

ARTÍCULO - Tesis Premiadas Convocatoria de Premios RADE 2024

La visualización inmersiva de movimiento en la artropatía hemofílica Immersive movement visualization in hemophilic arthropathy

Roberto Ucero Lozano^{*1}, José Antonio López Pina², Rubén Cuesta Barriuso³
roberto.ucero@universidadeuropea.es; cuestaruben@uniovi.es

RESUMEN

Este artículo explora la visualización inmersiva de movimiento como intervención domiciliaria de bajo coste en artropatía hemofílica (vídeo 180° en primera persona con gafas VR y smartphone). Se sintetizan cinco estudios en rodilla y tobillo. La intervención (15 min de flexoextensión bilateral) fue segura, sin hemorragias durante el tratamiento. En una sesión, la EMG no mostró cambios significativos en la activación del cuádriceps, aunque los tamaños de efecto y variaciones de frecuencia sugieren fatiga neuromuscular. Tras 28 días en rodilla, disminuyó el dolor, mejoró el estado articular, aumentó la fuerza del cuádriceps y la funcionalidad; el rango articular no cambió. En tobillo, mejoraron dolor, rango de movimiento, estado articular y umbral de dolor a la presión. La propuesta, accesible y reproducible, podría favorecer función y calidad de vida y se alinea con el ODS-3.

PALABRAS CLAVE: hemofilia; artropatía hemofílica; realidad virtual inmersiva; visualización de movimiento; dolor; fisioterapia.

ABSTRACT

This article examines immersive movement visualization as a low-cost, home-based intervention for hemophilic arthropathy (180° first-person video via VR headset and smartphone). Evidence from five studies on knee and ankle is summarized. The 15-minute bilateral flexion–extension protocol was safe, with no treatment-phase bleeds. After a single session, surface EMG showed no significant change in quadriceps activation, while effect sizes and frequency shifts suggested neuromuscular fatigue. Over 28 days for the knee, pain intensity decreased, joint health improved, quadriceps strength increased, and lower-limb function improved; range of motion did not change. For the ankle, pain, range of motion, joint health, and pressure pain threshold improved. This accessible approach may enhance function and quality of life and aligns with SDG-3.

KEYWORDS: hemophilia; hemophilic arthropathy; immersive virtual reality; movement visualization; chronic pain; physical therapy.

*El autor fue galardonado con el Premio Fundación ONCE en la Convocatoria de Premios a la Investigación RADE 2024 a la mejor tesis doctoral por su tesis *Eficacia de una intervención de Fisioterapia mediante visualización de movimiento en el abordaje del dolor en pacientes con artropatía hemofílica. Estudio clínico aleatorio multicéntrico*.

¹ Departamento de Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid.

² Departamento de Psicología y Metodología. Universidad de Murcia.

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

1. LA HEMOFILIA Y LAS PERSONAS CON HEMOFILIA

La hemofilia es una enfermedad considerada rara, hereditaria y recesiva ligada al cromosoma X, y por tanto está ligada al sexo (1). En general, los hombres la padecen y las mujeres la transmiten. Sin embargo, muchas de estas mujeres también pueden presentar problemas de coagulación.

Se caracteriza por la ausencia o déficit de alguno de los factores de la coagulación, sobre todo el VIII o el XIX (2). Aun así, un tercio de los casos se producen por una mutación de novo, sin que haya una historia familiar (1).

Podemos clasificar la hemofilia según el factor que está ausente o en déficit en tipo A o tipo B (3) y según la cantidad en sangre del factor deficitario en leve, moderada o grave (3).

Además, como dijimos es poco frecuente, presentando una prevalencia de 24,6 la hemofilia A y de 5 la hemofilia B por cada 100,000 nacidos vivos (3).

Estos pacientes presentan sangrados en casos de traumatismo o cirugía, por su dificultad para coagular por el déficit de estos factores. Estos sangrados serán más importantes cuanto mayor sea el déficit del factor. Sin embargo, en los casos más graves estos sangrados pueden producirse también de manera espontánea (4).

