



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

TESIS DOCTORAL

**“Efectos agudos de la restricción de flujo sanguíneo y
electroestimulación en fatiga, grosor muscular y
dolor percibido en miembros inferiores”**

PRESENTADA POR:

D. Salvador Santiago Pescador

TUTORIZADA POR:

Dr. Roberto Méndez Sánchez

DIRIGIDA POR:

Dr. Alejandro Santos Lozano

Dr. Juan Martín Hernández

Dr. Roberto Méndez Sánchez

Salamanca, 2022

Los doctores D. Alejandro Santo Lozano y D. Juan Martín Hernández, profesores de la Universidad Europea Miguel de Cervantes, y D. Roberto Méndez Sánchez, profesor de la Universidad de Salamanca, y directores de la tesis doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Efectos agudos de la restricción de flujo sanguíneo y electroestimulación en fatiga, grosor muscular y dolor percibido en miembros inferiores”, realizado por D. Salvador Santiago Pescador para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todos los requisitos para su presentación y defensa ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste, expedimos el presente certificado en Salamanca a octubre de 2022.

**SANTOS
LOZANO
ALEJANDRO
- 71426477T**

Firmado digitalmente
por SANTOS LOZANO
ALEJANDRO -
71426477T
Fecha: 2022.10.13
12:19:58 +02'00'

Fdo. Dr Alejandro Santos Lozano

Profesor Titular de la Universidad
Europea Miguel de Cervantes.

**MARTIN
HERNANDEZ
Z JUAN -
12405329A**

Firmado
digitalmente por
MARTIN
HERNANDEZ JUAN -
12405329A
Fecha: 2022.10.13
20:31:10 +02'00'

Fdo. Dr Juan Martín Hernández

Profesor Titular de la Universidad
Europea Miguel de Cervantes.

Fdo. Dr Roberto Méndez Sánchez

Profesor Titular de la Universidad
de Salamanca.

“Aquí empieza mi carrera”

Cuento XVI. Epitafio de un escritor español.

“Los cuentos de Leo Mares”. Pablo Rodríguez Burón.



Agradecimientos

En este momento es obligado parar el tren y recordar el trayecto que se ha recorrido. Interpretar lo sucedido en cada estación, y agradecer a los compañeros de viaje la ayuda y compañía ofrecida durante el trayecto.

En primer lugar, agradecer a aquellos que me han regalado su amor incondicional desde que nací, mis padres. Siempre habéis sido mi referencia por vuestra capacidad de trabajo, constancia y cariño. En segundo lugar, a mi familia. María, eres mi guía, mi apoyo y mi luz. Gracias por respetarme, es decir, soportarme tal y como soy. Alonso y Tristán, gracias a vosotros mi vida es completa dando sentido a todo lo que hago. Y no os preocupéis, ahora dispondré de más tiempo para compartirlo con vosotros. Y, por último, dedicar este proyecto a mi tío Luis, el académico de la familia, que estoy seguro que dará el valor que se merece a este logro familiar.

Igualmente, debo dar las gracias a aquellas personas que con su ayuda se ha podido terminar con éxito este proyecto. Hay compañeros de viaje que en diferentes trayectos me han regalado su tiempo. Daniel, José, Saúl y Susana, vuestros consejos, apoyo y predisposición al trabajo me han aportado paz en momentos complicados, gracias. No me quiero olvidar de “Toño”, que con su gaita aprendí los entresijos del mundo académico, “*grazas*”.

A Roberto Méndez, por plantar la semilla de la curiosidad cuando cursé la Diplomatura en la Universidad de Salamanca. Hoy se ha convertido en un árbol fructífero con ansias de seguir creciendo.

A Juan Martín, que me ha hecho entender la dureza del mundo de la investigación. Gracias a tus consejos y conocimientos he llegado a profundizar en un tema apasionante como es el que presento en este trabajo.

A Alejandro Santos, por ayudarme, apoyarme, y recogerme todas las veces que me he caído del vagón. He aprendido que la amistad prevalece sobre cualquier “contexto” adverso. Tu calidad humana supera con creces tu calidad como investigador, que es mucho decir.

A la Universidad Europea Miguel de Cervantes, que cediendo sus recursos he podido llevar a término todos los proyectos.

Y a todos los que han participado en los diferentes ensayos clínicos, que han empleado su tiempo con el fin de ayudar a un humilde investigador y profesor. Gracias a vosotros las sesiones de intervención fueron más amenas.

A todos, gracias, muchísimas gracias por este viaje tan intenso y maravilloso.

Aportación científica

Ensayo clínico aleatorizado I: “Efectos de la restricción del flujo sanguíneo sobre el dolor y la fatiga inducidos por la estimulación eléctrica neuromuscular en miembros inferiores”

Este proyecto actualmente se encuentra en fase de revisión por pares en la revista “*Journal of Sport Rehabilitation*” desde abril de 2022 (**ANEXO I**).

Ensayo clínico aleatorizado II. “Efectos agudos de la electroestimulación y la restricción del flujo sanguíneo sobre el grosor muscular y la fatiga en miembros inferiores”

El segundo proyecto de esta Tesis Doctoral se ha aceptado en la revista “*European Journal of Sport Science*” teniendo un factor de impacto en 2021 de 3.980 [ranking 2021 en “*sport science*”: 24/87 (Q2)].

Salvador Santiago-Pescador, Daniel Fajardo-Blanco, Susana López-Ortiz, Saúl Peñín-Grandes, Roberto Méndez-Sánchez, Alejandro Lucia, Juan Martín-Hernández & Alejandro Santos-Lozano. *Acute effects of electrostimulation and blood flow restriction on muscle thickness and fatigue in the lower body*. *European Journal of Sport Science*. (2022) DOI: 10.1080/17461391.2022.2113145. (**ANEXO II**).

Índice

1	MARCO TEÓRICO.....	3
1.1	Restricción del flujo sanguíneo	3
1.1.1	Aplicaciones de la restricción del flujo sanguíneo	5
1.1.2	Entrenamiento con restricción del flujo sanguíneo en rehabilitación musculoesquelética	6
1.1.3	Adaptaciones y mecanismos de la hipertrofia muscular	7
1.1.3.1	Fatiga.....	11
1.1.3.1.1	Fatiga en la restricción de flujo sanguíneo	13
1.1.3.2	Hinchazón celular	15
1.1.4	Adaptaciones y mecanismos en la fuerza	15
1.1.5	Tipos de manguito y dispositivos que provocan restricción de flujo sanguíneo	20
1.1.6	Determinación de la magnitud del estímulo en la restricción del flujo sanguíneo	22
1.1.6.1	Presión externa aplicada.....	22
1.1.6.2	Variables de entrenamiento	24
1.1.7	Dolor percibido y analgesia	26
1.1.8	Cuestiones de seguridad	29
1.2	Electroestimulación neuromuscular	32
1.2.1	Aplicaciones de la electroestimulación neuromuscular	34
1.2.2	Parámetros de la corriente	35
1.2.3	Consideraciones fisiológicas de la estimulación eléctrica neuromuscular.....	37
1.2.4	Adaptaciones en la masa y fuerza muscular mediante la estimulación eléctrica neuromuscular.....	40
1.2.5	Fatiga en la estimulación eléctrica neuromuscular	41

1.3	Combinación de la restricción de flujo sanguíneo con la estimulación eléctrica neuromuscular	41
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	47
2.1	Hipótesis de trabajo.....	47
2.2	Objetivo general.....	47
2.3	Objetivos específicos.....	47
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
3.1	Diseño de los estudios.....	51
3.2	Ensayo clínico aleatorizado I: “Efectos de la restricción del flujo sanguíneo sobre el dolor y la fatiga inducidos por la estimulación eléctrica neuromuscular en miembros inferiores”	51
3.2.1	Población de estudio.....	51
3.2.2	Criterios de elección.....	52
3.2.3	Diseño de la intervención.....	53
3.2.3.1	Sesiones de familiarización.....	54
3.2.3.2	Sesiones de intervención	55
3.2.3.2.1	Aplicación de la corriente eléctrica.....	56
3.2.3.2.2	Aplicación de la presión externa	58
3.2.4	Métodos de evaluación.....	58
3.2.4.1	Cálculo de la contracción máxima voluntaria.....	58
3.2.4.2	Registro del torque evocado.....	59
3.2.4.3	Evaluación del dolor percibido	59
3.2.4.4	Evaluación de la fatiga.....	60
3.2.5	Análisis estadístico.....	60
3.2.5.1	Análisis inferencial del torque evocado y la fatiga	60
3.2.5.2	Análisis inferencial del dolor percibido.....	61

3.3	Ensayo clínico aleatorizado II. “Efectos agudos de la electroestimulación y la restricción del flujo sanguíneo sobre el grosor muscular y la fatiga en miembros inferiores”.....	61
3.3.1	Población de estudio	61
3.3.2	Criterios de elección.....	61
3.3.3	Intervenciones.....	62
3.3.3.1	Sesiones de familiarización.....	63
3.3.3.2	Sesiones de intervención	63
3.3.3.2.1	Aplicación de la corriente eléctrica.....	66
3.3.3.2.2	Aplicación de la presión externa	68
3.3.4	Métodos de evaluación.....	70
3.3.4.1	Mediciones ecográficas	70
3.3.4.2	Test de salto	72
3.3.4.3	Contracción máxima voluntaria	72
3.3.5	Análisis estadístico.....	73
4	RESULTADOS.....	77
4.1	Ensayo clínico aleatorizado I: “Efectos de la restricción del flujo sanguíneo sobre el dolor y la fatiga inducidos por la estimulación eléctrica neuromuscular en miembros inferiores”	77
4.1.1	Muestra.....	77
4.1.2	Torque evocado/relativo y fatiga.....	77
4.1.3	Dolor percibido	80
4.2	Ensayo clínico aleatorizado II: “Efectos agudos de la electroestimulación y la restricción del flujo sanguíneo sobre el grosor muscular y la fatiga en miembros inferiores”.....	81
4.2.1	Muestra.....	81
4.2.2	Grosor muscular.....	81
4.2.3	Fatiga	84

5	DISCUSIÓN	89
5.1	Fatiga.....	89
5.1.1	Ensayo clínico aleatorizado I.....	89
5.1.2	Ensayo clínico aleatorizado II.....	92
5.1.3	Discusión general sobre la fatiga.....	93
5.2	Torque evocado y relativo de la NMES.....	94
5.3	Hinchazón celular	95
5.4	Dolor percibido.....	97
5.5	Aplicaciones prácticas	99
5.6	Contribución a la fisioterapia.....	101
5.7	Futuras líneas de investigación.....	101
5.8	Limitaciones	102
5.8.1	Limitaciones del ensayo clínico aleatorizado I.....	102
5.8.2	Limitaciones del ensayo clínico aleatorizado II.....	102
5.8.3	Limitaciones comunes a los dos ensayos clínicos.....	103
6	CONCLUSIONES.....	107
7	BIBLIOGRAFÍA	111
8	ANEXOS	137

Abreviaturas

μs: microsegundos

ATP: adenosín trifosfato

BFR: *"blood flow restriction"*

CMD: cambio mínimo detectable

CMV: contracción máxima voluntaria

CV: coeficiente de variación

DE: desviación estándar

EEM: error estándar de medición

Hz: hercios

IC: intervalos de confianza

IMT: intensidad máxima tolerable

mA: miliamperios

mTOR: diana de la rapamicina en mamíferos

mTORC1: diana de la rapamicina en mamíferos complejo 1

NMES: *"neuromuscular electrical stimulation"*

POC: presión de oclusión arterial

RF: músculo recto femoral

RM: repetición máxima

SNC: sistema nervioso central

TENS: "transcutaneous electrical nerve stimulation"

VL: músculo vasto lateral

VM: músculo vasto medial

Índice de figuras

Figura 1. Tipos de hipertrofia muscular.	8
Figura 2. Representación esquemática de los principales mecanismos implicados en la hipertrofia muscular y aumentos de fuerza máxima.....	10
Figura 3. Representación de la fatiga provocada por acumulación de metabolitos.....	14
Figura 4. Hinchazón celular provocada por la restricción del flujo sanguíneo.....	16
Figura 5. Reclutamiento de las unidades motoras según el principio del tamaño.	18
Figura 6. Contribuciones hipotéticas de la tensión mecánica y el estrés metabólico asociados con los diferentes métodos de entrenamiento para la ganancia de fuerza.	20
Figura 7. Diferentes sistemas utilizados en la aplicación de presiones externas.....	21
Figura 8. Posibles mecanismos que inducen hipoalgesia el entrenamiento con restricción de flujo sanguíneo.....	29
Figura 9. Efectos esperados de la estimulación eléctrica neuromuscular sobre la función neuromuscular.....	35
Figura 10. Parámetros de la corriente.....	37
Figura 11. Reclutamiento de la muestra del ensayo clínico aleatorizado I.....	52
Figura 12. Diseño experimental de la familiarización. Ensayo clínico I.	53
Figura 13. Diseño experimental de la intervención: ensayo clínico aleatorizado I.....	54
Figura 14. Localización de los puntos motores en vasto lateral y vasto medial.....	57
Figura 15. Colocación del manguito neumático junto con los electrodos.....	58
Figura 16. Reclutamiento de la muestra del ensayo clínico aleatorizado II.	62

Figura 17. Diseño experimental de la familiarización: ensayo clínico aleatorizado II .	64
Figura 18. Diseño experimental de la intervención del ensayo clínico aleatorizado II.	66
Figura 19. Colocación del manguito neumático junto con los electrodos.....	67
Figura 20. Medición de la presión de oclusión.	69
Figura 21. Cambios en el flujo sanguíneo (Doppler) hasta llegar a la presión de oclusión.	70
Figura 22. Corte transversal ecográfico del músculo Recto Femoral.....	71
Figura 23. Análisis del salto mediante la aplicación “ <i>My Jump 2</i> ”.....	73
Figura 24. Torque evocado y relativo entre condiciones.....	79
Figura 25. Diferencias en el grosor muscular entre Pre-Post y Pre-Post 15’.	83

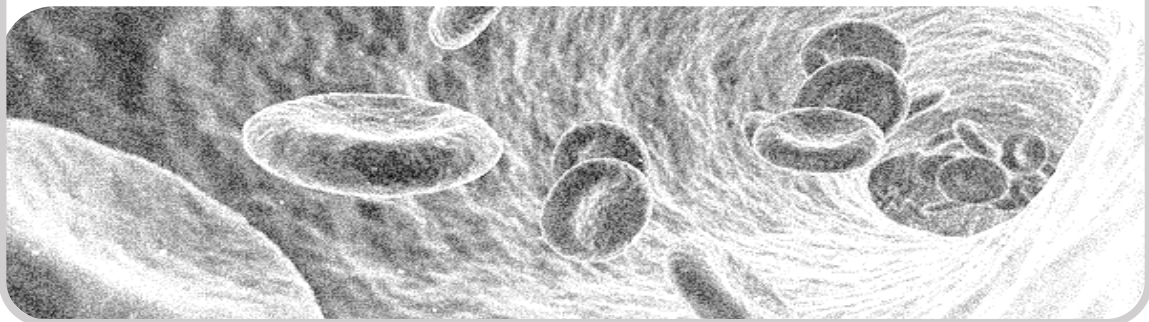
Índice de tablas

Tabla 1. Modelo de prescripción de restricción de flujo sanguíneo aislada.....	25
Tabla 2. Modelo de prescripción de ejercicio de resistencia muscular y restricción de flujo sanguíneo	26
Tabla 3. Diferentes niveles de riesgo en la aplicación de la restricción del flujo sanguíneo	30
Tabla 4. Casos de eventos adversos publicados.	31
Tabla 5. Condiciones del ensayo clínico aleatorizado I	56
Tabla 6. Condiciones ensayo clínico aleatorizado II	65
Tabla 7. Intensidad de corriente inicial y final de cada condición. Media \pm DE.....	68
Tabla 8. Datos descriptivos de la muestra.	77
Tabla 9. Torque evocado y relativo por repeticiones y condiciones. Media \pm DE.....	78
Tabla 10. Fatiga determinada a través del análisis de regresión lineal para todas las condiciones.....	80
Tabla 11. Dolor percibido por condiciones.	80
Tabla 12. Descriptivos de la muestra.	81
Tabla 13. Mediciones del grosor muscular de todas las condiciones.....	82
Tabla 14. Incrementos y tamaño del efecto de las diferentes condiciones.....	85
Tabla 15. Valores pre-post y tamaño del efecto de las pruebas de fatiga por condiciones.	86

Índice de anexos

ANEXO I. Ensayo clínico aleatorizado I.	137
ANEXO II. Ensayo clínico aleatorizado II.....	159
ANEXO III. Informe favorable del Comité de Bioética de la Universidad Europea Miguel de Cervantes.....	169
ANEXO IV. Cuestionario de aptitud para la actividad física (Physical Activity Readiness Questionnaire).....	171
ANEXO V. Cuestionario internacional de actividad física (International Physical Activity Questionnaire).....	173
ANEXO VI. Información para el consentimiento y Consentimiento informado para los participantes de la investigación del ensayo clínico aleatorizado I.....	175
ANEXO VII. Información para el consentimiento y Consentimiento informado para los participantes de la investigación del ensayo clínico aleatorizado II.....	179

1-MARCO TEÓRICO



1 MARCO TEÓRICO

1.1 Restricción del flujo sanguíneo

La restricción del flujo sanguíneo (BFR, del inglés “*blood flow restriction*”) es un método de entrenamiento en el que se aplica una presión externa mediante un sistema de torniquete neumático en la región más proximal de las extremidades superiores y/o inferiores del cuerpo.¹ La presión provocada por el torniquete neumático produce una compresión mecánica vascular gradual debajo del manguito, que afecta severamente al retorno venoso y parcialmente al flujo arterial. Esta compresión vascular provoca una disminución en el aporte de oxígeno (i.e., hipoxia) en el tejido muscular estriado esquelético.^{2,3} Asimismo, la disminución del flujo sanguíneo venoso provoca que la sangre se acumule dentro de los capilares de las extremidades ocluidas, lo que a menudo se refleja en un eritema visible y una hinchazón muscular.⁴ Estos estímulos pueden provocar cambios estructurales en población sana^{5,6} y clínica.^{7,8}

A pesar de que parece un nuevo método de entrenamiento, la BFR se remonta a la década de los años 60 del Siglo XX, cuando Yoshiaki Sato, un joven japonés interesado por el entrenamiento orientado al culturismo, identificó su potencial.⁹ Durante una misa budista, Sato atendía en postura de oración, sentado sobre sus talones, con las rodillas flexionadas y la espalda erguida.⁹ La flexión de rodillas máxima realizada en esta posición impedía tanto el retorno del flujo venoso como la circulación arterial en su miembro inferior. Si esta postura se mantiene en el tiempo, además del bloqueo sanguíneo en la zona distal del miembro inferior, se produce una hipoxia y una sensación de hormigueo.⁹ Yoshiaki Sato relacionó esta sensación parestésica hipóxica con la congestión experimentada posteriormente a un entrenamiento de gemelo de alta

intensidad hasta el fallo. Ésta fue la primera vez que el entumecimiento inducido por la hipoxia se relacionó con la fatiga y la inflamación muscular.

En 1973, Sato sufrió un accidente esquiando, cuyo diagnóstico médico fue “fractura de ambos tobillos, y rotura del ligamento lateral medio de la rodilla, produciendo un desgarró del menisco”. El tratamiento fue conservador por decisión personal de Sato. Se inmovilizó mediante escayolas durante dos meses, por lo que esperaba una gran atrofia de ambas piernas. Sato aprovechó esta situación para investigar los efectos que la BFR podía tener sobre la arquitectura muscular; durante dos semanas, una sesión por día, se aplicó una presión externa en la zona proximal de los muslos de forma intermitente hasta notar entumecimiento. Pasadas dos semanas de inmovilización, al renovar las escayolas, tanto el médico como Sato se sorprendieron al observar que parecía no existir atrofia en ninguna de las dos piernas.⁹ Este hecho provocó una gran inquietud en Sato, que decidió investigar cómo la isquemia local podía provocar cambios en la arquitectura muscular. El uso del entrenamiento oclusivo (i.e., entrenamiento sin flujo venoso ni arterial) se generalizó a principios de los años 80 del Siglo XX, utilizando cámaras neumáticas de bicicleta durante los entrenamientos de hipertrofia muscular. Por motivos comerciales, en 1997, Sato introdujo un programa formativo patentado de instructores de *Kaatsu* (término que se utiliza en japonés para referirse a “presión”) a través de la compañía Sato Sports Plaza Co. Aunque actualmente el entrenamiento *Kaatsu* se realiza en todo el mundo, hoy en día se realiza mediante diferentes tipos de dispositivos¹⁰ y torniquetes,¹¹ y combinado con diferentes tipos de ejercicio¹ o técnicas como puede ser la electroestimulación neuromuscular.¹²

1.1.1 Aplicaciones de la restricción del flujo sanguíneo

Dentro del campo de las ciencias del deporte y de la rehabilitación se considera que para lograr incrementos significativos de la masa y fuerza muscular se requiere mover resistencias $\geq 70\%$ de la repetición máxima (RM) del individuo.¹³ Sin embargo, es posible que estas elevadas cargas puedan estar contraindicadas en pacientes que se encuentran en rehabilitación¹⁴ debido al dolor y limitaciones funcionales. Sin embargo, la aplicación de BFR de forma aislada o en combinación con un entrenamiento de baja intensidad puede inducir adaptaciones favorables de hipertrofia¹⁵ y fuerza.¹⁶ De hecho, el entrenamiento con BFR junto con cargas de baja intensidad, correspondientes al 20-40% RM, puede maximizar el crecimiento de la masa y fuerza muscular.¹⁷⁻¹⁹ Por lo tanto, este tipo de entrenamiento podría llegar a producir aumentos de la masa y fuerza muscular similares al de un entrenamiento tradicional de alta intensidad, pero limitando el estrés mecánico²⁰ y daño muscular que este último puede provocar.²¹

La efectividad del entrenamiento con BFR ha sido probada en distintos grupos de poblaciones, desde personas mayores⁵ hasta atletas de competición⁶, pasando por aquellos que se encuentran en rehabilitación,⁷ entre otras condiciones clínicas.⁸ Recientemente, distintas revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado que el entrenamiento con resistencias combinado con BFR incrementa la masa muscular y/o la fuerza en jóvenes sanos,^{14,22} en población mayor²² y en pacientes que se encuentran en rehabilitación musculoesquelética.²³ Hay que añadir que la adaptaciones mencionadas anteriormente se han producido después de un periodo de tiempo relativamente corto, de 1 a 3 semanas,^{24,25} por lo que podría acortar los tiempos de recuperación en población clínica. Dados sus efectos sobre la función y la estructura del músculo esquelético, el entrenamiento BFR representa una herramienta útil, y contrastada científicamente, en entornos clínicos.

1.1.2 Entrenamiento con restricción del flujo sanguíneo en rehabilitación musculoesquelética

En los últimos años, la aplicación de BFR en rehabilitación postoperatoria ha despertado gran interés en numerosos grupos de investigación, principalmente en la rehabilitación de la reconstrucción del ligamento cruzado anterior.²⁶⁻²⁹ Varios ensayos clínicos aleatorizados, realizando diferentes protocolos de rehabilitación, han observado que el entrenamiento con BFR de baja intensidad, utilizado durante las primeras semanas posteriores a la cirugía, aumenta la masa y la fuerza muscular en comparación con la rehabilitación estándar.²⁸ Asimismo, los pacientes tratados con BFR han indicado mediante cuestionarios de funcionalidad y calidad de vida mejores resultados que los que seguían un tratamiento convencional, además de una mayor reducción del dolor y del derrame de rodilla.^{27,29} No obstante, en una reciente revisión se señaló que las variables analizadas (i.e., volumen y fuerza muscular) en los ensayos clínicos realizados en pacientes con reconstrucción del ligamento cruzado anterior poseen un valor limitado en la evaluación de la funcionalidad,³⁰ por lo que se deben tener en cuenta más variables en el análisis de la funcionalidad del paciente.

Aunque en menor medida que sobre la reconstrucción del ligamento cruzado anterior, también se ha investigado sobre los efectos del entrenamiento con BFR en la rehabilitación posterior a una artroscopia de rodilla,³¹ así como la reparación de menisco o lesión condral.³² Los resultados, hasta la fecha, no son concluyentes puesto que en la rehabilitación posterior a una artroscopia el entrenamiento con BFR demostró ser superior al tratamiento sin BFR en variables como la fuerza, hipertrofia y funcionalidad,³¹ sin embargo en reparaciones de menisco o en lesiones condrales no fue mejor al tratamiento convencional.³²

El efecto del entrenamiento con BFR también se ha estudiado en la rehabilitación de la osteoartritis articular. En este tipo de pacientes se han observado incrementos en la fuerza a las 4^{33,34} y 6 semanas,³⁵ además de un aumento de la masa muscular en 4 semanas en mujeres³³ y mejoras en la funcionalidad.³³ Es probable que estas adaptaciones a corto plazo se produzcan por la posibilidad de realizar con mayor frecuencia sesiones de entrenamiento de baja intensidad que con alta intensidad, puesto que estas últimas necesitan mayores tiempos de recuperación por sus demandas mecánicas más altas.¹ Además, los pacientes no han manifestado un incremento significativo de la sensación de dolor después de un entrenamiento con BFR en comparación con el mismo ejercicio sin BFR.^{33,34} Es más, incluso se ha observado hipoalgesia durante el entrenamiento.³⁵ Teniendo en cuenta estos resultados, el entrenamiento con BFR a baja intensidad puede ser una buena alternativa en la prevención y rehabilitación en pacientes que padecen osteoartritis.

El entrenamiento con BFR también puede producir cambios estructurales y funcionales en los grupos musculares del tren superior próximos a la zona de colocación del manguito que genera la presión externa,^{36,37} por lo que podría tener un uso potencial en los procedimientos de la articulación del hombro.^{38,39} En fracturas distales del radio se ha evaluado la eficacia de la BFR durante el manejo postquirúrgico observando buenos resultados en dolor y funcionalidad.⁴⁰ No obstante, existen pocas publicaciones que investiguen el uso de la BFR en la rehabilitación de patologías del miembro superior.

1.1.3 Adaptaciones y mecanismos de la hipertrofia muscular

La hipertrofia muscular se refiere al crecimiento del tejido muscular, que puede ser consecuencia de una gran variedad de adaptaciones ultraestructurales.⁴¹ En la mayoría

de los casos, la hipertrofia inducida por el ejercicio de resistencia muscular tradicional es debida a un aumento de los sarcómeros y de las miofibrillas en paralelo (**Figura 1**).⁴²

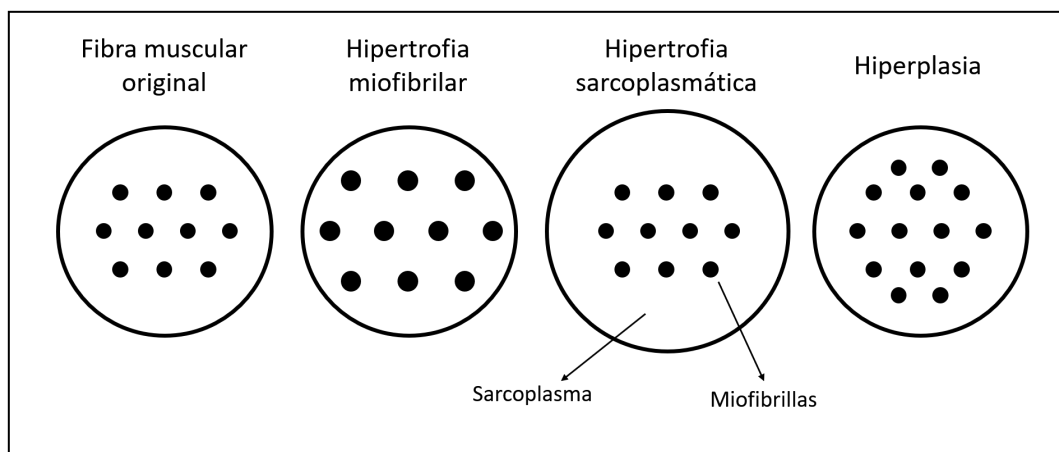


Figura 1. Tipos de hipertrofia muscular.

Las recomendaciones de carga para lograr hipertrofia a través del ejercicio con resistencia muscular tradicional sugieren realizar un número moderado de repeticiones con una intensidad moderada (i.e., de 8 a 12 repeticiones y una intensidad del 60% al 80% de la RM).⁴¹ Esta magnitud de la carga tiene como por objetivo amplificar los tres factores primarios responsables del inicio de la hipertrofia: tensión mecánica, daño muscular y el estrés metabólico (**Figura 2**).

La *tensión mecánica* inducida por la generación de fuerza y el estiramiento se considera esencial para lograr incrementos en la masa muscular.⁴³ La tensión producida por el entrenamiento con resistencia altera la integridad del músculo esquelético (i.e., daño muscular), desencadenando respuestas moleculares y celulares transducidas en las miofibrillas y en las células satélite.⁴⁴ Este proceso por el cual la tensión mecánica se traduce en señales químicas que desencadenan una cascada de señales intracelulares que conducen a la producción de proteínas musculares se conoce como mecanotransducción.⁴⁵

El *daño muscular* provocado por la tensión mecánica puede ser específico de sólo unas pocas macromoléculas del tejido o puede producir grandes desgarros en el sarcolema, en la lámina basal y en el tejido conjuntivo. Como consecuencia a este daño muscular se inicia una respuesta inflamatoria de defensa que es similar a la inflamación provocada por una infección. Se cree que este proceso conduce a la liberación factores de crecimiento (insulina, testosterona y hormonas de crecimiento, entre otros) y a la proliferación de células satélite, promoviendo así la hipertrofia.⁴³ Las células satélite, que normalmente se encuentran inactivas entre la lámina basal y el sarcolema, se activan mediante un estímulo mecánico proliferativo, fusionándose con las células existentes o entre ellas, para crear nuevas miofibrillas proporcionando los precursores necesarios para la reparación del tejido muscular.⁴⁶ La importancia del proceso regenerativo durante la hipertrofia es crucial puesto que el incremento de la masa muscular ocurre cuando la síntesis de proteínas excede la degradación de las mismas.

Así, la señalización intracelular se desencadena a través de una cascada de eventos que involucran a factores de crecimiento y a citoquinas, entre otros.⁴³ Independientemente del mecanismo de señalización inicial, para que un músculo aumente su tamaño, el entorno intracelular debe favorecer un balance positivo de proteínas, logrado a través de un aumento en la síntesis de proteínas musculares, una disminución en la degradación de proteínas musculares o ambos.⁴⁷ Parece que la activación de una vía de crecimiento celular clave es la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) complejo 1 (mTORC1), ya que es un mecanismo regulador importante de la hipertrofia muscular. Se ha demostrado que la activación de mTORC1 es necesaria para la estimulación de la síntesis de proteínas musculares inducida por el ejercicio de resistencia muscular, puesto que la administración de rapamicina (un inhibidor específico de mTOR) a humanos antes del ejercicio inhibe el aumento esperado de la síntesis proteica muscular provocada por la

contracción muscular.⁴⁸ Aunque la tensión mecánica muscular por sí sola puede producir hipertrofia, es poco probable que sea la única responsable de los incrementos de la masa muscular asociados al ejercicio. De hecho, se ha demostrado que ciertas rutinas de entrenamiento de resistencia que emplean altos grados de tensión muscular inducen en gran medida adaptaciones neuronales sin hipertrofia.⁴³

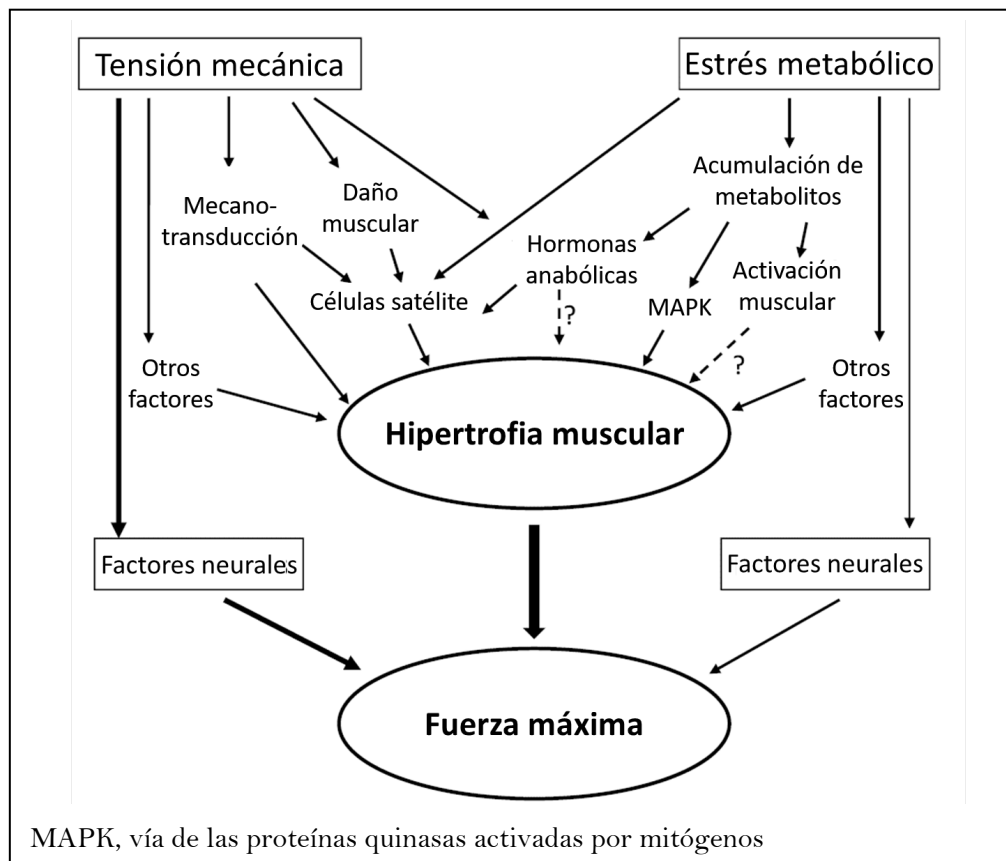


Figura 2. Representación esquemática de los principales mecanismos implicados en la hipertrofia muscular y aumentos de fuerza máxima.

