pronunciado cuanto mayor es la intensidad del estímulo (100). Además, en coherencia con los hallazgos del ensayo clínico posterior, esta mejoría subjetiva del dolor fue confirmada mediante mediciones objetivas mediante algometría de presión, lo que refuerza que la respuesta analgésica no se limita a un cambio perceptivo, sino que podría deberse a un efecto modulador de la nocicepción inducido por la aplicación del BFR. En esta línea, Hughes y Patterson (101) observaron un aumento en el umbral de dolor por presión en el músculo cuádriceps tras ejercicios de baja carga combinados con BFR. La intensidad del ejercicio parece activar los sistemas opioide y endocannabinoide endógenos, ambos implicados en la modulación del dolor (101). Además, la presión ejercida por el manguito podría contribuir al efecto analgésico, ya que suele generar una sensación de adormecimiento u hormigueo atribuida a una ligera compresión del nervio periférico. Este bloqueo parcial de la conducción nerviosa puede modificar temporalmente la percepción del dolor, lo que explicaría el alivio inmediato reportado por los participantes tras cada sesión.

Dado que la aplicación de la técnica BFR induce una fatiga comparable a la generada por ejercicios de alta carga (102) y, simultáneamente, produce cierto bloqueo sensitivo, es plausible que el efecto hipoalgésico observado fuera superior al del ejercicio convencional, contribuyendo así a una mayor mejora en la percepción del dolor entre nuestros participantes. No obstante, debe considerarse que la percepción del dolor constituye una variable subjetiva y, dado que los participantes no se encontraban cegados respecto a la intervención, es posible que existiera cierto sesgo en sus respuestas. Por esta razón, se decidió incorporar la algometría como método de evaluación objetiva del umbral de dolor en la siguiente fase de la investigación, con el fin de obtener mediciones más precisas y menos influenciadas por factores subjetivos.

6.6.2.6 Resultados sobre el rango de movimiento y ajustes del protocolo

Por último, respecto al rango de movimiento, no se lograron obtener cambios significativos. Esto podría deberse a dos factores principales: que los ejercicios seleccionados no fueron los más adecuados para provocar dicha adaptación, o que la duración e intensidad del estímulo aplicado no resultaron suficientes. Esta explicación es respaldada por la evidencia actual, que sugiere que el entrenamiento de fuerza puede inducir mejoras en la amplitud articular. Diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas han mostrado que este tipo de entrenamiento es capaz de incrementar el rango de movimiento de manera equivalente al estiramiento tradicional (103). Alizadeh et al. (103) reportaron un efecto significativo del entrenamiento de fuerza sobre el ROM, especialmente en individuos sin experiencia previa en entrenamiento. Resultados similares se observaron en otros trabajos que compararon directamente entrenamiento de fuerza y estiramiento (104). Estos hallazgos respaldan la idea de que el trabajo de fuerza no solo contribuye al desarrollo muscular y metabólico, sino que también puede mejorar la flexibilidad y funcionalidad articular, lo que representa un claro escenario “win-win”. Por tanto, optamos por ajustar el tipo de ejercicios de cara a la siguiente fase de la tesis, y reiteramos nuestro interés en incrementar la intensidad de nuestro protocolo de ejercicio.

6.6.3. Ensayo Clínicos Aleatorizado (Artículo 3): Eficacia del BFR en Artropatía Hemofílica de rodilla

Tras confirmar la seguridad del protocolo mediante el estudio piloto, se desarrolló un ensayo clínico aleatorizado específicamente diseñado para evaluar los efectos del entrenamiento de baja intensidad combinado con restricción del flujo sanguíneo (BFR) en la articulación de la rodilla, considerando que esta constituye la articulación diana más frecuentemente afectada por la artropatía hemofílica. En esta fase experimental se implementó un protocolo más intensivo, con 12 sesiones distribuidas durante cuatro semanas y una presión de oclusión equivalente al 40% de la LOP, lo que permitió incrementar la magnitud del estímulo fisiológico en comparación con el pilotaje. Asimismo, se incorporó un conjunto más amplio y objetivo de variables de resultado (algometría de presión, electromiografía de superficie y percepción de calidad de vida) con el fin de obtener una caracterización más precisa de las adaptaciones inducidas por la intervención.

6.6.3.1 Confirmación de la seguridad del BFR en programas de mayor intensidad

Los resultados del ensayo demostraron que el protocolo aplicado fue plenamente seguro, sin registrarse hemartrosis, hematomas ni eventos adversos clínicamente significativos en ninguno de los participantes. Este hallazgo, consistente con los resultados del pilotaje, confirma que la aplicación del BFR a intensidades moderadas es tolerada por pacientes con hemofilia, incluso en programas de entrenamiento repetidos en varias semanas. La ausencia de efectos adversos también se mantuvo durante el seguimiento, lo que sugiere que los mecanismos hemostáticos de los participantes fueron capaces de responder adecuadamente a los cambios transitorios en el retorno venoso y la presión tisular que genera el BFR.

6.6.3.2 Eficacia del protocolo sobre la fuerza y activación del cuádriceps

En relación con los resultados neuromusculares, se observaron incrementos significativos y clínicamente relevantes en la fuerza del cuádriceps, acompañados de mejoras en los parámetros de activación electromiográfica. Estos cambios reproducen los resultados del estudio piloto e incluso los amplifican, lo que indica que la combinación de baja carga y restricción del flujo sanguíneo es capaz de generar adaptaciones musculares robustas cuando se aplica con presiones y volúmenes mayores. El patrón observado coincide con las

asociaciones previamente identificadas entre fuerza, activación y fatiga muscular en el estudio observacional (105), reforzando la solidez del modelo experimental. Desde una perspectiva fisiológica, el BFR parece favorecer la reclutación de fibras de contracción rápida y potenciar la excitabilidad neuromuscular mediante mecanismos derivados de la hipoxia metabólica, la acumulación de metabolitos y el estrés celular transitorio (56–58). La presencia de tamaños del efecto moderados-altos en fuerza y electromiografía respalda la eficacia neuromuscular del protocolo y sugiere una respuesta adaptativa superior a la observada en intervenciones convencionales de baja intensidad sin oclusión.