El 90% de los sangrados en personas con hemofilia severa se dan en el sistema musculoesquelético, siendo el 80% de estos a nivel articular, sobre todo afectando sobre todo a las rodillas, tobillos y codos (4). Estos sangrados pueden darse en cualquier articulación, aunque tienen preferencia por estas articulaciones sinoviales, lo que hace que el sangrado afecte a toda la articulación. El primer episodio de sangrado suele darse sobre el primer año de vida relacionándose con el inicio de la marcha, aunque también influye la severidad de la hemofilia (5).

Los principales signos clínicos de las hemartrosis son inflamación rápida, rigidez, dolor y una sensación de cosquilleo u hormigueo llamado aura (6).

Estos sangrados provocan cambios en la sinovial, creación de nuevos vasos más quebradizos y cambios en el cartílago que llevan a su destrucción progresiva de la articulación o artropatía (5).

Tras la primera hemorragia aumenta el riesgo de tener otra, lo que instaura este círculo vicioso (7) (véase figura 1).

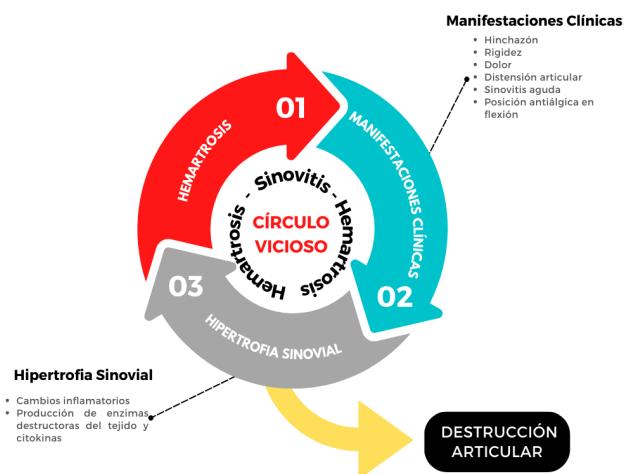


Figura 1: Círculo Vicioso Hemartrosis-Sinovitis-Hemartrosis

Como consecuencia de estos sangrados y de estos cambios sinoviales y articulares, como hemos dicho se va instaurando un proceso de degeneración articular que se denomina artropatía hemofílica (8,9).

Esta artropatía tiene como consecuencias cambios que van a afectar a como se mueven estos pacientes. Presentan, generalmente, una disminución del rango articular, atrofia muscular, pérdida de propiocepción y, por tanto, alteraciones biomecánicas y de la marcha. Además, muchos presentan dolor crónico (10-12)

2. EL DOLOR EN EL PACIENTE CON HEMOFILIA

Casi el 90% (6) de estos pacientes sufren dolor que interfiere en sus actividades de la vida diaria. Este dolor, nos lleva hacia una de las dianas de esta investigación, ya que ha sido descrito como la causa principal de incapacidad de estos pacientes, afectando a su capacidad funcional y a su calidad de vida (13).

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), en la última revisión que hizo de su definición en el año 2020 (14), el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial (14). Esta definición nos lleva a entender el dolor como una experiencia personal compleja y desagradable. Esta experiencia se verá influenciada en mayor o menor medida por factores biológicos, psicológicos y sociales (15).

El dolor es distinto de la nocicepción (14). No se puede culpar del dolor solo a las neuronas sensitivas. Es algo más complejo que incluye el procesamiento de la información, las respuestas a esta y los sistemas moduladores endógenos del dolor (15). Una manifestación

clínica característica de la hemofilia es el dolor articular, tanto agudo como crónico. Sin embargo, no siempre es un indicador de un episodio hemorrágico (16).

El dolor, encuadrado dentro de un paradigma biopsicosocial, como este modelo Maduro de Gifford (17), incluye además de la información sensorial, los pensamientos, sentimientos, creencias y comportamientos como inputs corticales; la evaluación de estos está influenciada por motivos socioculturales.

Por ello, factores como el catastrofismo en el dolor (respuesta cognitivo-emocional exagerada y negativa al dolor) y la kinesifobia (un miedo excesivo e irracional al movimiento) van a influir el proceso evaluativo (18).

La interpretación catastrofista del dolor puede iniciar un círculo vicioso de interpretaciones disfuncionales asociadas a comportamientos que les den seguridad (como la evitación y la hipervigilancia). Aunque este proceso puede ser adaptativo en el caso del dolor agudo, empeora el problema en el de larga duración. Este proceso lo explican Vlaeyen y Linton en este Esquema del modelo del miedo evitación (19).