Figura modificada de Duchateau *et al.*, (2021).⁴⁵

El anabolismo producido por el *estrés metabólico* durante el ejercicio y la acumulación de metabolitos pueden ser más importantes que el desarrollo de fuerzas elevadas para optimizar la respuesta hipertrófica producida por el entrenamiento.⁴³ El estrés metabólico que se produce como resultado del ejercicio depende de la glucólisis anaeróbica para la producción de ATP, provocando posteriormente la acumulación de

metabolitos como lactato, iones de hidrógeno, fosfato inorgánico y creatina, entre otros.⁴⁹ Dicho estrés metabólico puede actuar como una señal anabólica que activa la vía de las proteínas quinasas, activadas por mitógenos,⁴⁵ impulsando varias transcripciones miogénicas.⁵⁰ Dentro de los mecanismos inducidos por el estrés metabólico para mediar la respuesta hipertrófica se encuentran las alteraciones en el medio hormonal, hinchazón celular (este mecanismo se desarrollará más adelante puesto que es una variable dependiente en este proyecto), producción de radicales libres y aumento de la actividad de los factores de transcripción orientados al crecimiento celular.⁵¹

El entrenamiento mediante BFR puede maximizar el crecimiento de la masa y fuerza muscular con cargas de baja intensidad correspondientes al 20-40% RM¹⁷⁻¹⁹ (vs. al 60%-80% de 1RM del entrenamiento tradicional).⁴¹ Sin embargo, los mecanismos fisiológicos exactos que provocan una respuesta hipertrófica en el músculo esquelético después del entrenamiento con BFR aún se desconocen en su mayoría.⁴⁷ No obstante, parecen estar relacionados con la respuesta provocada por la hinchazón de las células musculares y por el efecto indirecto metabólico, que generan una mayor activación muscular que el entrenamiento tradicional a través de la fatiga.⁴⁷ Además, después del entrenamiento con BFR se ha observado una mejora en la señalización de mTORC1,⁵² un incremento en la activación de la S6 cinasa 1⁵³ (promotor de la síntesis de proteínas), incrementos agudos de los niveles de hormonas sistémicas (e.g., hormonas de crecimiento y testosterona) y un aumento en la activación de las células satélite.⁴⁷

1.1.3.1 Fatiga

La fatiga se puede definir como una disminución en el rendimiento físico relacionado con un aumento en la dificultad real/percibida de una tarea o ejercicio, así como la incapacidad de los músculos para mantener un nivel específico de fuerza durante el

ejercicio.⁵⁴ La fatiga se puede clasificar como central o periférica. Ambos tipos de fatiga tienen un papel sinérgico en la reducción de la capacidad de la fibra muscular para generar fuerza.⁵⁵

La fatiga central se define como un impulso deficiente de la salida cortical motora que disminuye el rendimiento, o incluso detiene la actividad neural hacia el músculo, por lo que se ven afectados los procesos inhibitorios y excitatorios que se originan en la corteza cerebral.⁵⁶ Los factores que afectan a la fatiga se extienden desde el nivel cortical a la unión neuromuscular, es decir, la parte extramuscular de la cadena de señales generadas por el sistema nervioso central (SNC) en el proceso de la contracción muscular. La fatiga central se caracteriza por una reducción de la contractilidad independientemente de factores mecánicos y metabólicos propios del músculo.⁵⁷ Los factores centrales que contribuyen a la fatiga son la disminución de la conducción hacia el córtex motor y su excitabilidad, menor concentración de dopamina y la acumulación de la serotonina.⁵⁸ Además de los factores mencionados, la fatiga central se genera por los cambios que se producen a nivel de la médula espinal en cuanto a las aferencias de los husos neuromusculares y órganos tendinosos de Golgi y la fibras nerviosas III y IV.⁵⁷

La fatiga periférica se origina fuera del sistema nervioso central. Se define como la pérdida de fuerza o potencia causados por los procesos distales a la unión neuromuscular.⁵⁹ Los factores que contribuyen al desarrollo de la fatiga periférica son varios. Sin embargo, de forma aguda, principalmente el ejercicio físico puede modificar la capacidad de generar tensión por parte del músculo estriado esquelético como consecuencia de las teorías de la acumulación y de la depleción. Es decir, se puede producir la acumulación de metabolitos en el torrente sanguíneo derivados de especies reactivas de oxígeno (como fosfatos inorgánicos, iones de calcio, lactato, adenosín difosfato, y magnesio),⁶⁰ y el agotamiento de los depósitos de glucógeno y fosfocreatina,

afectando a la producción de energía.⁵⁸ Con el ejercicio de alta intensidad, este tipo de fatiga es especialmente aguda, debido a que la acumulación de metabolitos podría alterar la interacción de los puentes cruzados de actina y miosina.⁵⁸

1.1.3.1.1 Fatiga en la restricción de flujo sanguíneo

Durante el entrenamiento con BFR combinado con ejercicios de baja intensidad se produce un reclutamiento de fibras musculares de contracción rápida, fibras que se activan moviendo cargas de, al menos, intensidad moderada (i.e., > 70% RM), probablemente debido al suministro inadecuado de oxígeno hacia las fibras de contracción lenta y la alta acumulación de metabolitos.⁶¹ Al realizar ejercicios de baja intensidad, la fatiga se incrementa según el volumen de repeticiones realizadas: a mayor número de repeticiones, mayor fatiga. En caso de aplicar BFR, como consecuencia de la oclusión venosa y la restricción parcial del flujo arterial, la eliminación de subproductos metabólicos es menos eficiente que si no se restringiera el flujo sanguíneo (**Figura 3**, caso B y A respectivamente). A medida que se sigue realizando ejercicio bajo una presión externa aplicada, la activación del número de unidades motoras de alto umbral es exponencialmente mayor con el fin de mantener la fuerza necesaria para mover la resistencia (i.e., compensación de la fatiga). La activación de unidades motoras de alto umbral involucra a un mayor número de fibras musculares y aumenta el nivel de fatiga (casos C y D de la **Figura 3**).⁴⁷ En definitiva, comparado con el ejercicio sin BFR, el entrenamiento con BFR a la misma intensidad activa fibras musculares más grandes, generando una mayor acumulación de subproductos metabólicos, produciendo así una mayor fatiga.⁴⁷ Por ello, la BFR acelera la aparición de la fatiga periférica inducida por

el ejercicio, predominando los factores locales^{62,63} como puede ser el aumento del estrés metabólico local⁴⁷ o la inhibición de los puentes cruzados.⁶⁴

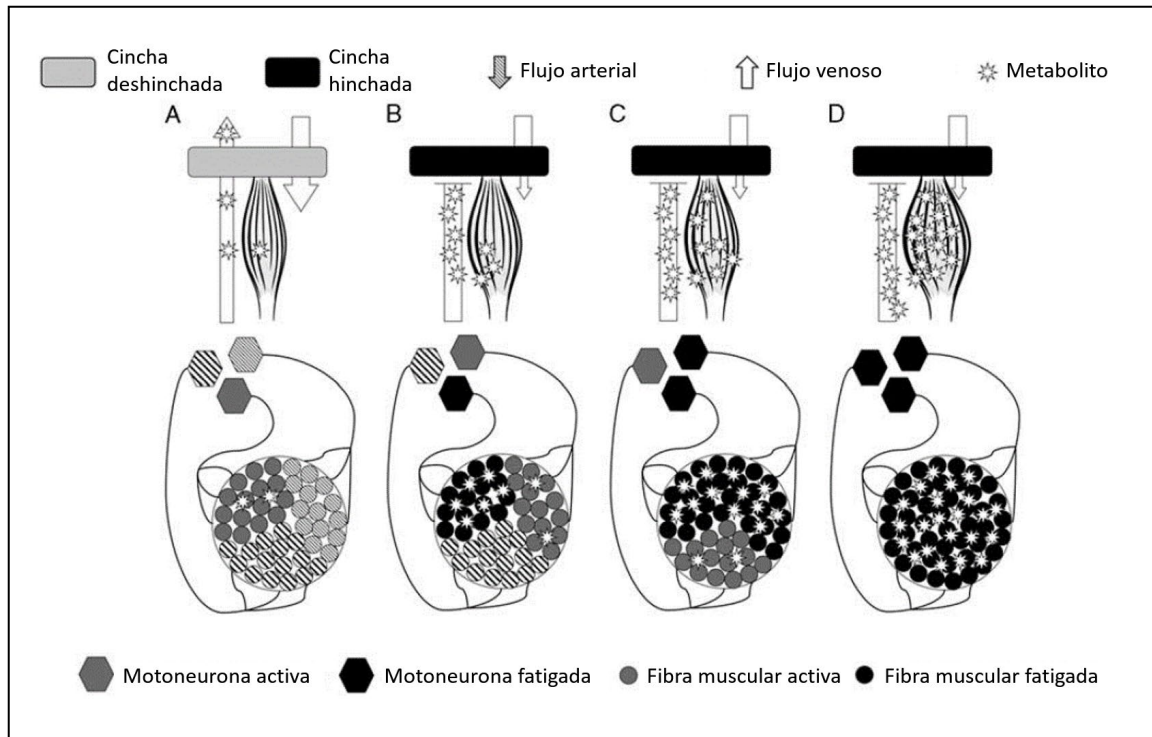


Figura 3. Representación de la fatiga provocada por acumulación de metabolitos.

Figura modificada de Jesse *et al.*, (2018).⁴⁷

No obstante, los factores neurales también pueden contribuir al aumento del nivel de fatiga.⁶³ Durante el entrenamiento con BFR, vías aferentes hacia el sistema nervioso central poseen un papel activo en el desarrollo de la fatiga. La estimulación metabólica de las fibras aferentes III y IV, como consecuencia de la disminución del suministro de oxígeno y la exacerbación resultante del metabolismo anaeróbico,⁶² provocan la inhibición de la activación motora.⁶⁵ Por tanto, se podría sugerir que participan factores centrales en el desarrollo de la fatiga provocado por la BFR.⁶² No obstante, es muy probable que la activación de las vías nerviosas aferentes III y IV se produzca por límites de tolerancia sensorial de origen central asociado a la alta acumulación de metabolitos en el músculo esquelético.⁶²

1.1.3.2 Hinchazón celular

La aplicación de BFR de forma aislada,⁴ o en combinación con un entrenamiento de baja intensidad,⁶⁶ produce un desplazamiento de líquido desde el lecho capilar hacia el intersticio. Este fenómeno, que se llama hinchazón celular,⁶⁷ y se mide a través del grosor muscular.^{68,69} Igualmente, al aplicar una BFR a una presión relativa también se reduce el flujo de sangre arterial y se ocluye el flujo de sangre venosa, lo que provoca una acumulación de sangre venosa distalmente al manguito.⁷⁰ Si se prolonga la oclusión del flujo sanguíneo venoso aumentan los gradientes hidrostático y osmótico, conduciendo el líquido hacia las células musculares (**Figura 4**).⁴⁷ La hinchazón celular está relacionada con los cambios en el estado de hidratación de la célula, que aumenta el flujo de agua hacia la misma, y puede regular al alza el mTOR.^{67,71,72} Los cambios en el estado de hidratación de las células –además del aumento del reclutamiento de fibras, el estrés metabólico y la fatiga– pueden considerarse alguno de los principales determinantes agudos de la hipertrofia muscular crónica.⁷³ Además, la hinchazón celular se relaciona con el aumento de la masa muscular a corto plazo.^{24,74} De hecho, el aumento del grosor muscular de la primera sesión de entrenamiento de una intervención de 6 semanas (18 sesiones) podría tener una correlación positiva con la hipertrofia muscular generada por el programa de entrenamiento completo.⁷⁵ Por consiguiente, un estímulo que provoque inflamación celular aguda puede inducir una mayor respuesta hipertrófica.

1.1.4 Adaptaciones y mecanismos en la fuerza

La fuerza muscular se puede definir como la capacidad que tiene el músculo estriado esquelético de producir tensión muscular. La manifestación de la fuerza muscular se basa en una combinación de varios factores morfológicos y neurales, como son el área transversal de la fibra muscular,⁷⁶ la disposición de las fibras según su ángulo de

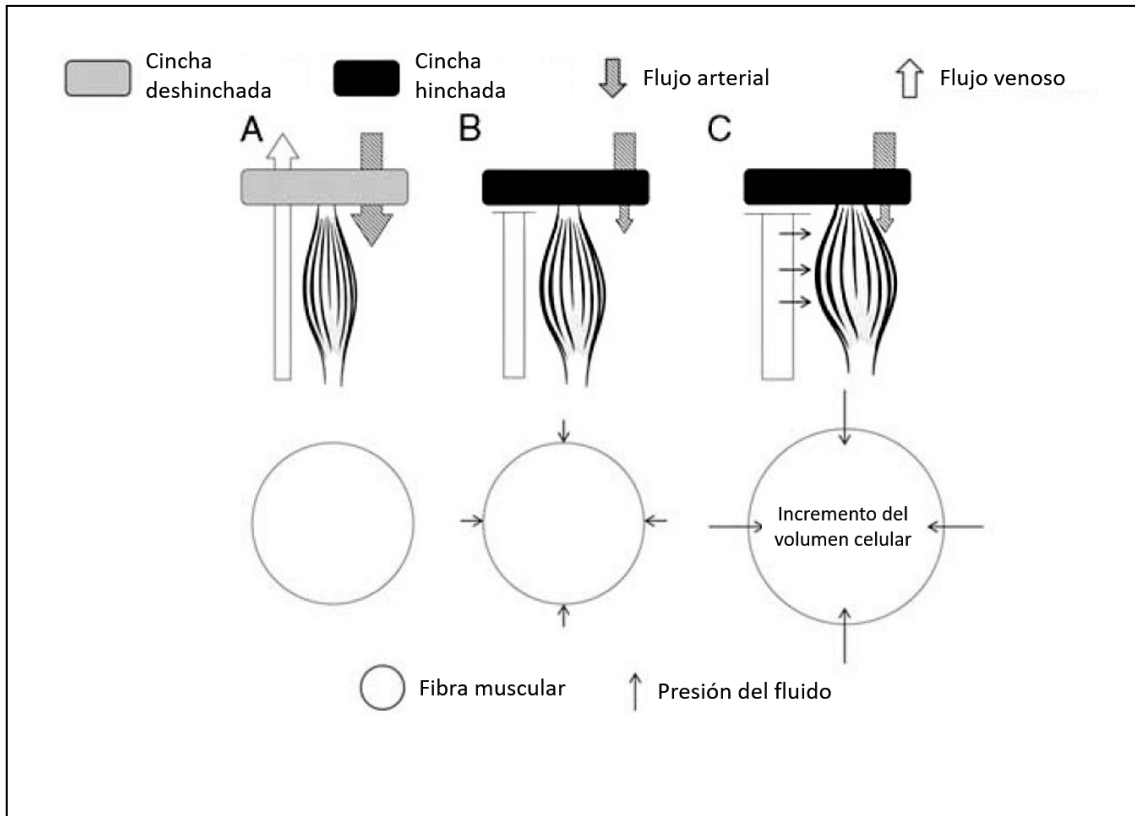


Figura 4. Hinchazón celular provocada por la restricción del flujo sanguíneo.

Figura modificada de Jessee *et al.*, (2018).⁴⁷

peneación^{77,78} o el reclutamiento de las unidades motoras.⁷⁹ Así se pueden diferenciar, la fuerza máxima dinámica, la fuerza isométrica máxima y la fuerza reactiva:⁸⁰

- Fuerza máxima dinámica: es la expresión máxima de fuerza cuando la resistencia solo se desplaza o se vence una sola vez.
- Fuerza isométrica máxima: es una contracción máxima voluntaria contra una resistencia insalvable, es decir, ocurre cuando un músculo desarrolla su máxima tensión, pero no produce movimiento externo.
- Fuerza reactiva: es una representación de la función del ciclo de estiramiento-acortamiento rápido, que muestra la capacidad del sujeto para cambiar rápidamente de una contracción excéntrica a una concéntrica y su capacidad para desarrollar fuerzas máximas en un tiempo mínimo.

El aumento de la masa muscular puede tener un gran impacto en la capacidad del músculo para generar fuerza.⁸¹ De hecho, este corte transversal muscular define el 50-60% de los cambios en la producción de fuerza a corto plazo en sujetos relativamente desentrenados.⁸² Fisiológicamente, el incremento de la producción de fuerza producido por el aumento en el corte transversal muscular se debe a un aumento en el número de interacciones de puentes cruzados entre la actina y la miosina dentro de los sarcómeros.⁷⁹ Además del aumento del corte transversal muscular, el ángulo de peneación muscular –la orientación de las fibras musculares en relación al tejido conectivo– puede incidir en la producción de fuerza. Así, los ángulos de peneación de las fibras musculares son mayores en los músculos hipertrofiados que en los músculos de menor tamaño. Una posible explicación a esto es que los ángulos de peneación más abiertos pueden aumentar el número de interacciones de puentes cruzados debido al empaquetamiento de más fascículos musculares dentro del área.⁷⁹

Además, la generación de la fuerza depende de la activación de las unidades motoras, las cuales se activan de acuerdo con su umbral de activación. Dicho umbral se rige según el “principio del tamaño”, propuesto por Elwood Henneman y colaboradores en 1965.⁸³ Según este principio, el tamaño de las motoneuronas determina su umbral de excitación, y por consiguiente también su orden de reclutamiento, siendo las motoneuronas pequeñas las primeras en reclutarse. Este orden de reclutamiento se mantendría inalterado independientemente de la fuente de excitación neuronal y de los circuitos neuronales que la transmiten. Por consiguiente, en un movimiento que requiera la aplicación de poca fuerza se reclutarían únicamente las fibras tipo I –como consecuencia de la activación de unidades motoras de bajo umbral excitatorio– del grupo muscular involucrado, mientras que si el trabajo muscular realizado requiere de la aplicación de una fuerza mayor (i.e., valores más cercanos a la RM) se reclutarán, además de estas

fibras, algunas unidades motoras de tipo II de umbral excitatorio más alto (**Figura 5**). Por lo tanto, parece ser más beneficioso reclutar unidades de alto umbral cuando es necesario desarrollar altos niveles de fuerza.⁷⁹

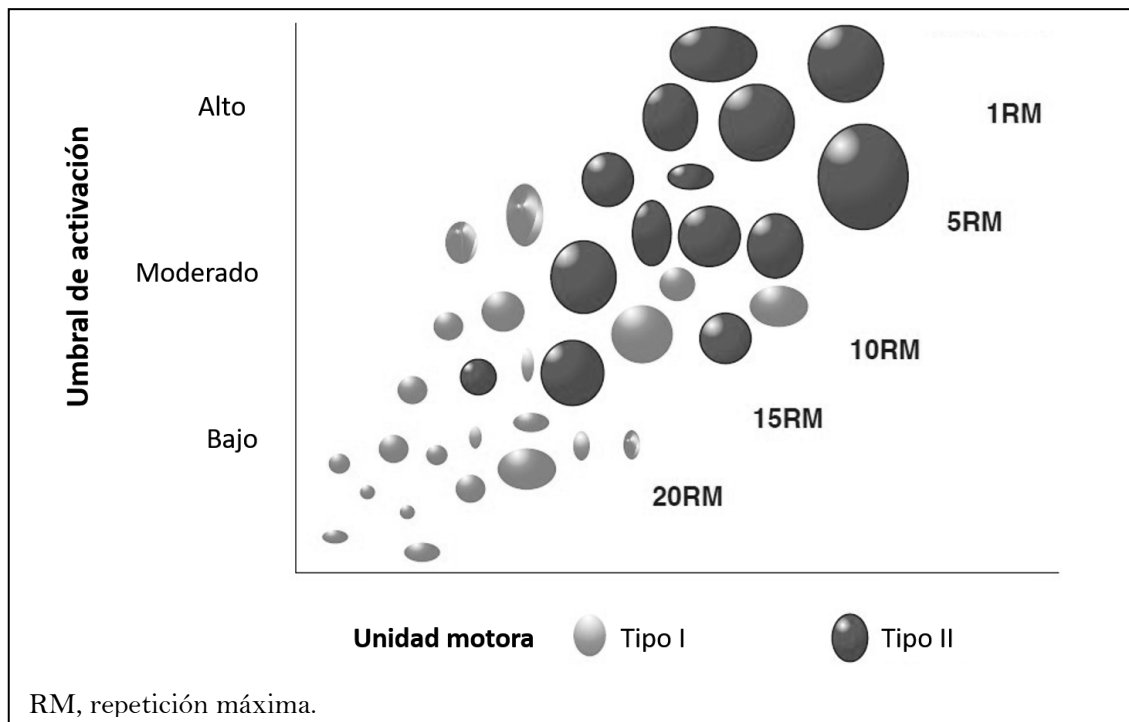


Figura 5. Reclutamiento de las unidades motoras según el principio del tamaño.

Figura modificada de Brown (2017).⁸⁴

Las recomendaciones para lograr incrementos en la fuerza máxima mediante el entrenamiento tradicional sugieren realizar pocas repeticiones con altas intensidades (i.e., de 1 a 5 repeticiones por serie, con una intensidad del 80% al 100% de la RM).⁴¹ Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis analizando los efectos del entrenamiento con BFR en rehabilitación musculoesquelética. Hughes *et al.*, (2017)²³ calcularon el tamaño del efecto de ocho estudios que compararon el entrenamiento de baja intensidad (i.e., $\leq 30\%$ de la RM) y cinco experimentos con entrenamientos de alta intensidad (i.e., $\geq 70\%$ de la RM), con el entrenamiento de baja intensidad y BFR. Estos autores observaron que el entrenamiento con BFR tiene un efecto moderado (g de Hedges = 0.523) en el incremento de la fuerza muscular

comparado con el entrenamiento de la misma carga sin BFR. No obstante, el entrenamiento de alta intensidad mostró un efecto moderado (g de Hedges = 0.674) sobre el entrenamiento con BFR de baja intensidad.²³ La tensión mecánica provocada por los ejercicios de alta intensidad fue mayor que los ejercicios de baja intensidad (con o sin BFR), estimulando factores neurales que incrementarán la fuerza muscular.²² No obstante, probablemente la tensión mecánica puede ser similar en los entrenamientos de baja intensidad con o sin BFR. Esto puede deberse a que existe una mayor excitabilidad aguda en el córtex motor (i.e., incrementos en el potencial motor evocado) hasta una hora después del entrenamiento con BFR comparado con ejercicio de baja intensidad sin BFR.⁸⁵ Probablemente, el aumento del potencial motor evocado se produzca por cambios en la eficacia sináptica y/o a la transmisión a lo largo de la vía corticoespinal.⁸⁵ Asimismo, el entorno muscular isquémico/hipóxico y la molestia provocada por la presión externa aplicada,^{61,62} puede incrementar la activación de las vías musculares aferentes de tipo III y IV, alterando la excitabilidad córticomotora. Sin embargo, los mecanismos exactos que subyacen a las adaptaciones neuronales a largo plazo provocadas por el entrenamiento con BFR siguen sin estar claros,⁴⁷ no obstante, parece que este tipo de entrenamiento puede inducir cambios neuronales centrales optimizando el desarrollo de la fuerza.⁸⁵

En resumen, los incrementos de la fuerza provocados por el ejercicio de alta intensidad son mayores que los producidos por el entrenamiento de baja intensidad con BFR, muy probablemente diferenciados por factores de tensión mecánica y por la activación neural. **(Figura 6).**⁴⁵ No obstante, el entrenamiento con BFR parece provocar cambios en la fuerza mayores que el entrenamiento sin BFR con la misma carga, posiblemente por los cambios producidos en la arquitectura muscular (i.e., hipertrofia) y la activación de

factores neurales (**Figura 2**)⁴⁵, aunque los factores neurales que influyen en la adaptación aún no parecen estar claros.

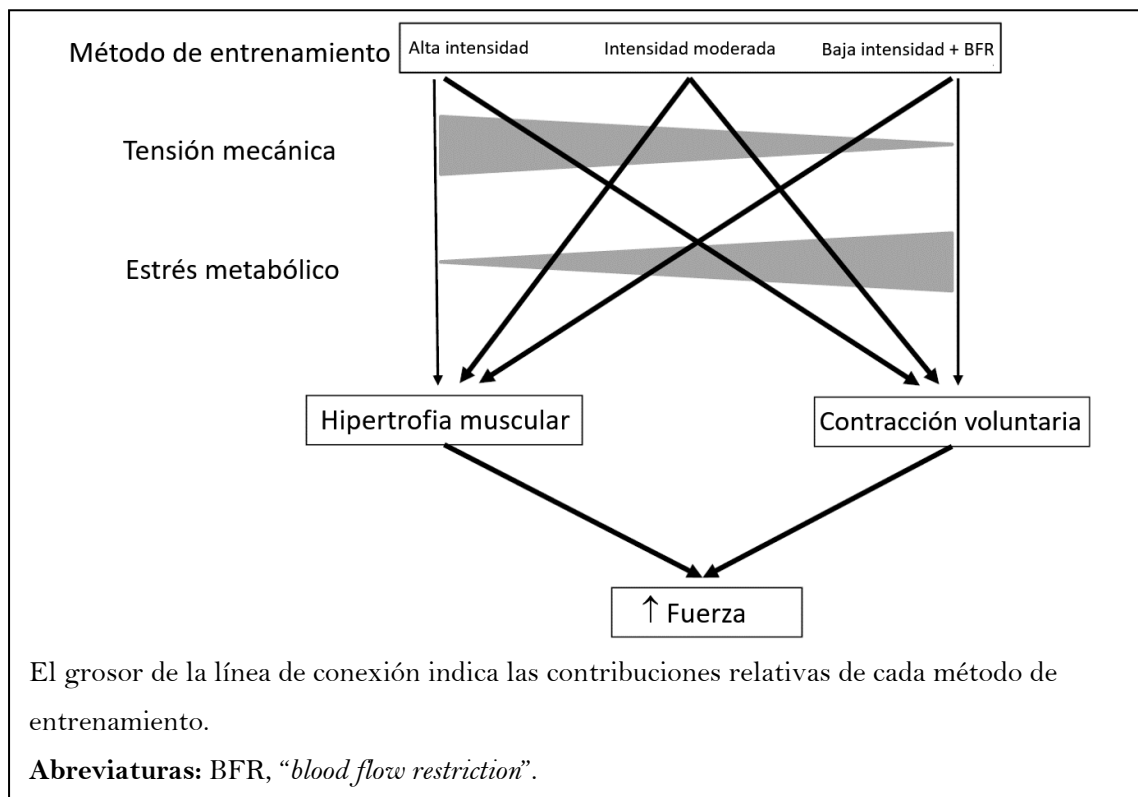


Figura 6. Contribuciones hipotéticas de la tensión mecánica y el estrés metabólico asociados con los diferentes métodos de entrenamiento para la ganancia de fuerza.

Figura modificada de Duchateau *et al.*, (2021).⁴⁵

1.1.5 Tipos de manguito y dispositivos que provocan restricción de flujo sanguíneo

Actualmente se utilizan manguitos elásticos o de nylon, que se hinchan manualmente, mediante un manómetro o de forma automática. Parece que el uso de uno u otro no define las adaptaciones provocadas por el entrenamiento con BFR.⁸⁶ No obstante, el ancho del torniquete si se relaciona con diferentes efectos según la presión externa aplicada. Por ejemplo, un manguito más ancho necesitará menor presión para provocar los mismos efectos que un manguito más estrecho y el dolor percibido por la presión será menor.¹ Sin embargo, teniendo en cuenta que un manguito muy ancho puede limitar el

movimiento durante el ejercicio, y que debajo del manguito puede existir un menor crecimiento muscular,⁸⁷ es recomendable usar diferentes tamaños de torniquete neumático.

Además, los manguitos se pueden utilizar a tres diferentes tipos de dispositivos que aplican presiones externas (**Figura 7**): torniquetes automáticos personalizados, sistemas automáticos de hinchado rápido y sistemas de bomba manual junto con un esfigmomanómetro. La gran diferencia entre ellos es que en el primero, el cálculo de la presión de oclusión arterial (POC, momento en el que el flujo sanguíneo venoso y arterial se bloquea completamente debido a la presión externa aplicada) se realiza automáticamente y el dispositivo mantiene una presión relativa a tiempo real durante el ejercicio. Por otro lado, tanto el sistema de hinchado rápido como el manual no ajustan la presión automáticamente, esto puede generar presiones más elevadas durante la realización del ejercicio en los momentos de acortamiento muscular (i.e., contracción concéntrica).¹⁰ Por lo tanto, los sistemas que ajustan la presión durante el ejercicio pueden influir positivamente en la tolerancia del paciente a la BFR, ya que no se provocarán altos picos de presión externa y, posiblemente, se mejorará la adherencia al programa de rehabilitación.



Figura 7. Diferentes sistemas utilizados en la aplicación de presiones externas.

1.1.6 Determinación de la magnitud del estímulo en la restricción del flujo sanguíneo

Las recomendaciones generales para determinar la magnitud de la carga en un entrenamiento con BFR deben tener en cuenta la presión externa aplicada y las variables de entrenamiento (i.e., volumen, intensidad, duración y frecuencia de entrenamiento).

1.1.6.1 Presión externa aplicada

La variable más particular del entrenamiento con BFR es la presión externa aplicada, ya que modificará el resto de las variables de un entrenamiento tradicional de resistencia muscular. De acuerdo con los principios generales del entrenamiento, la programación de una sesión de BFR requiere que se ajuste la magnitud de cada variable individual que influye en la respuesta aguda y en la subsiguiente efectividad a largo plazo de las intervenciones.³ Aunque cabe destacar que existe una alta variabilidad en la respuesta hemodinámica a una presión externa aplicada dada entre sujetos, lo que podría influir aún más en las adaptaciones agudas⁷⁰ y a largo plazo,¹⁷ así como en la seguridad del paciente.⁸⁸

La presión externa aplicada que produce un cese completo del flujo sanguíneo de la extremidad se denomina POC, y está relacionada con las diferentes características de la extremidad y la presión arterial, así como por el ancho y el largo del manguito.⁸⁶ Un manguito ancho hinchado a una misma presión ejercerá más tensión mecánica en los vasos sanguíneos que un manguito más estrecho, lo que dará como resultado un mayor aumento en la resistencia periférica total⁸⁹ y, por tanto, una reducción proporcional del flujo sanguíneo.⁷⁰ No obstante, pueden existir grandes variaciones de la POC entre sujetos y entre su miembro superior e inferior. Loenneke *et al.* (2015)⁹⁰ determinaron la POC en una cohorte de 171 participantes. Los límites superior e inferior de POC fueron

100-210 mmHg y 180-300 mmHg para las extremidades superiores e inferiores respectivamente, demostrando que una presión absoluta no afecta de igual manera en el flujo hemodinámico. Del mismo modo, el flujo sanguíneo del miembro superior¹¹ e inferior⁹¹ disminuye de forma no lineal en respuesta a la presión externa aplicada en reposo, incluso con manguitos de un ancho diferente. Por lo tanto, las diferencias en la reducción del flujo sanguíneo real entre sujetos también dependerían de la curva de flujo sanguíneo-presión externa aplicada, demostrando la singularidad de la respuesta vascular individual a dicha presión.

Con el fin de maximizar los efectos de la BFR y aumentar la seguridad del entrenamiento se recomienda entrenar con una presión relativa a la POC.⁹² La presión relativa de la POC se estima conociendo la POC en reposo y aplicando a este valor el porcentaje de presión aplicada externa diseñada para cada ejercicio del entrenamiento.⁸⁶ Generalmente, se recomienda aplicar una presión externa en un rango del 40%-80%POC con el fin de minimizar el riesgo de provocar respuestas cardiovasculares descontroladas y un alto dolor percibido.⁹³ Es decir, el ejercicio será más seguro y confortable si se entrena en el rango recomendado de presión externa aplicada, logrando adaptaciones funcionales similares a presiones externas aplicadas más altas.⁸⁶

La ecografía Doppler se considera el método “*gold standard*” para la medición del flujo sanguíneo, por lo tanto es el procedimiento más fiable para determinar la POC.⁹⁴ Al ser un dispositivo de alto coste, varios autores han investigado cómo calcular la POC de manera más fácil y sencilla. Loenneke *et al.* (2012)⁷⁰ llegaron a la conclusión de que, para un manguito dado, las variables más relevantes para el cálculo de la POC son la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la circunferencia de la extremidad. Teniendo en cuenta estas variables, varios autores propusieron ecuaciones de regresión para el cálculo de la POC en miembros superiores^{89,90} e inferiores,^{90,95} siendo una

solución válida para el cálculo de la POC. No obstante, las ecuaciones de regresión solo son válidas para los anchos de torniquete de 5cm,^{89,90} 10cm y 12cm⁸⁹ en el miembro superior; y 5cm,⁹⁰ 6cm y 13cm⁹⁵ en miembro inferior. Asimismo, ha sido validado el Doppler portátil para determinar la POC de miembros inferiores, siendo este un dispositivo de menor coste en comparación con un ecógrafo.⁹⁴ Además, recientemente se ha propuesto una solución alternativa más barata como es la pulsioximetría,^{96,97} siendo válida para la medición de la POC, aunque la fiabilidad se debe relacionar con el dispositivo utilizado debido a la variedad de estos que existen en el mercado.

Los parámetros de aplicación de la presión externa que se han utilizado hasta la fecha han seguido un protocolo estándar (**Tabla 1**)¹ desarrollado originalmente por Takarada *et al.*, (2000).⁹⁸ A diferencia del entrenamiento tradicional de resistencia muscular, en el entrenamiento con BFR, la carga sólo se rige por el tiempo de aplicación de la BFR –minutos de restricción de flujo sanguíneo seguidos y de descanso entre series– y la presión externa aplicada. En general, la BFR aislada se realiza mediante series (3-5 series) de restricción de flujo continua (i.e., se mantiene la presión durante los descansos entre series) de una duración de 5 minutos y un descanso de 3 minutos.⁹⁸ Las presiones externas utilizadas suelen ser altas (i.e., POC)^{98,99} puesto que parece que pueden proporcionar efectos protectores más potentes contra la atrofia por desuso.¹

1.1.6.2 Variables de entrenamiento

Si la BFR se combina con un entrenamiento tradicional de resistencia muscular, las variables que definen la magnitud de la carga de este último se deben adaptar, puesto que la aplicación de presiones externas modifica el comportamiento hemodinámico. En la **Tabla 2** se ofrece una visión general de las recomendaciones para la aplicación de la BFR con el entrenamiento tradicional de resistencia muscular.¹ Generalmente, la

duración de los programas de entrenamiento son de más de 3 semanas.^{68,100,101} Además, para lograr incrementos significativos en la masa y fuerza muscular, se ha establecido que la frecuencia óptima del entrenamiento con BFR es de 2-3 sesiones/semana;³ pero teniendo en cuenta que la intensidad es menor que el entrenamiento tradicional(10-40% RM con BFR³ vs. 60-80% RM¹³), se podría aumentar la frecuencia diaria al provocar menor estrés mecánico.¹

Tabla 1. Modelo de prescripción de restricción de flujo sanguíneo aislada

Frecuencia	1-2 veces por día (mientras dure la inmovilización)
Tiempo bajo restricción	Intervalos de 5 minutos
Tipo	Grupos musculares pequeños y grandes (brazos y piernas/unilateral o bilateral)
Series	3-5
Descanso entre series	3-5 minutos
Manguito	5 cm (pequeño), 10 o 12 cm (mediano), 17 o 18 cm (grande)
Presión	70-100% POC
Tipo de restricción	Continua

Tabla modificada de Patterson *et al.*, (2019).¹

El ajuste común de repeticiones realizadas por serie es de 15, estableciendo en la primera 30 repeticiones,¹⁰²⁻¹⁰⁴ e incluso se puede hasta el fallo.^{24,105,106} No obstante, no es necesario llegar hasta este, ya que la dosis-respuesta no se relaciona con el volumen.¹ El número de series a completar se suele establecer entre 2 y 4 series.

Uno de los objetivos del volumen de es provocar altos niveles de estrés metabólico. Así, el descanso entre series también es determinante para lograr incrementos en este. Generalmente, los descansos son cortos (i.e., 30-60 s) manteniendo la presión continua. La presión intermitente induce las mismas respuestas fisiológicas (aumento de la

producción de lactato y frecuencia cardiaca)¹⁰⁷, pero puede reducir el incremento de la hinchazón celular, aunque genera una menor tasa de esfuerzo percibido.¹⁰⁸

Generalmente, se recomienda utilizar intensidades de trabajo del 20% al 40% de 1RM.¹ En caso de establecerse la intensidad de entrenamiento en el límite inferior de este rango (i.e., 20% de la RM), es posible que se deba aplicar presiones externas más elevadas (e.g., 80%-100%POC).¹⁷

Tabla 2. Modelo de prescripción de ejercicio de resistencia muscular y restricción de flujo sanguíneo

Frecuencia	2-3 veces por semana (>3 semanas) o 1-2 veces por día (1-3 semanas)
Intensidad	20-40% RM
Tiempo bajo restricción	5-10 minutos por ejercicio (reperusión entre ejercicios)
Tipo	Grupos musculares (brazos y piernas/unilateral o bilateral)
Series	2-4
Descanso entre series	30-60 s
Repeticiones	(75 repeticiones) – 30x15x15x15, o series hasta el fallo
Manguito	5 cm (pequeño), 10 o 12 cm (mediano), 17 o 18 cm (grande)
Presión	40-80%POC
Tipo de restricción	Continua o intermitente
Velocidad de ejecución	1-2 s (concéntrica y excéntrica)
Ejecución	Hasta el fallo concéntrico o cuando se completa el número de repeticiones planificadas

Abreviaturas: POC, presión de oclusión; RM, repetición máxima.