Estos beneficios adquieren un valor especial en el contexto de la hemofilia, donde factores como la kinesiofobia (21) y la Inhibición Muscular Artrogénica (IMA) reducen la excitabilidad de las motoneuronas alfa y limitan la capacidad de producción de fuerza (21, 22, 106). En pacientes con artropatía crónica, la evitación del movimiento y los patrones de co-contracción ineficientes pueden contribuir a la pérdida progresiva de fuerza. El BFR, al permitir entrenar con cargas bajas, pero con una elevada demanda fisiológica, podría contrarrestar estos mecanismos inhibitorios, facilitando un entorno terapéutico más seguro y eficaz para promover el reclutamiento muscular. En consonancia con nuestra interpretación, Taniguchi et al. (106) observaron en pacientes con osteoartritis de rodilla una asociación significativa entre la kinesiofobia y la co-contracción muscular medida mediante electromiografía de superficie durante tareas funcionales. Este patrón de activación excesiva podría contribuir a la ineficiencia neuromuscular y la pérdida de fuerza, reforzando la influencia de los factores psicológicos en la función motora de poblaciones con daño articular crónico. En este sentido, el entrenamiento con BFR podría constituir una herramienta eficaz para contrarrestar tanto la kinesiofobia como la IMA, al permitir que los pacientes entrenen con intensidades seguras, pero fisiológicamente exigentes.

6.6.3.3 Eficacia sobre la modulación del umbral de dolor a la presión

Respecto al dolor, se observaron incrementos significativos en el umbral algésico a la presión, lo que constituye un avance respecto al estudio piloto, en el que este parámetro se midió únicamente mediante EVA. La utilización de la algometría en el estudio experimental permitió objetivar la mejora y confirmar que la modulación del dolor no depende exclusivamente de factores perceptivos. Desde un punto de vista mecanístico, esta respuesta

puede explicarse por la activación de los sistemas opioide y endocannabinoide endógenos (101), así como por el bloqueo sensitivo parcial inducido por la presión del manguito. Asimismo, la reducción del dolor podría favorecer indirectamente la mejora del rango de movimiento y de la capacidad de reclutamiento muscular. No obstante, la literatura no es homogénea; ciertos estudios en osteoartritis no han observado cambios en el umbral de dolor tras sesiones aisladas de BFR (107), lo que señala la influencia significativa de factores psicológicos, como la sensibilización central o la kinesiofobia, en la percepción del dolor crónico (108).

6.6.3.4 Efectos del protocolo sobre el rango de movimiento de la rodilla

En el estudio experimental, a diferencia de lo observado en el pilotaje, los participantes mostraron una mejora significativa en el rango de movimiento (ROM) de la rodilla, lo que sugiere que el protocolo optimizado de BFR aplicado con mayor intensidad y volumen fue capaz de inducir adaptaciones articulares medibles. Como se ha expuesto previamente, el ejercicio terapéutico constituye un estímulo capaz de modular la elasticidad de los tejidos blandos, disminuir la rigidez periarticular y mejorar la movilidad funcional (109). En particular, el entrenamiento de fuerza se ha consolidado como una intervención eficaz para incrementar la amplitud articular, mostrando efectos equiparables a los programas de estiramiento tradicionales (103,104). En consecuencia, es razonable plantear que los ajustes progresivos en la intensidad, volumen y carga fisiológica introducidos en nuestro protocolo, superiores a los del pilotaje, contribuyeron de forma determinante a los cambios observados en el ROM.

6.6.3.5 Implicaciones clínicas del BFR sobre la adherencia y la capacidad funcional

Por otra parte, en las personas con hemofilia el dolor articular constituye un factor clínico que limita tanto la participación en programas de ejercicio como la calidad de la ejecución del movimiento, condicionando la adherencia y la capacidad funcional (110). En este contexto, nuestros resultados sugieren que el entrenamiento con restricción del flujo sanguíneo ofrece un entorno terapéutico especialmente favorable, ya que permite obtener mejoras en la fuerza y la movilidad sin incrementar la carga articular ni exacerbar la sintomatología dolorosa. Ello

podría facilitar una mayor adherencia a los programas de ejercicio, promoviendo adaptaciones musculares y articulares sostenidas y reduciendo el riesgo de episodios dolorosos o de hemartrosis secundaria.

6.6.3.6 Resultados en cuanto a funcionalidad, calidad de vida y necesidad de abordajes complementarios

En contraste con estas adaptaciones musculoesqueléticas, los resultados relativos a los dominios funcionales y a la calidad de vida percibida requieren una interpretación más matizada. Aunque se identificaron mejoras estadísticamente significativas en los dominios de función física, dolor corporal y en el componente físico global del SF-36, no se observaron cambios relevantes en el rendimiento funcional objetivo evaluado mediante el Timed Up and Go Test (TUG). La percepción de salud física recogida en el SF-36 integra dimensiones como el dolor, las limitaciones percibidas y la capacidad subjetiva para el desempeño de actividades diarias (80); por ello, las mejoras en este instrumento reflejan un incremento del bienestar y una optimización de la funcionalidad percibida.

Sin embargo, el TUG evalúa dimensiones motoras complejas que no dependen exclusivamente de la fuerza muscular: incluye parámetros como la velocidad de marcha, la coordinación intersegmentaria, el equilibrio dinámico y la confianza motriz (79,111). Dado que nuestro protocolo se centró en un entrenamiento de fuerza de baja carga, sin componentes específicos destinados al trabajo funcional dinámico, es plausible que el estímulo no fuera suficiente para generar adaptaciones en la movilidad global o en la velocidad de movimiento requeridas por la prueba. Este hallazgo subraya la necesidad de que futuros protocolos de BFR incluyan bloques de entrenamiento funcional complementarios, con el objetivo de maximizar la transferencia de las mejoras neuromusculares a tareas motoras de la vida diaria.

6.7 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los resultados del estudio observacional incluido en esta tesis doctoral evidencian que las personas con artropatía hemofílica de rodilla presentan una reducción significativa de la fuerza del cuádriceps, alteraciones en la activación neuromuscular y un menor umbral de dolor a la presión en comparación con sujetos sanos emparejados por edad. Estas alteraciones musculares y sensoriales constituyen elementos clínicamente relevantes que deben ser considerados en la valoración funcional inicial, ya que condicionan la capacidad de generación de fuerza, la tolerancia al ejercicio y la respuesta al tratamiento fisioterapéutico en esta población.

A partir de esta caracterización clínica, los resultados de los estudios de intervención sugieren que el ejercicio de fuerza de baja carga con restricción del flujo sanguíneo puede incorporarse de forma segura y eficaz a los programas de fisioterapia y ejercicio terapéutico en personas con artropatía hemofílica del miembro inferior, siempre que se aplique bajo protocolos estandarizados, con un control preciso de la presión de oclusión y bajo supervisión especializada. Esta modalidad de ejercicio permite inducir adaptaciones neuromusculares relevantes utilizando intensidades de carga reducidas, lo que resulta especialmente indicado en pacientes con dolor articular, limitaciones del rango de movimiento o riesgo hemorrágico, en los que el entrenamiento convencional de alta intensidad puede estar contraindicado o ser mal tolerado.