También se debe tener en cuenta en pacientes con dolor crónico los cambios plásticos que se producen a nivel de procesamiento o sensibilización central (20). Esto hace que algunos de los abordajes como ciertos fármacos o el ejercicio físico busquen esta acción central (20).

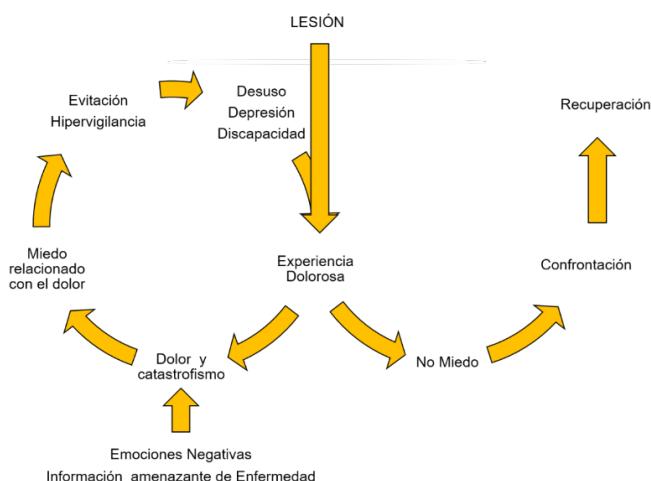


Figura 2: Esquema del Modelo del Miedo-Evitación de Vlaeyen y Linton

Por otro lado, en los últimos años muchos de sus abordajes han llegado de la mano de la Neurociencia del dolor, centrados en la experiencia dolorosa más allá del enfoque patomecánico (21). Algunos de estos abordajes neurocientíficos son: la educación en neurobiología del dolor, la imagenería motora, la realidad virtual o la observación de movimiento (22).

Como ya dijimos, el dolor es la causa principal de incapacidad de estos pacientes, afectando a su capacidad funcional y a su calidad de vida. Si, además, le unimos la disminución de la fuerza, los cambios cualitativos en la contracción muscular debidos al dolor y a las conductas evitativas propias del mismo. Facilitará la perpetuación de este círculo vicioso de sangrado, hipertrofia sinovial que lleva al desarrollo de la artropatía hemofílica.

3. MANEJOS TERAPÉUTICOS ACTUALES DE LA HEMOFILIA

A nivel farmacológico hay que diferenciar dos líneas de trabajo muy claras.

La primera, trata de suplir la ausencia o carencia de factor, mediante su sustitución exógena. Esto puede ser bien a demanda, cuando se utiliza en momentos de sangrado o bien de manera profiláctica para intentar evitar estos sangrados (5). La principal complicación de este tratamiento es el desarrollo de anticuerpos inhibidores del factor de la coagulación (23).

La segunda línea es la del tratamiento sintomático mediante medicamentos analgésicos y antiinflamatorios para mitigar el dolor y la inflamación derivadas de la sinovitis, los hemartros y la artropatía hemofílica (24). Frecuentemente suelen administrarse inhibidores de la ciclooxygenasa (COX-2), por sus propiedades antiinflamatorias, antiangiogénicas y analgésicas (25).

Desde la Fisioterapia, el objetivo es maximizar la calidad de vida y el potencial de movimiento de las personas, y por tanto su capacidad funcional, todo ello previniendo el deterioro musculoesquelético a lo largo de la vida de nuestros pacientes (26).

En pacientes con hemofilia se ha visto que las intervenciones de terapia manual (27-29), ejercicio (30) y electroterapia (31) son seguras y eficaces en el manejo del dolor en pacientes con artropatía hemofílica.

En relación con el dolor, los abordajes planteados desde la Fisioterapia en estos pacientes se pueden clasificar en:

- Pasivos y analgésicos como el láser, masaje, calor o frío que no han demostrado demasiada evidencia y que, sin embargo sigue usándose (32),
- Abordajes centrados en los mecanismos nociceptivos del dolor y que por tanto abordan los tejidos, como la terapia manual (13) o liberación miofascial (33), que han demostrado buenos resultados a corto y medio plazo,
- Intervenciones que abordan mecanismos centrales del dolor y de inhibición descendente como la educación, el ejercicio aeróbico (13) con resultados relevantes (34).