Tabla modificada de Patterson *et al.*, (2019).¹

1.1.7 Dolor percibido y analgesia

El entorno hipóxico provocado por la BFR, junto con la producción de gran cantidad de metabolitos y la supresión del aclaramiento venoso, podría generar una

retroalimentación sensorial alterada de las vías aferentes III y IV. La activación de dichas vías podría incrementar la actividad nerviosa simpática, y en última instancia, derivaría en una mayor percepción subjetiva del dolor.⁵¹ Sin embargo, los resultados sobre dolor percibido y BFR no son concluyentes. En varios estudios los participantes han reportado mayores niveles de dolor percibido en la aplicación de BFR que el entrenamiento sin presiones externas aplicada,^{109,110} No obstante, otros autores no han observado diferencias significativas entre grupos.^{111,112}

Es probable que la respuesta a la percepción del dolor se vea afectada por la presión externa aplicada, siendo las presiones más altas las que puedan generar niveles de dolor más altos.¹¹³ Por ejemplo, una presión externa aplicada del 90%POC frente al 40% provoca mayor dolor percibido durante la BFR.¹⁸ No obstante, si se compara el dolor percibido durante el entrenamiento sin BFR de alta intensidad (i.e., 80% de la RM) con el entrenamiento de baja intensidad (i.e., 30% de la RM) a presiones medias respecto a la POC (i.e., 40-50%POC), el dolor percibido es similar. Pero si se sube la presión externa aplicada al 80%POC, provoca más dolor que el entrenamiento de alta intensidad sin BFR.¹¹⁴ Estos resultados sugieren que la presión externa aplicada puede tener relación directa con el dolor percibido, es decir, a mayor presión mayor probabilidad de provocar más dolor durante el ejercicio. Sin embargo, hay que tener en cuenta otras variables como son el tipo de ejercicio y el volumen de entrenamiento.¹¹³

El ejercicio disminuye la sensibilidad al dolor –hipoalgesia inducida por el ejercicio– mediante la modulación endógena del dolor.¹¹⁵ Recientemente se ha planteado la hipótesis de que varios mecanismos relacionados con la respuesta hipoalgesica provocada por el entrenamiento con BFR son similares a los producidos por el ejercicio prolongado de alta intensidad.¹¹⁶ Los mecanismos propuestos son: la activación de los sistemas opioides y endocannabinoide, la modulación condicionada del dolor, el

reclutamiento de unidades motoras de alto umbral, y la activación de inhibidores descendentes (**Figura 8**).¹¹⁶ La estimulación de los grupos de fibras musculares III y IV provocada por el dolor percibido por la presión externa aplicada eleva la concentración de beta-endorfinas –modula el dolor a través de mecanismos inhibitorios espinales y/o supraespinales– y activa el sistema endocannabioide –posee efectos antinociceptivos sobre el dolor agudo–.¹¹⁶ Asimismo, también se activa un mecanismo inhibitorio supraspinal llamado “modulación condicionada del dolor”.¹¹⁷ Para inducir esta modulación condicionada del dolor es necesario que existan dos estímulos dolorosos, el dolor generado por el daño tisular y el dolor condicionante, que en este caso sería la presión externa aplicada. La fatiga también se relaciona con el efecto hipoalgésico, ya que la hipoalgesia inducida por el ejercicio se ha relacionado con ejercicios de alta y baja intensidad siempre que se llegue a altos niveles de fatiga.¹¹⁶

Por último, el aumento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardiaca como respuesta al ejercicio se relaciona con los sistemas de modulación del dolor.¹¹⁸ Esto puede deberse a la superposición de las áreas del cerebro que controlan los barorreceptores y la nocicepción.¹¹⁹ La aplicación de elevadas presiones externas aumenta el estrés cardiovascular,⁹³ incrementando la presión arterial, y de este modo también la actividad de los barorreceptores. Esto podría desencadenar en una actividad inhibitoria descendente con el fin de restaurar la homeostasis.¹¹⁹ ¹¹⁶ No obstante, todavía no se comprende completamente la relación entre la modulación del dolor y las respuestas del sistema cardiovascular.

El entrenamiento con BFR induce hipoalgesia e incrementa la capacidad funcional en mayor medida que el entrenamiento de resistencia con altas cargas en pacientes con artritis reumatoide,¹²⁰ osteoartritis³⁵ y posteriormente a la reparación del ligamento

cruzado anterior.²⁷ Hay que tener en cuenta que las evidencias muestran que la hipoalgesia inducida por el ejercicio se produce al ejecutar ejercicios de resistencia muscular de baja intensidad con BFR (e.g., 30% RM) y este efecto se puede prolongar durante un mínimo de 45 minutos después de la sesión de ejercicio.^{121,122} En conclusión, en pacientes que se encuentren en rehabilitación y no sea conveniente trabajar con altas cargas o no puedan realizar repeticiones hasta el fallo, el entrenamiento con BFR puede ser una alternativa en el afrontamiento del dolor agudo o crónico.

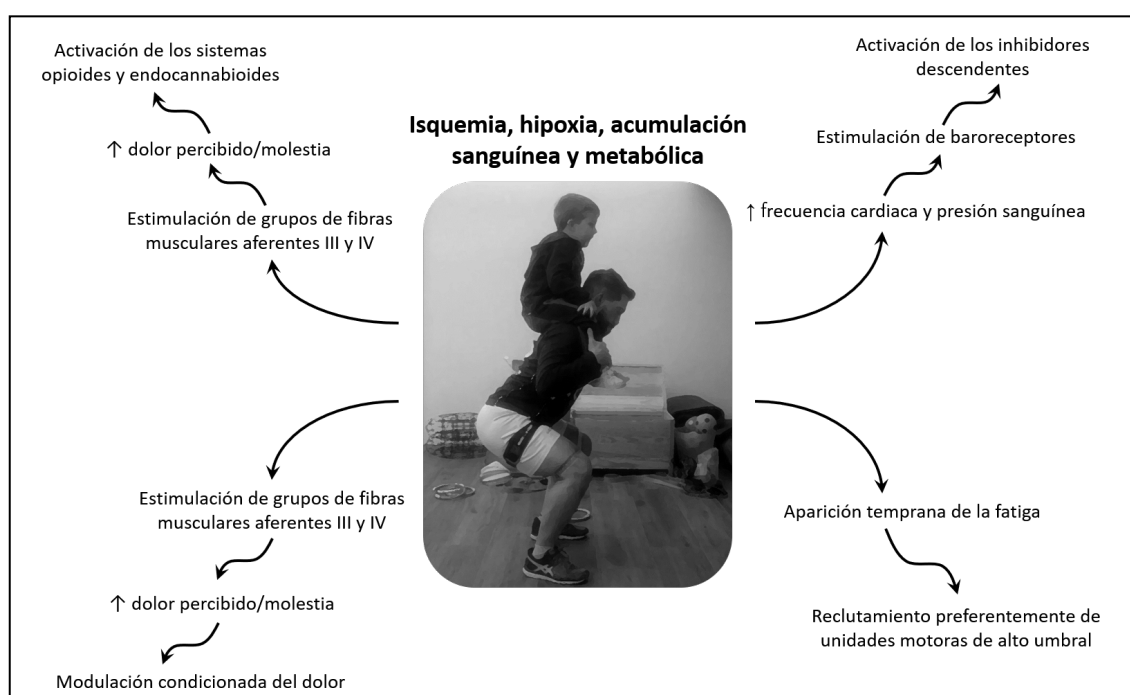


Figura 8. Posibles mecanismos que inducen hipoalgesia el entrenamiento con restricción de flujo sanguíneo.

Figura modificada de Hughes y Patterson (2019)¹¹⁶

1.1.8 Cuestiones de seguridad

La aplicación de un manguito neumático con el objetivo de restringir u ocluir el flujo sanguíneo puede provocar un aumento de la presión arterial e inducir respuestas cardiovasculares anormales,⁹³ que pueden conllevar ciertos riesgos para la salud (**Tabla**

3).¹²³ Aunque se han reportado varios casos de efectos adversos (**Tabla 4**), si se aplica la BFR controlando correctamente la magnitud del estímulo, es una técnica segura.¹

La forma de aplicar la BFR y el tipo de ejercicio pueden tener diferentes efectos en la respuesta cardiovascular. Si la presión externa es alta y se aplica de forma continua incrementará¹⁰³ la frecuencia cardiaca (FC), la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y el doble producto (i.e., FC x presión arterial sistólica) en mayor medida que el mismo ejercicio sin BFR. En consecuencia, el gasto cardiaco podría aumentar, pero parece que no se ve afectado durante el entrenamiento con BFR, puesto que el aumento de la FC se compensa con la disminución del volumen sistólico.^{124,125} Sin embargo, durante el entrenamiento con BFR intermitente no se han observado cambios en la FC, en la presión arterial sistólica y diastólica, en el gasto cardiaco o en el volumen sistólico.¹

Tabla 3. Diferentes niveles de riesgo en la aplicación de la restricción del flujo sanguíneo

Bajo riesgo	Tiempo de exposición de forma intermitente o continua alta presión u oclusión
Riesgo moderado	Hipertensión Calor Vuelo reciente Fumador/a Anticonceptivos Diabetes Lesión espinal
Riesgo alto	Problemas de coagulación Trombosis venosa profunda Embolismo pulmonar Trauma vascular Lesión nerviosa traumática Accidente cerebrovascular

A nivel periférico, la reactividad vascular provocada por el entrenamiento con BFR aumenta la distensibilidad arterial y mejora la función endotelial.¹ Debido a la vasodilatación provocada por el entrenamiento con BFR, la resistencia vascular sistémica disminuye, por lo que se podría producir un ajuste regulatorio aumentando el gasto cardiaco y el tono vasomotor.¹ No obstante, aunque la relación entre el gasto cardiaco y la resistencia vascular sistémica no parece representar una amenaza cardiovascular durante el entrenamiento con BFR, un desajuste entre ambas variables podrían provocar un síncope hipopresor.¹²⁶

Tabla 4. Casos de eventos adversos publicados.

AUTOR	CASO
Iversen <i>et al.</i> , (2010) ¹²⁷	Dolor muscular en el cuádriceps. Aumento de los niveles de CK. Progresivamente bajaron los niveles de CK, tras una semana se reincorpora al trabajo con su equipo.
Ozawa <i>et al.</i> , (2015) ¹²⁸	Hemorragia extendida en la retina. Antecedentes de hipertensión y diabetes.
Noto <i>et al.</i> , (2016) ¹²⁹	Hinchazón, decoloración y dolor en miembro superior izquierdo Síndrome de Paget-Schroetter.
Tabata <i>et al.</i> , (2016) ¹³⁰	Dolor muscular severo en todas las extremidades, fiebre. Primera sesión (sedentario). Rabdomiólisis y amigdalitis aguda.
Martín-Hernández <i>et al.</i> , (2017) ¹³¹	1 sujeto experimenta un breve síncope. 2 sujetos reportan síntomas presincoales (mareos, sudoración, palidez).
Kondo <i>et al.</i> , (2017) ¹³²	Manchas petequiales no palpables.

La naturaleza de la aplicación de la BFR, restricción u oclusión del flujo sanguíneo, puede ser un condicionante que promueva la coagulación en zonas de daño vascular y aterosclerosis.¹³³ Con el fin de minimizar riesgos durante la intervención con BFR se ha propuesto una categorización de los diferentes niveles de riesgo que pueden existir durante su aplicación en diferentes patologías, contextos y modos de aplicación (**Tabla**

3).¹²³ Además, recientemente se ha desarrollado una herramienta de estratificación de riesgo de trombosis en el ejercicio y rehabilitación con BFR consistente en cumplimentar varios cuestionarios y, así, evaluar el riesgo de forma individual en cada paciente en función de sus patologías (e.g., diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular, entre otras).¹³⁴

Teniendo en cuenta los factores intrínsecos de cada paciente, el riesgo de que se produzca un evento adverso es poco probable. Anderson *et al.*, (2022)¹³⁵ revisaron la literatura científica disponible sobre el entrenamiento con BFR con el fin de analizar su seguridad. De una muestra de 25,813 individuos, sólo el 6.4% presentó algún problema que no necesitó de intervenciones farmacéuticas o quirúrgicas (e.g., manchas petequiales), un 0.03% necesitó de intervención farmacéutica o tratamiento no invasivo y, únicamente, el 0.003% requirió de una intervención invasiva. No obstante, se han publicado eventos adversos en diferentes sujetos (**Tabla 4**), pero no es posible concluir las causas que lo han producido puesto que son casos heterogéneos.

1.2 Electroestimulación neuromuscular

El uso de la corriente eléctrica como método terapéutico es una práctica muy antigua. Hipócrates (460-370 a.C.), Aristóteles (348-322 a.C.) o Galeno (130-200 d.C.) prescribieron el uso de corriente eléctrica como medio terapéutico analgésico a través de un pez vivo, en concreto, el pez Torpedo. Este pez es un tipo de una raya que produce descargas eléctricas a través de unas placas situadas en los laterales de su cabeza.¹³⁶ Además, está descrito el uso por parte de los colonos de América del Sur de la anguila eléctrica para tratar la gota, o del pez gato eléctrico en China para el tratamiento de la parálisis facial.¹³⁷

Sin embargo, el uso de animales como terapia eléctrica era poco fiable tanto por su dosificación como por su disponibilidad. Durante el Siglo XVIII, se comenzó a generar electricidad por medios artificiales a través de la botella de Leyden.¹³⁶ Paralelamente, la comunidad científica se encontraba dividida por la controversia creada por Luigi Galvani y Alessandro Volta. Este último se interesó por el descubrimiento de la “electricidad animal” realizado por Galvani, quien afirmaba que la corriente eléctrica era de origen animal, puesto que cuando conectaba con dos metales los músculos de una rana muerta provocaba contracciones musculares en el anfibio. Poco después, Volta rechazaría la teoría de Galvani afirmando que la supuesta electricidad animal detectada por este se debía al contacto entre los dos metales del circuito. Volta defendía que se debía a la diferencia de potencial de los metales empleados, y solo después pasaba a la rana. Las partes animales solo actuaban como conductores, sirviendo a la vez detectores de electricidad.¹³⁸ De esto derivó en 1800 la invención de la pila voltaica, uno de los descubrimientos más importantes en la electricidad, y que permitió obtener corriente eléctrica continua y estable.¹³⁹

En 1831, Michael Faraday descubrió una nueva corriente que ha llegado hasta nuestros días utilizándose para pruebas de diagnóstico o como base para corrientes excitomotoras. Esta corriente consiste en una corriente alterna unidireccional llamada “corriente farádica”. A través de estas corrientes, Magendie y Béquerel, trataron varios tipos de neuralgias.¹⁴⁰

El estudio de la contracción eléctrica muscular comenzó a desarrollarse a principios del Siglo XIX. Ritter observó que la aplicación de una corriente externa podía producir contracciones musculares, y Guillaume Duchenne –también llamado Duchenne de Boulogne– además de diseñar los primeros electrodos de superficie y la metodología de

búsqueda de puntos motores, publicó en 1850 tratamientos en patologías basados en métodos eléctricos (*“De lélectrisation localisée et son application à la phatologie et á la thérapeutique”*), convirtiéndose en uno de los precursores de la electroterapia.¹³⁸ En el área de diagnóstico clínico, el neurólogo alemán Wilhelm Erb, utilizó la corriente eléctrica para diagnosticar la excitabilidad de los nervios, siendo este el inicio de la creación de curvas intensidad-tiempo.¹⁴¹ Tras este hallazgo, George Weiss propuso su ley de estimulación después de estudiar el uso de condensadores para estimular los músculos de las ranas. En su estudio, afirmó que la carga requerida para la estimulación aumenta linealmente con la duración del pulso eléctrico.¹³⁹ Coincidiendo con el comienzo del Siglo XX, Lapique relacionó la intensidad de corriente y la duración del estímulo eléctrico para llegar a la excitabilidad del tejido. Es decir, lo relacionó con la reobase y la cronaxia.¹⁴⁰

En 1970, Yakov Kots comenzó a utilizar la corriente eléctrica combinada con el entrenamiento de fuerza en deportistas, motivado por las exigencias del deporte de élite.¹³⁸ El objetivo final de este tipo de entrenamiento era incrementar la fuerza del deportista, y para ello utilizó una corriente alterna de 2,500 Hz con ráfagas moduladas de 50 Hz y un 50% del ciclo. Kots aplicó la corriente en el cuádriceps del deportista durante 10 minutos, con un tiempo de impulso de 10 s y 50 de reposo y logró incrementos del 40% en la fuerza de población joven y sana.¹⁴²

1.2.1 Aplicaciones de la electroestimulación neuromuscular

La estimulación eléctrica neuromuscular (NMES, del inglés *“neuromuscular electrical stimulation”*) se ha utilizado durante más de un siglo con el objetivo de mejorar las propiedades del músculo esquelético. La NMES consiste en la aplicación de estímulos

eléctricos intermitentes, normalmente de alta intensidad, para generar contracciones musculares relativamente fuertes, generalmente en condiciones tetánicas isométricas.¹⁴³

La NMES puede ser utilizada en rehabilitación neuromuscular y/o entrenamiento de fuerza con diferentes objetivos en diferentes poblaciones (**Figura 9**): i) mantener/preservar la función neuromuscular durante el desuso inducido (e.g., a causa de una lesión o enfermedad); ii) restaurar la función neuromuscular posteriormente a una inmovilización; y iii) mejorar la función neuromuscular en sujetos sanos, incluidos atletas.¹⁴³ Por consiguiente, la NMES es un método eficaz para aumentar la masa muscular y la fuerza en poblaciones sanas^{144,145} y clínicas.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

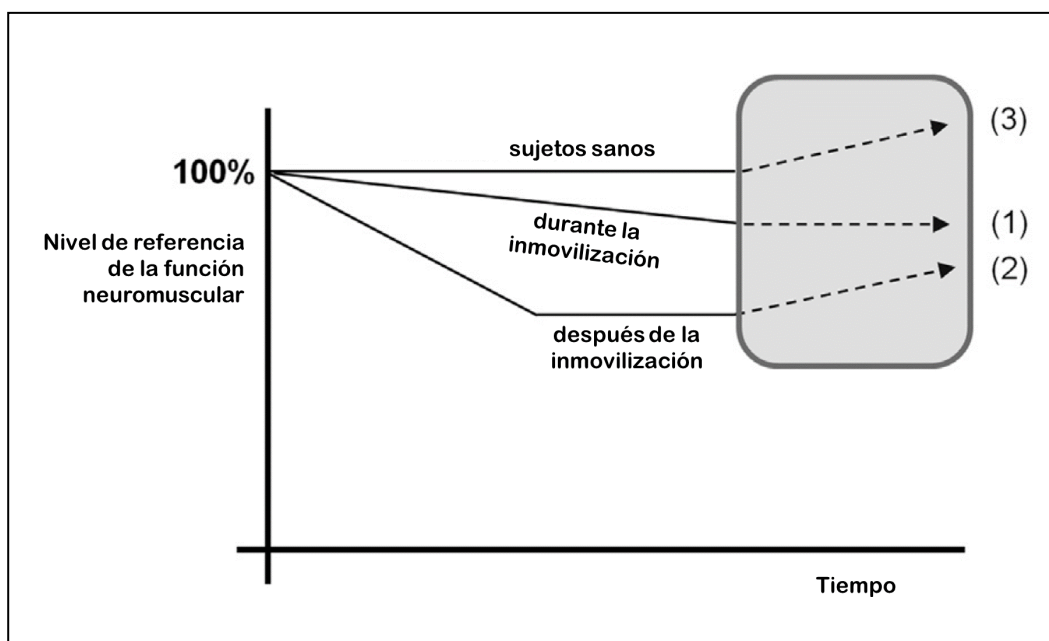


Figura 9. Efectos esperados de la estimulación eléctrica neuromuscular sobre la función neuromuscular.

Figura modificada de Maffiuletti *et al.*, (2018).¹⁴³

1.2.2 Parámetros de la corriente

Para conseguir adaptaciones en el desarrollo de la fuerza y activación voluntaria inducidas por la NMES es necesario activar el mayor número de fibras, provocando la

mayor tensión muscular posible (i.e., generar la mayor fuerza evocada) mediante la contracción eléctrica.¹⁴⁹ Los diferentes parámetros que se suelen tener en cuenta durante una sesión de NMES son (**Figura 10**):¹⁴⁹

- Intensidad de corriente: se refiere a la amplitud del pulso eléctrico y suele expresarse en miliamperios (mA).
- Duración de fase: es la duración de la fase positiva del pulso y se expresa en microsegundos (μs).
- Frecuencia: es el número de ciclos por segundo y se expresa en hercios (Hz).
- Ciclo de trabajo o "*duty cycle*": es la relación entre el tiempo ON con respecto al OFF (tiempo ON/tiempo ON + tiempo OFF). Siendo el tiempo de encendido la duración de la fase de estimulación continua, y el tiempo de apagado la duración de la fase que no existe estimulación eléctrica.

Hay que subrayar que la eficacia de un programa de NMES no depende sólo de los parámetros de la corriente eléctrica, sino que también dependerá de las características anatómicas (e.g., la ramificación del nervio motor del músculo estimulado, sensibilidad de la piel o tejido adiposo subcutáneo) como cognitivas (e.g., la tolerancia del sujeto a la corriente eléctrica o al esfuerzo percibido) del sujeto.^{143,147}

Además, entre los principales inconvenientes de la aplicación de la NMES destacan: la incomodidad o molestia excesiva, el reclutamiento muscular limitado y la aparición de fatiga prematura.¹⁴⁷ Con el fin de lograr minimizar el dolor percibido y la fatiga, así como maximizar el torque evocado, se intenta optimizar los principales parámetros de la NMES modificando las características del pulso, así como la distribución temporal de la corriente (i.e., "*duty cycle*").

1.2.3 Consideraciones fisiológicas de la estimulación eléctrica neuromuscular

El perfil de reclutamiento de unidades motoras provocado por la corriente eléctrica difiere en características espaciales y temporales de las acciones musculares voluntarias normales.¹⁵⁰ La contracción muscular voluntaria normalmente sigue el “principio del tamaño” (ver sección: “Adaptaciones y mecanismos en la fuerza”). En comparación con la activación voluntaria, la NMES recluta unidades motoras en un patrón superficial, incompleto, asíncrono y no selectivo,¹⁵¹ que en general limita la fuerza evocada por la NMES y aumenta la fatiga muscular.

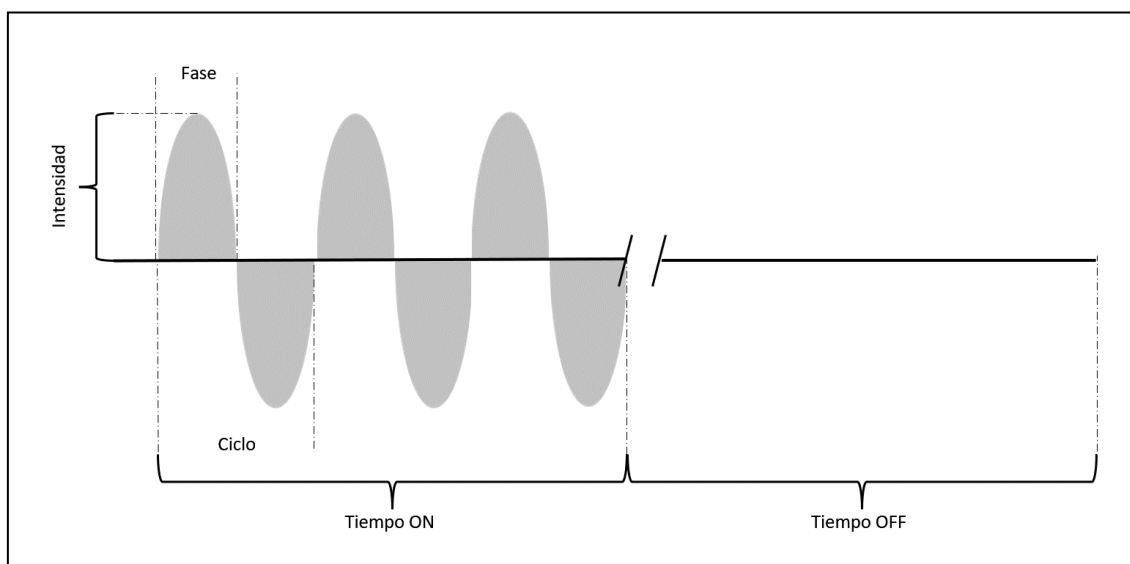


Figura 10. Parámetros de la corriente.

Las corrientes eléctricas con pulsos rectangulares bifásicos de 100-400 μ s administrados a una frecuencia tetánica (i.e., 50-100 Hz) y a una intensidad máxima tolerable (IMT) –siendo esta intensidad la máxima que puede soportar un sujeto– proporcionan el estímulo más robusto para evocar los máximos niveles de fuerza.¹⁵² Esto se debe a que intensidades de corriente más altas despolarizan un mayor número de fibras musculares y en mayor profundidad (sumación espacial), que las intensidades de corriente más bajas.¹⁵³ La cantidad de torque evocado por el estímulo eléctrico –expresado como el porcentaje de la contracción máxima voluntaria (CMV)– se considera uno de los factores

clave que determinan la eficacia de la NMES.¹⁵⁴ Las configuraciones tradicionales de intensidad en las sesiones de NMES involucran un torque evocado en el rango de 40-60% CMV o aplicar una IMT,¹⁴⁷ Hay que tener en cuenta que el torque evocado por la NMES raramente llega al nivel de la CMV.¹⁴⁷ Por ejemplo, el corte transversal activado del total del músculo por intensidades en un rango del 40% al 60% del MVC fue del 29% al 43%,¹⁵⁴ sugiriendo cierta limitación en cuanto a la activación durante entrenamiento con NMES.

No sólo la intensidad de corriente puede modificar el torque evocado, la duración de fase y la frecuencia son variables a tener en cuenta en la respuesta provocada por la NMES. Como muestra de ello, el diseño de una corriente con una intensidad relativamente baja combinada con una frecuencia de pulso alta, pero con una duración de fase larga, puede aumentar la magnitud de la descarga aferente al SNC respecto a una NMES tradicional.¹⁵⁵ El uso de la alta frecuencia podría activar preferentemente las vías aferentes que conducen a un reclutamiento sináptico de unidades motoras, lo que puede reducir la fatigabilidad de las contracciones evocadas y dar como resultado un aumento progresivo de la fuerza evocada con el tiempo.¹⁴³ No obstante, se ha observado mayor fatiga a mayor frecuencia utilizada,¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ por lo que la duración de fase podría ser determinante en el aumento del torque evocado. Por tanto, una duración de fase larga y alta frecuencia podrían tener como objetivo estimular tanto las estructuras espinales como las supraespinales, aunque aún no se han establecido sus efectos crónicos en las vías del SNC.¹⁴³

La aparición de fatiga prematura puede ser un problema en el uso de la NMES. En las contracciones musculares voluntarias, la activación de las unidades motoras alterna su actividad mediante el incremento de las unidades motoras activadas cuando comienza a aparecer fatiga o se hace necesario un mayor desarrollo de la fuerza.¹⁵⁰ No obstante, las

contracciones eléctricas generadas por la NMES activan preferentemente unidades motoras de alto umbral siendo estas más fatigantes que las unidades motoras de bajo umbral por su metabolismo glucolítico.⁸³ Además, durante la contracción voluntaria, la activación de las unidades motoras es asíncrona, con un ratio de disparo relativamente bajo (8-25 Hz), mientras que durante la NMES todas las fibras motoras alcanzadas por el campo eléctrico responden sincrónicamente a la frecuencia de pulso emitida por el estimulador.¹⁴⁹ Por lo tanto, para lograr una contracción tetánica similar a la contracción muscular fisiológica, es necesario utilizar frecuencias de pulso más altas que el ratio de disparo del SNC (35-75 Hz), provocando así mayores niveles de fatiga que la contracción muscular fisiológica.¹⁴⁹

La alta frecuencia de corriente provoca un mayor estrés metabólico que frecuencias más bajas, por tanto, inducirá mayor fatiga periférica que fatiga central.¹⁵⁸ No obstante, el impacto de la frecuencia sobre la fatiga aplicando intensidades de corriente medias-altas (e.g., 50-75% IMT) se desconoce. Generalmente, con el fin de minimizar la fatiga, en la sesión de entrenamiento se configura el ratio de *duty cycle* de la corriente a 1:5 –siendo normalmente 10 s *ON* y 50 s *OFF*–,¹⁵⁹ sin exceder el ratio 1:1, el cual sería extremadamente fatigante.¹⁶⁰

El dolor o molestia percibida por parte del sujeto puede ser limitante al aumentar el torque evocado.¹⁴⁷ Cuanto mayor sea la intensidad de corriente, la duración de fase y/o mayor frecuencia del pulso, más fuerte será la contracción muscular, y por lo tanto también podrá aumentar la incomodidad de la NMES.^{157,161} La tolerancia del paciente es individual –la edad, sexo, composición corporal, y tolerancia al dolor son factores a tener en cuenta–¹⁴³ por lo que el manejo de los parámetros anteriormente comentados se deben valorar con el fin de diseñar una sesión adaptada de NMES para cada paciente.

1.2.4 Adaptaciones en la masa y fuerza muscular mediante la estimulación eléctrica neuromuscular

El entrenamiento mediante NMES provoca efectos agudos que se pueden relacionar con el aumento de la masa muscular, como son estrés metabólico, daño muscular (por aumento de la tensión muscular durante la sesión) y respuestas agudas celulares (i.e., síntesis proteica).¹⁴⁸ En población clínica, se ha producido un aumento del 6% del volumen muscular¹⁶² a partir de las 6-8 semanas, y del 16% del área de corte transversal muscular¹⁶³ después de 25 y 30 sesiones de NMES.

Durante la NMES, la estimulación eléctrica no activa sólo las unidades motoras de forma directa, sino que la descarga aferente viaja también, primero a través de la médula espinal y posteriormente asciende a varias áreas del cerebro. La red neuronal estimulada eléctricamente es similar a la activada por las contracciones voluntarias,¹⁴³ impulsando de esta manera los factores neurales necesarios para inducir aumentos en la fuerza muscular.⁴⁵ El uso de la NMES durante el entrenamiento o rehabilitación produce incrementos de la fuerza de más de un 40% en atletas¹⁶⁰ o la recuperación total de la misma posterior a la cirugía en población clínica.^{143,164}

En resumen, el entrenamiento a través de la NMES mejora la fuerza muscular y esta ganancia se debe tanto a adaptaciones neurales como estructurales.¹⁴⁷ No obstante, aunque los parámetros y los protocolos utilizados –así como la población de estudio– son heterogéneos, parece ser que una intensidad alta (i.e., $\geq 75\%$ IMT), con una frecuencia alta (i.e., $\geq 60\text{Hz}$) y una duración de fase larga (i.e., $\geq 400\ \mu\text{s}$), son los parámetros más adecuados para inducir adaptaciones musculares.

1.2.5 Fatiga en la estimulación eléctrica neuromuscular

La NMES provoca fatiga muscular a un ritmo más rápido que las contracciones voluntarias repetitivas.^{156,165} Es probable que las contracciones musculares inducidas eléctricamente ejerzan diferentes tensiones sobre las fibras musculares que la contracción fisiológica.¹⁴⁷ Durante la contracción fisiológica, el número de unidades motoras reclutadas se dispersa, provocando a menudo un patrón rotacional (llamado reclutamiento espacial), una adaptación neurofisiológica que intenta minimizar la fatiga.¹⁴⁷ Aunque es muy probable que la fatiga producida por la NMES sea eminente periférica –fallo provocado por la transmisión y contractibilidad–¹⁶⁶, también se ha observado fatiga central^{167,168} en la pérdida de fuerza durante una CMV. La NMES podría provocar la inhibición del reclutamiento de unidades motoras como consecuencia de la acomodación a la molestia o dolor provocado por la corriente eléctrica,¹⁶⁸ y dicha inhibición puede ser debido a la reducción del impulso neural, probablemente a nivel espinal y/o supraspinal.¹⁶⁷

1.3 Combinación de la restricción de flujo sanguíneo con la estimulación eléctrica neuromuscular

Durante la rehabilitación de un paciente es posible que, como consecuencia del dolor, la inmovilización o por el propio tejido dañado, la zona afectada no pueda asumir el estrés mecánico requerido por determinados ejercicios y/o cargas diseñadas para su recuperación.¹⁶⁹ En este contexto, el entrenamiento mediante BFR o NMES puede ser una solución en la estrategia rehabilitadora, aunque la combinación de ambas podría lograr mejores adaptaciones que la aplicación aislada de cada una de ellas.¹² Aunque los efectos del entrenamiento con BFR y NMES aplicadas de forma aislada se investigan desde hace varias décadas, es relativamente novedoso combinar ambas técnicas. En la

literatura científica se ha investigado los efectos de su combinación en sujetos sanos^{12,170,171} y en población clínica.¹⁷²⁻¹⁷⁴ Asimismo, se han observado aumentos en la fuerza,^{12,170,171,173} masa muscular,^{12,175} grosor muscular (hinchazón celular)^{169,171,172} y/o fatiga.^{169,176,177}

Posiblemente, la combinación de la BFR y NMES puede nacer de la necesidad de minimizar los inconvenientes de la NMES (i.e., dolor percibido), causados fundamentalmente por una alta intensidad de corriente¹⁴⁷ y los limitados efectos que posee la aplicación de la BFR aislada en pacientes que no puedan realizar ningún tipo de ejercicio.¹⁷¹ Recientemente se ha demostrado que la NMES de baja intensidad en combinación con la BFR, puede aumentar la masa y fuerza muscular en sujetos sanos^{12,171} y en pacientes con lesión medular.^{172,173}

La fatiga y la hinchazón celular aguda puede ser un buen predictor de incremento de la masa muscular.⁴³ Respecto a la fatiga, la combinación de BFR y NMES podría provocar un mayor descenso en la fuerza desarrollada que si se aplicaran estas técnicas aisladamente, fundamentalmente, como consecuencia del aumento del reclutamiento de unidades motoras de alto umbral mediante diferentes vías: i) la mayor acumulación de metabolitos atribuible a un mayor estrés metabólico derivado de la restricción del flujo arterial y el bloqueo del flujo venoso provocado por la BFR,¹⁷⁸ y ii) la propia naturaleza de la NMES reclutando unidades motoras de forma no selectiva y espacialmente fijada.^{150,152} En consecuencia, tanto el estrés metabólico provocado por la BFR, como la mayor demanda metabólica producida por la NMES, pueden conducir a niveles muy elevados de fatiga.^{169,176}

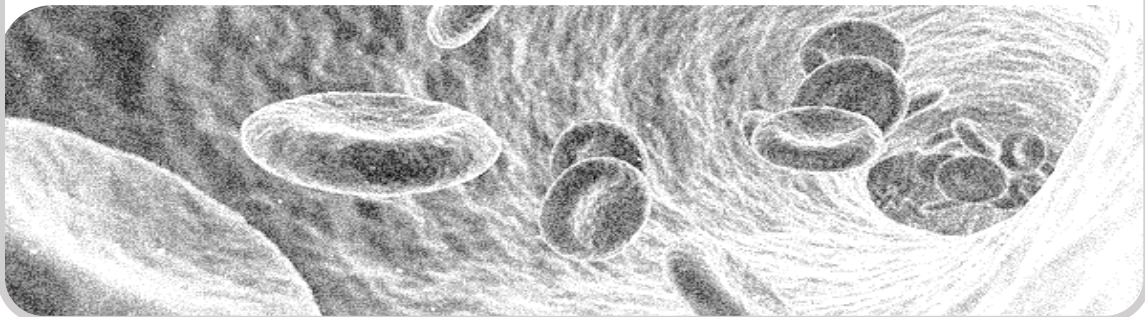
Además de provocar altos niveles de fatiga, la BFR en combinación con NMES produce altos niveles de hinchazón celular,¹⁶⁹ al igual que la BFR aislada⁴ o a la combinación de

la BFR con entrenamientos de resistencia muscular de baja intensidad.⁶⁶ Sin embargo, aunque los niveles de grosor muscular aumentan en las diferentes técnicas, en comparación con la aplicación de NMES aislada, el grosor muscular agudo es significativamente mayor en la aplicación combinada de BFR y NMES.¹⁶⁹ No obstante, se desconoce si la hinchazón celular inducida por la combinación de la BFR y la NMES (a alta y a baja frecuencia) se alarga más en el tiempo que la producida de forma aislada por la NMES o por la BFR, fomentando así los procesos hipertróficos.⁷⁵

La tolerancia por parte de los sujetos a la NMES, o a la presión externa ejercida durante la BFR, es uno de los problemas en su aplicación.^{114,147} Combinar la NMES con BFR podría limitar la tolerancia del participante, puesto que es probable que la suma de los dos estímulos pueda aumentar la molestia de la intervención. Sin embargo, no está claro si la combinación de los dos estímulos produce mayor dolor percibido comparado con la NMES aislada.^{169,171} Asimismo, se desconoce cómo intensidades de corriente medias-altas combinadas con la BFR pueden afectar en la percepción del dolor.

En definitiva, la BFR combinada con la NMES puede ser una técnica a tener en cuenta en aquellos sujetos que, por dolor, inmovilización o limitaciones estructurales no puedan realizar ningún tipo de movimiento o pueden realizar ejercicios con una carga más baja que la mínima necesaria para lograr incrementos significativos en el aumento de la masa y fuerza muscular. No obstante, es necesario profundizar en el estudio de los diferentes efectos agudos que produce la combinación de la BFR con NMES en comparación con las aplicaciones de BFR y NMES de forma aislada. Además, también podría ser interesante entender la dosis-respuesta inducida por la combinación de estas dos técnicas teniendo en cuenta todas las variables de que pueden definir la magnitud de la carga de trabajo.

2-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis de trabajo

La combinación de la BFR con NMES de media-alta intensidad genera mayor fatiga e hinchazón celular que la aplicación aislada de BFR o de NMES, sin que el dolor percibido sea significativamente mayor.

2.2 Objetivo general

Evaluar los efectos agudos de la aplicación combinada de BFR con NMES de media-alta intensidad, así como sus efectos de forma aislada sobre la fatiga muscular, la hinchazón celular y el dolor percibido en el miembro inferior de sujetos sin patología.