Desde una perspectiva clínica, la aplicación de programas de ejercicio con restricción del flujo sanguíneo puede contribuir a mejorar la fuerza y la activación del cuádriceps, aumentar el umbral de dolor a la presión y favorecer mejoras en la movilidad articular, la funcionalidad y la calidad de vida relacionada con la salud. Estos efectos son particularmente relevantes en el abordaje de la artropatía hemofílica, en la que la debilidad muscular y el dolor persistente desempeñan un papel central en la progresión del deterioro funcional y la pérdida de autonomía.

No obstante, la implementación de esta modalidad de ejercicio en la práctica clínica debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el grado de afectación articular, el fenotipo de la enfermedad, el tratamiento hematológico y la experiencia previa del paciente con el ejercicio terapéutico. Asimismo, resulta imprescindible que su aplicación se integre en

programas de fisioterapia estructurados y supervisados, con el fin de garantizar tanto la seguridad del paciente como la optimización de los beneficios funcionales observado.

7. CONCLUSIONES DE LA TESIS

1. Los resultados de los estudios que integran esta tesis doctoral permiten analizar de forma progresiva la seguridad y la eficacia del ejercicio de fuerza con restricción del flujo sanguíneo (BFR) en personas con artropatía hemofílica del miembro inferior.
2. En primer lugar, el estudio caso-control muestra que las personas con artropatía hemofílica de rodilla presentan déficits significativos de fuerza y activación del cuádriceps, así como un menor umbral de dolor a la presión, en comparación con sujetos sanos emparejados por edad. Estos hallazgos confirman la existencia de alteraciones neuromusculares y sensoriales asociadas al daño articular crónico.
3. Asimismo, los resultados del estudio piloto indican que un programa de ejercicio de baja intensidad con restricción del flujo sanguíneo aplicado al miembro inferior es viable y bien tolerado a corto plazo en personas con hemofilia. Durante la intervención y el periodo de seguimiento no se registraron hemartrosis ni eventos adversos hemorrágicos clínicamente relevantes.
4. Por último, el ensayo clínico aleatorizado demuestra que un programa estructurado de ejercicio con restricción del flujo sanguíneo de 4 semanas de duración produce mejoras significativas en la fuerza y la activación muscular del cuádriceps, así como en el umbral de dolor a la presión, el rango de movimiento articular, la funcionalidad y la calidad de vida relacionada con la salud, sin comprometer la seguridad del paciente.
5. En conjunto, los resultados de esta tesis apoyan que el ejercicio de fuerza de baja carga con restricción del flujo sanguíneo constituye una estrategia terapéutica eficaz y segura en personas con artropatía hemofílica del miembro inferior. No obstante, se requieren estudios con muestras más amplias y seguimiento a largo plazo para confirmar la estabilidad de los efectos observados y establecer recomendaciones clínicas definitivas.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, el tamaño muestral reducido limita la generalización de los hallazgos, si bien se alcanzaron niveles adecuados de potencia estadística. Serán necesarios estudios con muestras más amplias que permitan confirmar la consistencia de los efectos observados y analizar con mayor precisión la influencia de variables como el tipo de hemofilia, la severidad articular o el nivel de actividad física previa de cada individuo.

En segundo lugar, el uso de un manguito manual para la aplicación del BFR, aunque permitió un control seguro y eficaz de la presión, puede considerarse una limitación metodológica, ya que la falta de un dispositivo automatizado podría generar pequeñas variaciones en la presión de oclusión entre sesiones o participantes. Pese a ser un instrumento muy costoso y al poco alcance de muchos, este podría aportar una mayor precisión y reproducibilidad en futuras investigaciones, asegurando un estímulo homogéneo en todos los sujetos.

Por último, la ausencia de un grupo control que realizara el mismo programa de ejercicio sin restricción del flujo sanguíneo impide determinar con total certeza cuánto del efecto observado puede atribuirse exclusivamente a la técnica BFR. No obstante, los resultados obtenidos son claramente positivos, mostrando aumentos significativos en fuerza y activación muscular, así como una disminución del dolor y una mayor tolerancia al esfuerzo. Sin embargo, para reforzar la validez y la fiabilidad de estos hallazgos, sería conveniente que futuras investigaciones comparen directamente el BFR con programas de ejercicio tradicional sin oclusión, de modo que se pueda aislar con precisión el impacto específico de la técnica y consolidar la evidencia científica sobre su eficacia en pacientes con hemofilia.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bolton-Maggs, P. H., & Pasi, K. J. (2003). Haemophilias A and B. *Lancet*, 361(9371), 1801–1809. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13405-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13405-8)
2. Chowdary, P., Carcao, M., Kenet, G., & Pipe, S. W. (2025). Haemophilia. *Lancet*, 405(10480), 736–750. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02139-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02139-1)
3. Berntorp, E., Fischer, K., Hart, D. P., Mancuso, M. E., Stephensen, D., Shapiro, A. D., & Blanchette, V. (2021). Haemophilia. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x>
4. Gualtierotti, R., Solimeno, L. P., & Peyvandi, F. (2021). Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(9), 2112–2121. <https://doi.org/10.1111/jth.15444>
5. Kovač, K., Caktaš, I. L., Kalebota, N., & Perić, P. (2025). Hemophilic arthropathy—Pathophysiology and advances in treatment. *Rheumato*, 5(2), 5. <https://doi.org/10.3390/rheumato5020005>
6. van Vulpen, L. F. D., Thomas, S., Keny, S. A., & Mohanty, S. S. (2021). Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia*, 27(Suppl. 3), 96–102. <https://doi.org/10.1111/hae.14025>
7. Forsyth, A. L., Rivard, G.-É., Valentino, L. A., Zourikian, N., Hoffman, M., Monahan, P. E., et al. (2012). Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: Science to clinical practice and beyond. *Haemophilia*, 18(Suppl. 4), 112–119.
8. Calcaterra, I., Iannuzzo, G., Dell'Aquila, F., & Di Minno, M. N. D. (2020). Pathophysiological role of synovitis in hemophilic arthropathy development: A two-hit hypothesis. *Frontiers in Physiology*, 11, 541. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00541>
9. van Vulpen, L. F. D., Holstein, K., & Martinoli, C. (2018). Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*, 24(Suppl. 6), 44–49. <https://doi.org/10.1111/hae.13449>
10. Mancuso, M. E., McLaughlin, P., Forsyth, A. L., & Valentino, L. A. (2024). Joint health and pain in the changing hemophilia treatment landscape. *Expert Review of Hematology*, 17(8), 431–444. <https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2378936>
11. Foubert, A., Roussel, N. A., Chantrain, V. A., Maes, P., Durnez, L., Lobet, S., Lambert, C., Hermans, C., & Meeus, M. (2023). The classification of suspected predominant nociceptive pain in people with moderate and severe haemophilia: A secondary exploratory study. *Biomedicines*, 11(9), 2479. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092479>
12. Nijs, J., Malfliet, A., & Nishigami, T. (2023). Nociceptive pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: A terminology update for clinicians. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 27(3), 100518. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2023.100518>
13. Bermúdez-Egidos, M., Pérez-Llanes, R., Ucero-Lozano, R., & Cuesta-Barriuso, R. (2025). Conditioned pain modulation in patients with hemophilic arthropathy: A cross-sectional cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, 14(5), 1728. <https://doi.org/10.3390/jcm14051728>
14. Atilla, B., & Güney-Deniz, H. (2019). Musculoskeletal treatment in haemophilia. *EFORT Open Reviews*, 4(6), 230–239. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180068>
15. Suchomel, T. J., Nimphius, S., Bellon, C. R., & Stone, M. H. (2018). The importance of muscular strength: Training considerations. *Sports Medicine*, 48(4), 765–785. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0862-z>
16. Pallarés, J. G., Hernández-Belmonte, A., Martínez-Cava, A., Vetrovsky, T., Steffl, M., & Courel-Ibáñez, J. (2021). Effects of range of motion on resistance training