4. LA REALIDAD VIRTUAL Y SU USO TERAPÉUTICO

La realidad virtual es aquel sistema informático capaz de generar un mundo artificial en el que el usuario puede sumergirse, deambular y manejar objetos” (35). Esta puede ser de dos tipos atendiendo a la inmersión: Inmersiva o no inmersiva, atendiendo a si existe o no percepción del mundo real (36).

Estos sistemas se han utilizado en múltiples campos de actuación, como el tratamiento de fobias (37), de las disfunciones vestibulares (38), el dolor lumbar (39), etc.

Uno de estos abordajes basados en la realidad virtual es la visualización de movimiento (40). Consiste en la observación de un video o de otra persona directamente, realizando una acción o movimiento. Su efecto se basa en los mecanismos del aprendizaje motor, a través de la información visual, y gracias a la activación de las neuronas espejo, se provoca la activación de las mismas áreas corticales que permitirían el movimiento en la vida real (40,41).

5. LA VISUALIZACIÓN DE MOVIMIENTO INMERSIVO MEDIANTE VIDEO 180º EN PACIENTES CON HEMOFILIA

Como fisioterapeutas hemos vivido la inclusión sistemática de la hemofilia como una contraindicación de la mayoría de las técnicas de Fisioterapia. Sin embargo, la investigación clínica de los últimos años ha demostrado la seguridad de muchas de ellas.

El dolor, presente clínicamente en estos pacientes requiere un abordaje de los factores psicosociales, tal y como se dijo. Aquí se enmarca la visualización de movimiento, buscando un efecto sobre los mecanismos de inhibición descendente.

En el caso de los estudios desarrollados (43–47), se decidió optar por el uso de un video inmersivo grabado en 180º y en 1^a persona para aumentar la ilusión e inmersión y por tanto la veracidad de la experiencia. Esta intervención se decidió diseñarla para su uso en el smartphone del paciente montado sobre una gafa de VR de bajo coste. Este desarrollo low cost incide en la democratización del tratamiento y se alinea con el ODS 3 de Salud y Bienestar de la agenda 2030.

La intervención consistió en la visualización de este movimiento, bien de flexoextensión de rodilla, bien de flexoextensión de tobillo de manera bilateral durante 15 minutos, emitido en una aplicación móvil que reproducía el video, que se encontraba alojado en YouTube® y que mediante la tecnología Cardboard, se visualizaba en esta gafa de bajo coste (Gafas 3D VR; Q-MAX model 5802) (42). A excepción del estudio de una sesión, los tratamientos se llevaron a cabo de forma domiciliaria.

Tras realizar 5 estudios (43–47) en pacientes con artropatía hemofílica de rodilla y tobillo, los resultados que se pueden extraer de esta intervención son estos.

5.1. Seguridad de la intervención

Lo primero que se evaluó en este tratamiento fue la seguridad de esta intervención en estos pacientes, respecto a la incidencia de hemorragias. Este abordaje terapéutico es seguro, ya que ninguno de los participantes en los estudios (43–47) desarrollados en este proyecto tuvo sangrados durante la fase de tratamiento.

5.2. Efectos sobre la activación muscular del cuádriceps

Se midió mediante electromiografía (EMG) de superficie la actividad muscular mediante el sistema mDurance® (mDurance Solutions SL, Granada, España) basado en una unidad EMG Shimmer3 (Realtime Technologies Ltd., Dublín, Irlanda) (48), que es un sensor bipolar de electromiografía de superficie. Los sujetos realizaron una visualización de movimiento de extensión de rodilla

Aunque a priori no se produjeron cambios significativos en la activación muscular del cuádriceps de los pacientes con hemofilia tras una sola sesión de 15 minutos (43), si parece que pueda tener el potencial de producir mejoras en la activación basándose en el tamaño del efecto producido. Estos efectos además se alinean con lo obtenido por Obhi et al. (49) en sujetos sanos. De igual modo, la variación de la frecuencia media (VMF) muestra la fatiga neuromuscular durante las distintas repeticiones en el vasto medial (50). Según nuestro estudio, este valor mostró cambios estadísticamente significativos entre las dos evaluaciones. Estos resultados concuerdan con los comunicados por Tarata et al. (51). Esta fatiga puede deberse al sistema nervioso central, el cual ha sido estimulado durante 15 minutos. Esto estaría en línea con los tipos de fatiga que describe Chang et al. (52).