2.3 Objetivos específicos

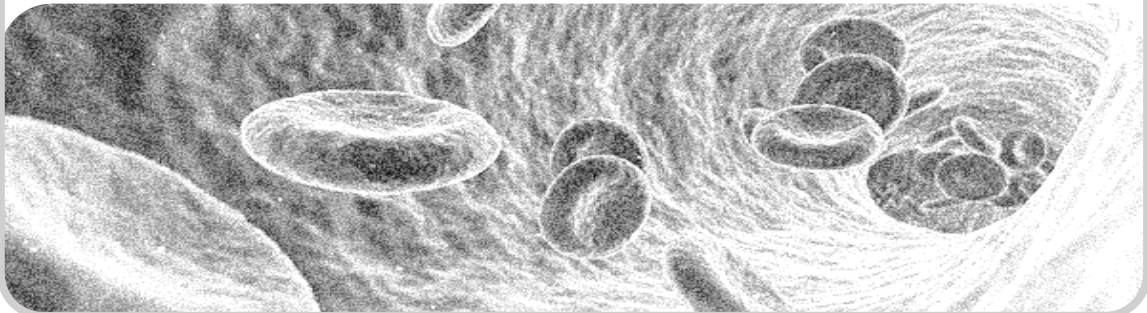
1. Comparar la fatiga inducida por la aplicación combinada de BFR con NMES de media-alta intensidad con la NMES aislada.
2. Analizar los diferentes grados de fatiga generados por la aplicación de diferentes presiones de restricción sanguínea externas combinadas con NMES de media-alta intensidad.
3. Comparar la fatiga provocada por diferentes frecuencias de NMES (i.e., baja y alta frecuencia) aplicadas de forma aislada o combinada con BFR.
4. Conocer si la NMES de media-alta intensidad produce el torque evocado requerido para lograr efectos positivos sobre las adaptaciones funcionales del sujeto.
5. Evaluar el cambio en el grosor muscular provocado por la aplicación aislada de la BFR, la NMES y su combinación.

6. Valorar el dolor percibido provocado por diferentes presiones de BFR de forma aislada o combinadas con NMES de media-alta intensidad.

Los objetivos específicos se dividieron en dos ensayos clínicos aleatorizados:

- Ensayo clínico aleatorizado I: *“Efectos de la restricción del flujo sanguíneo sobre el dolor y la fatiga inducidos por la estimulación eléctrica neuromuscular en miembros inferiores”*. La aplicación de la BFR combinada con NMES es una técnica alternativa emergente que comienza a despertar interés en la comunidad científica. Teniendo en cuenta que el umbral máximo de dolor depende de las percepciones subjetivas y determina el torque evocado de la corriente eléctrica, el propósito de este estudio fue evaluar si diferentes presiones de BFR, combinadas con una intensidad de NMES media a alta, podrían modificar el torque evocado, la fatiga y la percepción del dolor.
- Ensayo clínico aleatorizado II: *“Efectos agudos de la electroestimulación y la restricción del flujo sanguíneo sobre el grosor muscular y la fatiga en miembros inferiores”*. Teniendo en cuenta que las diferentes frecuencias de la NMES producen diferentes niveles de fatiga, nuestro objetivo fue evaluar si diferentes frecuencias de NMES (baja o alta frecuencia), combinadas o no con BFR, pueden inducir inflamación celular aguda, así como fatiga, en sujetos sanos no activos.

3-MATERIAL Y MÉTODOS



3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño de los estudios

Para alcanzar los objetivos de estudio se plantearon dos ensayos clínicos aleatorizados. El desarrollo de ambos proyectos se realizó en la Facultad de las Ciencias de la Salud de la Universidad Europea Miguel de Cervantes de Valladolid. El proyecto recibió la aprobación del Comité de ética de la Universidad Europea Miguel de Cervantes de Valladolid con número de registro CEI2018-002 (**ANEXO III**), y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.¹⁷⁹

Las mediciones se realizaron en el mismo laboratorio, procurando que la temperatura y el horario fueran similares entre los participantes con el fin de homogeneizar el registro de cada variable.

3.2 Ensayo clínico aleatorizado I: “Efectos de la restricción del flujo sanguíneo sobre el dolor y la fatiga inducidos por la estimulación eléctrica neuromuscular en miembros inferiores”

3.2.1 Población de estudio

Para el estudio se reclutaron sujetos sanos y activos físicamente en la Facultad de las Ciencias de la Salud de la Universidad Europea Miguel de Cervantes de Valladolid. Se pidió la colaboración para el estudio mediante correos electrónicos y charlas presenciales a todos los estudiantes del Grado de Fisioterapia y Terapia Ocupacional. Posteriormente se realizó la selección de los participantes interesados, conformando una muestra al principio del estudio de 18 participantes, y una muestra final de 16 a causa del abandono de 2 sujetos (**Figura 11**).

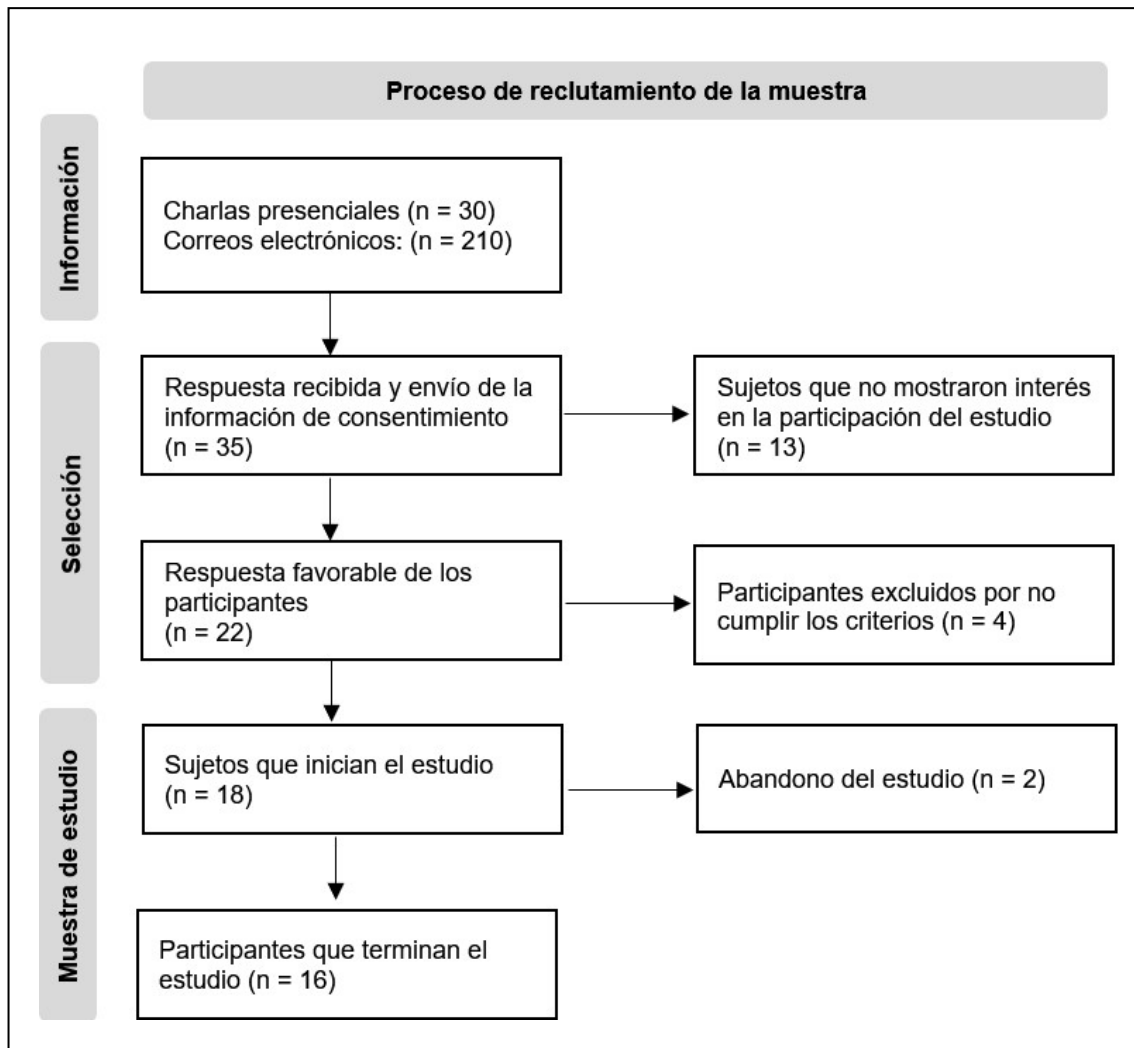


Figura 11. Reclutamiento de la muestra del ensayo clínico aleatorizado I.

3.2.2 Criterios de elección

Los criterios de inclusión que se siguieron para poder participar fueron:

- Ser un sujeto sano [a través del cuestionario *Physical Activity Readiness Questionnaire*. (ANEXO IV)].¹⁸⁰
- Ser físicamente activo [a través del cuestionario *International Physical Activity Questionnaire* (ANEXO V)].¹⁸¹
- No estar familiarizado con la NMES.
- Ser mayor de edad.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Tener obesidad [Índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m²].

- Padecer alguna enfermedad cardiovascular, pulmonar y/o metabólica.
- Padecer alguna patología musculoesquelética.
- Estar o creer estar embarazada.
- Ingerir alcohol u otras drogas 24 horas antes de las evaluaciones.
- Ingerir cafeína o bebidas estimulantes 2 horas antes de las evaluaciones.
- Realizar ejercicio físico intenso 24 horas antes de las evaluaciones.
- Criterios de seguridad relativos a la aplicación de BFR.¹²³

3.2.3 Diseño de la intervención

El estudio se realizó durante cuatro semanas consecutivas. Durante las dos primeras semanas se familiarizó a los sujetos con la intervención y con los métodos de medición (**Figura 12**). Durante las dos siguientes se realizó la intervención (**Figura 13**).

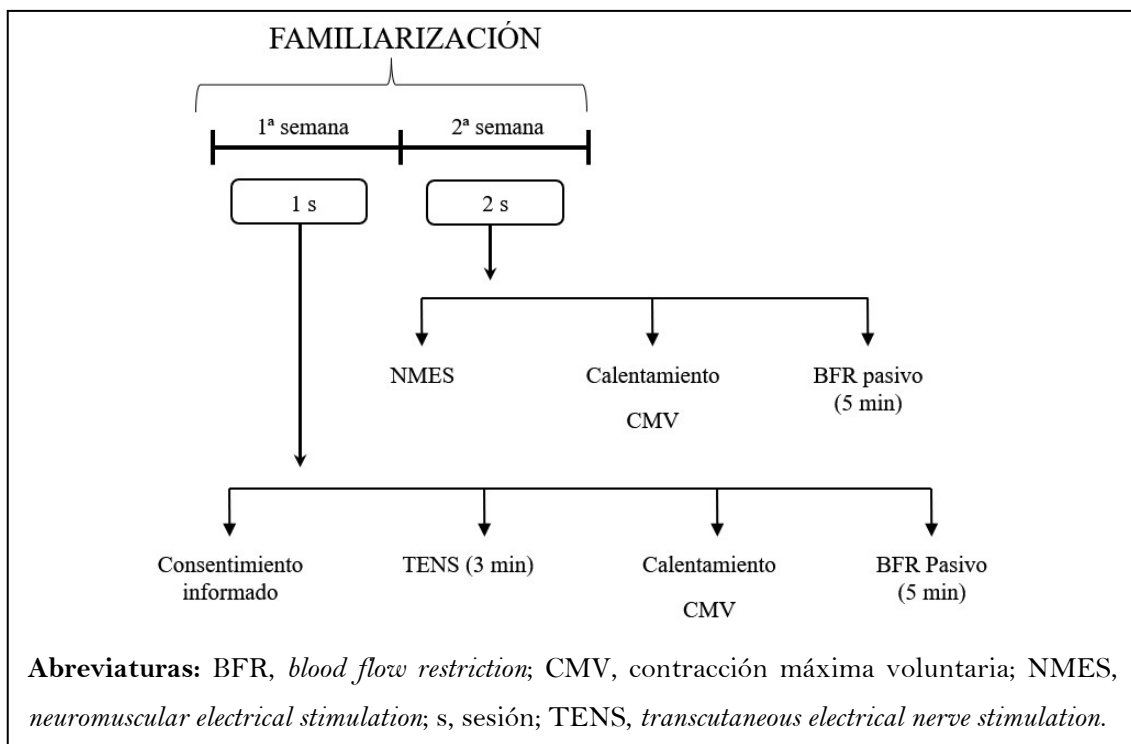


Figura 12. Diseño experimental de la familiarización. Ensayo clínico I.

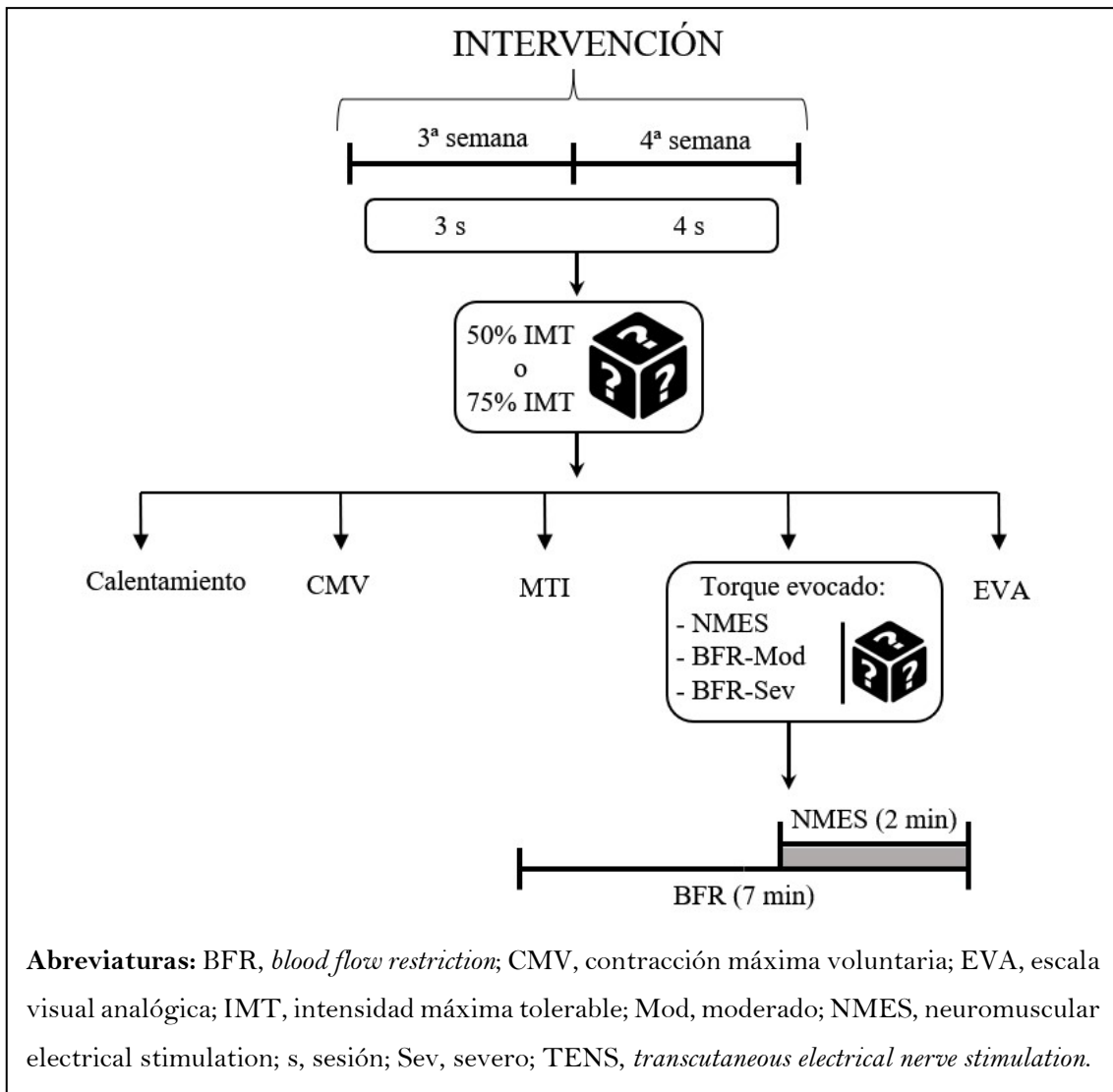


Figura 13. Diseño experimental de la intervención: ensayo clínico aleatorizado I.

3.2.3.1 Sesiones de familiarización

En la primera sesión de familiarización, se recopilaron datos descriptivos y los sujetos de estudio firmaron el consentimiento informado por escrito (**ANEXO VI**). Seguidamente, se introdujo a los participantes al estímulo eléctrico mediante estimulación eléctrica transcutánea (TENS, del inglés “*transcutaneous electrical nerve stimulation*”) durante 3 minutos en el músculo cuádriceps. Posteriormente, después de un calentamiento estándar (i.e., pedalear en un cicloergómetro durante 5 minutos, a una potencia de 70 W y una cadencia de 60-70 ppm), los participantes realizaron una CMV

unilateral isométrica de los extensores de rodilla (5 repeticiones) y, posteriormente, se aplicó BFR aislada (250 mmHg) en el miembro inferior durante 5 minutos. Se escogió esta presión para familiarizar a los participantes con la POC, puesto que el estímulo oclusivo puede crear molestias o dolor.¹⁸² Durante la segunda sesión, se expuso a los sujetos a la NMES que se utilizaría durante la intervención, además, se les instruyó para llegar a la IMT, la cual se calculó en cada sesión de intervención. Al final esta segunda sesión, se realizó la medición de la CMV y se les aplicó BFR aislada durante 5 minutos.

3.2.3.2 Sesiones de intervención

Las dos sesiones de intervención se realizaron durante dos semanas consecutivas (ver **Figura 13**). En ellas se expuso aleatoriamente a los participantes a seis condiciones diferentes (una sesión por semana, tres condiciones por sesión). Las seis condiciones se definieron (ver **Tabla 5**) a partir de la combinación de dos intensidades (i.e., media y alta) de corriente diferentes (50% y 75% IMT) con tres diferentes niveles de presión externa aplicada [sin presión, presión moderada (50 mmHg) y presión severa (250 mmHg)]. Se escogió una POC para aplicar el mismo estímulo hemodinámico en todos los participantes.

La sesión de intervención comenzó con un calentamiento estándar y con la medición de la CMV. Posteriormente, después de 10 minutos de descanso, se realizó el cálculo de la IMT para poder utilizar el porcentaje de intensidad (i.e., 50% o 75% IMT) asignado aleatoriamente durante la sesión de intervención. A continuación, se midió el T_{evocado} producido por la NMES de cada condición BFR (con 10 minutos de descanso entre condiciones para garantizar un descanso apropiado) y, posteriormente, se relativizó con la medición de la CMV (T_{relativo}). Al final de la intervención de cada condición se preguntó por el dolor percibido.

Tabla 5. Condiciones del ensayo clínico aleatorizado I

Condición	Intensidad	Presión externa aplicada
50NMES	50% IMT	0 mmHg
75NMES	75% IMT	0 mmHg
50mod-BFR	50% IMT	50 mmHg
75mod-BFR	75% IMT	50 mmHg
50sev-BFR	50% IMT	250 mmHg
75sev-BFR	75% IMT	250 mmHg

Abreviaturas: 50NMES, 50% IMT (intensidad máxima tolerada); 50mod-BFR, BFR moderado +50% IMT; 50sev-BFR, BFR severo+50% IMT; 75sev-BFR, BFR severo+75% IMT; 75mod-BFR, BFR moderado+75% IMT; 75NMES, 75% IMT.

3.2.3.2.1 *Aplicación de la corriente eléctrica*

Para este estudio se utilizó un electroestimulador portátil (Compex III, Medicompex Ibérica, Barcelona, Spain), que libera una corriente eléctrica bifásica simétrica. Se colocaron tres electrodos adhesivos (Easy Snap 2x4, Compex, DJO, France) en el muslo: un electrodo negativo (10 x 15 cm) con salida a dos canales en la zona más proximal del cuádriceps (10 cm por debajo de la ingle) y dos electrodos positivos (5 x 5 cm) lo más cercanos posible del punto motor de los músculos VM y VL (**Figura 14**). Ambos puntos motores se determinaron según el protocolo creado por el fabricante, y se identificaron mediante un marcador indeleble con el fin de replicar la posición de los electrodos en cada sesión.

Durante la primera sesión de familiarización se aplicó una corriente TENS cuyos parámetros fueron: frecuencia de corriente de 100 Hz, duración de fase de 50 μ s y una intensidad de umbral motor. En la segunda sesión de familiarización, y en las dos sesiones de intervención, se aplicó una corriente de NMES con una frecuencia de corriente de 75 Hz y una duración de fase de 380 μ s. Para el cálculo de la IMT en la

intervención, se incrementó la intensidad de corriente gradualmente (partiendo del 30% de la IMT hallado en la sesión de familiarización), evitando cualquier activación muscular, hasta que los sujetos indicaron que era su intensidad máxima tolerable. Este valor de intensidad se utilizó para calcular el porcentaje de intensidad de la sesión de intervención

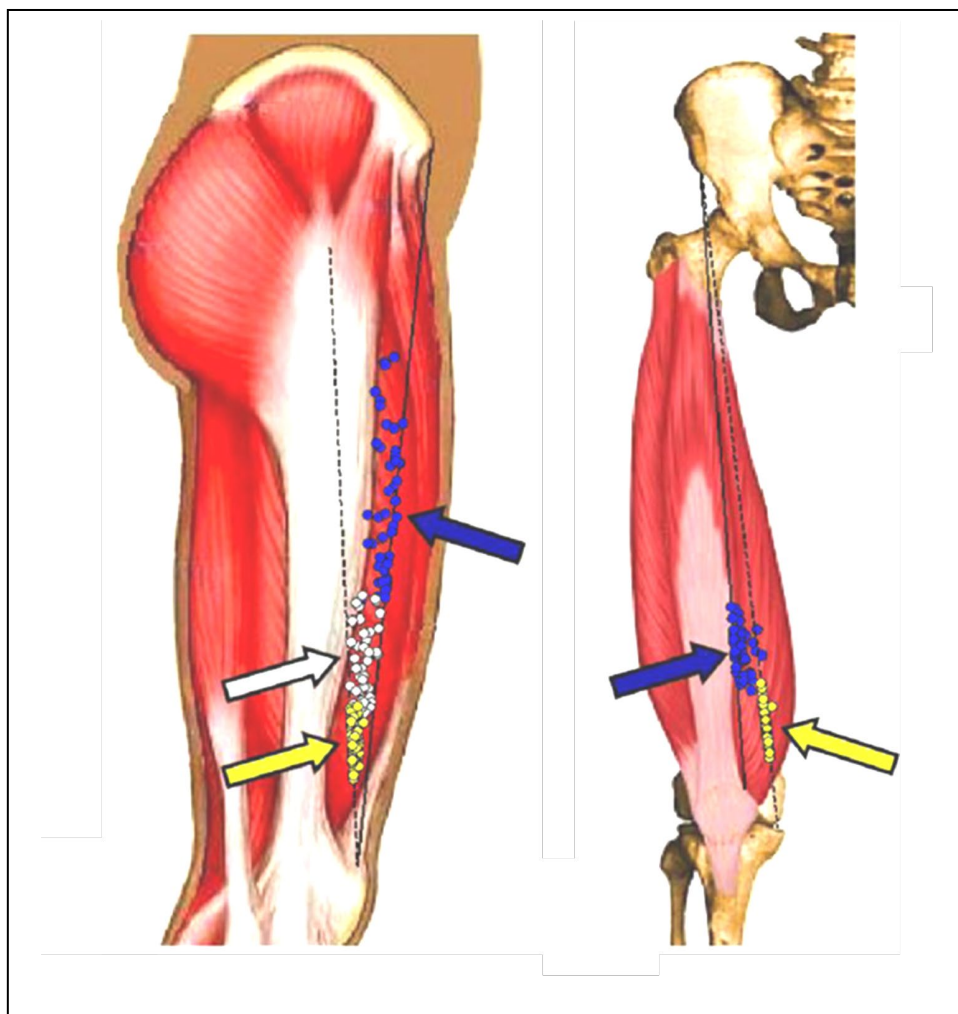


Figura 14. Localización de los puntos motores en vasto lateral y vasto medial.

Figura modificada de Gobbo *et al.*, (2014).¹⁸³

3.2.3.2.2 *Aplicación de la presión externa*

Se colocó un manguito inelástico neumático de 140 mm de ancho (Riester Komprimeter, Jungingen, Germany) en la zona proximal del mulso de la pierna dominante del participante (**Figura 15**) 5 minutos antes de la intervención. La presión externa aplicada se aplicó aleatoriamente (i.e., 0 mmHg, 50 mmHg, y 250 mmHg) durante 7 minutos en las sesiones de intervención –durante los dos últimos minutos se aplicó la NMES–.



Figura 15. Colocación del manguito neumático junto con los electrodos.

3.2.4 **Métodos de evaluación**

3.2.4.1 *Cálculo de la contracción máxima voluntaria*

Mediante un dinamómetro isocinético (Biodex System IV, Biodex Medical Systems Inc., Shirley, NY, USA) se calculó la CMV isométrica de los extensores de rodilla de la pierna dominante con el fin de obtener el T_{relativo} en un análisis posterior. El eje del dinamómetro se alineó con el eje de rotación de la rodilla antes de la prueba. La espalda de los sujetos se ajustó a una flexión de cadera de 60° y se aseguró mediante un cinturón de seguridad el muslo, la pelvis y el pecho del sujeto. Posteriormente, los participantes

realizaron 3 contracciones isométricas submáximas (70%, 80% y 90% de CMV evaluadas previamente en la familiarización), para finalmente realizar una sola serie de 5 repeticiones de extensión máxima isométrica de rodilla (5 s de contracción y 60 s de descanso entre repeticiones). El CMV final fue determinado por el valor máximo registrado. Se instruyó a los sujetos para que realizaran la extensión tan fuerte y rápido como fuera posible durante cada repetición con la instrucción verbal "contrae tan fuerte y rápido como sea posible".

3.2.4.2 Registro del torque evocado

El T_{evocado} producido por la NMES se midió posteriormente a la evaluación de la CMV y el cálculo de la IMT, y se registró en todas las intervenciones usando el mismo dinamómetro isocinético empleado en las evaluaciones de la CMV. Para maximizar el efecto de la BFR se realizó la NMES 5 minutos después de la aplicación de la presión externa aplicada. Los parámetros de corriente eléctrica entregados fueron los mismos que los utilizados en la medición de la IMT. La intervención de NMES tuvo una duración de 125 s (5 repeticiones de 5 s y 20 s de descanso). Durante la contracción eléctrica se pidió a los sujetos que evitaran cualquier contracción muscular del miembro inferior. Al acabar la sesión se relacionó el T_{evocado} con la CMV para hallar la fuerza máxima relativa (i.e., T_{relativo}). Una vez finalizada la intervención de cada condición los participantes descansaron 10 minutos, asegurando la recuperación adecuada entre condiciones.

3.2.4.3 Evaluación del dolor percibido

Se midió la percepción del dolor de las seis diferentes condiciones (tres condiciones por sesión) mediante la Escala Visual Analógica (EVA).¹⁸⁴ Esta escala visual consiste en una línea de 10 cm que contiene números que van del 0 al 10, donde 0 representa "sin dolor"

y 10 representa “el peor dolor posible”. Utilizando esta escala, los sujetos indicaron el dolor percibido inmediatamente después de las contracciones provocadas por la corriente en cada condición.

3.2.4.4 Evaluación de la fatiga

Finalmente, la fatiga del músculo cuádriceps se determinó a través de la pendiente obtenida a través del análisis de regresión lineal (ver análisis estadístico, sección 3.2.5.1).

3.2.5 Análisis estadístico

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar (DE) con intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %), a menos que se indique lo contrario. La significación estadística se fijó en $p < 0.05$. Los datos se distribuyeron normalmente, según lo determinado por la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se analizaron utilizando IBM SPSS Statistics Versión 25.0 (IBM Corp, Chicago IL, Estados Unidos de América).

3.2.5.1 Análisis inferencial del torque evocado y la fatiga

Se utilizó un ANOVA de dos vías para determinar las diferencias en T_{evocado} y T_{relativo} entre repeticiones y entre condiciones. Asimismo, se utilizó la prueba de Bonferroni para el análisis *post-hoc* en todas las comparaciones por pares cuando en el modelo lineal general se encontró un resultado significativo.

La fatiga del músculo cuádriceps se calculó a través de la pendiente (i.e., pendiente de fatiga) obtenida mediante un análisis de regresión lineal definiendo la repetición como variable independiente y el T_{evocado} como variable dependiente.¹⁸⁵ Se realizó un ANOVA de una vía para determinar las diferencias en la pendiente de fatiga entre condiciones. En el caso de que el modelo lineal general identificara un resultado significativo, la prueba *post hoc* utilizada para las comparaciones por pares fue la prueba de Bonferroni.

3.2.5.2 Análisis inferencial del dolor percibido

Se realizó un ANOVA de una vía para determinar las diferencias en el dolor entre las condiciones. Se usó la prueba de Bonferroni para el análisis *post-hoc* en caso de encontrar significancia estadística en el modelo lineal general.

3.3 Ensayo clínico aleatorizado II. “Efectos agudos de la electroestimulación y la restricción del flujo sanguíneo sobre el grosor muscular y la fatiga en miembros inferiores”.

3.3.1 Población de estudio

Para el estudio se reclutaron sujetos sanos de la Facultad de las Ciencias de la Salud de la Universidad Europea Miguel de Cervantes de Valladolid. El procedimiento de reclutamiento fue similar al del ensayo aleatorizado I (**Figura 16**).

3.3.2 Criterios de elección

Los criterios de inclusión que se siguieron para poder participar:

- Ser un sujetos sano [a través del cuestionario *Physical Activity Readiness Questionnaire* (**ANEXO IV**)].¹⁸⁰
- No estar familiarizado con la NMES.
- Ser mayor de edad.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Ser físicamente activo [a través del cuestionario *International Physical Activity Questionnaire* (**ANEXO V**)].¹⁸¹
- Ser obeso (IMC > 30 kg/m²).
- Tener una presión arterial sistólica superior de 139 mmHg y una presión arterial diastólica superior a 89 mmHg.
- Tener antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares.
- Padecer alguna enfermedad cardiovascular, pulmonar y/o metabólica.

- Padecer alguna patología musculoesquelética.
- Estar o creer estar embarazada
- Ingerir alcohol u otras drogas 24 horas antes de la intervención.
- Ingerir caféina o bebidas estimulantes 2 horas antes de las evaluaciones.
- Realizar ejercicio físico intenso 24 horas antes de las evaluaciones.
- Criterios de seguridad relativos a la aplicación de BFR.¹²³

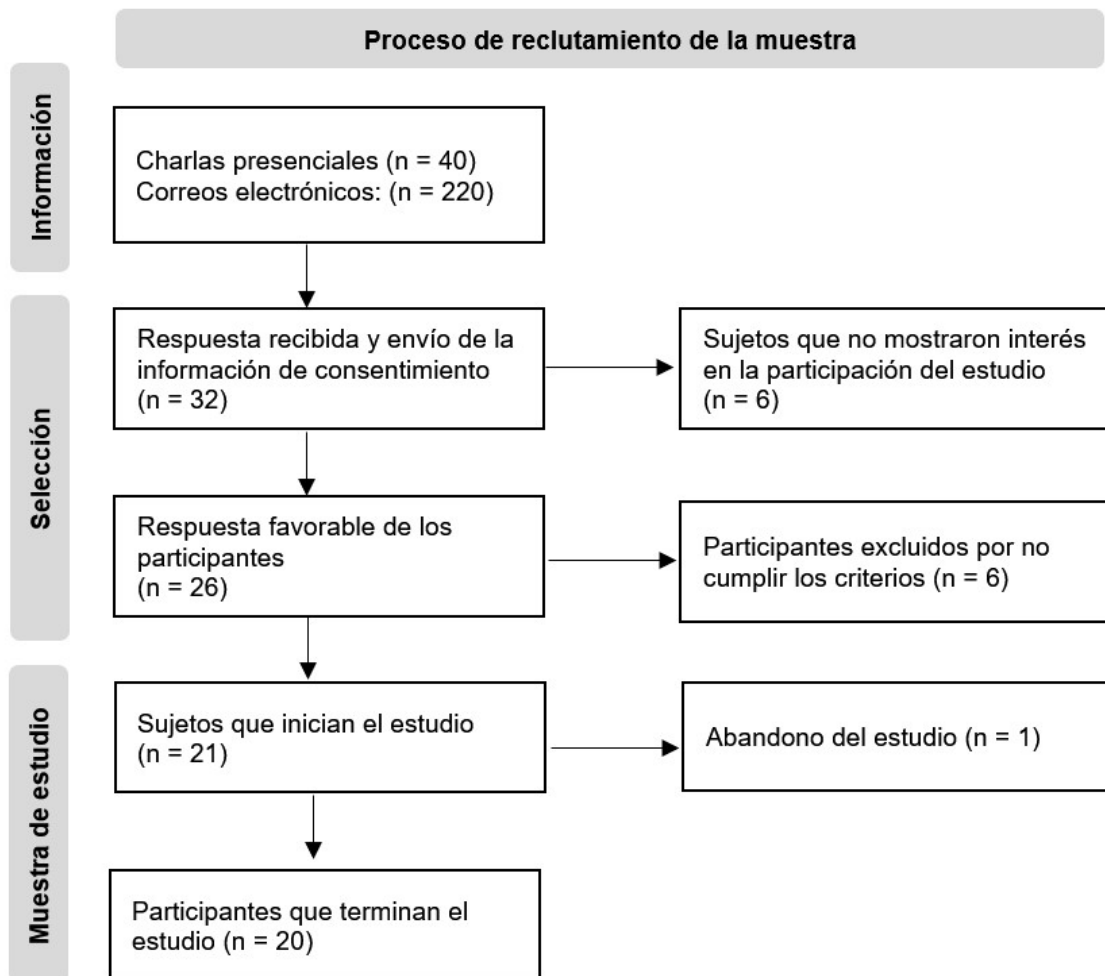


Figura 16. Reclutamiento de la muestra del ensayo clínico aleatorizado II.

3.3.3 Intervenciones

El procedimiento experimental se llevó a cabo durante cinco semanas consecutivas, realizando dos sesiones por semana, y se dividió en dos períodos: i) una fase de familiarización (cuatro sesiones) y ii) una fase de intervención (cinco sesiones).

3.3.3.1 Sesiones de familiarización

Los participantes se familiarizaron con los procedimientos de intervención y evaluación en cuatro sesiones durante las dos semanas iniciales (**Figura 17**). Durante la primera sesión, se recopilaron datos descriptivos y los participantes firmaron el consentimiento informado por escrito (**ANEXO VII**). A continuación, se les introdujo a las condiciones de NMES y BFR —el estímulo eléctrico durante 5 minutos en la pierna dominante, y el estímulo de presión en la pierna no dominante— al mismo tiempo (los parámetros de NMES y BFR utilizados en las sesiones de familiarización e intervención se explican más adelante). Posteriormente, los participantes completaron un calentamiento estándar de 10 minutos y realizaron dos test de fuerza: i) saltos con contramovimiento unilateral (CMJ, del inglés “*Counter Movement Jump*”) y ii) una CMV de extensión de rodilla unilateral. Durante las siguientes tres sesiones, los participantes recibieron estímulos de NMES y BFR combinados en la pierna dominante durante 5 minutos, además realizaron los test de CMJ y CMV.

3.3.3.2 Sesiones de intervención

Durante las tres últimas semanas, los participantes visitaron el laboratorio dos veces por semana, excepto la última semana, en la que lo hicieron sólo una vez (es decir, cinco sesiones en total). Durante este tiempo, los participantes se sometieron a cinco condiciones diferentes. Estas condiciones (**Tabla 6**) surgen de la combinación de dos frecuencias de NMES diferentes [alta frecuencia (HF, del inglés “*high frequency*”) con 80 Hz, y baja frecuencia (LF, del inglés “*low frequency*”) con 10 Hz] y sin la aplicación de NMES, con BFR (50%POC) o sin BFR (circulación sanguínea libre).