- adaptations: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 31(10), 1866–1881. <https://doi.org/10.1111/sms.14006>
17. Schäfer, G. S., Valderramas, S., Gomes, A. R., Budib, M. B., Wolff, Á. L., & Ramos, A. A. (2016). Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: A systematic review. *Haemophilia*, 22(3), e119–e129. <https://doi.org/10.1111/hae.12909>
 18. Uzuner, B., Ketenci, S., Durmus, D., & Atay, H. M. (2024). The frequency of sarcopenia in haemophilia patients: Effects on musculoskeletal health and functional performance. *Haemophilia*, 30(2), 505–512. <https://doi.org/10.1111/hae.14945>
 19. Wagner, B., Krüger, S., Hilberg, T., Ay, C., Hasenoehrl, T., Huber, D. F., & Crevenna, R. (2020). The effect of resistance exercise on strength and safety outcome for people with haemophilia: A systematic review. *Haemophilia*, 26(2), 200–215. <https://doi.org/10.1111/hae.13938>
 20. Falk, B., Portal, S., Tiktinsky, R., Zigel, L., Weinstein, Y., Constantini, N., Kenet, G., Eliakim, A., & Martinowitz, U. (2005). Bone properties and muscle strength of young haemophilia patients. *Haemophilia*, 11(4), 380–386. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01116.x>
 21. Fouasson-Chailloux, A., Maugars, Y., Trossaert, M., Rannou, F., Menu, P., Vinatier, C., Guicheux, J., & Dauty, M. (2021). Isokinetic knee strength deficit in patients with moderate haemophilia. *Haemophilia*, 27(4), 634–640. <https://doi.org/10.1111/hae.14279>
 22. Campbell, M., Varley-Campbell, J., Fulford, J., Taylor, B., Mileva, K. N., & Bowtell, J. L. (2019). Effect of immobilisation on neuromuscular function in vivo in humans: A systematic review. *Sports Medicine*, 49(6), 931–950. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01088-8>
 23. Schramm, W. (2014). The history of haemophilia—A short review. *Thrombosis Research*, 134(Suppl. 1), S4–S9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.020>
 24. Gualtierotti, R., Tafuri, F., Arcudi, S., Solimeno, P. L., Acquati, J., Landi, L., & Peyvandi, F. (2022). Current and emerging approaches for pain management in hemophilic arthropathy. *Pain and Therapy*, 11(1), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00345-x>
 25. Valentino, L. A., & Khair, K. (2020). Prophylaxis for hemophilia A without inhibitors: Treatment options and considerations. *Expert Review of Hematology*, 13(7), 731–743. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1775576>
 26. Ragni, M. V. (2015). New and emerging agents for the treatment of hemophilia: Focus on extended half-life recombinant clotting proteins. *Drugs*, 75(14), 1587–1600. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0450-6>
 27. Collins, P. W., Liesner, R., Makris, M., Talks, K., Chowdary, P., Chalmers, E., et al. (2018). Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving emicizumab: Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*, 24(3), 344–347. <https://doi.org/10.1111/hae.13404>
 28. Kenet, G., Nolan, B., Zulfikar, B., Antmen, B., Kampmann, P., Matsushita, T., You, C. W., Vilchevska, K., Bagot, C. N., Sharif, A., Peyvandi, F., Young, G., Negrier, C., Chi, J., Kittner, B., Sussebach, C., Shammash, F., Mei, B., Andersson, S., & Kavakli, K. (2024). Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: The ATLAS-PPX trial. *Blood*, 143(22), 2256–2269. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021864>
 29. Jewell, M. P., Ashour, Z., Baird, C. H., Manco Johnson, M., Warren, B. B., Wufsus, A. R., Pallini, C., Dockal, M., Kjalke, M., & Neeves, K. B. (2024). Concizumab