5.3. Efectos sobre la artropatía de rodilla

Tras un tratamiento de 28 días de visualización de movimiento inmersivo de un video 180º en el que se veía un movimiento de flexoextensión bilateral de rodillas con el paciente sentado (44,46), se encontró mejoría en la intensidad del dolor percibido (44,46), el estado articular (44), la fuerza muscular del cuádriceps (44) y la funcionalidad de los miembros inferiores (46). Sin embargo, no se produjeron cambios en el rango articular (44,46).

A priori, los cambios en el rango de movimiento podrían estar relacionados con la capacidad de alteración de la estasestesia a través de inputs visuales ilusorios y gracias a la activación de las áreas corticales. El hecho de esta activación sin inputs nociceptivos haría que el cerebro reevaluase la información previa y modular las respuestas de dolor del paciente. Tanto a nivel de rango articular como de intensidad del dolor. Sin embargo, en estos

estudios (44,46) no se aprecian cambios en la amplitud de movimiento. Una de las posibles causas sería los importantes cambios articulares que conllevarían choques óseos infranqueables.

La mejoría de la fuerza encontrada en estos pacientes se encuentra en relación con estudios previos y aunque en una sola sesión (43) no se encontraron cambios en la fuerza, si se encontró un gran tamaño del efecto en la activación del cuádriceps. Con estos resultados la predicción electromiográfica de la mejora de la fuerza de la musculatura de la rodilla se ve confirmada con los cambios observados con respecto a la fuerza del cuádriceps en este estudio.

La mejoría del dolor y de la fuerza influye directamente sobre el estado articular, ya que influye en la forma de medirse gracias al del Hemophilia Joint Health Score (HJHS) 2.1 (53,54). Del mismo modo, el hecho de que un paciente sienta menos intensidad de dolor y tenga más fuerza, va a hacer que este se mueva mejor y por tanto mejore su funcionalidad.

Estos resultados se tradujeron en cambios clínicos relevantes tanto en el dolor articular en un 21,43% (46) de los pacientes que recibieron este tratamiento, la fuerza del cuádriceps en un 38,46% (44), el estado articular del 23,07% de los pacientes, en el 39,29% de ellos mejoró el umbral del dolor a la presión en la rodilla (46) y la funcionalidad en el 42,87% de los mismos (46).

5.4. Efectos sobre la artropatía de tobillo

Después de haber finalizado un tratamiento de 28 días de visualización de movimiento inmersivo de un video 180º en el que se veía un movimiento de flexoextensión bilateral de tobillos con el paciente sentado (45,47), los pacientes presentaron cambios significativos en el dolor articular percibido (47), rango de movimiento (45,47), el estado articular (45) y en el umbral del dolor a la presión (45)

El estado articular en pacientes con artropatía de tobillo puede mejorar mediante visualización de movimiento. Esta mejoría articular se debe principalmente al aumento del umbral del dolor a la presión, y el rango de movimiento, variables que influyen en la escala HJHS (53,54) usada para evaluarlo.

Los cambios en relación al umbral del dolor a la presión pueden ser mediados por vías inhibitorias descendentes. El hecho de activarse las mismas áreas corticales durante la visualización de movimiento que durante su ejecución podría estar relacionado con los fenómenos inhibitorios

El aumento en el rango de movimiento de tobillo encontrado en este primer estudio piloto mediante realidad virtual inmersiva se puede deber al efecto neurofisiológico asociado a la

activación de áreas corticales y a la creación de una imagen ilusoria que podría asociarse a la disminución de las conductas de miedo-evitación.

Estos cambios en la puntuación de estado articular se han relacionado previamente con una mejor percepción de la calidad de vida

Estos resultados produjeron cambios clínicamente relevantes en el dolor articular en el 75% (47) que fueron sometidos a este tratamiento, entorno al 50% de los pacientes en su umbral de dolor a la presión en el maléolo lateral (45,47), el 20,83% mejoraron su flexión dorsal y el 25% la plantar (47). Además, un 25% mejoraron en relación a su kinesifobia o miedo al movimiento.