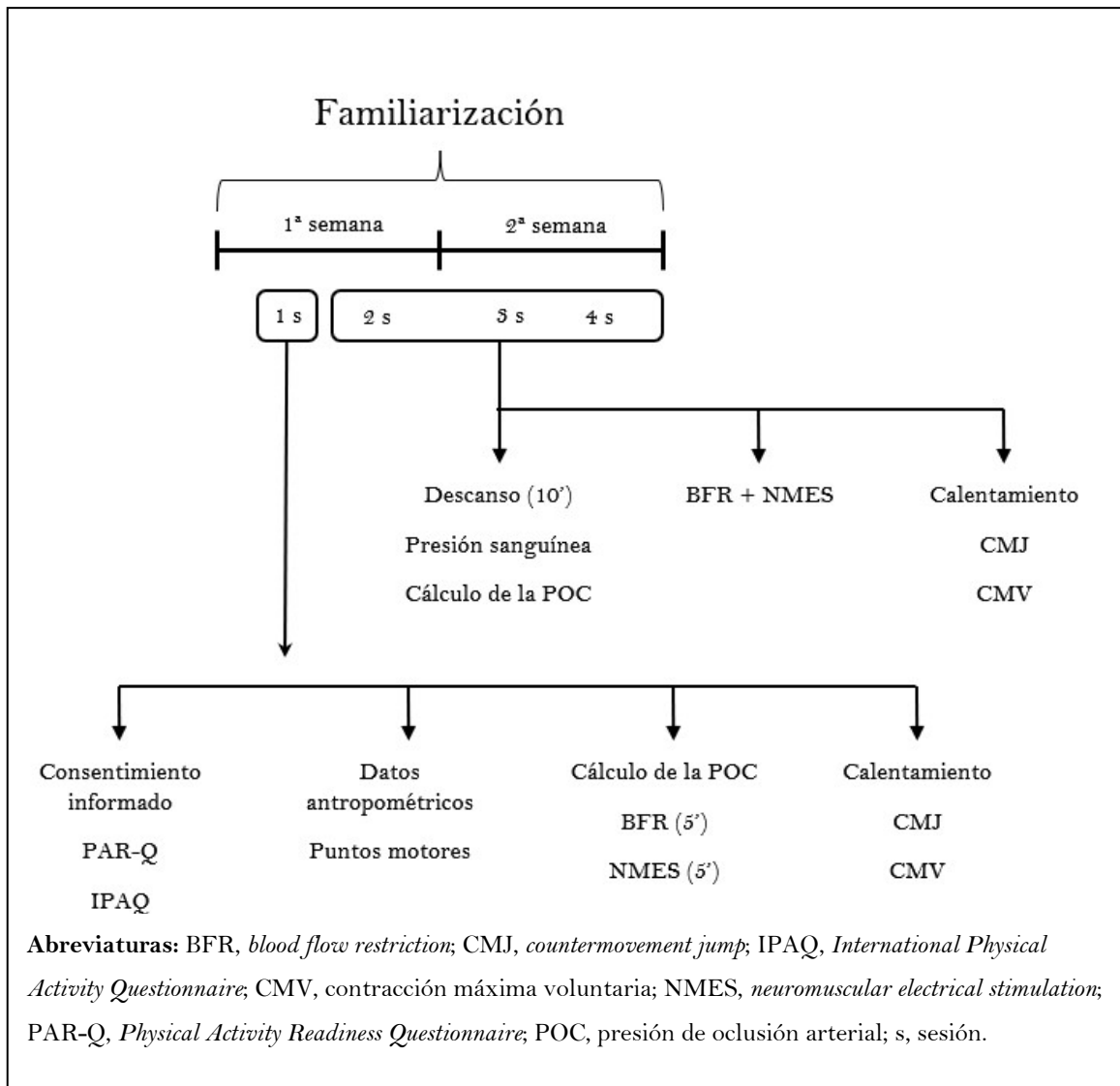


Figura 17. Diseño experimental de la familiarización: ensayo clínico aleatorizado II

El mismo procedimiento experimental se realizó en las cinco sesiones (**Figura 18**). Al principio de la sesión, por criterios de seguridad, los participantes permanecieron en una posición supina relajada durante 10 minutos. Posteriormente, se determinó la presión arterial braquial mediante un manguito de presión automático (OMRON, M7 Intelli IT, Hoofddorp, Países Bajos) con el participante en la misma posición. A continuación, se tomaron imágenes ecográficas del grosor muscular de los músculos VL y recto femoral (RF).

Tabla 6. Condiciones ensayo clínico aleatorizado II

Condición	Presión externa aplicada	Frecuencia de corriente
BFR-HF	50%POC	80 Hz
BFR-LF	50%POC	10 Hz
NMES-HF	-	80 Hz
NMES-LF	-	10 Hz
BFR	50%POC	-

Abreviaturas: BFR, *blood flow restriction*; Hz, hercios; BFR-HF, *blood flow restriction + corriente de alta frecuencia*; BFR-LF, *blood flow restriction + corriente de baja frecuencia*; NMES-HF, corriente de alta frecuencia; NMES-LF, corriente de baja frecuencia; POC, presión de oclusión.

Después, los participantes realizaron un calentamiento que consistió en pedalear 5 minutos en un cicloergómetro (70 W a una cadencia de 60-70 ppm) y 3 series de 10 repeticiones de sentadillas. Posteriormente, también se realizaron los test CMJ y CMV (los protocolos evaluación se explican más adelante). Una vez que se obtuvieron los valores basales de salto y fuerza, los sujetos se asignaron al azar (a través de *randomizer.org*) a una de las cinco condiciones y se sentaron en una camilla (flexión de rodilla de 20° y flexión de cadera de 60°). Cada intervención tuvo una duración de 25 minutos. En las condiciones con BFR, se realizaron las ecografías post-intervención antes de desinflar el manguito e inmediatamente después de retirar el mismo. En las condiciones NMES se realizaron sólo al final de los 25 minutos. Finalmente, tanto el CMJ como el CMV se evaluaron nuevamente. Durante el registro de las imágenes ecográficas y en la realización de los test se tuvo en cuenta el posible desajuste temporal que conllevaba la retirada del manguito al final de la intervención. Se concluyó con la medición del grosor muscular de RF y VL 15 minutos después del último test.

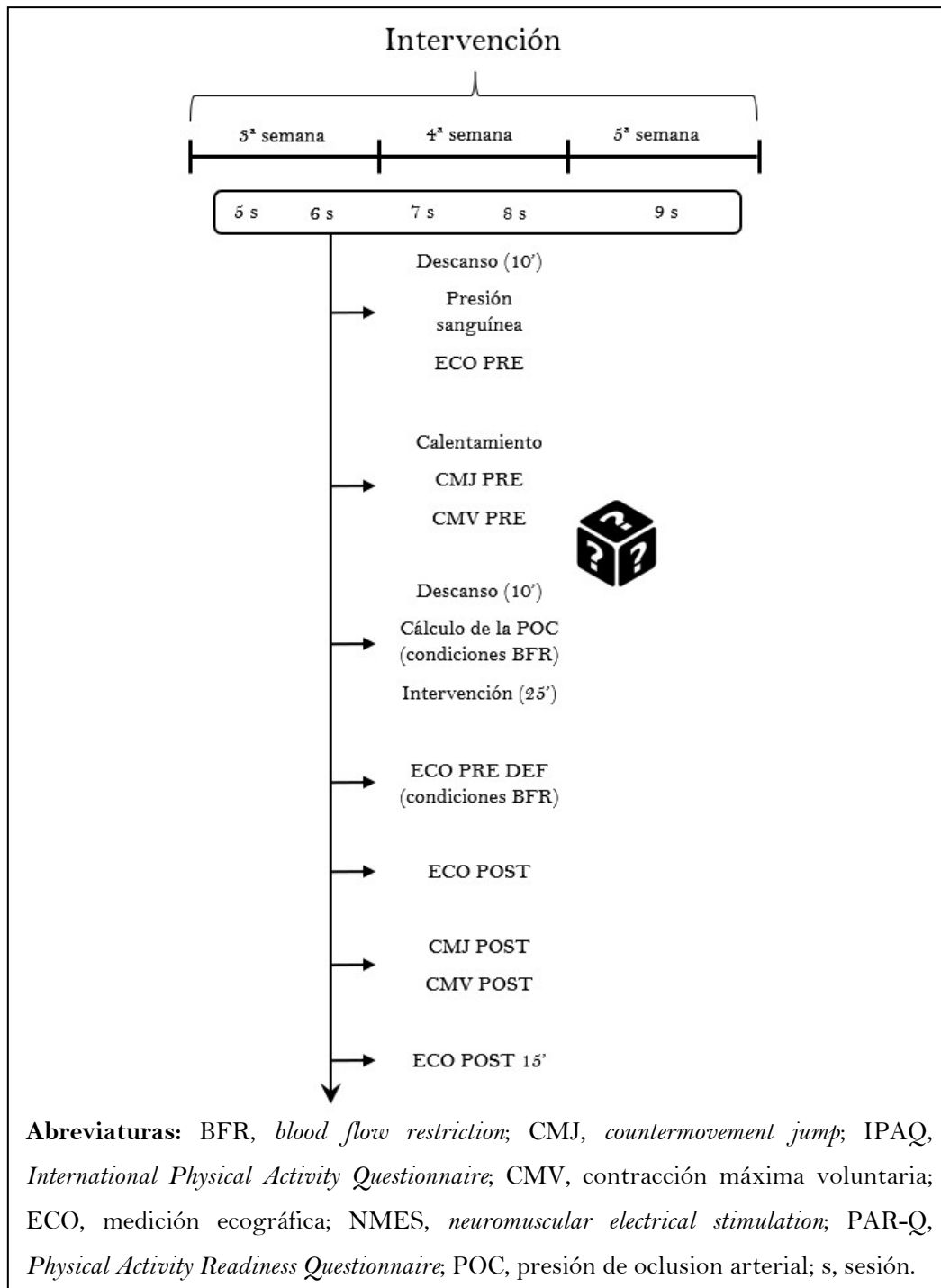


Figura 18. Diseño experimental de la intervención del ensayo clínico aleatorizado II.

3.3.3.2.1 Aplicación de la corriente eléctrica

La estimulación eléctrica se realizó mediante un dispositivo de dos canales (Sonopuls 692, Enraf-Nonius, Rotterdam, Países Bajos). La corriente eléctrica se aplicó a través de

cuatro electrodos autoadhesivos (RehabMedic Lite, 5 x 5 cm, Rehab Direct, Barcelona, España), que se colocaron en el músculo cuádriceps. La localización fue la siguiente: 2 electrodos negativos en la parte más proximal del cuádriceps (unos 10 cm por debajo de la ingle) y 2 electrodos positivos lo más cerca posible de los puntos motores del músculo VL y del músculo VM (**Figura 19**). Los puntos motores de los músculos VL y VM se determinaron con electrodos de puntos motores, a través de una intensidad de corriente suficiente como para alcanzar el umbral motor.¹⁸⁶ Los puntos motores se marcaron en la piel con un marcador indeleble para garantizar que los electrodos se colocaran en el mismo lugar para cada sesión.

Durante las sesiones de familiarización e intervención, el estimulador generó una onda de forma cuadrada simétrica bifásica a una intensidad de corriente tolerable y una duración de fase de 350 μ s, junto con una frecuencia de 80 Hz para condiciones HF (BFR-HF y NMES-HF), o una frecuencia de 10 Hz para las condiciones LF (BFR-LF y NMES-LF). Para lograr una intensidad de NMES tolerable, se instruyó a los participantes a alcanzar su IMT y posteriormente se disminuyó la intensidad a 7 de 10 (i.e., corriente tolerable) en la EVA ¹⁸⁷. Los sujetos indicaron el dolor percibido a través de la EVA

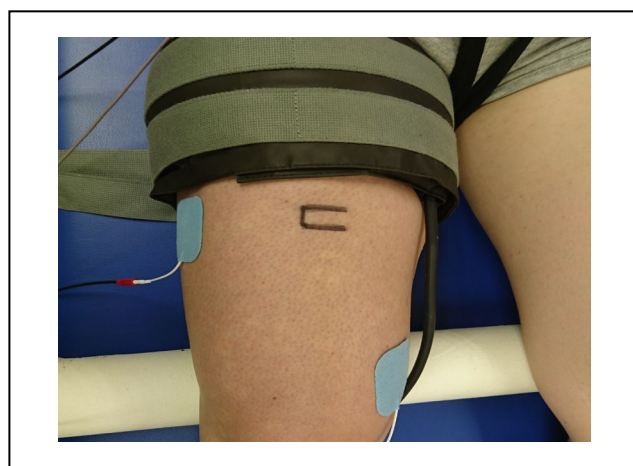


Figura 19. Colocación del manguito neumático junto con los electrodos.

durante las contracciones provocadas por la corriente en todas las condiciones, excepto en la condición BFR. Para ello, el investigador se encargó de instruir y familiarizar al participante sobre el uso de la EVA. Se animó a los participantes a mantener esta intensidad (i.e., EVA de 7) para evitar la posible acomodación a la corriente (ver ajustes de intensidad en la **Tabla 7**). Durante las sesiones de estimulación eléctrica (con BFR o no), se instruyó a los participantes a que evitaran una contracción activa simultánea mientras se aplicaba la corriente eléctrica. Cada sesión duró 25 minutos (ratio on:off of 8:3 s).¹⁷¹

Tabla 7. Intensidad de corriente inicial y final de cada condición. Media \pm DE.

Condición	Canal 1		Canal 2	
	Inicio I (mA)	Final I (mA)	Inicio I (mA)	Final I (mA)
BFR-HF	15.09 \pm 3.69	17.76 \pm 5.29	13.44 \pm 4.98	15.66 \pm 5.81
NMES-HF	16.73 \pm 4.92	18.60 \pm 6.12	14.72 \pm 6.33	16.20 \pm 6.85
BFR-LF	20.46 \pm 5.06	21.99 \pm 5.04	20.23 \pm 7.15	22.52 \pm 7.68
NMES-LF	22.57 \pm 5.56	24.32 \pm 5.77	19.69 \pm 6.09	22.33 \pm 5.96

Abreviaturas: BFR-HF, *blood flow restriction* + corriente de alta frecuencia; BFR-LF, *blood flow restriction* + corriente de baja frecuencia; I, intensidad de corriente; NMES-HF, corriente de alta frecuencia; NMES-LF, corriente de baja frecuencia.

3.3.3.2.2 Aplicación de la presión externa

Posteriormente a las pruebas de salto y fuerza, se realizó un descanso de 10 minutos. Durante el descanso, se midió por segunda vez la presión arterial braquial por consideraciones de seguridad. Seguidamente se colocó un manguito neumático inelástico (ancho: 140 mm; largo: 940 mm; Riester Komprimeter, Jungingen, Alemania) en la porción más proximal del muslo (**Figura 19**). Pasados 10 minutos de la medición de la presión arterial se determinó la POC –siempre realizada por el mismo investigador experimentado (coeficiente de correlación intraclase (ICC) para la POC de 0.95, $p < 0.001$; y un coeficiente de variación (CV) de un 3.5 %). El flujo sanguíneo de la arteria tibial

posterior se detectó mediante una sonda ecográfica Doppler (SL 1543, 3-13 MHz; longitud, 50 mm; Esaote, Génova, Italia; **Figura 20**).



Figura 20. Medición de la presión de oclusión.

El procedimiento para el cálculo de la POC fue el siguiente. En primer lugar, se hinchó el manguito a 50 mmHg durante 30 s y luego se deshinchó durante 10 s. A continuación, el manguito se hinchó hasta alcanzar la presión arterial sistólica braquial del sujeto durante 30 s y después se deshinchó durante 10 s. Posteriormente, se aumentó gradualmente la presión del manguito en intervalos de 30 mmHg (30 s de hinchado seguido de 10 s de deshinchado) hasta que ya no se detectó el flujo de sangre arterial. En ese momento, la presión del manguito se redujo en intervalos de 10 mmHg hasta que se detectó de nuevo flujo arterial. Por lo tanto, la POC se registró con una precisión de 10 mmHg, en concreto se determinó la POC como la presión más baja del manguito en la que no había pulso arterial (**Figura 21**).⁹⁰ Una vez medida la POC, se fijó la presión al 50%POC y se mantuvo constante durante la sesión (25 minutos) en condiciones BFR-

HF, BFR-LF y BFR, con el objetivo de inducir un estímulo similar en todos los participantes.¹⁸⁸



Figura 21. Cambios en el flujo sanguíneo (Doppler) hasta llegar a la presión de oclusión.

3.3.4 Métodos de evaluación

3.3.4.1 Mediciones ecográficas

Las mediciones ecográficas para determinar el grosor muscular se realizaron antes del calentamiento (valores basales: PRE), antes de deshinchar el manguito en las condiciones BFR-HF, BFR-LF y BFR (valores antes del deshinchado: PRE DEF), inmediatamente después de deshinchar en todas las condiciones (POST) y finalmente 15 minutos después del deshinchado (POST 15'). La arquitectura muscular (**Figura 22**) se midió con una sonda ecográfica lineal en modo B en tiempo real (SL 1543, 3-13 MHz;

longitud, 50 mm; Esaote, Génova, Italia) y un ecógrafo (MyLab Gamma, Esaote, Génova, Italia).

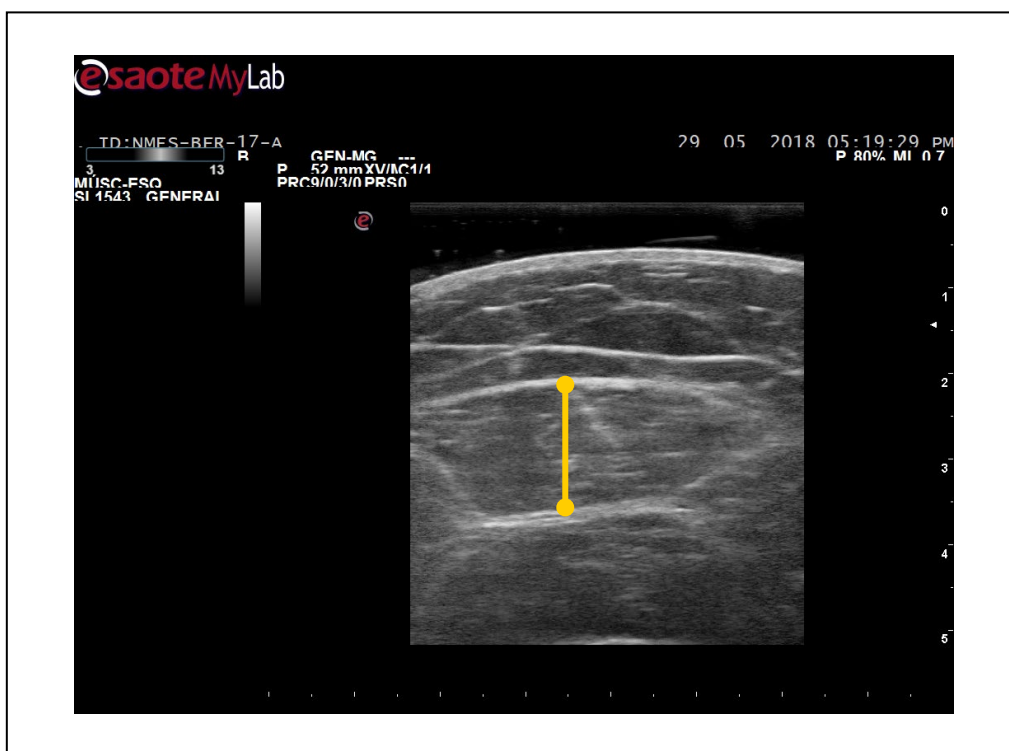


Figura 22. Corte transversal ecográfico del músculo Recto Femoral.

Para determinar el punto de medición ecográfico, en primer lugar, se midió la distancia desde la base de la rótula hasta la espina ilíaca anterosuperior. En la mitad de esta distancia se fijó el punto de medición del grosor muscular del RF. Para la medición del grosor muscular del VL se tomó como referencia el punto del RF; desde ese punto se trazó una línea transversal al muslo en dirección lateral externa. El punto de medición se marcó en el 10 % de la longitud del perímetro del muslo previamente medido.¹⁸⁹ Estos puntos se marcaron en la piel con tinta indeleble para asegurar la repetibilidad de las medidas.

La medición a través de la sonda ecográfica se realizó de la siguiente forma. Primero, se aplicó gel hipoalérgico de transmisión soluble en agua sobre la piel. Se utilizó suficiente gel para evitar la compresión del músculo con la sonda. A continuación, la

sonda se colocó transversalmente en el punto de corte de medición previamente medido RF y VL. El grosor muscular se midió como la distancia perpendicular entre las aponeurosis superficiales y profundas. Finalmente, se tomaron tres imágenes de cada músculo y se archivaron en un formato codificado para su posterior análisis (MyLabDesk3, Esaote, Génova, Italia). Se utilizó la media de las tres mediciones para su análisis posterior. El mismo investigador realizó todas las medidas ecográficas con una fiabilidad excelente¹⁹⁰ (ICC de 0.999, $p < 0.001$; y CV de 1.0% y 0.9% para medidas de RF y VL, respectivamente).

3.3.4.2 Test de salto

Los participantes realizaron cada CMJ con las manos en la cresta ilíaca, partiendo de una posición de pie estática y con la pierna dominante extendida durante la fase de vuelo del salto. El aterrizaje se realizó con el pie dominante manteniendo la dorsiflexión del tobillo. Los participantes fueron instruidos para realizar 3 saltos lo más alto posible. Se pautó un descanso de 3 minutos entre cada salto. Para registrar cada CMJ se utilizó la aplicación “My Jump 2” (**Figura 23**)¹⁹¹ y se empleó el valor de la altura máxima del salto para su análisis posterior. El CV de las tres medidas basales fueron del $5.6\% \pm 5.4\%$.

3.3.4.3 Contracción máxima voluntaria

Se midió la CMV después del salto. Para medir la fuerza ejercida, los participantes se sentaron en una máquina de extensión de rodilla (SuperGym, SG8019 Leg Ext/Hamstring Combo, Qingdao Impulse Group Co., Ltd. Mainland, China). El respaldo se ajustó para crear un ángulo de flexión de la articulación de la cadera de 90° y un ángulo de flexión de la articulación de la rodilla de 30° . La zona lumbar y dorsal baja del participante siempre estuvo en contacto con el respaldo durante la prueba. Para obtener la CMV, se instruyó a los sujetos para que empujaran lo más fuerte posible

contra un brazo fijo unido a una célula de carga (Kern & Sohn, HCB200K100, Balingen, Alemania). Los participantes realizaron 3 repeticiones de contracción máxima isométrica (se les dio un fuerte estímulo verbal), y el período de descanso entre cada repetición fue de 3 minutos (en la medición basal se realizó un calentamiento previo de 3 repeticiones submáximas isométricas). Se usó el valor pico para el análisis posterior. El CV de las tres medidas basales fue del $4.3\% \pm 2.5\%$.

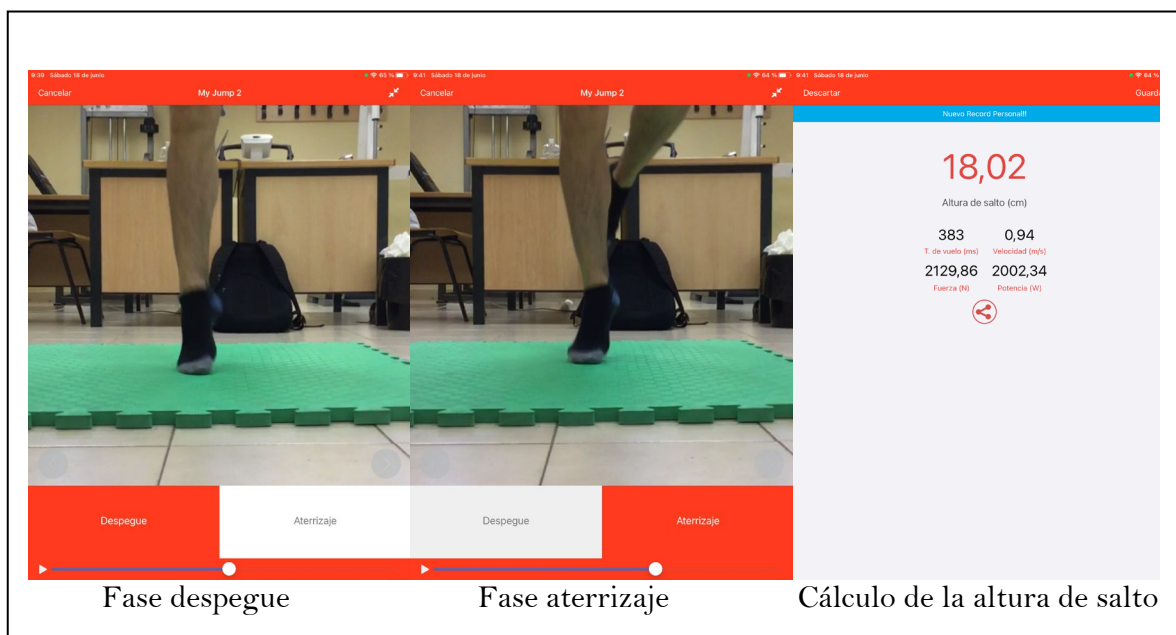


Figura 23. Análisis del salto mediante la aplicación “My Jump 2”.

3.3.5 Análisis estadístico

Todos los datos se analizaron utilizando IBM SPSS Statistics Versión 25.0 (IBM Corp, Chicago IL, Estados Unidos de América). Los datos se presentan como media \pm DE con IC del 95%.

Se empleó una ANOVA de dos vías para determinar posibles diferencias en: i) en grosor muscular [condición (BFR-HF, BFR-LF, NMES-HF, NMES-LF y BFR) x tiempo (PRE, POST y POST 15)]; ii) grosor muscular en condiciones BFR [condición (BFR-HF, BFR-LF y BFR) x tiempo (PRE, PRE DEF, POST y POST 15)]; y iii) en CMJ y

CMV [condición (BFR-HF, BFR-LF, NMES-HF, NMES-LF y BFR) x tiempo (PRE y POST)]. Se utilizó la prueba *post hoc* de Bonferroni en todas las comparaciones por pares cuando se encontró un resultado significativo en el modelo lineal general (el valor de significación se estableció en $p < 0.05$). Además, se calculó la *d de Cohen* para comparar el tamaño del efecto del grosor muscular entre las condiciones en POST y POST 15. Los tamaños del efecto se interpretaron como efecto pequeño ($d < 0.5$), moderado ($d: 0.5-0.8$) o efecto grande ($d > 0.8$).¹⁹²

La fiabilidad para la medición del grosor muscular se estableció a partir de las mediciones basales que se utilizaron para determinar el ICC del grosor muscular en RF y VL. El ICC se usó para el cálculo del error estándar de medición ($EEM = DE\sqrt{1-ICC}$). Asimismo, se halló el cambio mínimo detectable (CMD) necesario para ser considerado un cambio real en la medición del grosor muscular de RF y VL en POST y POST 15'. El CMD se calculó a partir del EEM ($CMD = EEM \times 1.96 \sqrt{2}$). Así, cualquier valor que exceda el CMD podría considerarse un cambio real.¹⁹³

4-RESULTADOS



4 RESULTADOS

4.1 Ensayo clínico aleatorizado I: “Efectos de la restricción del flujo sanguíneo sobre el dolor y la fatiga inducidos por la estimulación eléctrica neuromuscular en miembros inferiores”

4.1.1 Muestra

Un total de 16 participantes se incluyeron en el estudio (**Tabla 8**). La muestra estuvo constituida por 10 mujeres (62.5%) y 6 hombres (37.5%) (edad: 19.3 ± 2.9 años; altura: 170 ± 10.2 cm; peso: 62.1 ± 9.5 Kg; IMC: 21.3 ± 2). Todos los sujetos completaron el estudio y el 100% de las sesiones.

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad	16	18	29	19.3	2.9
Peso	16	48	76	62.1	9.5
Altura	16	153	187	170.3	10.2
IMC	16	18.3	24.8	21.3	2

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; DE, desviación estándar.

4.1.2 Torque evocado/relativo y fatiga

La ANOVA de dos vías reveló un efecto significativo entre repetición ($p < 0.001$) y en la interacción "condición x repetición" ($p < 0.001$; ver **Tabla 9**). Como era de esperar, en las condiciones con presiones externas aplicadas severas (50sev-BFR y 75sev-BFR), el análisis *post-hoc* mostró que el T_{evocado} y T_{relativo} (ver **Figura 24**) fueron significativamente menores en la 4ª y 5ª repetición ($p < 0.041$) que el resto de las condiciones (50mod-BFR, 50NMES, 75mod-BFR, 75NMES). Además, la disminución

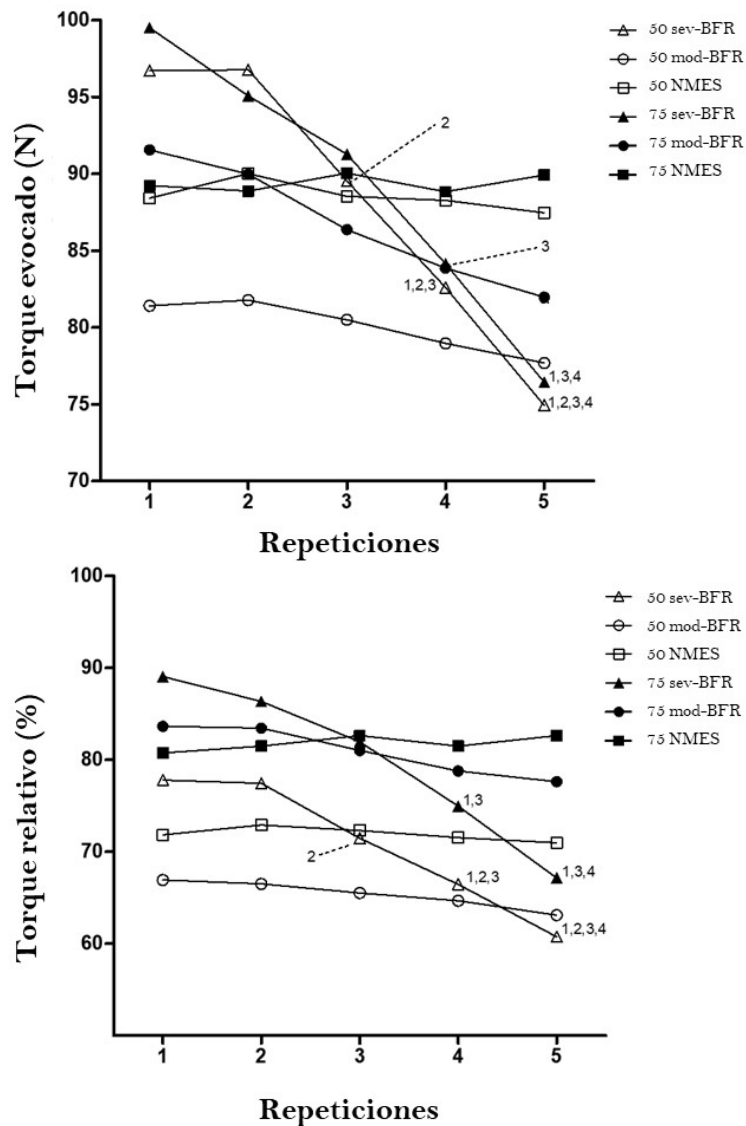
de T_{evocado} y T_{relativo} fue mayor bajo una presión externa aplicada severa (50sev-BFR y 75sev-BFR) que en el resto de las condiciones (50mod-BFR, 50NMES, 75mod-BFR, 75NMES).

Tabla 9. Torque evocado y relativo por repeticiones y condiciones. Media \pm DE.

Medición	Condición	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a
T_{evocado} (N)	50sev-BFR	96.72 \pm 42.27	96.77 \pm 42.83	89.53 \pm 39.83 ²	82.60 \pm 37.00 ^{1,2,3}	74.94 \pm 34.26 ^{1,2,3,4}
	50mod-BFR	81.41 \pm 45.66	81.78 \pm 44.31	80.50 \pm 44.48	78.97 \pm 43.16	77.69 \pm 41.57
	50NMES	88.41 \pm 43.51	90.01 \pm 48.01	88.54 \pm 46.27	88.26 \pm 46.09	87.47 \pm 44.68
	75sev-BFR	99.50 \pm 36.25	95.07 \pm 35.89	91.28 \pm 30.59	84.14 \pm 28.26 ³	76.44 \pm 26.88 ^{1,3,4}
	75mod-BFR	91.56 \pm 33.13	89.97 \pm 31.31	86.36 \pm 33.40	83.87 \pm 31.97	81.97 \pm 33.35
	75NMES	89.23 \pm 32.24	88.87 \pm 34.75	90.03 \pm 34.55	88.83 \pm 33.79	89.92 \pm 33.42
T_{relativo} (%)	50sev-BFR	77.80 \pm 40.96	77.44 \pm 39.10	71.47 \pm 36.10 ²	66.45 \pm 35.31 ^{1,2,3}	60.75 \pm 34.18 ^{1,2,3,4}
	50mod-BFR	66.92 \pm 43.53	66.50 \pm 43.02	65.52 \pm 42.51	64.66 \pm 42.31	63.10 \pm 40.40
	50NMES	71.83 \pm 44.49	72.91 \pm 45.94	72.32 \pm 46.68	71.55 \pm 45.33	70.96 \pm 44.48
	75sev-BFR	89.05 \pm 54.14	86.35 \pm 55.71	81.95 \pm 49.62	74.97 \pm 44.38 ^{1,3}	67.14 \pm 37.54 ^{1,3,4}
	75mod-BFR	83.64 \pm 55.74	83.45 \pm 58.44	81.02 \pm 59.26	78.78 \pm 58.14	77.61 \pm 59.80
	75NMES	80.73 \pm 51.44	81.49 \pm 55.28	82.63 \pm 55.97	81.49 \pm 55.65	82.63 \pm 55.97

Abreviaturas: 50NMES, 50% IMT (intensidad máxima tolerada); 50mod-BFR (*blood flow restriction*), BFR moderado +50% IMT; 50sev-BFR, BFR severo+50% IMT; 75sev-BFR, BFR severo+75% IMT; 75mod-BFR, BFR moderado+75% IMT; 75NMES, 75% IMT; DE, desviación estándar; N, newtons. ^{1,2,3,4} Representa diferencias significativas ($p < 0.05$) vs. 1^a rep., 2^a rep., 3^a rep. Y 4^a rep. respectivamente.

En la **Tabla 10** se presentan los datos de la pendiente de fatiga. Entre condiciones, en la primera repetición, el T_{evocado} de 50mod-BFR fue significativamente menor que el de 50sev-BFR ($p=0.024$). Del mismo modo, 50mod-BFR mostró un T_{relativo} significativamente menor que 50sev-BFR en la primera repetición ($p=0.049$) y 50NMES en la quinta repetición ($p \leq 0.050$). La fatiga (estimada mediante la pendiente) fue



Abreviaturas: 50NMES, 50% IMT (intensidad máxima tolerada); 50mod-BFR (*blood flow restriction*), BFR moderado +50% IMT; 50sev-BFR, BFR severo+50% IMT; 75sev-BFR, BFR severo+75% IMT; 75mod-BFR, BFR moderado+75% IMT; 75NMES, 75% IMT. ^{1,2,3,4} Representa diferencias significativas ($p < 0.05$) vs. 1ª rep., 2ª rep., 3ª rep. y 4ª rep. respectivamente.

Figura 24. Torque evocado y relativo entre condiciones.

significativamente mayor en 50sev-BFR (pendiente: -5.77 ± 2.87) y 75sev-BFR (-5.71 ± 6.61) que en el resto de condiciones ($p \leq 0.013$), pero similar entre ellas ($p = 1.000$).

Tabla 10. Fatiga determinada a través del análisis de regresión lineal para todas las condiciones.

Medición	Condición	Media \pm DE	95% IC	
			Límite inferior	Límite superior
Pendiente de la fatiga	50sev-BFR*	-5.77 \pm 2.87	-7.30	-4.24
	50mod-BFR	-1.03 \pm 2.72	-2.47	0.42
	50NMES	-0.26 \pm 3.02	-1.93	1.41
	75sev-BFR*	-5.71 \pm 6.61	-9.23	-2.18
	75mod-BFR	-2.53 \pm 4.09	-4.71	-0.35
	75NMES	0.13 \pm 1.80	-0.82	1.09

Abreviaturas: 50NMES, 50% IMT (intensidad máxima tolerada); 50mod-BFR (*blood flow restriction*), BFR moderado +50% IMT; 50sev-BFR, BFR severo+50% IMT; 75sev-BFR, BFR severo+75% IMT; 75mod-BFR, BFR moderado+75% IMT; 75NMES, 75% IMT; DE, desviación estándar, IC, intervalo de confianza.

* Representa diferencias significativas ($p < 0.05$) vs 50mild-BFR, 50NMES, 75mild-BFR and 75 NMES.

4.1.3 Dolor percibido

No existió diferencia entre el dolor percibido entre las condiciones ($p \geq 0.054$) (**Tabla 11**).

Sin embargo, se puede apreciar una tendencia que muestra una mayor percepción de dolor a medida que aumentaba la presión externa aplicada.

Tabla 11. Dolor percibido por condiciones.