- improves clot formation in hemophilia A under flow. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 22(9), 2438–2448. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.05.020>
30. Samelson-Jones, B. J., & Arruda, V. R. (2018). Protein-engineered coagulation factors for hemophilia gene therapy. *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*, 12, 184–201. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.12.007>
 31. Moretti, L., Bizzoca, D., Buono, C., Ladogana, T., Albano, F., & Moretti, B. (2021). Sports and children with hemophilia: Current trends. *Children*, 8(11), 1064. <https://doi.org/10.3390/children8111064>
 32. Tomschi, F., Ransmann, P., & Hilberg, T. (2022). Aerobic exercise in patients with haemophilia: A systematic review on safety, feasibility and health effects. *Haemophilia*, 28(3), 397–408. <https://doi.org/10.1111/hae.14522>
 33. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., et al. (2020). WFH guidelines for the management of hemophilia (3rd ed.). *Haemophilia*, 26(Suppl. 6), 1–158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
 34. Guodemar-Pérez, J., Ruiz-López, M., Rodríguez-López, E., García-Fernández, P., & Hervás-Pérez, J. P. (2018). Physiotherapy treatments in musculoskeletal pathologies associated with haemophilia. *Hamostaseologie*, 38(3), 141–149. <https://doi.org/10.5482/HAMO-16-11-0044>
 35. Cuesta-Barriuso, R., Gómez-Conesa, A., & López-Pina, J. A. (2021). The effectiveness of manual therapy in addition to passive stretching exercises in the treatment of patients with haemophilic knee arthropathy: A randomized, single-blind clinical trial. *Haemophilia*, 27(1), e110–e118. <https://doi.org/10.1111/hae.14181>
 36. Cuesta-Barriuso, R., Pérez-Llanes, R., Donoso-Úbeda, E., López-Pina, J. A., & Meroño-Gallut, J. (2021). Effects of myofascial release on frequency of joint bleedings, joint status, and joint pain in patients with hemophilic elbow arthropathy: A randomized, single-blind clinical trial. *Medicine*, 100(20), e26025. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026025>
 37. Donoso-Úbeda, E., Ucero-Lozano, R., Meroño-Gallut, J., Cuesta-Barriuso, R., & Pérez-Llanes, R. (2025). 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(2), 289–298. <https://doi.org/10.1080/09593985.2024.2334752>
 38. Truque-Díaz, C., Meroño-Gallut, J., Cuesta-Barriuso, R., & Pérez-Llanes, R. (2025). Joint and myofascial manual therapy techniques in haemophilic ankle arthropathy: A randomized pilot study. *Haemophilia*, 31(2), 295–303. <https://doi.org/10.1111/hae.70002>
 39. Lippi, L., de Sire, A., Turco, A., Santi, R. M., Polverelli, M., Ammendolia, A., Follenzi, A., & Invernizzi, M. (2024). Efficacy of rehabilitation interventions on functioning in patients with hemophilic arthropathy: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 37(4), 853–870. <https://doi.org/10.3233/BMR-230320>
 40. Dzau, R. M. J., Chen, K., & Sterling, M. (2020). Central neurobiological effects of physical exercise in individuals with chronic musculoskeletal pain: A systematic review. *BMJ Open*, 10(7), e036151. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036151>
 41. García-Dasí, M., Pérez-Alenda, S., Carrasco, J. J., et al. (2021). Effects of a non-pharmacological approach for chronic pain management in patients with haemophilia: Efficacy of cognitive-behavioural therapy associated with physiotherapy. *Haemophilia*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/hae.14284>

42. Rodríguez-Merchan, E. C., & De la Corte-Rodríguez, H. (2021). Pain management in people with hemophilia in childhood and young adulthood. *Expert Review of Hematology*, 14(6), 525–535. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1935852>
43. Oliveira, K. C. P., Ricciardi, J. B. D. S., Grillo, C. M., et al. (2020). Acupuncture as a therapeutic resource for treatment of chronic pain in people with haemophilia. *Haemophilia*, 26(6), e315–e322. <https://doi.org/10.1111/hae.14160>
44. Elnaggar, R. K. (2020). Pulsed Nd:YAG laser: Effects on pain, postural stability, and weight-bearing pattern in children with hemophilic ankle arthropathy. *Lasers in Medical Science*, 35(5), 1075–1083. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02893-5>
45. Haghpanah, S., Razeghi, M., Sayadi, M., Ramzi, M., Zarei, T., & Hosseini-Bensenjan, M. (2022). Effectiveness of myofascial therapy on hemophilic arthropathy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Heliyon*, 8(12), e12552. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12552>
46. Azab, A. R., Elnaggar, R. K., Aloraini, G. S., Aldhafian, O. R., Alshahrani, N. N., Kamel, F. H., Basha, M. A., & Morsy, W. E. (2024). Adolescents with hemophilic knee arthropathy can improve their gait characteristics, functional ability, and physical activity level through Kinect-based virtual reality: A randomized clinical trial. *Heliyon*, 10(7), e28113. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28113>
47. Uceró-Lozano, R., Donoso-Úbeda, E., Cuesta-Barriuso, R., & Pérez-Llanes, R. (2025). Immersive VR movement visualization in patients with hemophilic knee arthropathy: Randomized, multicenter, single-blind clinical trial. *Disability and Rehabilitation*, 47(11), 2770–2777. <https://doi.org/10.1080/09638288.2024.2401138>
48. Uceró-Lozano, R., Pérez-Llanes, R., Cuesta-Barriuso, R., & Donoso-Úbeda, E. (2024). Immersive visualization of movement in patients with hemophilic ankle arthropathy: Multicenter, single-blind, randomized clinical trial. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 56, jrm40775. <https://doi.org/10.2340/jrm.v56.40775>
49. American College of Sports Medicine. (2009). American College of Sports Medicine position stand: Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 41(3), 687–708.
50. Carvalho, L., Junior, R. M., Barreira, J., Schoenfeld, B. J., Orazem, J., & Barroso, R. (2022). Muscle hypertrophy and strength gains after resistance training with different volume-matched loads: A systematic review and meta-analysis. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 47(4), 357–368. <https://doi.org/10.1139/apnm-2021-0515>
51. Rong, W., Geok, S. K., Samsudin, S., et al. (2025). Effects of strength training on neuromuscular adaptations in the development of maximal strength: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 15, 19315. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03070-z>
52. Wagner, B., Seuser, A., Krüger, S., et al. (2019). Establishing an online physical exercise program for people with hemophilia. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131, 558–566. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-01548-1>
53. Freitas, E. D. S., Karabulut, M., & Bemben, M. G. (2021). The evolution of blood flow restricted exercise. *Frontiers in Physiology*, 12, 747759. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.747759>
54. de Queiros, V. S., Rolnick, N., Kamiş, O., Formiga, M. F., Rocha, R. F. C., Alves, J. C. M., Vieira, J. G., Vianna, J. M., Wilk, M., Fostiak, K., Cabral, B. G. de A. T., & Dantas, P. M. S. (2024). Body position and cuff size influence lower limb arterial occlusion pressure and its predictors: Implications for standardizing the pressure applied in training with blood flow restriction. *Frontiers in Physiology*, 15, 1446963. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1446963>