6. EN CONCLUSIÓN

La visualización inmersiva de movimiento es un abordaje terapéutico seguro en los pacientes con artropatía hemofílica y con capacidad de impactar positivamente en la vida y la funcionalidad de las personas.

Además, este diseño low-cost en el que cada paciente usó su smartphone, en el que se utilizaron unas gafas de bajo coste y con una tecnología barata y accesible incide en la democratización del tratamiento en estos pacientes, abriéndolo al ámbito domiciliario. Este concepto se alinea con el ODS 3 de la Agenda 2030 de las Naciones Unidas de Salud y Bienestar para todos.

7. AGRADECIMIENTOS

Nos gustaría dar las gracias a los pacientes y participantes en estos estudios por dedicar su tiempo a participar en las evaluaciones y a las asociaciones de pacientes por su ayuda en el reclutamiento de las muestras.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. Pediatr Rev. 2013, Jul;34(7):289-94; quiz 295.
2. Pinto PR, Paredes AC, Almeida A. Pain Prevalence, Characteristics, and Impact Among People with Hemophilia: Findings from the First Portuguese Survey and Implications for Pain Management. Pain Med. 2020, Mar, 1;21(3):458-71.

3. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med* [Internet]. 2019, Oct, 15 [cited 2023, Feb, 3];171(8):540. Available from: <https://doi.org/10.7326/M19-1208>
4. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207–18.
5. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021, Sep;19(9):2112–21.
6. Forsyth AL, Rivard G-É, Valentino LA, Zourikian N, Hoffman M, Monahan PE, et al. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond. *Haemophilia*. 2012, Jul;18 Suppl 4:112–9.
7. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*. 2018, May;24 Suppl 6:44–9.
8. Goddard NJ, Mann H. Diagnosis of haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2007, Nov;13 Suppl 3:14–9.
9. Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FWG, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ* [Internet]. 2012, May, 2;344:e2707. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.e2707>
10. Mahmoud Ghaniema E, Fathi Ahmed S, Raouf Amin I, Soliman Ayoub M. Evaluation of osteoporosis in hemophilic arthropathy patients: correlation with disease severity and serum trace minerals. *J Osteoporos* [Internet]. 2011;2011:106380. Available from: <https://doi.org/10.4061/2011/106380>
11. Beeton K. Evaluation of outcome of care in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2002, May;8(3):428–34.
12. Panicker J, Warrier I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia*. 2003, May;9(3):272–8.
13. Schäfer GS, Valderramas S, Gomes AR, Budib MB, Wolff ÁLP, Ramos A a. T. Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: a systematic review. *Haemophilia* [Internet]. 2016, May;22(3):e119-129. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.12909>
14. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* [Internet]. 2020, Sep [cited 2021, Jan, 11];161(9):1976–82. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

15. Ossipov MH. The perception and endogenous modulation of pain. *Scientifica* (Cairo). 2012;2012:561761.
16. Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Ljung R, et al. Pain and pain management in haemophilia: *Blood Coagulation & Fibrinolysis* [Internet]. 2016, Dec [cited 2018, Jan, 15];27(8):845–54. Available from: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000571>
17. Gifford L. Pain, the Tissues and the Nervous System: A conceptual model. *Physiotherapy* [Internet]. 1998, Jan, 1 [cited 2022, Mar, 16];84(1):27–36. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)65900-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)65900-7)
18. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2009, May [cited 2018, Apr, 2];9(5):745–58. Available from: <https://doi.org/10.1586/ERN.09.34>
19. Vlaeyen JWS, Linton SJ. Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on: *Pain* [Internet]. 2012, Jun [cited 2019, May, 28];153(6):1144–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.12.009>
20. Lluch Girbés E, Nijs J, Torres-Cueco R, López Cubas C. Pain Treatment for Patients With Osteoarthritis and Central Sensitization. *Physical Therapy* [Internet]. 2013, Jun, 1 [cited 2018, Jan, 13];93(6):842–51. Available from: <https://doi.org/10.2522/ptj.20120253>
21. Louw A, Puentedura EJ, Zimney K, Cox T, Rico D. The clinical implementation of pain neuroscience education: A survey study. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2017;33(11):869–79.
22. Bowering KJ, O'Connell NE, Tabor A, Catley MJ, Leake HB, Moseley GL, et al. The Effects of Graded Motor Imagery and Its Components on Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain* [Internet]. 2013, Jan [cited 2019, Jul, 16];14(1):3–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.09.007>
23. Luo L, Zheng Q, Chen Z, Huang M, Fu L, Hu J, et al. Hemophilia a patients with inhibitors: Mechanistic insights and novel therapeutic implications. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022 [cited 2023, Apr, 2];13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1019275>
24. Riley RR, Witkop M, Hellman E, Akins S. Assessment and management of pain in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2011, Nov;17(6):839–45.
25. van Vulpen LFD, Thomas S, Keny SA, Mohanty SS. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2021 [cited 2023, Apr, 2];27(S3):96–102. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.14025>