Condición	Dolor (escala EVA)	95% IC	
		Límite inferior	Límite superior
50sev-BFR	5.48 \pm 1.51	4.67	6.28
50mod-BFR	4.68 \pm 1.55	3.85	5.50
50NMES	4.78 \pm 1.62	3.92	5.65
75sev-BFR	6.54 \pm 2.12	5.41	7.67
75mod-BFR	6.13 \pm 1.88	5.13	7.13
75NMES	5.98 \pm 1.83	5.01	6.96

Abreviaturas: 50NMES, 50% IMT (intensidad máxima tolerada); 50mod-BFR (*blood flow restriction*), BFR moderado +50% IMT; 50sev-BFR, BFR severo+50% IMT; 75sev-BFR, BFR severo+75% IMT; 75mod-BFR, BFR moderado+75% IMT; 75NMES, 75% IMT; DE, desviación estándar; EVA, escala visual analógica; IC, intervalo de confianza.

No se observaron diferencias entre condiciones ($p > 0.05$).

4.2 Ensayo clínico aleatorizado II: “Efectos agudos de la electroestimulación y la restricción del flujo sanguíneo sobre el grosor muscular y la fatiga en miembros inferiores”.

4.2.1 Muestra

Un total de 21 personas participaron en el estudio (**Tabla 12**), abandonando durante la familiarización sólo un participante. La muestra estuvo constituida por 15 mujeres (75%) y 5 hombres (25%) (media \pm SD: edad 24.8 ± 7 años; altura: 166.3 ± 7.6 cm; peso 63.6 ± 11.8 Kg; IMC 22.9 ± 3.2 Kg/m²).

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad	20	18	40	24.8	7.0
Peso	20	49.3	81.4	63.6	11.8
Altura	20	152	181	166.3	7.7
IMC	20	18.6	29.7	22.9	3.2

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; DE, desviación estándar.

4.2.2 Grosor muscular

La diferencia mínima necesaria para ser considerada real entre condiciones en POST fue superada en todas las condiciones en RF (MDC = 0.27 mm) y en VL (MDC = 0.36 mm). Sin embargo, en POST 15', la diferencia mínima necesaria para ser considerada real no fue superada en NMES LF para RF (MDC = 0.29 mm), y en condiciones NMES HF, NMES LF y BFR para VL (MDC = 0.34 mm).

Los resultados del grosor muscular para RF y VL en PRE no mostraron diferencias significativas entre condiciones ($p > 0.131$). El grosor muscular para RF mostró una interacción significativa de “*tiempo x condiciones*” ($p < 0.001$, ver **Tabla 13**). El grosor

muscular de RF aumentó con respecto a los valores basales (PRE) en todas las condiciones, excepto la condición NMES-LF en POST ($p=0.142$). En POST 15', las condiciones NMES-HF y NMES-LF ($p\geq 0.248$) y BFR ($p=0.067$) no mostraron un aumento del grosor muscular (**Figura 25**).

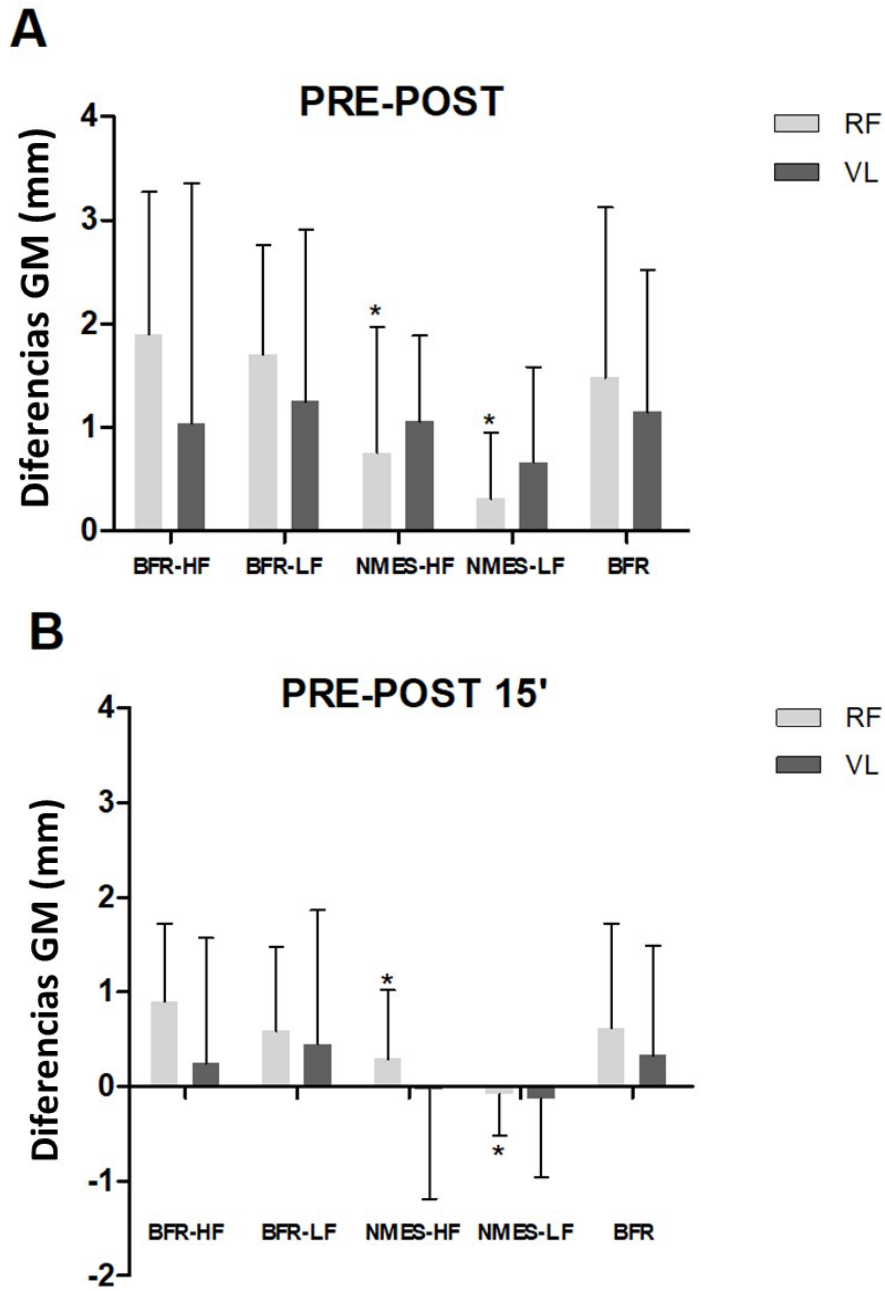
Tabla 13. Mediciones del grosor muscular de todas las condiciones.

RF				
Condition	PRE (mm)	PRE DEF (mm)	POST (mm)	POST 15' (mm)
BFR-HF	17.37 ± 3.13 ^{2,3,4}	23.66 ± 2.80 ^{1,3,4}	19.27 ± 2.91 ^{1,2,4}	18.27 ± 3.02 ^{1,2,3}
BFR-LF	17.62 ± 3.22 ^{2,3,4}	24.01 ± 3.38 ^{1,3,4}	19.32 ± 3.09 ^{1,2,4}	18.21 ± 2.78 ^{1,2,3}
NMES-HF	17.15 ± 3.16 ³	-	17.90 ± 3.08 ^{1/a,b,c}	17.45 ± 3.28 ^{a,b,c}
NMES-LF	17.47 ± 3.06	-	17.78 ± 3.00 ^{a,b,c}	17.39 ± 3.12 ^{a,b,c}
BFR	17.72 ± 3.12 ^{2,3}	23.20 ± 3.27 ^{1,3,4}	19.20 ± 3.09 ^{1,2,4}	18.33 ± 3.22 ^{2,3}
VL				
BFR-HF	22.34 ± 3.57 ^{2,3}	25.43 ± 3.62 ^{1,3,4}	23.95 ± 3.82 ^{1,2,4}	22.81 ± 3.63 ^{2,3}
BFR-LF	22.41 ± 3.87 ^{2,3}	25.37 ± 4.28 ^{2,3,4}	23.66 ± 4.09 ^{1,2,4}	22.85 ± 3.84 ^{2,3}
NMES-HF	22.42 ± 3.55 ³	-	23.47 ± 3.76 ^{1,4}	22.38 ± 3.49 ³
NMES-LF	22.63 ± 3.53 ³	-	23.29 ± 3.52 ^{1,4}	22.50 ± 3.49 ³
BFR	22.42 ± 4.01 ^{2,3}	24.97 ± 4.17 ^{2,3,4}	23.56 ± 3.69 ^{1,2,4}	22.75 ± 3.71 ^{2,3}

Abreviaturas: BFR, *blood flow restriction*; BFR-HF, *blood flow restriction* + corriente de alta frecuencia; BFR-LF, *blood flow restriction* + corriente de baja frecuencia; I, intensidad de corriente; NMES-HF, corriente de alta frecuencia; NMES-LF, corriente de baja frecuencia. CI= Intervalo de confianza para la media; SD = desviación estándar.

^a, representa diferencias significativas *vs.* BFR-HF; ^b, representa diferencias significativas *vs.* BFR-LF; ^c, representa diferencias significativas *vs.* BFR. ¹, representa diferencias significativas *vs.* PRE; ², representa diferencias significativas *vs.* PRE-DEF; ³, representa diferencias significativas *vs.* POST; ⁴, representa diferencias significativas *vs.* POST 15'.

Los resultados de la medición POST muestran que los valores del grosor muscular para RF fueron más altos en las condiciones BFR-HF que NMES-HF ($p=0.004$) y NMES-LF ($p<0.001$). Además, los valores del grosor muscular para RF en la medición POST fueron significativamente más altos en BFR-LF en comparación con NMES-HF ($p=0.004$) y la condición NMES-LF ($p<0.001$). Finalmente, los valores del grosor



Abreviaturas: BFR, *blood flow restriction*; BFR-HF, *blood flow restriction* + corriente de alta frecuencia; BFR-LF, *blood flow restriction* + corriente de baja frecuencia; GM, grosor muscular; I, intensidad de corriente; NMES-HF, corriente de alta frecuencia; NMES-LF, corriente de baja frecuencia; RF, músculo recto femoral; VL, músculo vasto lateral.

* Representa diferencias significativas *vs.* condiciones BFR ($p \leq 0.018$).

Figura 25. Diferencias en el grosor muscular entre Pre-Post y Pre-Post 15'.

muscular para RF de la condición BFR fueron más altos, en comparación con las condiciones NMES-HF ($p=0.018$) y NMES-LF ($p=0.006$).

En la medición POST 15', los valores del grosor muscular en RF fueron más altos en la condición BFR-HF en comparación con las condiciones NMES-HF ($p=0.007$) y NMES-LF ($p=0.005$). Además, en las mediciones POST 15', los valores del grosor muscular para RF fueron más altos de la condición BFR-LF en comparación con las condiciones NMES-HF ($p=0.016$) y NMES-LF ($p=0.001$). Por último, los valores del grosor muscular fueron significativamente más altos en la condición BFR en comparación con las condiciones NMES-HF ($p=0.001$) y NMES-LF ($p=0.007$).

Los resultados del grosor muscular para VL muestran un efecto de tiempo significativo ($p<0.001$) en comparación con PRE –excepto en POST 15 ($p>0,234$)–, pero no hubo un efecto de condición significativo ($p=0.732$) ni una interacción entre tiempo y condición ($p=0.322$) (ver **Tabla 13**).

El tamaño del efecto en POST para el grosor muscular de RF fue moderado en BFR-HF, y BFR-LF, mientras que en el resto de condiciones y en VL fue pequeño. Asimismo, en POST 15' el tamaño del efecto fue pequeño para todas las condiciones en RF y VL (ver **Tabla 14**).

4.2.3 Fatiga

Se observó un efecto tiempo significativo ($p\leq 0.003$) y un efecto de interacción “*tiempo x condición*” ($p=0.002$) en los test CMJ y CMV, pero no hubo efecto significativo entre condiciones ($p\geq 0.258$). Los valores de los test CMJ y CMV fueron significativamente más bajos en POST en comparación con PRE en todas las condiciones (ver **Tabla 11**, $p\leq 0.022$), excepto en los valores de CMV para NMES-LF y NMES-HF ($p\geq 0.510$).

Tabla 14. Incrementos y tamaño del efecto de las diferentes condiciones.

RF					
Condition	PRE DEF (mm)	POST (mm)		POST 15' (mm)	
	% Δ vs. PRE	% Δ vs. PRE	Tamaño efecto	% Δ vs. PRE	Tamaño efecto
BFR-HF	36.2	10.9	0.63	5.2	0.29
BFR-LF	36.3	9.6	0.54	3.3	0.20
NMES-HF	-	4.4	0.24	1.7	0.09
NMES-LF	-	1.8	0.10	-0.5	-0.03
BFR	30.9	8.4	0.47	3.4	0.19
VL					
BFR-HF	13.8	5.6	0.44	2,1	0.13
BFR-LF	13.2	5.6	0.31	2.0	0.11
NMES-HF	-	4.7	0.29	-0.2	-0.01
NMES-LF	-	2.9	0.19	-0.6	-0.04
BFR	11.4	5.1	0.30	1.5	0.09

Abreviaturas: BFR, *blood flow restriction*; BFR-HF, *blood flow restriction* + corriente de alta frecuencia; BFR-LF, *blood flow restriction* + corriente de baja frecuencia; I, intensidad de corriente; NMES-HF, corriente de alta frecuencia; NMES-LF, corriente de baja frecuencia.

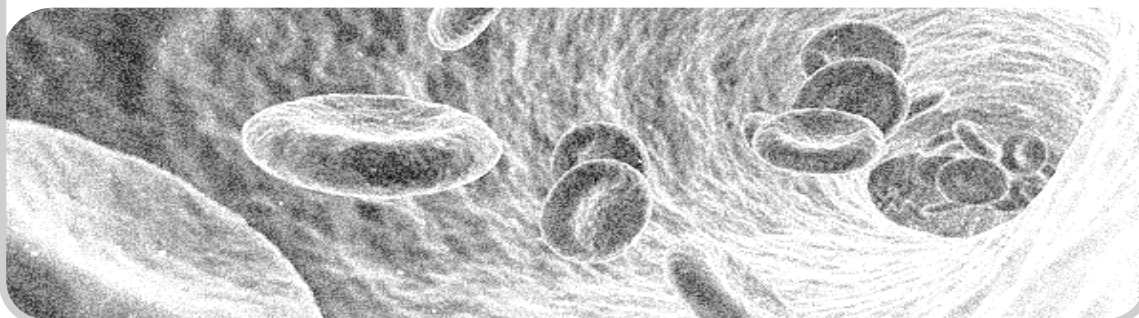
El tamaño del efecto de BFR-HF en CMJ fue moderado ($d=-0.56$) mientras que en el resto de condiciones fue pequeño ($d: -0.42-0.10$). Para el test de CMV, el tamaño del efecto fue pequeño en todas las condiciones (ver **Tabla 15**).

Tabla 15. Valores pre-post y tamaño del efecto de las pruebas de fatiga por condiciones.

TEST	BFR-HF		
	Pre	Post	Tamaño efecto
CMJ (cm)	13.67 ± 3.85	11.62 ± 3.52*	-0.56
CMV (kg)	67.75 ± 21.73	62.77 ± 19.62*	-0.24
TEST	BFR-LF		
	Pre	Post	Tamaño efecto
CMJ (cm)	13.79 ± 4.23	12.15 ± 3.56*	-0.42
CMV (kg)	68.27 ± 23.20	65.88 ± 22.71*	-0.10
TEST	NMES-HF		
	Pre	Post	Tamaño efecto
CMJ (cm)	13.43 ± 4.15	12.56 ± 3.56*	-0.22
CMV (kg)	64.95 ± 20.09	64.27 ± 20.96	-0.03
TEST	NMES-LF		
	Pre	Post	Tamaño efecto
CMJ (cm)	13.28 ± 3.65	12.38 ± 3.24*	-0.26
CMV (kg)	67.85 ± 22.90	68.02 ± 20.67	-0.13
TEST	BFR		
	Pre	Post	Tamaño efecto
CMJ (cm)	13.51 ± 4.08	12.32 ± 3.59*	-0.31
CMV (kg)	67.12 ± 22.22	64.44 ± 20.33*	-0.13

Abreviaturas: BFR, *blood flow restriction*; BFR-HF, *blood flow restriction* + corriente de alta frecuencia; BFR-LF, *blood flow restriction* + corriente de baja frecuencia; I, intensidad de corriente; NMES-HF, corriente de alta frecuencia; NMES-LF, corriente de baja frecuencia. * Representa diferencias significativas ($p < 0.05$) vs. PRE.

5-DISCUSIÓN



5 DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este proyecto muestran que: i) la BFR (aislada o combinada) provoca mayor fatiga que la NMES aplicada de forma aislada, ii) la técnica combinada (i.e., BFR+NMES) produce mayor hinchazón celular que las técnicas aisladas y iii) el dolor percibido es similar entre la aplicación aislada de la BFR y de NMES, y su combinación.

5.1 Fatiga

5.1.1 Ensayo clínico aleatorizado I.

“Efectos de la restricción del flujo sanguíneo sobre el dolor y la fatiga inducidos por la estimulación eléctrica neuromuscular en miembros inferiores”.

La aplicación de una elevada presión externa para en la BFR parece ser un estímulo determinante en la aparición de la fatiga muscular en combinación con la NMES de intensidad media-alta. De hecho, cuanto mayor es la presión externa mayor es la fatiga relacionada ^{176,177} y menor es la capacidad de generar fuerza por parte del músculo en el que se está aplicando la BFR. En este contexto, nuestros resultados indicaron que la fatiga apareció antes que en estudios anteriores que también utilizaron una presión externa oclusiva (en concreto en un menor número de repeticiones: 3 repeticiones en nuestro experimento frente a 30¹⁷⁶ y 180 repeticiones¹⁷⁷ en otros). Esta diferencia podría deberse a la configuración de los parámetros de NMES (i.e., duración de fase, frecuencia, intensidad y *duty cycle*), a la presión aplicada en la BFR, o a las diferentes zonas de colocación (i.e., miembro superior o inferior). En nuestro diseño, la duración de fase y la configuración de la frecuencia fueron mayores que en investigaciones anteriores que aplicaron un ancho de pulso muy corto y una frecuencia de corriente muy baja (50 μ s y

2 Hz;¹⁷⁶ 100 μ s y 1 Hz¹⁷⁷), que aplicaron un ancho de pulso muy corto y una frecuencia de corriente muy baja. Curiosamente, la intensidad de corriente diseñada en nuestro experimento es la más baja en comparación con los estudios anteriormente citados (i.e., 50-75% MTI en nuestro diseño *vs.* MTI). Una duración de fase larga junto con una alta frecuencia, a una intensidad media, provocan altos niveles de reclutamiento de unidades motoras, lo que conduce al desarrollo de un mayor torque,¹⁴⁷ de una forma similar a como lo hacen las intensidades de corriente más altas.¹⁵¹ Sin embargo, aunque el número de unidades motoras reclutadas con una duración de fase larga y una corriente de alta frecuencia es alto, estos parámetros no parecen afectar a la fatiga por igual. Por tanto, la duración de fase y la intensidad de la corriente parecen no influir en la fatiga de la misma manera que la frecuencia de pulso.¹⁵⁶

La fatiga periférica, entre otras causas, se puede producir por cambios en la unión neuromuscular, o distalmente a ella, por factores metabólicos y reactivos de fatiga, tales como iones de hidrógeno, fosfato inorgánico, lactato y especies reactivas de oxígeno, entre otros.¹⁹⁴ Russ *et al.*, (2002)¹⁵⁸ examinaron los efectos metabólicos de las frecuencias de corriente bajas (20 Hz) y altas (80 Hz) en el ATP consumido por la contracción del músculo gastrocnemio medial. Una frecuencia de 80 Hz tiene un mayor gasto de ATP, aumentando la acumulación de fosfato inorgánico que una frecuencia de 20 Hz, lo que evidencia que un mayor número de impulsos por segundo provocados por la NMES aumenta la fatiga periférica. Por último, en nuestro experimento aplicamos una corriente intermitente (periodos de descanso entre repeticiones), mientras que Cole y Brown (2000)¹⁷⁶ y Murthy *et al.*, (2001)¹⁷⁷ aplicaron una corriente continua (sin tiempos de descanso entre repeticiones). Las diferencias de fatiga entre la estimulación eléctrica continua e intermitente no están claras,¹⁹⁵ sin embargo, una contracción isométrica tetánica provocada por una corriente de alta frecuencia con una BFR elevada podría ser

más fatigante que una contracción intermitente de muy baja frecuencia, incluso con una intensidad de corriente más baja.

Previamente distintos investigadores han analizado la fatiga provocada por la aplicación de NMES de forma aislada en la musculatura extensora de rodilla.^{165,196} Zory *et al.*, (2005)¹⁶⁵ y de Oliveira *et al.*, (2018)¹⁹⁶ aplicaron configuraciones de corriente similares a las diseñadas en nuestro estudio, aunque la intensidad de corriente fue mayor (i.e., IMT). Estos autores observaron una fatiga similar a la detectada por nosotros aplicando NMES en combinación con BFR, aunque realizaron un mayor número de repeticiones que en nuestro experimento para lograr el mismo nivel de fatiga (30 repeticiones¹⁶⁵ y 36 repeticiones¹⁹⁶). Estos resultados sugieren que la BFR crea un entorno metabólico que acelera la fatiga en combinación con la NMES. No obstante, no se ha observado fatiga tras la aplicación de BFR de forma aislada,¹⁰² por lo que parece que podría ser necesario superponer estímulos, en este caso eléctricos, para inducir una mayor fatiga. Un reciente estudio que combinó NMES con BFR mostró que una presión externa aplicada alta (80%POC) provoca mayor fatiga que presiones más bajas (60%, 40% y 0%POC) a una misma intensidad de corriente (i.e., IMT).¹⁶⁹ Estos resultados concuerdan con los resultados observados en nuestro estudio, lo que sugiere que la BFR a presiones altas combinada con NMES, produce mayor fatiga que la NMES o la BFR aislada. Las dos técnicas, NMES y BFR, aumentan el reclutamiento de las unidades motoras de alto umbral por diferentes vías (aumento del estrés metabólico por parte de la BFR¹⁹⁷ y una mayor demanda metabólica producida por la NMES)¹⁵¹ provocando elevados niveles de fatiga. Por todo ello, la BFR aumenta la fatiga provocada por la NMES de forma aislada, aunque la presión aplicada debe ser elevada ($\geq 80\%$ POC).

5.1.2 Ensayo clínico aleatorizado II.

“Efectos agudos de la electroestimulación y la restricción del flujo sanguíneo sobre el grosor muscular y la fatiga en miembros inferiores”.

Contrariamente a lo esperado, no hemos encontrado diferencias en fatiga entre las intervenciones aisladas de BFR y de NMES en comparación con las intervenciones basadas en la combinación de ambas. No obstante, aunque no existan diferencias significativas entre condiciones, parece que las aplicaciones con BFR muestran una mayor tendencia a inducir fatiga que la aplicación de NMES aislada.

La presión externa aplicada en este estudio fue del 50%POC, una presión que podría ser insuficiente para causar una fatiga significativa.^{169,198} No obstante, la intervención se diseñó con dicha presión con el fin de que fuera la más tolerable posible^{18,114} y, además, tener una mayor aplicabilidad clínica. Nuestros resultados no han mostrado diferencias en fatiga entre las corrientes HF y LF en NMES aislada ni en condiciones combinadas, contrariamente a lo observado en estudios previos.^{156,158} Probablemente, no hemos observado diferencias entre frecuencias de corriente debido a que la intensidad de corriente aplicada en nuestro estudio fue una intensidad tolerable (i.e., 7 sobre 10 en la escala EVA). Hay que recordar que a mayor intensidad de corriente, mayor penetración del campo eléctrico, lo que provoca una activación en un mayor número de fibras musculares,¹⁴⁷ y por tanto se puede generar mayor fatiga. Cabe destacar que el *duty cycle* diseñado en nuestro estudio es altamente fatigante,¹⁵⁹ superando ampliamente los máximos recomendados (73% en nuestro ensayo *vs* 50%).¹⁶⁰ Teniendo en cuenta lo anterior, parece probable que una intensidad tolerable y un *duty cycle* elevado podrían igualar la fatiga generada entre las corrientes HF y LF.

Hemos observado una mayor tendencia de fatiga en condiciones combinadas que el resto de las condiciones. Esta tendencia podría deberse a que las condiciones combinadas con NMES y BFR causan mayor estrés metabólico debido a la restricción del flujo arterial y el bloqueo del flujo venoso.¹⁹⁷ La combinación de NMES con BFR incrementa el reclutamiento de unidades motoras de alto umbral, sugiriendo que la fatiga es mayor cuando se aplica simultáneamente.¹⁹⁹

Contrariamente a los resultados reportados por Loenneke *et al.*, (2013)¹⁰² hemos observado fatiga bajo BFR aislada aplicando una presión externa similar (50%POC en este estudio *vs.* 60%POC). Es probable que esta discrepancia se deba a una exposición mayor a la BFR (25 minutos en este estudio *vs.* 4 minutos), causando niveles de hipoxia mayores, y por lo tanto afectando a la generación de fuerza.

Por todo lo anterior, combinar BFR con NMES aumenta la fatiga producida, aunque no hemos observado diferencias significativas con el resto de las condiciones. Cabe destacar que, a intensidades tolerables de corriente, parece no existir diferencias en la fatiga provocada por la NMES a diferentes frecuencias a una intensidad tolerable.

5.1.3 Discusión general sobre la fatiga

Comparando los hallazgos de ambos ensayos clínicos, observamos que la combinación de la BFR (con presiones elevadas) con la NMES puede provocar mayor fatiga que la aplicación aislada de la BFR o la NMES. No obstante, cabe recordar que uno de los principales problemas que generalmente se encuentran durante una sesión de NMES es, precisamente, la fatiga.¹⁴⁷ Por ello, y con el fin de minimizar la fatiga periférica precoz, parece necesario evitar presiones externas elevadas (evitando la oclusión),¹⁷⁷ establecer una frecuencia tetánica (i.e., ≥ 30 Hz) obviando frecuencias altas,¹⁵⁸ mientras que la

duración de fase y la intensidad de corriente deben ajustarse para mantener el óptimo T_{evocado} .¹⁵⁶

Durante la aplicación combinada de BFR con NMES se debe considerar el efecto neto de la presión aplicada y los diferentes parámetros de corriente, ya que la modificación de los diferentes parámetros puede inducir diferentes respuestas. Por ejemplo, es posible que una NMES de menor intensidad requiera una mayor presión externa para causar la misma fatiga. De hecho, Slysz *et al.*, realizaron dos ensayos clínicos^{12,170} evaluando los efectos crónicos en la estructura y en la función muscular producidos por ambos estímulos. Aunque en estos ensayos clínicos los autores evaluaron la fatiga, su diseño es una muestra de la importancia que tiene analizar el efecto neto de su combinación. En ambos ensayos se utilizó como presión de intervención la POC y diferentes parámetros de NMES, observando en sus resultados diferentes adaptaciones en la fuerza y en la masa muscular. En el primer experimento¹⁷⁰ se aplicó una corriente con una duración de fase larga y alta intensidad (i.e., 400 μs e IMT), logrando un aumento de la fuerza pero no de la masa muscular. Mientras que en el segundo¹² se utilizó una duración de fase más corta y baja intensidad (i.e., 200 μs y 15% de la CMV), observando una atenuación de la atrofia muscular pero no una preservación de la fuerza. Estos resultados sugieren que, variando únicamente los parámetros de la corriente eléctrica, la dosis-respuesta puede ser diferente según el parámetro modificado, por lo que se deberán ajustar según el objetivo propuesto.

5.2 Torque evocado y relativo de la NMES

El principal hallazgo sobre el T_{evocado} de la corriente es que la estimulación eléctrica de intensidad media-alta puede alcanzar el torque relativo óptimo sin tener que llegar a la IMT en la sesión de entrenamiento.

Las configuraciones típicas de intensidad en las sesiones de NMES involucran un torque evocado en un rango comprendido entre 40-60% de la CMV o de la IMT.¹⁴⁷ No obstante, conocer si el uso de intensidades medias-altas (más tolerables por parte del paciente) pueden llegar a generar el torque evocado óptimo sin llegar a producir una excesiva fatiga rápidamente puede ser útil en la planificación de la sesión. En nuestros estudios hemos observado que intensidades medias-altas generan un torque relativo (ver **Tabla 4**) por encima de los rangos requeridos en población sana (40-60% de la CMV)¹⁴⁷ y en población clínica (25-50% de la CMV).¹⁴³ Además, con este torque producido por intensidades medias-altas –según el porcentaje de la CMV provocado por la NMES (ecuación propuesta por Adams *et al.*, (1993)²⁰⁰)– se consigue un 46%-57% de activación del área transversal ref. Este hecho indica que una intensidad de corriente inferior a la IMT podría ser suficiente para mantener el torque evocado óptimo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la combinación de NMES con BFR (alta presión) favorece la aparición de la fatiga por lo que impide mantener el torque óptimo de entrenamiento, por consiguiente, se debe tener en cuenta en el diseño de la sesión.

5.3 Hinchazón celular

La combinación de la BFR con NMES, incluso con corrientes de LF, produce una mayor hinchazón celular aguda que la aplicación aislada de BFR o NMES. Además, la aplicación de BFR de forma aislada parece producir una mayor hinchazón celular que la causada por las condiciones NMES, independientemente de la frecuencia.

Como se esperaba, hemos observado un incremento agudo en el grosor muscular en las condiciones con BFR. Estos cambios pueden ser amplificados inmediatamente antes del deshinchado del torniquete (ver **Tabla 9**), posiblemente debido a una acumulación de sangre venosa combinada con el efecto de la hinchazón celular.⁴ Es preciso señalar que

la hinchazón celular se produce en situaciones en las que existe un aumento de la glucólisis, siendo las fibras musculares rápidas las más sensibles a los cambios osmóticos.⁴³ A este respecto, se han observado cambios significativos en el grosor muscular 30 minutos después de realizar un ejercicio de baja intensidad con BFR²⁰¹ de forma similar a la que se produce en el ejercicio de alta intensidad, e incluso mayor a los 60 minutos posteriores.⁶⁹ Igualmente, nosotros hemos observado un mayor grosor muscular a los 15 minutos después de la intervención en las condiciones BFR combinadas con NMES que en las condiciones aisladas de BFR o NMES.

La hinchazón celular y, por lo tanto, la adaptación muscular, podrían variar según los parámetros de aplicación de BFR y NMES. Aunque la aplicación de una presión externa mediante una cincha aumenta la hinchazón celular,^{67,69,201} no parecen existir diferencias significativas entre las presiones utilizadas.^{169,202} Tampoco se conocen cuáles son los parámetros óptimos de NMES que pueden producir hinchazón celular. Sin embargo, según nuestros resultados una corriente tolerable –7/10 en la escala EVA, definida por una intensidad, frecuencia y duración del pulso tolerables– puede lograr una hinchazón celular significativa. En la literatura científica se han descrito resultados análogos recientemente, pero utilizando la IMT.¹⁶⁹ Head *et al.* (2020)¹⁶⁹ observaron un aumento del grosor muscular similar al observado en nuestro estudio, sin embargo, la intensidad de corriente (7/10 en la escala EVA vs IMT) y el tiempo de intervención fueron diferentes (25 minutos en este experimento *vs.* 8 minutos). Por tanto, es probable que exista una relación dosis-respuesta entre el tiempo de exposición y la intensidad.

Es necesario señalar que los cambios observados en el músculo VL no siguen la misma tendencia que los observados en el músculo RF. Esta discrepancia podría estar causada por la posición del participante, por las diferencias estructurales del músculo VL y el

músculo RF (e.g., monoarticular *vs.* biarticular),⁴ o por la colocación de electrodos, ya que el punto motor está cerca del corte de medición de VL. Previamente se han observado diferencias en el comportamiento de otros músculos (i.e., cuádriceps e isquiotibiales) con respecto a la hinchazón celular al realizar el mismo ejercicio,²⁰¹ por lo que los resultados deben analizarse con cautela.

Posiblemente la hinchazón celular provocada por la combinación de NMES y BFR se logre eminentemente a través de la BFR, puesto que no hemos observado hinchazón celular en la aplicación aislada de la NMES, al igual que resultados publicados anteriormente.¹⁶⁹ Hay que añadir que la hinchazón celular perdura más tiempo cuando se combina NMES con BFR que la aplicación aislada de NMES o BFR. Por tanto, parece que el estímulo eléctrico potencia la hinchazón celular siendo de esta forma más probable maximizar cambios estructurales en el músculo.

5.4 Dolor percibido

La tasa de dolor percibido no muestra diferencias entre condiciones, por lo que la NMES de intensidad media-alta, independientemente de la presión, se tolera de forma similar.

Aplicar presiones externas elevadas¹¹⁴ o NMES de alta intensidad¹⁴⁷ es más molesto para el participante que presiones más bajas o bajas intensidades. Sin embargo, el dolor percibido provocado por la combinación de NMES con la BFR se ha estudiado poco.^{169,171} Nuestros análisis a pesar de no mostrar diferencias significativas entre condiciones, señalan que puede existir una mayor tendencia de dolor percibido en las condiciones con una BFR severa que en el resto. Sin embargo, estos resultados difieren de investigaciones anteriores.^{169,171} Natsume *et al.*, (2015)¹⁷¹ midieron el dolor (mediante la escala CR-10) al final de cada sesión de entrenamiento de NMES aislada y combinada con BFR. La presión del torniquete aplicada se calculó en función de la circunferencia

del muslo (140-200 mmHg), y utilizaron NMES de baja intensidad (10% CMV) en ambas condiciones. Ellos observaron un mayor dolor percibido en las condiciones combinadas que la NMES aislada. Asimismo, Head *et al.*, (2020)¹⁶⁹ utilizaron la escala EVA (10 niveles de dolor como la CR-10) para evaluar la tasa de dolor al final de cada serie en NMES aislada, y en tres condiciones combinadas con diferentes presiones externas de BFR (40%, 60% y 80%POC). La intensidad de corriente utilizada fue la IMT. La tasa de dolor al final de las series fue significativamente mayor en la BFR combinada (80%POC) que en NMES aislada, pero las presiones más bajas no mostraron diferencias significativas. Aunque ambos estudios aplicaron similares presiones absolutas similares, en la investigación de Natsume *et al.*, (2015)¹⁷¹ los participantes reportaron menor dolor percibido que en la investigación de Head *et al.*, (2020),¹⁶⁹ pudiendo ser la causa la intensidad de corriente aplicada (10% CMV *vs.* MTI respectivamente). Sin embargo, nosotros hemos observado una mayor tendencia en el dolor percibido bajo una intensidad de corriente de 75% IMT que de 50% IMT (ver **Tabla 6**), por lo que desconocemos si la intensidad de corriente puede modificar la percepción del dolor en la combinación de BFR con NMES.

El uso de la NMES combinada con la BFR puede causar dolor por diferentes vías. La primera vía se produce por la molestia inducida por la corriente eléctrica que penetra en el tejido cutáneo,¹⁴⁷ activando las fibras aferentes A β (fibras sensoriales tipo II), y fibras aferentes A δ y C.²⁰³ Estas últimas fibras son nociceptivas, por lo que transportan la información de la NMES de alta intensidad al sistema nervioso central como dolor o molestia, aunque las fibras A δ pueden causar una disminución de la información nociceptiva debido al mecanismo “*gate control*”.²⁰⁴ Este mecanismo consiste en una inhibición a nivel espinal de la información dolorosa aferente debido a una estimulación somática no dolorosa. La segunda vía de dolor la provoca la BFR, ya que la respuesta

fisiológica producida genera una mayor percepción del esfuerzo y del dolor durante el ejercicio en comparación con el mismo ejercicio realizado sin BFR.²⁰⁵ El entorno hipóxico, junto con una mayor producción de metabolitos y la supresión del aclaramiento venoso, podrían conducir a una retroalimentación sensorial alterada de las vías aferentes III-IV, que aumentando la actividad nerviosa simpática, lo que en última instancia conduce a una mayor percepción subjetiva del dolor.⁵¹ Aunque la velocidad de conducción de estas vías es similar, el mecanismo de producción del dolor es diferente. Mientras que el estímulo de la NMES es “instantáneo”, la hipoxia producida por la BFR es progresiva, ya que depende del volumen de entrenamiento y no solo de la presión. Por tanto, la información nociceptiva es mayor a medida que aumenta la hipoxia. Esta podría ser la razón por la cual la estimulación eléctrica puede ser la variable que genera más sensación de dolor.

En resumen, utilizar presiones de BFR elevadas puede provocar mayor dolor percibido en la combinación de la NMES con BFR. Además, es posible que intensidades de corriente elevadas (i.e., IMT) aumenten la molestia durante la sesión, sin embargo, se debe profundizar en el análisis de una posible dosis-respuesta como consecuencia de la aplicación combinada de NMES con BFR.