55. Yaşar, O. M., Gürses, V. V., Cigerci, A. E., Güler, Ö., Turğut, M., Gürkan, O., Baş, M., Özdenk, S., Şahin, F. N., Ceylan, L., & Küçük, H. (2025). Methodological approach to predicting lower limb blood flow restriction pressure using anthropometry and hemodynamics. *Life*, 15(8), 1267. <https://doi.org/10.3390/life15081267>
56. Patterson, S. D., Hughes, L., Warmington, S., Burr, J., Scott, B. R., Owens, J., Abe, T., Nielsen, J. L., Libardi, C. A., Laurentino, G., Neto, G. R., Brandner, C., Martin-Hernandez, J., & Loenneke, J. (2019). Blood flow restriction exercise: Considerations of methodology, application, and safety. *Frontiers in Physiology*, 10, 533. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00533>
57. Pearson, S. J., & Hussain, S. R. (2015). A review on the mechanisms of blood-flow restriction resistance training-induced muscle hypertrophy. *Sports Medicine*, 45(2), 187–200. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0264-9>
58. Miller, B. C., Tirko, A. W., Shipe, J. M., Sumeriski, O. R., & Moran, K. (2021). The systemic effects of blood flow restriction training: A systematic review. *International Journal of Sports Physical Therapy*, 16(4), 978–990. <https://doi.org/10.26603/001c.25791>
59. Loenneke, J. P., Fahs, C. A., Rossow, L. M., et al. (2012). The anabolic benefits of venous blood flow restriction training may be induced by muscle cell swelling. *Medical Hypotheses*, 78(1), 151–154. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.10.014>
60. Yoshida, T., & Delafontaine, P. (2020). Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Cells*, 9(9), 1970. <https://doi.org/10.3390/cells9091970>
61. Sidhu, S. K., Weavil, J. C., Thurston, T. S., Rosenberger, D., Jessop, J. E., Wang, E., Richardson, R. S., McNeil, C. J., & Amann, M. (2018). Fatigue-related group III/IV muscle afferent feedback facilitates intracortical inhibition during locomotor exercise. *Journal of Physiology*, 596(19), 4789–4801. <https://doi.org/10.1113/JP276460>
62. Manini, T. M., Yarrow, J. F., Buford, T. W., et al. (2012). Growth hormone responses to acute resistance exercise with vascular restriction in young and old men. *Growth Hormone & IGF Research*, 22(5), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2012.05.001>
63. Jacobs, E., Witvrouw, E., Calders, P., Stroobant, L., Victor, J., Schuermans, J., & Wezenbeek, E. (2024). Blood flow restriction exercise as a novel conservative standard in patients with knee osteoarthritis—A narrative review. *Applied Sciences*, 14(14), 6150. <https://doi.org/10.3390/app14146150>
64. Shimizu, R., Hotta, K., Yamamoto, S., et al. (2016). Low-intensity resistance training with blood flow restriction improves vascular endothelial function and peripheral blood circulation in healthy elderly people. *European Journal of Applied Physiology*, 116(4), 749–757. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3328-8>
65. Franz, A., Heiß, L., Schlotmann, M., Ji, S., Strauss, A. C., Randau, T., & Fröschen, F. S. (2025). Passive blood-flow-restriction exercise's impact on muscle atrophy post-total knee replacement: A randomized trial. *Journal of Clinical Medicine*, 14(15), 5218. <https://doi.org/10.3390/jcm14155218>
66. Siqueira, T. C., Dominski, F. H., & Andrade, A. (2019). Effects of exercise in people with haemophilia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Haemophilia*, 25(6), 928–937. <https://doi.org/10.1111/hae.13826>
67. Centner, C., Wiegel, P., Gollhofer, A., & König, D. (2019). Effects of blood flow restriction training on muscular strength and hypertrophy in older individuals: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 49(1), 95–108. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0994-1>
68. OGREZEANU, D. C., SUSO-MARTÍ, L., LÓPEZ-BUENO, R., GARGALLO, P., NÚÑEZ-CORTÉS, R., CRUZ-MONTECINOS, C., ANDERSEN, L. L., CASAÑA, J., ROLNICK, N., & CALATAYUD, J. (2025).

- Effects of blood flow restriction training on strength and functionality in people with knee arthropathies: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Translational Sports Medicine*, 2025, 3663009. <https://doi.org/10.1155/tsm2/3663009>
69. Calatayud, J., OGREZeanu, D. C., Carrasco, J. J., Martinez-Valdes, E., Pérez-Alenda, S., Cruz-Montecinos, C., Andersen, L. L., Aagaard, P., Suso-Martí, L., & Casaña, J. (2023). Safety, feasibility, and neuromuscular activity of acute low-load resistance exercise with or without blood flow restriction in patients with severe hemophilia. *European Journal of Haematology*, 111(1), 47–56. <https://doi.org/10.1111/ejh.13965>
 70. Donoso-Úbeda, E., Ucerro-Lozano, R., Meroño-Gallut, J., Cuesta-Barriuso, R., & Pérez-Llanes, R. (2025). 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(2), 289–298. <https://doi.org/10.1080/09593985.2024.2334752>
 71. Hirano, M., Katoh, M., Gomi, M., & Arai, S. (2020). Validity and reliability of isometric knee extension muscle strength measurements using a belt-stabilized hand-held dynamometer: A comparison with the measurement using an isokinetic dynamometer in a sitting posture. *Journal of Physical Therapy Science*, 32(2), 120–124. <https://doi.org/10.1589/jpts.32.120>
 72. Mentiplay, B. F., Perraton, L. G., Bower, K. J., Adair, B., Pua, Y. H., Williams, G. P., McGaw, R., & Clark, R. A. (2015). Assessment of lower limb muscle strength and power using hand-held and fixed dynamometry: A reliability and validity study. *PLOS ONE*, 10(10), e0140822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140822>
 73. Ucerro-Lozano, R., Pérez-Llanes, R., López-Pina, J. A., & Cuesta-Barriuso, R. (2022). Approach to knee arthropathy through 180-degree immersive VR movement visualization in adult patients with severe hemophilia: A pilot study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(20), 6216. <https://doi.org/10.3390/jcm11206216>
 74. Hermens, H. J., Freriks, B., Disselhorst-Klug, C., & Rau, G. (2000). Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 10(5), 361–374. [https://doi.org/10.1016/S1050-6411\(00\)00027-4](https://doi.org/10.1016/S1050-6411(00)00027-4)
 75. Euasobhon, P., Atisook, R., Bumrungchatudom, K., Zinboonyahgoon, N., Saisavoey, N., & Jensen, M. P. (2022). Reliability and responsivity of pain intensity scales in individuals with chronic pain. *Pain*, 163(12), e1184–e1191. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002692>
 76. Skou, S. T., Simonsen, O., & Rasmussen, S. (2015). Examination of muscle strength and pressure pain thresholds in knee osteoarthritis: Test-retest reliability and agreement. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 38(3), 141–147. <https://doi.org/10.1519/JPT.0000000000000026>
 77. Green, W. B., & Heckman, J. D. (Eds.). (1994). *The clinical measurement of joint motion*. American Academy of Orthopaedic Surgeons.
 78. Fearn, M., Hill, K., Williams, S., Mudge, L., Walsh, C., McCarthy, P., Walsh, M., & Street, A. (2010). Balance dysfunction in adults with haemophilia. *Haemophilia*, 16(4), 606–614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02200.x>
 79. Tomschi, F., Brühl, M., Schmidt, A., Ransmann, P., Strauss, A. C., & Hilberg, T. (2024). Functional clinical motor performance tests to assess potential fall risks in patients with haemophilia: A case-control study. *Haemophilia*, 30(4), 1032–1042. <https://doi.org/10.1111/hae.15060>
 80. Vilagut, G., María Valderas, J., Ferrer, M., Garin, O., López-García, E., & Alonso, J. (2008). Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España:

- Componentes físico y mental. *Medicina Clínica*, 130(19), 726–735.
<https://doi.org/10.1157/13121076>
81. Segal, N., Davis, M. D., & Mikesky, A. E. (2015). Efficacy of blood flow-restricted low-load resistance training for quadriceps strengthening in men at risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*, 6(3), 160–167. <https://doi.org/10.1177/2151458515589209>
 82. Asociación Andaluza de Hemofilia. (s. f.). *Guía de ejercicio terapéutico para personas con hemofilia u otras coagulopatías congénitas*. ASANHEMO.
 83. Eldridge, S. M., Lancaster, G. A., Campbell, M. J., Thabane, L., Hopewell, S., Coleman, C. L., & Bond, C. M. (2016). Defining feasibility and pilot studies in preparation for randomised controlled trials: Development of a conceptual framework. *PLOS ONE*, 11(3), e0150205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150205>
 84. Cognetti, D. J., Sheean, A. J., & Owens, J. G. (2022). Blood flow restriction therapy and its use for rehabilitation and return to sport: Physiology, application, and guidelines for implementation. *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation*, 4(1), e71–e76. <https://doi.org/10.1016/j.asmr.2021.09.025>
 85. Head, P., Waldron, M., Theis, N., & Patterson, S. D. (2020). Acute neuromuscular electrical stimulation (NMES) with blood flow restriction: The effect of restriction pressures. *Journal of Sport Rehabilitation*, 30(3), 375–383. <https://doi.org/10.1123/jsr.2019-0505>
 86. Vehrs, P. R., Richards, S., Blazzard, C., Hart, H., Kasper, N., Lacey, R., Lopez, D., & Baker, L. (2023). Use of a handheld Doppler to measure brachial and femoral artery occlusion pressure. *Frontiers in Physiology*, 14, 1239582. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1239582>
 87. Yaşar, O. M., Gürses, V. V., Cigerci, A. E., Güler, Ö., Turğut, M., Gürkan, O., Baş, M., Özdenk, S., Şahin, F. N., Ceylan, L., et al. (2025). Methodological approach to predicting lower limb blood flow restriction pressure using anthropometry and hemodynamics. *Life*, 15(8), 1267. <https://doi.org/10.3390/life15081267>
 88. Haile, L., Gallagher, M., & Robertson, R. J. (2015). *Perceived exertion laboratory manual: From standard practice to contemporary application*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1917-8>
 89. Buckley, J. P., & Borg, G. A. V. (2011). Borg's scales in strength training: From theory to practice in young and older adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 36(5), 682–692. <https://doi.org/10.1139/h11-078>
 90. Brunner, A., Stäuber, F., Göhler, S., Czepa, D., Krüger, S., Wendel, M., Seuser, A., & Hilberg, T. (2013). Quadriceps strength, inter-extremity difference (IED) and joint status in adult persons with severe haemophilia in different age stages. *Haemophilia*, 19(2), 267–274. <https://doi.org/10.1111/hae.12034>
 91. Pallarés, J. G., Hernández-Belmonte, A., Martínez-Cava, A., Vetrovsky, T., Steffl, M., & Courel-Ibáñez, J. (2021). Effects of range of motion on resistance training adaptations: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 31(10), 1866–1881. <https://doi.org/10.1111/sms.14006>
 92. González, L. M., Querol, F., Gallach, J. E., Gomis, M., & Aznar, V. A. (2007). Force fluctuations during the maximum isometric voluntary contraction of the quadriceps femoris in haemophilic patients. *Haemophilia*, 13(1), 65–70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01354.x>
 93. Cuesta-Barriuso, R., Meroño-Gallut, J., Pérez-Llanes, R., & Ucero-Lozano, R. (2021). Musculoskeletal changes in hemophilia patients subsequent to COVID-19 lockdown. *Healthcare*, 9(6), 702. <https://doi.org/10.3390/healthcare9060702>

94. Wu, P., & Liu, Y. (2024). The clinical effects of pharmacotherapy combined with blood flow restriction and isometric exercise training in rehabilitating patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Rejuvenation Research*, 27(1), 33–40. <https://doi.org/10.1089/rej.2023.0082>
95. Madarame, H., Kurano, M., Fukumura, K., Fukuda, T., & Nakajima, T. (2013). Haemostatic and inflammatory responses to blood flow-restricted exercise in patients with ischaemic heart disease: A pilot study. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 33(1), 11–17. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2012.01162.x>
96. Alshami, A. M., & Alhassany, H. A. (2020). Girth, strength, and flexibility of the calf muscle in patients with knee osteoarthritis: A case-control study. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 15(3), 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2020.02.006>
97. Crossley, K. W., Porter, D. A., Ellsworth, J., Caldwell, T., Feland, J. B., Mitchell, U., Johnson, A. W., Egget, D., & Gifford, J. R. (2020). Effect of cuff pressure on blood flow during blood flow-restricted rest and exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(4), 746–753. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002190>
98. Rice, D., Nijs, J., Kosek, E., Wideman, T., Hasenbring, M. I., Koltyn, K., Graven-Nielsen, T., & Polli, A. (2019). Exercise-induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain populations: State of the art and future directions. *The Journal of Pain*, 20(11), 1249–1266. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.03.005>
99. Vaegter, H. B., & Jones, M. D. (2020). Exercise-induced hypoalgesia after acute and regular exercise: Experimental and clinical manifestations and possible mechanisms in individuals with and without pain. *Pain Reports*, 5(5), e823. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000823>
100. Karanasios, S., Lignos, I., Kouvaras, K., Moutzouri, M., & Gioftsos, G. (2023). Low-intensity blood flow restriction exercises modulate pain sensitivity in healthy adults: A systematic review. *Healthcare*, 11(5), 726. <https://doi.org/10.3390/healthcare11050726>
101. Hughes, L., & Patterson, S. D. (2020). The effect of blood flow restriction exercise on exercise-induced hypoalgesia and endogenous opioid and endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *Journal of Applied Physiology*, 128(4), 914–924. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00809.2019>
102. Lixandrão, M. E., Ugrinowitsch, C., Berton, R., Vechin, F. C., Conceição, M. S., Damas, F., Libardi, C. A., & Roschel, H. (2018). Magnitude of muscle strength and mass adaptations between high-load resistance training versus low-load resistance training associated with blood-flow restriction: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 48(2), 361–378. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0795-y>
103. Alizadeh, S., Daneshjoo, A., Zahiri, A., Anvar, S. H., Goudini, R., Hicks, J. P., Konrad, A., & Behm, D. G. (2023). Resistance training induces improvements in range of motion: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 53(3), 707–722. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01804-x>
104. Afonso, J., Ramirez-Campillo, R., Moscão, J., Rocha, T., Zacca, R., Martins, A., Milheiro, A. A., Ferreira, J., Sarmento, H., & Clemente, F. M. (2021). Strength training versus stretching for improving range of motion: A systematic review and meta-analysis. *Healthcare*, 9(4), 427. <https://doi.org/10.3390/healthcare9040427>
105. Villalón-González, M., Fernández de Luco-Santamaría, Í., Cuesta-Barriuso, R., López-Pina, J. A., & Pérez-Llanes, R. (2023). Hemophilic arthropathy of the knee and its association with reduced muscle strength and activation and the pressure pain threshold: A case-control study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(9), 3275. <https://doi.org/10.3390/jcm12093275>