26. Wells AJ, Stephensen D. The role of the physiotherapist in the management of people with haemophilia: defining the new normal. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020, Aug, 2;81(8):1–8.
27. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina J-A. Effectiveness of two modalities of physiotherapy in the treatment of haemophilic arthropathy of the ankle: a randomized pilot study. *Haemophilia [Internet]*. 2014, Jan;20(1):e71-78. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.12320>
28. Pérez-Llanes R, Meroño-Gallut J, Donoso-Úbeda E, López-Pina J, Cuesta-Barriuso R. Safety and effectiveness of fascial therapy in the treatment of adult patients with hemophilic elbow arthropathy: a pilot study. *Physiother Theory Pract*. 2020, Mar, 30;1–10.
29. Tat NM, Can F, Sasmaz HI, Tat AM, Antmen AB. The effects of manual therapy on musculoskeletal system, functional level, joint health and kinesiophobia in young adults with severe haemophilia: A randomized pilot study. *Haemophilia [Internet]*. 2021 [cited 2022, Mar, 10];27(2):e230–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/hae.14031>
30. Mazloum V, Rahnama N, Khayambashi K. Effects of therapeutic exercise and hydrotherapy on pain severity and knee range of motion in patients with hemophilia: a randomized controlled trial. *Int J Prev Med*. 2014, Jan;5(1):83–8.
31. Gomis M, González L-M, Querol F, Gallach JE, Toca-Herrera J-L. Effects of electrical stimulation on muscle trophism in patients with hemophilic arthropathy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009, Nov;90(11):1924–30.
32. Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H. Pain management in people with hemophilia in childhood and young adulthood. *Expert Rev Hematol*. 2021, Jun;14(6):525–35.
33. Donoso-Úbeda E, Meroño-Gallut J, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Safety and effectiveness of fascial therapy in adult patients with hemophilic arthropathy. A pilot study. *Physiother Theory Pract*. 2018, Oct;34(10):757–64.
34. Groen WG, den Uijl IEM, van der Net J, Grobbee DE, de Groot PG, Fischer K. Protected by nature? Effects of strenuous physical exercise on FVIII activity in moderate and mild haemophilia A patients: a pilot study. *Haemophilia*. 2013, Jul;19(4):519–23.
35. Zhou N-N, Deng Y. Virtual reality: A state-of-the-art survey. *International Journal of Automation and Computing*. 2009, Nov, 1;6:319–25.
36. Viñas-Diz S, Sobrido-Prieto M. Virtual reality for therapeutic purposes in stroke: A systematic review. *Neurología (English Edition) [Internet]*. 2016, May, 1 [cited 2023, Apr, 3];31(4):255–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.06.007>