5.5 Aplicaciones prácticas

La combinación de BFR con NMES es una alternativa de tratamiento interesante para el fisioterapeuta. La combinación de ambas técnicas son eficaces para lograr hipertrofia y fuerza muscular.¹⁷⁰ Teniendo en cuenta los resultados analizados y literatura científica,^{114,147,176} la fatiga, el dolor y el torque evocado parecen estar directamente relacionados con la presión externa aplicada y el tipo de NMES utilizada. Sin embargo, la respuesta aguda de hinchazón celular parece vincularse con la presión externa

aplicada.^{67,169} Por lo tanto, la configuración de los parámetros se debe establecer correctamente para lograr el torque evocado deseado, evitar un excesivo dolor y de fatiga, así como para incrementar la hinchazón celular aguda, íntimamente relacionada con cambios estructurales musculares.

Proponemos la BFR sin oclusión puesto que la POC genera mayor estrés cardiovascular siendo menos segura para el paciente que presiones que permitan el flujo sanguíneo arterial.¹ Asimismo, para limitar el dolor y la aparición de fatiga precoz, además de para promover el estrés metabólico, se debería aplicar presiones externas entre el 60-80%POC.¹ En cuanto a los parámetros de NMES, parece interesante minimizar la fatiga ajustando la frecuencia de pulso entre 30 y 50 Hz, y así provocar la contracción muscular tetánica¹⁵² necesaria para lograr tensión muscular. La intensidad de corriente puede ser el parámetro más difícil de ajustar, puesto que el torque evocado y el dolor percibido depende de la misma –cuanto mayor es la intensidad, mayor es el torque y el dolor–.¹⁴⁷ No obstante, en pacientes ortopédicos o sujetos sedentarios, se ha sugerido que la intensidad del entrenamiento de la NMES se sitúe entre el 25% y el 50% de la CMV.¹⁴³ En nuestro estudio, hemos observado que la intensidad de corriente relativa al 50% de la IMT, puede ser suficiente para mantener el torque adecuado, evitando la aparición precoz de la fatiga, y minimizar el dolor percibido.

Como consideraciones de seguridad específicas, hay que tener en cuenta el comportamiento de las unidades motoras durante la fatiga. Durante esta, el número de unidades motoras activas aumenta con el objetivo de mantener la intensidad de trabajo. No obstante, las vías aferentes del grupo III-IV que aumentan la actividad de las unidades motoras también ejercen efectos inhibitorios sobre el sistema nervioso central.⁶⁵ Con el fin de evitar altos niveles de alteración metabólica dentro del músculo, dichas vías reducen la activación de la unidad motora.⁶² Es posible que el sistema

nervioso central active esta estrategia inhibitoria con un fin protector sobre el tejido muscular. Por lo tanto, el patrón de reclutamiento de unidades motoras de la NMES puede modificar la información inhibitoria eferente causando un daño muscular no deseado.¹⁵⁰

5.6 Contribución a la fisioterapia

La falta de evidencia sobre la aplicación combinada de BFR con NMES en relación con los diferentes parámetros de cada técnica justifica este trabajo. Conocer los parámetros adecuados de la presión externa aplicada y de la NMES es básico en la consecución de los objetivos propuestos en la rehabilitación del paciente, teniendo en cuenta la adherencia este al programa desarrollado. Este proyecto complementa los estudios realizados sobre el análisis de los efectos agudos producidos por la combinación de BFR con NMES sobre la fatiga,^{169,176,177} hinchazón celular y dolor.¹⁶⁹ Además, es el primero hasta la fecha en evaluar fatiga y dolor aplicando intensidades medias-altas y en analizar los cambios producidos en la hinchazón celular y fatiga comparando diferentes frecuencias de corriente. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados aquí presentados ayudan a programar los diferentes parámetros de la técnica, favoreciendo la creación de entrenamientos más efectivos en el desarrollo de la profesión.

5.7 Futuras líneas de investigación

Se desconoce la dosis-respuesta relacionada con la combinación de los diferentes parámetros de la NMES y BFR. Es probable que exista una relación inversa entre la presión externa aplicada y el efecto neto de los parámetros de la corriente. Asimismo, con el propósito de examinar posibles diferencias con los resultados en sujetos sanos, es necesario investigar los efectos agudos y crónicos en población clínica.

Además, es interesante destacar el efecto hipoalgésico producido por la BFR relacionado con el sistema opioide y la modulación condicionada del dolor. Se ha observado hipoalgesia utilizando presiones externas altas (i.e., 80%POC).¹¹³ Es posible que la activación de los sistemas hipoalgésicos sean similares al aplicar NMES combinada con BFR de presiones medias o bajas, por lo que es necesario profundizar en esta línea de investigación.

5.8 Limitaciones

Estos estudios presentan limitaciones que se deben tener en cuenta en la interpretación de resultados y en el diseño de futuras investigaciones.

5.8.1 Limitaciones del ensayo clínico aleatorizado I.

“Efectos de la restricción del flujo sanguíneo sobre el dolor y la fatiga inducidos por la estimulación eléctrica neuromuscular en miembros inferiores”.

La principal limitación de nuestro diseño fue la presión utilizada para aplicar la restricción del flujo sanguíneo. Generalmente, la presión utilizada en la BFR se establece en relación con la POC. Sin embargo, decidimos definir una presión absoluta para garantizar una oclusión total.¹⁷⁰ No obstante, el estímulo en las condiciones de baja presión (i.e., 50 mmHg) puede provocar estímulos diferentes, aunque no hemos observado gran variabilidad en los resultados.

5.8.2 Limitaciones del ensayo clínico aleatorizado II.

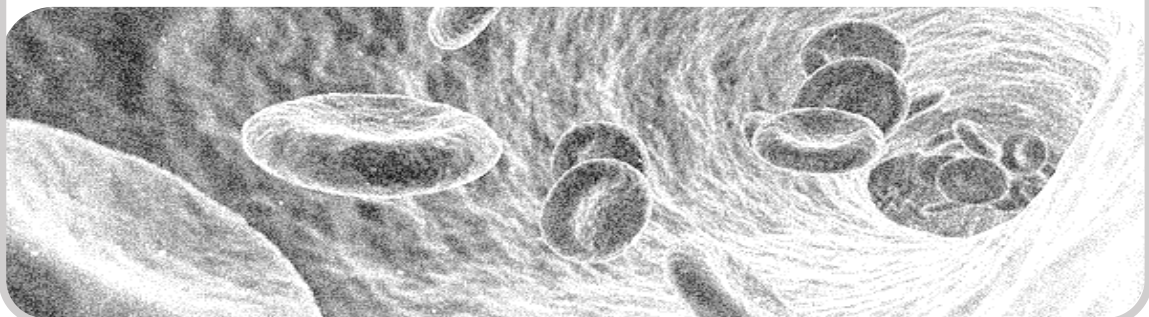
“Efectos agudos de la electroestimulación y la restricción del flujo sanguíneo sobre el grosor muscular y la fatiga en miembros inferiores”.

La principal limitación de este experimento se fundamenta en la posible extrapolación de la respuesta aguda de hinchazón celular. Aunque Hirono *et al.*, (2022)⁷⁵ observaron una correlación positiva significativa entre la hinchazón muscular y la hipertrofia muscular, aunque parece necesario investigar si existe una relación causal entre los efectos crónicos producidos por la combinación de BFR y NMES con la respuesta de hinchazón celular y la hipertrofia.

5.8.3 Limitaciones comunes a los dos ensayos clínicos.

No se realizó enmascaramiento puesto que las características de las intervenciones no lo permiten. Los sujetos que participaron eran libres de patología y jóvenes, por lo que inferir los resultados a todo tipo de población clínica se debería realizar con cautela. Además, se contactó con los participantes mediante correo electrónico informando de las características del estudio, manifestando su voluntad de participar, por lo que esa voluntariedad puede presentar cierto sesgo.

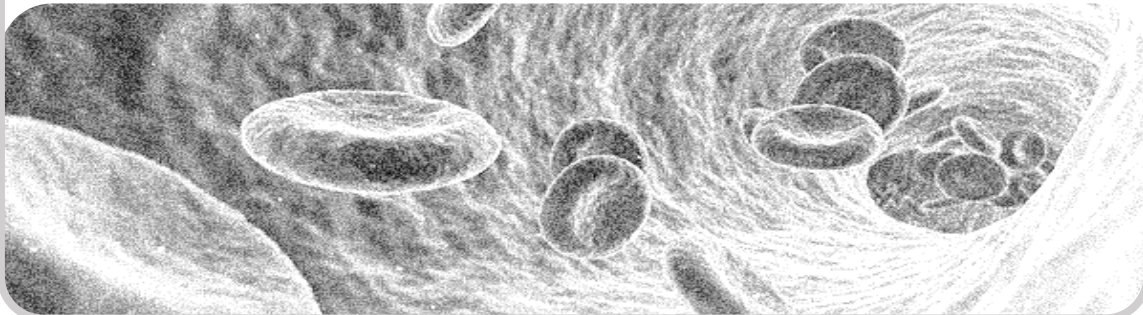
6-CONCLUSIONES



6 CONCLUSIONES

1. La combinación de BFR con NMES induce mayor fatiga que la NMES aislada.
2. La aplicación de altas presiones en la BFR combinada con la NMES de media-alta intensidad genera mayor fatiga que la aplicación de la NMES de forma aislada.
3. La fatiga provocada por la NMES de baja frecuencia es similar a la inducida por la alta frecuencia.
4. La aplicación de la NMES al 50% y 75% de la contracción máxima voluntaria produce el torque evocado necesario para un entrenamiento de NMES tradicional.
5. El uso de la BFR aislada y en combinación con NMES de media-alta intensidad podría aumentar el grosor muscular en mayor medida que la NMES aislada. Además, su aplicación combinada parece alargar en el tiempo el aumento del grosor muscular provocado por su aplicación.
6. No existen diferencias significativas en el dolor percibido entre las condiciones combinadas de la NMES con BFR en comparación con las aisladas de NMES de intensidad media-alta.

7-BIBLIOGRAFÍA



7 BIBLIOGRAFÍA

1. Patterson SD, Hughes L, Warmington S, et al. Blood Flow Restriction Exercise: Considerations of Methodology, Application, and Safety. *Frontiers in physiology*. 2019;10:533. doi:10.3389/fphys.2019.00533
2. Manini TM, Clark BC. Blood flow restricted exercise and skeletal muscle health. *Exerc Sport Sci Rev*. Apr 2009;37(2):78-85. doi:10.1097/JES.0b013e31819c2e5c
3. Scott BR, Loenneke JP, Slattery KM, Dascombe BJ. Exercise with blood flow restriction: an updated evidence-based approach for enhanced muscular development. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. Mar 2015;45(3):313-25. doi:10.1007/s40279-014-0288-1
4. Loenneke JP, Fahs CA, Thiebaud RS, et al. The acute muscle swelling effects of blood flow restriction. *Acta Physiol Hung*. Dec 2012;99(4):400-10. doi:10.1556/APhysiol.99.2012.4.4
5. Vechin FC, Libardi CA, Conceição MS, et al. Comparisons between low-intensity resistance training with blood flow restriction and high-intensity resistance training on quadriceps muscle mass and strength in elderly. *Journal of strength and conditioning research*. Apr 2015;29(4):1071-6. doi:10.1519/jsc.0000000000000703
6. Cook CJ, Kilduff LP, Beaven CM. Improving strength and power in trained athletes with 3 weeks of occlusion training. *International journal of sports physiology and performance*. Jan 2014;9(1):166-72. doi:10.1123/ijsp.2013-0018
7. Ohta H, Kurosawa H, Ikeda H, Iwase Y, Satou N, Nakamura S. Low-load resistance muscular training with moderate restriction of blood flow after anterior cruciate ligament reconstruction. *Acta orthopaedica Scandinavica*. Feb 2003;74(1):62-8. doi:10.1080/00016470310013680
8. Stavres J, Singer TJ, Brochetti A, Kilbane MJ, Brose SW, McDaniel J. The Feasibility of Blood Flow Restriction Exercise in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury. *PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation*. Dec 2018;10(12):1368-1379. doi:10.1016/j.pmrj.2018.05.013
9. Sato Y. The history and future of KAATSU Training. *International Journal of KAATSU Training Research*. 2005;1(1):1-5. doi:10.3806/ijktr.1.1

10. Hughes L, Rosenblatt B, Gissane C, Paton B, Patterson SD. Interface pressure, perceptual, and mean arterial pressure responses to different blood flow restriction systems. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. Jul 2018;28(7):1757-1765. doi:10.1111/sms.13092
11. Mouser JG, Dankel SJ, Jessee MB, et al. A tale of three cuffs: the hemodynamics of blood flow restriction. *European journal of applied physiology*. Jul 2017;117(7):1493-1499. doi:10.1007/s00421-017-3644-7
12. Slysz JT, Boston M, King R, Pignanelli C, Power GA, Burr JF. Blood Flow Restriction Combined with Electrical Stimulation Attenuates Thigh Muscle Disuse Atrophy. *Medicine and science in sports and exercise*. Oct 22 2020;doi:10.1249/mss.0000000000002544
13. American College of Sports M. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*. Mar 2009;41(3):687-708. doi:10.1249/MSS.0b013e3181915670
14. Slysz J, Stultz J, Burr JF. The efficacy of blood flow restricted exercise: A systematic review & meta-analysis. *Journal of science and medicine in sport*. Aug 2016;19(8):669-75. doi:10.1016/j.jsams.2015.09.005
15. Loenneke JP, Pujol TJ. The Use of Occlusion Training to Produce Muscle Hypertrophy. *Strength & Conditioning Journal*. 2009;31(3):77-84. doi:10.1519/SSC.0b013e3181a5a352
16. Loenneke JP, Wilson JM, Marín PJ, Zourdos MC, Bemben MG. Low intensity blood flow restriction training: a meta-analysis. *European journal of applied physiology*. May 2012;112(5):1849-59. doi:10.1007/s00421-011-2167-x
17. Lixandrao ME, Ugrinowitsch C, Laurentino G, et al. Effects of exercise intensity and occlusion pressure after 12 weeks of resistance training with blood-flow restriction. *European journal of applied physiology*. Dec 2015;115(12):2471-80. doi:10.1007/s00421-015-3253-2
18. Counts BR, Dankel SJ, Barnett BE, et al. Influence of relative blood flow restriction pressure on muscle activation and muscle adaptation. *Muscle & nerve*. Mar 2016;53(3):438-45. doi:10.1002/mus.24756

19. Takarada Y, Takazawa H, Sato Y, Takebayashi S, Tanaka Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. Jun 2000;88(6):2097-106. doi:10.1152/jappl.2000.88.6.2097
20. Ladlow P, Coppack RJ, Dharm-Datta S, et al. Low-Load Resistance Training With Blood Flow Restriction Improves Clinical Outcomes in Musculoskeletal Rehabilitation: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1269. doi:10.3389/fphys.2018.01269
21. Loenneke JP, Thiebaud RS, Abe T. Does blood flow restriction result in skeletal muscle damage? A critical review of available evidence. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. Dec 2014;24(6):e415-422. doi:10.1111/sms.12210
22. Lixandrão ME, Ugrinowitsch C, Berton R, et al. 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 (Auckland, NZ)*. Feb 2018;48(2):361-378. doi:10.1007/s40279-017-0795-y
23. Hughes L, Paton B, Rosenblatt B, Gissane C, Patterson SD. Blood flow restriction training in clinical musculoskeletal rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. Jul 2017;51(13):1003-1011. doi:10.1136/bjsports-2016-097071
24. Nielsen JL, Aagaard P, Bech RD, et al. Proliferation of myogenic stem cells in human skeletal muscle in response to low-load resistance training with blood flow restriction. *J Physiol*. Sep 1 2012;590(17):4351-61. doi:10.1113/jphysiol.2012.237008
25. Abe T, Kawamoto T, Yasuda T, Kearns CF, Midorikawa T, Sato Y. Eight days KAATSU-resistance training improved sprint but not jump performance in collegiate male track and field athletes. *Int J Kaatsu Training Res*. 2005;1:19-23.
26. Kilgas MA, Lytle LLM, Drum SN, Elmer SJ. Exercise with Blood Flow Restriction to Improve Quadriceps Function Long After ACL Reconstruction. *International journal of sports medicine*. Sep 2019;40(10):650-656. doi:10.1055/a-0961-1434

27. Hughes L, Patterson SD, Haddad F, et al. Examination of the comfort and pain experienced with blood flow restriction training during post-surgery rehabilitation of anterior cruciate ligament reconstruction patients: A UK National Health Service trial. *Physical therapy in sport : official journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine*. Sep 2019;39:90-98. doi:10.1016/j.ptsp.2019.06.014
28. Lu Y, Patel BH, Kym C, et al. Perioperative Blood Flow Restriction Rehabilitation in Patients Undergoing ACL Reconstruction: A Systematic Review. *Orthopaedic journal of sports medicine*. Mar 2020;8(3):2325967120906822. doi:10.1177/2325967120906822
29. Hughes L, Rosenblatt B, Haddad F, et al. Comparing the Effectiveness of Blood Flow Restriction and Traditional Heavy Load Resistance Training in the Post-Surgery Rehabilitation of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Patients: A UK National Health Service Randomised Controlled Trial. *Sports Med*. Nov 2019;49(11):1787-1805. doi:10.1007/s40279-019-01137-2
30. Caetano D, Oliveira C, Correia C, Barbosa P, Montes A, Carvalho P. Rehabilitation outcomes and parameters of blood flow restriction training in ACL injury: A scoping review. *Physical therapy in sport : official journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine*. May 2021;49:129-137. doi:10.1016/j.ptsp.2021.01.015
31. Tennent DJ, Hylden CM, Johnson AE, Burns TC, Wilken JM, Owens JG. Blood Flow Restriction Training After Knee Arthroscopy: A Randomized Controlled Pilot Study. *Clin J Sport Med*. May 2017;27(3):245-252. doi:10.1097/jsm.0000000000000377
32. Mason JS, Crowell MS, Brindle RA, et al. The Effect of Blood Flow Restriction Training on Muscle Atrophy Following Meniscal Repair or Chondral Restoration Surgery in Active Duty Military: A Randomized Controlled Trial. *Journal of sport rehabilitation*. Jan 1 2022;31(1):77-84. doi:10.1123/jsr.2020-0518
33. Segal NA, Williams GN, Davis MC, Wallace RB, Mikesky AE. Efficacy of blood flow-restricted, low-load resistance training in women with risk factors for symptomatic knee osteoarthritis. *Pm r*. Apr 2015;7(4):376-84. doi:10.1016/j.pmrj.2014.09.014
34. Segal N, Davis MD, Mikesky AE. Efficacy of Blood Flow-Restricted Low-Load Resistance Training For Quadriceps Strengthening in Men at Risk of Symptomatic

Knee Osteoarthritis. *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation*. Sep 2015;6(3):160-7. doi:10.1177/2151458515583088

35. Bryk FF, Dos Reis AC, Fingerhut D, et al. Exercises with partial vascular occlusion in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. May 2016;24(5):1580-6. doi:10.1007/s00167-016-4064-7

36. Dankel SJ, Jessee MB, Abe T, Loenneke JP. The Effects of Blood Flow Restriction on Upper-Body Musculature Located Distal and Proximal to Applied Pressure. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. Jan 2016;46(1):23-33. doi:10.1007/s40279-015-0407-7

37. Bowman EN, Elshaar R, Milligan H, et al. Upper-extremity blood flow restriction: the proximal, distal, and contralateral effects-a randomized controlled trial. *Journal of shoulder and elbow surgery*. Jun 2020;29(6):1267-1274. doi:10.1016/j.jse.2020.02.003

38. Brumitt J, Hutchison MK, Kang D, et al. Blood Flow Restriction Training for the Rotator Cuff: A Randomized Controlled Trial. *International journal of sports physiology and performance*. Aug 19 2020;15(8):1175-1180. doi:10.1123/ijsp.2019-0815

39. Lambert B, Hedt C, Daum J, et al. Blood Flow Restriction Training for the Shoulder: A Case for Proximal Benefit. *The American journal of sports medicine*. Aug 2021;49(10):2716-2728. doi:10.1177/03635465211017524

40. Sgromolo NM, Cancio JM, Rhee PC. Safety and Efficacy of Blood Flow Restriction Therapy after Operative Management of Distal Radius Fractures: A Randomized Controlled Study. *Journal of wrist surgery*. Aug 2020;9(4):345-352. doi:10.1055/s-0040-1712504

41. Schoenfeld BJ, Grgic J, Van Every DW, Plotkin DL. Loading Recommendations for Muscle Strength, Hypertrophy, and Local Endurance: A Re-Examination of the Repetition Continuum. *Sports (Basel, Switzerland)*. Feb 22 2021;9(2)doi:10.3390/sports9020032

42. Paul AC, Rosenthal N. Different modes of hypertrophy in skeletal muscle fibers. *The Journal of cell biology*. Feb 18 2002;156(4):751-60. doi:10.1083/jcb.200105147

43. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *Journal of strength and conditioning research*. Oct 2010;24(10):2857-72. doi:10.1519/JSC.0b013e3181e840f3
44. Toigo M, Boutellier U. New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *European journal of applied physiology*. Aug 2006;97(6):643-63. doi:10.1007/s00421-006-0238-1
45. Duchateau J, Stragier S, Baudry S, Carpentier A. Strength Training: In Search of Optimal Strategies to Maximize Neuromuscular Performance. *Exerc Sport Sci Rev*. Jan 2021;49(1):2-14. doi:10.1249/jes.0000000000000234
46. Vierck J, O'Reilly B, Hossner K, et al. Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. *Cell biology international*. 2000;24(5):263-72. doi:10.1006/cbir.2000.0499
47. Jessee MB, Mattocks KT, Buckner SL, et al. Mechanisms of Blood Flow Restriction: The New Testament. *Techniques in Orthopaedics*. 2018;33(2):72-79. doi:10.1097/bto.0000000000000252
48. Drummond MJ, Fry CS, Glynn EL, et al. Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis. *J Physiol*. Apr 1 2009;587(Pt 7):1535-46. doi:10.1113/jphysiol.2008.163816
49. Suga T, Okita K, Morita N, et al. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. Apr 2009;106(4):1119-24. doi:10.1152/jappphysiol.90368.2008
50. Williamson D, Gallagher P, Harber M, Hollon C, Trappe S. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway activation: effects of age and acute exercise on human skeletal muscle. *J Physiol*. Mar 15 2003;547(Pt 3):977-87. doi:10.1113/jphysiol.2002.036673
51. Takarada Y, Nakamura Y, Aruga S, Onda T, Miyazaki S, Ishii N. Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. Jan 2000;88(1):61-5. doi:10.1152/jappl.2000.88.1.61
52. Fry CS, Glynn EL, Drummond MJ, et al. Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men. *Journal of*

applied physiology (Bethesda, Md : 1985). May 2010;108(5):1199-209.
doi:10.1152/jappphysiol.01266.2009

53. Fujita S, Abe T, Drummond MJ, et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. Sep 2007;103(3):903-10.
doi:10.1152/jappphysiol.00195.2007

54. Abd-Elfattah HM, Abdelazeim FH, Elshennawy S. Physical and cognitive consequences of fatigue: A review. *Journal of advanced research*. May 2015;6(3):351-8.
doi:10.1016/j.jare.2015.01.011

55. Woodward M, Debold EP. Acidosis and Phosphate Directly Reduce Myosin's Force-Generating Capacity Through Distinct Molecular Mechanisms. *Front Physiol*. 2018;9:862. doi:10.3389/fphys.2018.00862

56. Zajęc A, Chalimoniuk M, Maszczyk A, Gołasz A, Lngfort J. Central and Peripheral Fatigue During Resistance Exercise - A Critical Review. *Journal of human kinetics*. Dec 22 2015;49:159-69. doi:10.1515/hukin-2015-0118

57. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological reviews*. Oct 2001;81(4):1725-89. doi:10.1152/physrev.2001.81.4.1725

58. Shei R-J, Mickleborough TD. Relative contributions of central and peripheral factors in human muscle fatigue during exercise: a brief review. Clinical report. *Journal of Exercise Physiology Online*. 12/ 2013;16:1+.

59. Ament W, Verkerke GJ. Exercise and fatigue. *Sports Med*. 2009;39(5):389-422.
doi:10.2165/00007256-200939050-00005

60. Myburgh KH. Can any metabolites partially alleviate fatigue manifestations at the cross-bridge? *Med Sci Sports Exerc*. Jan 2004;36(1):20-7.
doi:10.1249/01.Mss.0000106200.02230.E6

61. Moritani T, Sherman WM, Shibata M, Matsumoto T, Shinohara M. Oxygen availability and motor unit activity in humans. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1992;64(6):552-6. doi:10.1007/bf00843767

62. Hammer SM, Alexander AM, Didier KD, Barstow TJ. Influence of blood flow occlusion on muscular recruitment and fatigue during maximal-effort small muscle-mass exercise. *J Physiol*. Jul 28 2020;doi:10.1113/jp279925

63. Husmann F, Mittlmeier T, Bruhn S, Zschorlich V, Behrens M. Impact of Blood Flow Restriction Exercise on Muscle Fatigue Development and Recovery. *Medicine and science in sports and exercise*. 2018;50(3):436-446. doi:10.1249/MSS.0000000000001475
64. Debold EP, Fitts RH, Sundberg CW, Nosek TM. Muscle Fatigue from the Perspective of a Single Crossbridge. *Med Sci Sports Exerc*. Nov 2016;48(11):2270-2280. doi:10.1249/mss.0000000000001047
65. Amann M, Sidhu SK, Weavil JC, Mangum TS, Venturelli M. Autonomic responses to exercise: group III/IV muscle afferents and fatigue. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. Mar 2015;188:19-23. doi:10.1016/j.autneu.2014.10.018
66. Martin-Hernandez J, Marin PJ, Menendez H, et al. Changes in muscle architecture induced by low load blood flow restricted training. *Acta Physiol Hung*. Dec 2013;100(4):411-8. doi:10.1556/APhysiol.100.2013.011
67. Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Abe T, Bembem MG. The anabolic benefits of venous blood flow restriction training may be induced by muscle cell swelling. *Med Hypotheses*. Jan 2012;78(1):151-4. doi:10.1016/j.mehy.2011.10.014
68. Yasuda T, Loenneke JP, Thiebaud RS, Abe T. Effects of blood flow restricted low-intensity concentric or eccentric training on muscle size and strength. *PLoS One*. 2012;7(12):e52843. doi:10.1371/journal.pone.0052843
69. Yasuda T, Fukumura K, Iida H, Nakajima T. Effect of low-load resistance exercise with and without blood flow restriction to volitional fatigue on muscle swelling. *European journal of applied physiology*. May 2015;115(5):919-26. doi:10.1007/s00421-014-3073-9
70. Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, et al. Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise. *European journal of applied physiology*. Aug 2012;112(8):2903-12. doi:10.1007/s00421-011-2266-8
71. Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nature cell biology*. Nov 2001;3(11):1014-9. doi:10.1038/ncb1101-1014
72. Schliess F, Richter L, vom Dahl S, Häussinger D. Cell hydration and mTOR-dependent signalling. *Acta physiologica (Oxford, England)*. May-Jun 2006;187(1-2):223-9. doi:10.1111/j.1748-1716.2006.01547.x

73. Schoenfeld BJ. Potential mechanisms for a role of metabolic stress in hypertrophic adaptations to resistance training. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. Mar 2013;43(3):179-94. doi:10.1007/s40279-013-0017-1
74. Abe T, Beekley MD, Hinata S, Koizumi K, Sato Y. Day-to-day change in muscle strength and MRI-measured skeletal muscle size during 7 days KAATSU resistance training: A case study. *International Journal of Kaatsu Training Research*. 2005;1:71-76.
75. Hirono T, Ikezoe T, Taniguchi M, et al. Relationship Between Muscle Swelling and Hypertrophy Induced by Resistance Training. *Journal of strength and conditioning research*. Feb 1 2022;36(2):359-364. doi:10.1519/jsc.0000000000003478
76. Finer JT, Simmons RM, Spudich JA. Single myosin molecule mechanics: piconewton forces and nanometre steps. *Nature*. Mar 10 1994;368(6467):113-9. doi:10.1038/368113a0
77. Knapik JJ, Mawdsley RH, Ramos MU. Angular Specificity and Test Mode Specificity of Isometric and Isokinetic Strength Training *. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. 1983;5(2):58-65. doi:10.2519/jospt.1983.5.2.58
78. Graves JE, Pollock ML, Jones AE, Colvin AB, Leggett SH. Specificity of limited range of motion variable resistance training. *Medicine and science in sports and exercise*. Feb 1989;21(1):84-9. doi:10.1249/00005768-198902000-00015
79. Suchomel TJ, Nimphius S, Bellon CR, Stone MH. The Importance of Muscular Strength: Training Considerations. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. Apr 2018;48(4):765-785. doi:10.1007/s40279-018-0862-z
80. Suchomel TJ, Nimphius S, Stone MH. The Importance of Muscular Strength in Athletic Performance. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. Oct 2016;46(10):1419-49. doi:10.1007/s40279-016-0486-0
81. Häkkinen K, Keskinen KL. Muscle cross-sectional area and voluntary force production characteristics in elite strength- and endurance-trained athletes and sprinters. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1989;59(3):215-20. doi:10.1007/bf02386190
82. Narici MV, Roi GS, Landoni L, Minetti AE, Cerretelli P. Changes in force, cross-sectional area and neural activation during strength training and detraining of the

human quadriceps. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1989;59(4):310-9. doi:10.1007/bf02388334

83. Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *Journal of neurophysiology*. May 1965;28:560-80. doi:10.1152/jn.1965.28.3.560

84. National S, Conditioning Association BLEJABN. *Strength training*. Human Kinetics; 2017.

85. Brandner CR, Warmington SA, Kidgell DJ. Corticomotor Excitability is Increased Following an Acute Bout of Blood Flow Restriction Resistance Exercise. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:652. doi:10.3389/fnhum.2015.00652

86. Patterson SD, Hughes L, Warmington S, et al. Blood Flow Restriction Exercise: Considerations of Methodology, Application, and Safety. Review. *Frontiers in Physiology*. 2019-May-15 2019;10(533)doi:10.3389/fphys.2019.00533

87. Kacin A, Strazar K. Frequent low-load ischemic resistance exercise to failure enhances muscle oxygen delivery and endurance capacity. *Scand J Med Sci Sports*. Dec 2011;21(6):e231-41. doi:10.1111/j.1600-0838.2010.01260.x

88. Jessee MB, Buckner SL, Mouser JG, Mattocks KT, Loenneke JP. Letter to the editor: Applying the blood flow restriction pressure: the elephant in the room. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. Jan 1 2016;310(1):H132-3. doi:10.1152/ajpheart.00820.2015

89. Jessee MB, Buckner SL, Dankel SJ, Counts BR, Abe T, Loenneke JP. The Influence of Cuff Width, Sex, and Race on Arterial Occlusion: Implications for Blood Flow Restriction Research. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. Jun 2016;46(6):913-21. doi:10.1007/s40279-016-0473-5

90. Loenneke JP, Allen KM, Mouser JG, et al. Blood flow restriction in the upper and lower limbs is predicted by limb circumference and systolic blood pressure. *European journal of applied physiology*. Feb 2015;115(2):397-405. doi:10.1007/s00421-014-3030-7

91. Crossley KW, Porter DA, Ellsworth J, et al. Effect of Cuff Pressure on Blood Flow during Blood Flow-restricted Rest and Exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. Mar 2020;52(3):746-753. doi:10.1249/mss.0000000000002156

92. Patterson SD, Hughes L, Head P, Warmington S, Brandner C. Blood flow restriction training: a novel approach to augment clinical rehabilitation: how to do it. *British journal of sports medicine*. Dec 2017;51(23):1648-1649. doi:10.1136/bjsports-2017-097738
93. Jessee MB, Dankel SJ, Buckner SL, Mouser JG, Mattocks KT, Loenneke JP. The Cardiovascular and Perceptual Response to Very Low Load Blood Flow Restricted Exercise. *International journal of sports medicine*. Jul 2017;38(8):597-603. doi:10.1055/s-0043-109555
94. Laurentino GC, Loenneke JP, Mouser JG, et al. Validity of the Handheld Doppler to Determine Lower-Limb Blood Flow Restriction Pressure for Exercise Protocols. *Journal of strength and conditioning research*. Jun 14 2018;doi:10.1519/jsc.0000000000002665
95. Sieljacks P, Knudsen L, Wernbom M, Vissing K. Body position influences arterial occlusion pressure: implications for the standardization of pressure during blood flow restricted exercise. *European journal of applied physiology*. Feb 2018;118(2):303-312. doi:10.1007/s00421-017-3770-2
96. Lima-Soares F, Pessoa KA, Torres Cabido CE, et al. Determining the Arterial Occlusion Pressure for Blood Flow Restriction: Pulse Oximeter as a New Method Compared With a Handheld Doppler. *Journal of strength and conditioning research*. Apr 29 2020;doi:10.1519/jsc.0000000000003628
97. Zeng Z, Centner C, Gollhofer A, König D. Blood-Flow-Restriction Training: Validity of Pulse Oximetry to Assess Arterial Occlusion Pressure. *International journal of sports physiology and performance*. Aug 9 2019:1-7. doi:10.1123/ijsp.2019-0043
98. Takarada Y, Takazawa H, Ishii N. Applications of vascular occlusion diminish disuse atrophy of knee extensor muscles. *Medicine and science in sports and exercise*. Dec 2000;32(12):2035-9.
99. Kubota A, Sakuraba K, Sawaki K, Sumide T, Tamura Y. Prevention of disuse muscular weakness by restriction of blood flow. *Medicine and science in sports and exercise*. Mar 2008;40(3):529-34. doi:10.1249/MSS.0b013e31815ddac6
100. Martin-Hernandez J, Marin PJ, Menendez H, Ferrero C, Loenneke JP, Herrero AJ. Muscular adaptations after two different volumes of blood flow-restricted training.

Scandinavian journal of medicine & science in sports. Mar 2013;23(2):e114-20.
doi:10.1111/sms.12036

101. Moore DR, Burgomaster KA, Schofield LM, Gibala MJ, Sale DG, Phillips SM. Neuromuscular adaptations in human muscle following low intensity resistance training with vascular occlusion. *European journal of applied physiology*. Aug 2004;92(4-5):399-406.
doi:10.1007/s00421-004-1072-y

102. Loenneke JP, Thiebaud RS, Fahs CA, Rossow LM, Abe T, Bembem MG. Blood flow restriction does not result in prolonged decrements in torque. *European journal of applied physiology*. Apr 2013;113(4):923-31. doi:10.1007/s00421-012-2502-x

103. Rossow LM, Fahs CA, Loenneke JP, et al. Cardiovascular and perceptual responses to blood-flow-restricted resistance exercise with differing restrictive cuffs. *Clinical physiology and functional imaging*. Sep 2012;32(5):331-7. doi:10.1111/j.1475-097X.2012.01131.x

104. Yasuda T, Brechue WF, Fujita T, Shirakawa J, Sato Y, Abe T. Muscle activation during low-intensity muscle contractions with restricted blood flow. *Journal of sports sciences*. Mar 2009;27(5):479-89. doi:10.1080/02640410802626567

105. Loenneke JP, Balapur A, Thrower AD, Barnes J, Pujol TJ. Blood flow restriction reduces time to muscular failure. *European journal of sport science*. 2012;12(3):238-243.

106. Takarada Y, Sato Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes. *European journal of applied physiology*. Feb 2002;86(4):308-14.

107. Neto GR, Novaes JS, Salerno VP, et al. Acute Effects of Resistance Exercise With Continuous and Intermittent Blood Flow Restriction on Hemodynamic Measurements and Perceived Exertion. *Perceptual and motor skills*. Feb 2017;124(1):277-292. doi:10.1177/0031512516677900

108. Freitas EDS, Miller RM, Heishman AD, Ferreira-Júnior JB, Araújo JP, Bembem MG. Acute Physiological Responses to Resistance Exercise With Continuous Versus Intermittent Blood Flow Restriction: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in physiology*. 2020;11:132. doi:10.3389/fphys.2020.00132

109. Wernbom M, Augustsson J, Thomee R. Effects of vascular occlusion on muscular endurance in dynamic knee extension exercise at different submaximal loads.