106. Taniguchi, T., Tanaka, S., Nishigami, T., Imai, R., Mibu, A., & Yoshimoto, T. (2024). Relationship between fear-avoidance beliefs and muscle co-contraction in people with knee osteoarthritis. *Sensors*, 24(16), 5137. <https://doi.org/10.3390/s24165137>
107. OGREZeanu, D. C., López-Bueno, L., Sanchís-Sánchez, E., Suso-Martí, L., López-Bueno, R., Núñez-Cortés, R., Cruz-Montecinos, C., Pérez-Alenda, S., Casaña, J., Gargallo, P., & Calatayud, J. (2023). Exercise-induced hypoalgesia with end-stage knee osteoarthritis during different blood flow restriction levels: Sham-controlled crossover study. *PM&R*, 15(12), 1565–1573. <https://doi.org/10.1002/pmrj.13076>
108. Ismail, Z. N. E., Hefny, M. A., Hendi, A. E., et al. (2025). Association of kinesiophobia with pain sensitization and severity in knee osteoarthritis patients with chronic pain. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 52, 17. <https://doi.org/10.1186/s43166-025-00314-8>
109. Zeng, C. Y., Zhang, Z. R., Tang, Z. M., & Hua, F. Z. (2021). Benefits and mechanisms of exercise training for knee osteoarthritis. *Frontiers in Physiology*, 12, 794062. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.794062>
110. Cotino, C., Pérez-Alenda, S., Cruz-Montecinos, C., López-Bueno, R., Núñez-Cortés, R., Suso-Martí, L., Mendez-Rebolledo, G., Andersen, L. L., Casaña, J., & Calatayud, J. (2023). Barriers and facilitators of physical activity in adults with severe haemophilia: A qualitative study. *Haemophilia*, 29(5), 1334–1342. <https://doi.org/10.1111/hae.14828>
111. Bennell, K., Dobson, F., & Hinman, R. (2011). Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task. *Arthritis Care & Research*, 63(Suppl. 11), S350–S370. <https://doi.org/10.1002/acr.20538>

10. ANEXOS

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

CERTIFICA

1º. Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 26/09/2022, acta 07/2020 ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice la modificación **Cambio Investigador Principal** en el estudio:

Título: Eficacia de una intervención de Fisioterapia mediante restricción de flujo sanguíneo en la mejora de la fuerza muscular de pacientes con artropatía hemofílica. Estudio clínico aleatorio multicéntrico

Código Promotor: He-Blood **Código Interno:** 2021-9-10-HCUVA

Versión Protocolo Evaluada: septiembre 2021

Versión Hoja Información al Paciente GENERAL / septiembre 2021

Evaluada:

2º. La modificación, de tipo **Relevante**, solicita:

Mod. Solicitud: Cambio investigador principal	
Cambio Investigador	• ALTA: Mar Villalón González-Conejero Facultad de Medicina - Universidad de Murcia • BAJA: Íñigo Fernández de Luco Santamaría Universidad Católica San Antonio

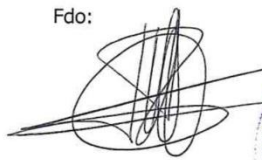
3º. Considera que

- 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.

4º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE A LA MODIFICACIÓN** y acepta que el estudio sea realizado por **Dª Mar del Villalón González-Conejero** como investigadora principal.

Lo que firmo en Murcia, a 26 de septiembre de 2022

Fdo:



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



Dr. Andrés Sánchez Salinas
Vicepresidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 20/12/2023, acta 11/2023 ha evaluado la propuesta de la investigadora **María del Mar Villalón González-Conejero** referida al estudio:

Título: Eficacia de una intervención de Fisioterapia mediante restricción de flujo sanguíneo en la mejora de la fuerza muscular de pacientes con artropatía hemofílica de rodilla. Estudio clínico aleatorio multicéntrico

Código Promotor: Hemo-Blood **Código Interno:** 2023-11-1-HCUVA
Versión Protocolo Evaluada: octubre 2023

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores 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 03 de enero de 2024

Fdo:

Firmado por SANCHEZ SALINAS, ANDRES
(FIRMA) el día 05/01/2024 con un
certificado emitido por AC DNIE 005

Dr. Andrés Sánchez Salinas
Vicepresidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca



Informe de evaluación Comisión de Ética de Investigación (CEI)

Jaime Miguel Peris Riera, como secretario de la Comisión de Ética de Investigación

CERTIFICA

Que esta Comisión de Ética de Investigación, ha evaluado la propuesta de la investigadora Maria Del Mar Villalon Gonzalez-Conejero, M10/2023/050, para la realización de la tesis doctoral: "Eficacia de una intervención de Fisioterapia mediante restricción de flujo sanguíneo en la mejora de la fuerza muscular de pacientes con artropatía hemofílica de tobillo. Estudio clínico aleatorio multicéntrico."

Y considerando que,

1. La investigación está justificada porque sus objetivos permitirán generar un aumento del conocimiento y un beneficio para la sociedad que hace asumibles las molestias y riesgos previsibles.
2. La capacidad del equipo investigador y los recursos disponibles son los adecuados para realizarla.
3. Se plantea según los requisitos metodológicos y éticos necesarios para su ejecución, según los criterios de buenas prácticas de la investigación científica.
4. Se cumple la normativa vigente, incluidas las autorizaciones, acuerdos o convenios necesarios para llevarla a cabo.

Ha emitido en la reunión celebrada el lunes 13 de noviembre de 2023 (ACTA2/2023/CEI), **INFORME FAVORABLE** a que dicha tesis doctoral sea realizada por el equipo investigador:

Raul Perez Llanes

Maria Del Mar Villalon Gonzalez-Conejero

Jose Antonio Lopez Pina (Director de la tesis doctoral)

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo esta certificación, con el visto bueno del/de la presidente/a de la Comisión de Ética de Investigación