37. Andersen NJ, Schwartzman D, Martinez C, Cormier G, Drapeau M. Virtual reality interventions for the treatment of anxiety disorders: A scoping review. *J Behav Ther Exp Psychiatry* [Internet]. 2023, Feb, 25;81:101851. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2023.101851>
38. Hazzaa NM, Manzour AF, Yahia E, Mohamed Galal E. Effectiveness of virtual reality-based programs as vestibular rehabilitative therapy in peripheral vestibular dysfunction: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2023, Mar, 22; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07911-3>
39. Choi T, Heo S, Choi W, Lee S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Virtual Reality-Based Rehabilitation Therapy on Reducing the Degree of Pain Experienced by Individuals with Low Back Pain. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023, Feb, 16;20(4):3502. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph20043502>
40. Paravlic AH. Motor Imagery and Action Observation as Appropriate Strategies for Home-Based Rehabilitation: A Mini-Review Focusing on Improving Physical Function in Orthopedic Patients. *Front Psychol* [Internet]. 2022;13:826476. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.826476>
41. Hsieh Y-W, Lee M-T, Lin Y-H, Chuang L-L, Chen C-C, Cheng C-H. Motor Cortical Activity during Observing a Video of Real Hand Movements versus Computer Graphic Hand Movements: An MEG Study. *Brain Sci* [Internet]. 2020, Dec, 23;11(1):E6. Available from: <https://doi.org/10.3390/brainsci11010006>
42. Choi JW, Kim BH, Huh S, Jo S. Observing Actions Through Immersive Virtual Reality Enhances Motor Imagery Training. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2020;
43. Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. One Session Effects of Knee Motion Visualization Using Immersive Virtual Reality in Patients with Hemophilic Arthropathy. *JCM* [Internet]. 2021, Oct, 14 [cited 2021, Dec, 13];10(20):4725. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm10204725>
44. Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. Approach to Knee Arthropathy through 180-Degree Immersive VR Movement Visualization in Adult Patients with Severe Hemophilia: A Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2022, Jan [cited 2023, Feb, 6];11(20):6216. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/20/6216>
45. Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R, López-Pina JA, Cuesta-Barriuso R. 180-degree immersive VR motion visualization in the treatment of haemophilic ankle arthropathy. *Haemophilia*. 2023, Jan;29(1):282–9.

46. Ucero-Lozano R, Donoso-Úbeda E, Cuesta-Barriuso R, Pérez-Llanes R. Immersive VR movement visualization in patients with hemophilic knee arthropathy: randomized, multicenter, single-blind clinical trial. *Disability and Rehabilitation* [Internet]. 2024, Sep, 8 [cited 2024, Sep, 10];1–8. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09638288.2024.2401138>
47. Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R, Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E. Immersive visualization of movement in patients with hemophilic ankle arthropathy. Multicenter, single-blind, randomized clinical trial. *Journal of Rehabilitation Medicine* [Internet]. 2024, Sep, 30 [cited 2024, Oct, 6];56:jrm40775–jrm40775. Available from:
<https://medicaljournalssweden.se/jrm/article/view/40775>
48. Molina-Molina A, Ruiz-Malagón EJ, Carrillo-Pérez F, Roche-Seruendo LE, Damas M, Banos O, et al. Validation of mDurance, A Wearable Surface Electromyography System for Muscle Activity Assessment. *Front Physiol*. 2020;11:606287.
49. Obhi SS, Hoggeveen J. Incidental action observation modulates muscle activity. *Exp Brain Res*. 2010, Jun;203(2):427–35.
50. Calatayud J, Martín-Cuesta J, Carrasco JJ, Pérez-Alenda S, Cruz-Montecinos C, Andersen LL, et al. Safety, Fear and Neuromuscular Responses after a Resisted Knee Extension Performed to Failure in Patients with Severe Haemophilia. *JCM* [Internet]. 2021, Jun, 11 [cited 2021, Jun, 21];10(12):2587. Available from:
<https://doi.org/10.3390/jcm10122587>
51. Tarata MT. Mechanomyography versus electromyography, in monitoring the muscular fatigue. *Biomed Eng Online* [Internet]. 2003, Feb, 11;2:3. Available from:
<https://doi.org/10.1186/1475-925x-2-3>
52. Chang K-M, Liu S-H, Wu X-H. A wireless sEMG recording system and its application to muscle fatigue detection. *Sensors (Basel)*. 2012;12(1):489–99.
53. Kuijlaars IAR, van der Net J, Feldman BM, Aspdahl M, Bladen M, de Boer W, et al. Evaluating international Haemophilia Joint Health Score (HJHS) results combined with expert opinion: Options for a shorter HJHS. *Haemophilia* [Internet]. 2020 [cited 2022, Sep, 14];26(6):1072–80. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.14180>
54. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. HJHS 2.1 and HEAD-US assessment in the hemophilic joints: How do their findings compare? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020, Sep;31(6):387–92.