Journal of strength and conditioning research. May 2006;20(2):372-7. doi:10.1519/R-16884.1

110. Loenneke JP, Balapur A, Thrower AD, Barnes JT, Pujol TJ. The perceptual responses to occluded exercise. *International journal of sports medicine.* Mar 2011;32(3):181-4. doi:10.1055/s-0030-1268472

111. Martin-Hernandez J, Ruiz-Aguado J, Herrero JA, et al. Adaptation of perceptual responses to low load blood flow restriction training. *Journal of strength and conditioning research.* May 14 2016;doi:10.1519/JSC.0000000000001478

112. Wernbom M, Jarrebring R, Andreasson MA, Augustsson J. Acute effects of blood flow restriction on muscle activity and endurance during fatiguing dynamic knee extensions at low load. *J Strength Cond Res.* Nov 2009;23(8):2389-95. doi:10.1519/JSC.0b013e3181bc1c2a

113. Hughes L, Patterson SD. The effect of blood flow restriction exercise on exercise-induced hypoalgesia and endogenous opioid and endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* Apr 1 2020;128(4):914-924. doi:10.1152/jappphysiol.00768.2019

114. Soligon SD, Lixandrão ME, Biazon T, Angleri V, Roschel H, Libardi CA. Lower occlusion pressure during resistance exercise with blood-flow restriction promotes lower pain and perception of exercise compared to higher occlusion pressure when the total training volume is equalized. *Physiology international.* Sep 1 2018;105(3):276-284. doi:10.1556/2060.105.2018.3.18

115. Koltyn KF. Analgesia following exercise: a review. *Sports medicine (Auckland, NZ).* Feb 2000;29(2):85-98. doi:10.2165/00007256-200029020-00002

116. Hughes L, Patterson SD. Low intensity blood flow restriction exercise: Rationale for a hypoalgesia effect. *Med Hypotheses.* Nov 2019;132:109370. doi:10.1016/j.mehy.2019.109370

117. Ellingson LD, Koltyn KF, Kim JS, Cook DB. Does exercise induce hypoalgesia through conditioned pain modulation? *Psychophysiology.* Mar 2014;51(3):267-76. doi:10.1111/psyp.12168

118. Naugle KM, Fillingim RB, Riley JL, 3rd. A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *The journal of pain*. Dec 2012;13(12):1139-50. doi:10.1016/j.jpain.2012.09.006
119. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. Jul 2004;28(4):395-414. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.06.004
120. Rodrigues R, Ferraz RB, Kurimori CO, et al. Low-Load Resistance Training With Blood-Flow Restriction in Relation to Muscle Function, Mass, and Functionality in Women With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research*. Jun 2020;72(6):787-797. doi:10.1002/acr.23911
121. Korakakis V, Whiteley R, Giakas G. Low load resistance training with blood flow restriction decreases anterior knee pain more than resistance training alone. A pilot randomised controlled trial. *Physical therapy in sport : official journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine*. Nov 2018;34:121-128. doi:10.1016/j.ptsp.2018.09.007
122. Korakakis V, Whiteley R, Epameinontidis K. Blood Flow Restriction induces hypoalgesia in recreationally active adult male anterior knee pain patients allowing therapeutic exercise loading. *Physical therapy in sport : official journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine*. Jul 2018;32:235-243. doi:10.1016/j.ptsp.2018.05.021
123. Kacin A, Rosenblatt B, Žargi TG, Biswas A. Safety considerations with blood flow restricted resistance training. *Annales Kinesiologiae*. 2015;6(1):3-26.
124. Sugawara J, Tomoto T, Tanaka H. Impact of leg blood flow restriction during walking on central arterial hemodynamics. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. Oct 2015;309(7):R732-9. doi:10.1152/ajpregu.00095.2015
125. Renzi CP, Tanaka H, Sugawara J. Effects of leg blood flow restriction during walking on cardiovascular function. *Medicine and science in sports and exercise*. Apr 2010;42(4):726-32. doi:10.1249/MSS.0b013e3181bdb454

126. Hogan TS. Exercise-induced reduction in systemic vascular resistance: a covert killer and an unrecognised resuscitation challenge? *Med Hypotheses*. Oct 2009;73(4):479-84. doi:10.1016/j.mehy.2009.06.021
127. Iversen E, Røstad V. Low-load ischemic exercise-induced rhabdomyolysis. *Clin J Sport Med*. May 2010;20(3):218-9. doi:10.1097/JSM.0b013e3181df8d10
128. Ozawa Y, Koto T, Shinoda H, Tsubota K. Vision Loss by Central Retinal Vein Occlusion After Kaatsu Training: A Case Report. *Medicine*. Sep 2015;94(36):e1515. doi:10.1097/md.0000000000001515
129. Noto T, Hashimoto G, Takagi T, et al. Paget-Schroetter Syndrome Resulting from Thoracic Outlet Syndrome and KAATSU Training. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. Oct 1 2017;56(19):2595-2601. doi:10.2169/internalmedicine.7937-16
130. Tabata S, Suzuki Y, Azuma K, Matsumoto H. Rhabdomyolysis After Performing Blood Flow Restriction Training: A Case Report. *Journal of strength and conditioning research*. Jul 2016;30(7):2064-8. doi:10.1519/jsc.0000000000001295
131. Martín-Hernández J, Santos-Lozano A, Foster C, Lucia A. Syncope Episodes and Blood Flow Restriction Training. *Clin J Sport Med*. 2018;28(6):e89-e91. doi:10.1097/JSM.0000000000000496
132. Kondo T. Rumpel-Leede phenomenon associated with blood flow restriction training. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. May 1 2018;111(5):345. doi:10.1093/qjmed/hcx244
133. Brandner CR, May AK, Clarkson MJ, Warmington SA. Reported Side-effects and Safety Considerations for the Use of Blood Flow Restriction During Exercise in Practice and Research. *Techniques in Orthopaedics*. 2018;33(2):114-121. doi:10.1097/bto.0000000000000259
134. Nascimento DDC, Rolnick N, Neto IVS, Severin R, Beal FLR. A Useful Blood Flow Restriction Training Risk Stratification for Exercise and Rehabilitation. *Frontiers in physiology*. 2022;13:808622. doi:10.3389/fphys.2022.808622
135. Anderson KD, Rask DMG, Bates TJ, Nuelle JAV. Overall Safety and Risks Associated with Blood Flow Restriction Therapy: A Literature Review. *Military medicine*. Mar 12 2022;doi:10.1093/milmed/usac055
136. H Wu C. El pez eléctrico y el descubrimiento de la electricidad animal. 2007;

137. Kellaway P. The part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. *Bulletin of the history of medicine*. Jul 1946;20(2):112-37.
138. Matheus MdSM. *Principios de electroestimulación y terminología electroterapéutica*. Universidad del Rosario; 2006.
139. Martínez EMB, López EJM. *Electroestimulación neuromuscular en el deporte: programación del entrenamiento*. Wanceulen SL; 2013.
140. Meañes E, Alonso P, Sánchez J, Téllez G. *Electroestimulación aplicada*. Madrid: Fundación para el desarrollo de la formación continuada; 2002.
141. Herrero AJ, de Vicuña OAG, Rábago JCM, López JG. Parámetros de entrenamiento con electroestimulación y efectos crónicos sobre la función muscular (I). *Archivos de medicina del deporte: revista de la Federación Española de Medicina del Deporte y de la Confederación Iberoamericana de Medicina del Deporte*. 2006;23(116):455-462.
142. Ward AR, Shkuratova N. Russian electrical stimulation: the early experiments. *Physical therapy*. Oct 2002;82(10):1019-30.
143. Maffiuletti NA, Gondin J, Place N, Stevens-Lapsley J, Vivodtzev I, Minetto MA. Clinical Use of Neuromuscular Electrical Stimulation for Neuromuscular Rehabilitation: What Are We Overlooking? *Archives of physical medicine and rehabilitation*. Apr 2018;99(4):806-812. doi:10.1016/j.apmr.2017.10.028
144. Gondin J, Cozzone PJ, Bendahan D. Is high-frequency neuromuscular electrical stimulation a suitable tool for muscle performance improvement in both healthy humans and athletes? *European journal of applied physiology*. Oct 2011;111(10):2473-87. doi:10.1007/s00421-011-2101-2
145. Bax L, Staes F, Verhagen A. Does neuromuscular electrical stimulation strengthen the quadriceps femoris? A systematic review of randomised controlled trials. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2005;35(3):191-212.
146. Yoshida Y, Ikuno K, Shomoto K. Comparison of the Effect of Sensory-Level and Conventional Motor-Level Neuromuscular Electrical Stimulations on Quadriceps Strength After Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Single-Blind Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. Dec 2017;98(12):2364-2370. doi:10.1016/j.apmr.2017.05.005

147. Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *European journal of applied physiology*. Sep 2010;110(2):223-34. doi:10.1007/s00421-010-1502-y
148. Herzig D, Maffiuletti NA, Eser P. The Application of Neuromuscular Electrical Stimulation Training in Various Non-neurologic Patient Populations: A Narrative Review. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. Nov 2015;7(11):1167-78. doi:10.1016/j.pmrj.2015.03.022
149. Spector P, Laufer Y, Elboim Gabyzon M, Kittelson A, Stevens Lapsley J, Maffiuletti NA. Neuromuscular Electrical Stimulation Therapy to Restore Quadriceps Muscle Function in Patients After Orthopaedic Surgery: A Novel Structured Approach. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. Dec 7 2016;98(23):2017-2024. doi:10.2106/jbjs.16.00192
150. Gregory CM, Bickel CS. Recruitment patterns in human skeletal muscle during electrical stimulation. *Physical therapy*. Apr 2005;85(4):358-64.
151. Bickel CS, Gregory CM, Dean JC. Motor unit recruitment during neuromuscular electrical stimulation: a critical appraisal. *European journal of applied physiology*. Oct 2011;111(10):2399-407. doi:10.1007/s00421-011-2128-4
152. Vanderthommen M, Duchateau J. Electrical stimulation as a modality to improve performance of the neuromuscular system. *Exerc Sport Sci Rev*. Oct 2007;35(4):180-5. doi:10.1097/jes.0b013e318156e785
153. Vanderthommen M, Depresseux JC, Dauchat L, Degueldre C, Croisier JL, Crielaard JM. Spatial distribution of blood flow in electrically stimulated human muscle: a positron emission tomography study. *Muscle & nerve*. Apr 2000;23(4):482-9. doi:10.1002/(sici)1097-4598(200004)23:4<482::aid-mus5>3.0.co;2-i
154. Lieber RL, Kelly MJ. Factors influencing quadriceps femoris muscle torque using transcutaneous neuromuscular electrical stimulation. *Physical therapy*. Oct 1991;71(10):715-21; discussion 722-3.
155. Collins DF. Central contributions to contractions evoked by tetanic neuromuscular electrical stimulation. *Exerc Sport Sci Rev*. Jul 2007;35(3):102-9. doi:10.1097/jes.0b013e3180a0321b

156. Bickel CS, Gregory CM, Azuero A. Matching initial torque with different stimulation parameters influences skeletal muscle fatigue. *Journal of rehabilitation research and development*. 2012;49(2):323-31. doi:10.1682/jrrd.2011.02.0030
157. Gregory CM, Dixon W, Bickel CS. Impact of varying pulse frequency and duration on muscle torque production and fatigue. *Muscle & nerve*. Apr 2007;35(4):504-9. doi:10.1002/mus.20710
158. Russ DW, Elliott MA, Vandenborne K, Walter GA, Binder-Macleod SA. Metabolic costs of isometric force generation and maintenance of human skeletal muscle. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. Feb 2002;282(2):E448-57. doi:10.1152/ajpendo.00285.2001
159. Glaviano NR, Saliba S. Can the Use of Neuromuscular Electrical Stimulation Be Improved to Optimize Quadriceps Strengthening? *Sports health*. Jan-Feb 2016;8(1):79-85. doi:10.1177/1941738115618174
160. Filipovic A, Kleinoder H, Dormann U, Mester J. Electromyostimulation—a systematic review of the effects of different electromyostimulation methods on selected strength parameters in trained and elite athletes. *Journal of strength and conditioning research*. Sep 2012;26(9):2600-14. doi:10.1519/JSC.0b013e31823f2cd1
161. Becher M, Springer S, Braun-Benyamin O, Laufer Y. The Effect of an Interphase Interval on Electrically Induced Dorsiflexion Force and Fatigue in Subjects With an Upper Motor Neuron Lesion. *Artificial organs*. Aug 2016;40(8):778-85. doi:10.1111/aor.12698
162. Maillefert JF, Eicher JC, Walker P, et al. Effects of low-frequency electrical stimulation of quadriceps and calf muscles in patients with chronic heart failure. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. Jul-Aug 1998;18(4):277-82. doi:10.1097/00008483-199807000-00004
163. Vivodtzev I, Debigaré R, Gagnon P, et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Chest*. Mar 2012;141(3):716-725. doi:10.1378/chest.11-0839
164. Hauger AV, Reiman MP, Bjordal JM, Sheets C, Ledbetter L, Goode AP. Neuromuscular electrical stimulation is effective in strengthening the quadriceps muscle

- after anterior cruciate ligament surgery. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. Feb 2018;26(2):399-410. doi:10.1007/s00167-017-4669-5
165. Zory R, Boerio D, Jubeau M, Maffiuletti NA. Central and peripheral fatigue of the knee extensor muscles induced by electromyostimulation. *International journal of sports medicine*. Dec 2005;26(10):847-53. doi:10.1055/s-2005-837459
166. Boerio D, Jubeau M, Zory R, Maffiuletti NA. Central and peripheral fatigue after electrostimulation-induced resistance exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. Jun 2005;37(6):973-8.
167. Gondin J, Guette M, Jubeau M, Ballay Y, Martin A. Central and peripheral contributions to fatigue after electrostimulation training. *Medicine and science in sports and exercise*. Jun 2006;38(6):1147-56. doi:10.1249/01.mss.0000222843.04510.ca
168. Jubeau M, Zory R, Gondin J, Martin A, Maffiuletti NA. Effect of electrostimulation training-detraining on neuromuscular fatigue mechanisms. *Neuroscience letters*. Aug 31 2007;424(1):41-6. doi:10.1016/j.neulet.2007.07.018
169. Head P, Waldron M, Theis N, Patterson SD. Acute Neuromuscular Electrical Stimulation (NMES) With Blood Flow Restriction: The Effect of Restriction Pressures. *Journal of sport rehabilitation*. Jul 31 2020:1-9. doi:10.1123/jsr.2019-0505
170. Slysz JT, Burr JF. The Effects of Blood Flow Restricted Electrostimulation on Strength and Hypertrophy. *Journal of sport rehabilitation*. May 1 2018;27(3):257-262. doi:10.1123/jsr.2017-0002
171. Natsume T, Ozaki H, Saito AI, Abe T, Naito H. Effects of Electrostimulation with Blood Flow Restriction on Muscle Size and Strength. *Medicine and science in sports and exercise*. Dec 2015;47(12):2621-7. doi:10.1249/MSS.0000000000000722
172. Skiba GH, Andrade SF, Rodacki AF. Effects of functional electro-stimulation combined with blood flow restriction in affected muscles by spinal cord injury. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. Jan 2022;43(1):603-613. doi:10.1007/s10072-021-05307-x
173. Gorgey AS, Timmons MK, Dolbow DR, et al. Electrical stimulation and blood flow restriction increase wrist extensor cross-sectional area and flow mediated

dilatation following spinal cord injury. *European journal of applied physiology*. Jun 2016;116(6):1231-44. doi:10.1007/s00421-016-3385-z

174. Toth MJ, Tourville TW, Voigt TB, et al. Utility of Neuromuscular Electrical Stimulation to Preserve Quadriceps Muscle Fiber Size and Contractility After Anterior Cruciate Ligament Injuries and Reconstruction: A Randomized, Sham-Controlled, Blinded Trial. *The American journal of sports medicine*. Aug 2020;48(10):2429-2437. doi:10.1177/0363546520933622

175. Sudo M, Ando S, Kano Y. Repeated blood flow restriction induces muscle fiber hypertrophy. *Muscle & nerve*. Feb 2017;55(2):274-276. doi:10.1002/mus.25415

176. Cole MA, Brown MD. Response of the human triceps surae muscle to electrical stimulation during varying levels of blood flow restriction. *European journal of applied physiology*. May 2000;82(1-2):39-44. doi:10.1007/s004210050649

177. Murthy G, Hargens AR, Lehman S, Rempel DM. Ischemia causes muscle fatigue. *J Orthop Res*. May 2001;19(3):436-40. doi:10.1016/S0736-0266(00)90019-6

178. Loenneke JP, Wilson GJ, Wilson JM. A mechanistic approach to blood flow occlusion. *International journal of sports medicine*. Jan 2010;31(1):1-4. doi:10.1055/s-0029-1239499

179. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. Nov 27 2013;310(20):2191-4. doi:10.1001/jama.2013.281053

180. Thomas S, Reading J, Shephard RJ. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). *Canadian journal of sport sciences = Journal canadien des sciences du sport*. Dec 1992;17(4):338-45.

181. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British journal of sports medicine*. Dec 2020;54(24):1451-1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955

182. Mouser JG, Dankel SJ, Mattocks KT, et al. Blood flow restriction and cuff width: effect on blood flow in the legs. *Clinical physiology and functional imaging*. Jan 21 2018;doi:10.1111/cpf.12504

183. Gobbo M, Maffiuletti NA, Orizio C, Minetto MA. Muscle motor point identification is essential for optimizing neuromuscular electrical stimulation use.

Journal of neuroengineering and rehabilitation. Feb 25 2014;11:17. doi:10.1186/1743-0003-11-17

184. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*. Oct 2011;152(10):2399-404. doi:10.1016/j.pain.2011.07.005

185. Pincivero DM, Gear WS, Sterner RL. Assessment of the reliability of high-intensity quadriceps femoris muscle fatigue. *Medicine and science in sports and exercise*. Feb 2001;33(2):334-8. doi:10.1097/00005768-200102000-00025

186. Maffiuletti NA, Herrero AJ, Jubeau M, Impellizzeri FM, Bizzini M. Differences in electrical stimulation thresholds between men and women. *Annals of neurology*. Apr 2008;63(4):507-12. doi:10.1002/ana.21346

187. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *The journal of pain*. Sep 2003;4(7):407-14. doi:10.1016/s1526-5900(03)00716-8

188. Mouser JG, Ade CJ, Black CD, Bembem DA, Bembem MG. Brachial blood flow under relative levels of blood flow restriction is decreased in a nonlinear fashion. *Clinical physiology and functional imaging*. May 2018;38(3):425-430. doi:10.1111/cpf.12432

189. Giles LS, Webster KE, McClelland JA, Cook J. Atrophy of the Quadriceps Is Not Isolated to the Vastus Medialis Oblique in Individuals With Patellofemoral Pain. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. Aug 2015;45(8):613-9. doi:10.2519/jospt.2015.5852

190. Walters SJ, Campbell MJ, Machin D. *Medical statistics: a textbook for the health sciences*. John Wiley & Sons; 2021.

191. Balsalobre-Fernandez C, Glaister M, Lockey RA. The validity and reliability of an iPhone app for measuring vertical jump performance. *Journal of sports sciences*. 2015;33(15):1574-9. doi:10.1080/02640414.2014.996184

192. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. L. Erlbaum Associates; 1988.

193. Weir JP. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *Journal of strength and conditioning research*. Feb 2005;19(1):231-40. doi:10.1519/15184.1

194. Wan JJ, Qin Z, Wang PY, Sun Y, Liu X. Muscle fatigue: general understanding and treatment. *Experimental & molecular medicine*. Oct 6 2017;49(10):e384. doi:10.1038/emm.2017.194
195. Taylor MJ, Fornusek C, Ruys AJ. The duty cycle in Functional Electrical Stimulation research. Part II: Duty cycle multiplicity and domain reporting. *European journal of translational myology*. Nov 2 2018;28(4):7733. doi:10.4081/ejtm.2018.7733
196. De Oliveira PFA, Durigan JLQ, Modesto KAG, Bottaro M, Babault N. Neuromuscular fatigue after low- and medium-frequency electrical stimulation in healthy adults. *Muscle & nerve*. Aug 2018;58(2):293-299. doi:10.1002/mus.26143
197. Abe T, Kearns CF, Sato Y. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. May 2006;100(5):1460-6. doi:10.1152/jappphysiol.01267.2005
198. Fatela P, Reis JF, Mendonca GV, Avela J, Mil-Homens P. Acute effects of exercise under different levels of blood-flow restriction on muscle activation and fatigue. *European journal of applied physiology*. May 2016;116(5):985-95. doi:10.1007/s00421-016-3359-1
199. Wernbom M, Aagaard P. Muscle fibre activation and fatigue with low-load blood flow restricted resistance exercise-An integrative physiology review. *Acta physiologica (Oxford, England)*. Jan 2020;228(1):e13302. doi:10.1111/apha.13302
200. Adams GR, Harris RT, Woodard D, Dudley GA. Mapping of electrical muscle stimulation using MRI. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. Feb 1993;74(2):532-7. doi:10.1152/jappl.1993.74.2.532
201. Freitas EDS, Poole C, Miller RM, et al. Time Course Change in Muscle Swelling: High-Intensity vs. Blood Flow Restriction Exercise. *International journal of sports medicine*. Nov 2017;38(13):1009-1016. doi:10.1055/s-0043-118342
202. Jessee MB, Mattocks KT, Buckner SL, et al. The acute muscular response to blood flow-restricted exercise with very low relative pressure. *Clinical physiology and functional imaging*. Mar 2018;38(2):304-311. doi:10.1111/cpf.12416
203. Mørch CD, Hennings K, Andersen OK. Estimating nerve excitation thresholds to cutaneous electrical stimulation by finite element modeling combined with a

stochastic branching nerve fiber model. *Medical & biological engineering & computing*. Apr 2011;49(4):385-95. doi:10.1007/s11517-010-0725-8

204. Wall PD. The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain : a journal of neurology*. Mar 1978;101(1):1-18. doi:10.1093/brain/101.1.1

205. Weatherholt A, Beekley M, Greer S, Urtel M, Mikesky A. Modified Kaatsu training: adaptations and subject perceptions. *Medicine and science in sports and exercise*. May 2013;45(5):952-61. doi:10.1249/MSS.0b013e31827ddb1f

8-ANEXOS



8 ANEXOS

ANEXO I. Ensayo clínico aleatorizado I.

Journal of Sport Rehabilitation

**Effects of blood flow restriction on pain and fatigue induced
by neuromuscular electrical stimulation in lower limbs.**

Journal:	<i>Journal of Sport Rehabilitation</i>
Manuscript ID:	JSR.2022-0137
Manuscript Type:	Original Research Report
Keywords:	Blood flow < Discipline area(s), Fatigue < Discipline area(s), Pain < Discipline area(s), Clinical trials < Research designs/area(s)

SCHOLARONE™
Manuscripts

Human Kinetics, 1607 N Market St, Champaign, IL 61825

- 1 **Effects of blood flow restriction on pain and fatigue induced by neuromuscular electrical stimulation in**
- 2 **lower limbs.**

For Peer Review

1 **ABSTRACT**

2

3 Fatigue and pain caused by the application of neuromuscular electrical stimulation (NMES) or by the application
4 of blood flow restriction (BFR) differ according to the intensity of current applied or the external pressure,
5 respectively. In this context, their combination could increase the acute effects on the responses to the stimulus.

6 This study aimed to evaluate how different medium-to-high current intensities NMES combined with different
7 BFR pressures affect evoked torque, fatigue, and perceived pain. For this purpose, 16 participants were recruited
8 and exposed to six conditions defined by the combination of two current intensity NMES (i.e. 50% and 75% of
9 the maximum tolerable intensity) and three BFR pressures (i.e. free circulation, medium, and severe pressure).

10 Results showed that the evoked torque was significantly lower in the 4th and 5th repetition ($P < .041$) than in the
11 others. Also, we found a significantly higher slope in fatigue ($P \leq .013$) in the conditions with BFR compared to
12 the rest. However, no significant differences were found between conditions in perceived pain ($P \geq .054$). Thus,
13 the combination of medium-to-high current intensity with a severe applied external BFR pressure accelerated
14 fatigue without influences perceived pain.

15

16 **Key words:** neuromuscular electrical stimulation, arterial occlusion, vascular restriction, BFR, KAATSU.

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31 ABBREVIATIONS

32

95%CI	95% confidence intervals
AOP	Arterial occlusion pressure
BFR	Blood flow restriction
CNS	Central nervous system
EAP	Externally applied pressure
Etorque	Evoked torque
MTI	Maximum tolerable intensity
MVC	Maximal voluntary contraction
NMES	Neuromuscular electrical stimulation
Rtorque	Relative peak strength
SD	Standard deviation
TENS	Transcutaneous electrical nerve stimulation
VAS	Visual analogue scale
VL	Vastus lateralis muscle
VM	Vastus medialis muscle

34 INTRODUCTION

35

36 Neuromuscular electrical stimulation (NMES) has been used for decades with the aim of improving skeletal
37 muscle properties and it has been widely demonstrated to be an effective method for increasing muscle mass and
38 strength in healthy,¹ and clinical populations.² The effectiveness of an NMES program is dependent upon both the
39 anatomical (e.g. motor nerve branching of the muscle being stimulated) and cognitive (i.e. subject's tolerance to
40 the electrical current) characteristics of the subject, as well as on the electrical current parameters.³

41

42 Electrical currents with biphasic rectangular pulses of 100-400 μ s delivered at tetanic frequency (i.e. 50-100 Hz)
43 and at subjects' maximum tolerable intensity (MTI) –so called maximum pain threshold– seem to provide the most
44 robust stimulus for evoking maximal levels of torque, since higher electrical intensities depolarize more and deeper
45 fibers (i.e. spatial summation) than lower intensities.⁴ Nevertheless, the amount of evoked torque by the electrical
46 stimulus –expressed as a percentage of the maximal voluntary contraction (MVC)– is also considered one of the
47 key factors determining the efficacy of NMES. In this context, typical NMES training intensity setups involve
48 evoked torque in the range of 40-60% MVC³ and could be a lower intensity than the MTI. Considering this
49 possibility, electrical stimulation under this range threshold may not significantly increase muscle mass or
50 strength.³ However, low-intensity NMES at low-frequencies combined with a moderate blood flow restriction
51 (BFR) may result in skeletal muscle hypertrophy and strength gains.⁵ These results suggest that it is possible to
52 apply a lower intensity than MTI, in combination with BFR, reducing the discomfort associated with electrical
53 stimulation.³ However, discomfort is associated with the combined application of both - electrical and high
54 externally applied pressure (EAP) - stimulus.^{5,6} Also, its combination could provoke excessive uncontrolled
55 fatigue.⁶⁻⁸ In this sense, to control and plan of medium-to-high NMES intensity training sessions (i.e. intensities
56 lower than MTI) in combination with BFR should be considered to avoid excessive fatigue, discomfort, and
57 optimize training adaptations

58

59 The application of NMES and BFR is an emerging alternative technique that deserves interest. Considering that
60 the maximum pain threshold depends upon subjective perceptions and determines evoked torque, the purpose of
61 this study was to assess whether different BFR pressure, combined with medium-to-high NMES intensity, could
62 modify evoked torque, fatigue, and pain perception.

63

64 METHODS**65 *Subjects***

66 Sixteen young physically active participants (10 women) volunteered for the study (mean \pm SD: age 19.3 ± 2.9
67 years; height: 170 ± 10.2 cm; weight 62.1 ± 9.5 Kg). Inclusion criteria included a declaration of responsibility to
68 be free of musculoskeletal, cardiovascular, metabolic, or pulmonary disease, as well as any musculoskeletal
69 problems that could affect performance. Also, the participants had to be unfamiliar with NMES training.

70

71 During the research, participants were advised not to take stimulants or any drugs that could affect pain perception,
72 nor to perform vigorous exercise twenty-four hours before the intervention. Moreover, subjects were not allowed
73 to change their sleeping, eating, or drinking habits throughout the duration of their participation in the study. The
74 study was conducted according to the Helsinki Declaration after receiving the approval of the University Review
75 Board (***) for Clinical Research in Human Subjects.

76

77 *Experimental Protocol*

78 The experiment was conducted over four consecutive weeks. Subjects were familiarized with training and testing
79 procedures during the two initial weeks (**figure 1**). In the first familiarization session, participants were introduced
80 to the electrical stimulus through a 3 min transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) –frequency of 100
81 Hz, and pulse width of 50 μ s at motor threshold intensity– in quadriceps muscle. Then, after a standardized warm-
82 up (cycling on a cycle-ergometer for 5 min, with an output power of 70 Watts and a cadence of 60-70 rpm),
83 subjects performed unilateral MVC isometric contraction of knee extensors (5 repetitions) and, afterwards, passive
84 BFR (250 mmHg) was applied in lower limb for 5 min. This pressure was chosen to familiarize the subject with
85 the occlusion. Throughout the second session, participants were exposed to the NMES stimulus that will be used
86 during the study and instructed on how to reach MTT, which was calculated in every intervention session. Finally,
87 participants also underwent a MVC assessment and 5 min of passive BFR independently.

88

89 After the familiarization, the intervention last 2 weeks and subjects were exposed to six different conditions: one
90 session per week, three conditions per session, over two randomized NMES intensities and three BFR conditions
91 in each intervention session. Conditions were defined from the combination of two different NMES intensities
92 (50% and 75% MTT) with three different levels of EAP (free circulation, NMES; mild EAP (50 mmHg), mild-

93 BFR; and high EAP (250 mmHg), sev-BFR). Occlusion pressure was chosen to ensure the same hemodynamic
94 stimulus in all participants.⁹ Consequently, the conditions were named as 50NMES, 75NMES, 50mild-BFR,
95 75mild-BFR, 50sev-BFR, and 75sev-BFR.

96

97 The intervention session began with the standard warm-up and then with the assessment of MVC and MTI. First,
98 MVC isometric knee extension of the dominant leg at 60° was measured using an isokinetic dynamometer (Biodex
99 System IV, Biodex Medical Systems Inc., Shirley, NY, USA). The input axis of the dynamometer was aligned
100 with the knee's rotation axis before testing. The back of the subjects was adjusted to a 60° hip flexion, and a
101 seatbelt was secured across the subject's thigh, pelvis and chest. Then, subjects performed 3 submaximal isometric
102 contractions (70%, 80%, and 90% of MVC previously assessed in familiarization), to finally performed a single
103 set of 5 repetitions of MVC isometric knee extension (5 s of contraction and a 60 s resting period between
104 repetitions). Final MVC was determined by the maximal output force. Subjects were instructed to kick out as hard
105 and fast as possible during each maximal exertion with the verbal instruction "kick out as hard and fast as possible".
106 After 10 min of rest, MTI was assessed increasing NMES intensity gradually in quadriceps muscle (based on 30%
107 intensity of familiarization session value), and subjects, avoiding an active muscle contraction, were instructed to
108 indicate their MTI. This intensity value was used to calculate the percentage of the NMES intensity intervention
109 session. Electrical current was delivered by an electrical stimulation device (Compex III, Medicompex Iberica,
110 Barcelona, Spain). Electrical pulses were delivered via self-adhesive three electrodes (Easy Snap 2x4, Compex,
111 DJO, France) placed on the thigh: one negative electrode (10 x 5 cm) on the most proximal part of the quadriceps
112 (10 cm below the groin), and 2 positive electrodes (5 x 5 cm) as close as possible to the motor point of the vastus
113 medialis (VM) and vastus lateralis (VL) muscles. Both VM and VL motor points were determined following the
114 manufacturer's protocol and identified on the skin with an indelible marker to ensure that electrodes were placed
115 at the same allocation in each session. NMES current parameters used were as follows: 75 Hz frequency and pulse
116 width of 380 μ s.

117

118 The evoked torque (E_{torque}) produced by NMES were measured subsequently to MVC and MTI were assessing. A
119 deflated BFR cuff was placed 5 min before intervention in the proximal end of the subject's dominant thigh. BFR
120 was applied during 7 min at the intervention sessions by an inelastic cuff of 140 mm width and 940 mm length
121 (Riester Komprimeter, Jungingen, Germany). EAP was set in a randomized order at 0 mmHg (NMES), 50 mmHg
122 (mild-BFR) and 250 mmHg (sev-BFR), corresponding to mild BFR and occlusion⁹ respectively. E_{torque} was

123 recorded in all interventions using the same isokinetic dynamometer employed in MVC testing. Five minutes after
124 BFR application, NMES was delivered. MTI value was used to calculate the current intensity at which participants
125 were exposed. The percentage of NMES intensity used (i.e. 50% or 75% MTI) was randomly assigned at the
126 beginning of the session. Electrical current parameters delivered were the same as those used in the measurement
127 of MTI. The NMES intervention lasted 125 s (5 repetitions of 5 s and 20 s resting period). Subjects were requested
128 to avoid any thigh muscle contraction during electrical contraction. This E_{torque} was related to the MVC strength to
129 find the relative peak strength (R_{torque}). A 10 min break was allowed at the end of each testing protocol, ensuring
130 proper recovery and preparation between conditions.

131

132 Lastly, the pain perception and fatigue produced by NMES were measured and calculated. The Visual Analogue
133 Scale (VAS) was used to assess pain perception during the six different conditions. This scale consists of a 10 cm
134 line containing numbers ranging from 0 to 10, where 0 represents “no pain” and 10 represents “worst possible
135 pain”. Subjects indicated the perceived pain through a VAS graphic immediately after contractions evoked by the
136 current in each condition. Finally, quadriceps muscle fatigue was determined through the slope obtained via linear
137 regression analysis (see below).

138

139 *Statistical analysis*

140 Data are presented as mean \pm standard deviation with 95% confidence intervals (95 % CI), unless otherwise stated.
141 Statistical significance was set at $p < .05$. Data were normally distributed, as determined by the Kolmogorov-
142 Smirnov test and were analyzed using IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM Corp, Chicago IL, United States
143 of America).

144

145 *Inferential analysis of the evoked torque and fatigue*

146 A two-way ANOVA was used to determine differences in E_{torque} and R_{torque} by repetitions between and within
147 conditions. The Bonferroni test was also used for post-hoc analysis in all pairwise comparisons when a significant
148 result was found.

149

150 Quadriceps muscle fatigue was calculated through the slope (*fatigue slope*) obtained via linear regression analysis
151 entering the repetition as independent variable and the E_{torque} as dependent variable.¹⁰ A one-way ANOVA was

152 performed to determine differences in *fatigue slope* between conditions. The post hoc test used to pairwise
153 comparisons was the Bonferroni Test.

154

155 *Inferential analysis of pain*

156 A one-way ANOVA was performed to determine differences in pain between conditions. The Bonferroni Test was
157 used for post-hoc analysis if significant result was found.

158

159 RESULTS

160 *Evoked/relative torque and fatigue*

161 The analysis of the two-way ANOVA revealed a significant main effect of repetition ($P < .001$) and 'condition x
162 repetition' ($P < .001$; see table 1). As expected, post-hoc analysis showed that the E_{torque} and the R_{torque} were
163 significantly lower ($P < .041$) at the 4th and 5th repetition under severe occlusion than in the rest for the same
164 condition. Besides, the E_{torque} and R_{torque} decrease was higher under severe restriction than in the rest. See table 2
165 for fatigue slope data. Between conditions, at the 1st repetition, 50mild-BFR E_{torque} was significantly lower than
166 50sev-BFR ($P = .024$). Likewise, 50mild-BFR showed a significantly decreased R_{torque} than 50sev-BFR at the 1st
167 repetition ($P = .049$), and 50NMES at the 5th repetition ($P \leq .050$). Fatigue (slope) was significantly greater at
168 50sev-BFR (-5.77 ± 2.87) and at 75sev-BFR (slope: -5.71 ± 6.61) than in the rest of conditions ($P \leq .013$), but
169 similar between them ($P = 1.000$).

170

171 *Pain*

172 Differences between conditions for pain ($P = .017$) were found, although post-hoc pairwise comparisons did not
173 reveal differences between conditions ($P \geq .054$) (table 3).

174

175 DISCUSSION

176 High BFR pressure seems to be a stimulus that accelerates muscle fatigue in combination with medium-to-high
177 intensity NMES. Moreover, medium-to-high intensity electrical stimulation may reach the optimal R_{torque} without
178 having to set MTI at the training session. In this respect, the rate of perceived pain shows no difference between
179 conditions, therefore, medium-to-high NMES intensity, regardless of the pressure, is more tolerable than MTI.

180

181 *Fatigue*

182 The effect of simultaneous application of BFR and medium-to-high NMES in peripheral fatigue is not well known.
183 We observed more fatigue during higher BFR pressure combining NMES, in the line of previous studies^{7,8} that
184 detected a reduction in torque according to the increasing restriction of perfusion. Nevertheless, our results indicate
185 that fatigue appeared earlier than in preceding studies (i.e. fewer repetitions: 3 reps here vs. 30⁷ and 180 reps⁸)
186 under occlusive pressure. This inconsistency could be due to NMES parameter settings (i.e. pulse width, frequency,
187 intensity and duty cycle) or BFR pressure applied. In our design, pulse width and frequency setup were greater
188 than in previous research, that applied very short pulse width and very low frequency.^{7,8} Curiously, current
189 intensity was the lowest in our design (i.e. 50-75% MTI here vs MTI). Both wider width pulse and high-frequency
190 current increases provoke a high motor unit recruitment, leading to the development of central torque,³ very much
191 in the same way, higher current intensities do.¹¹ Nevertheless, although the number of motor units recruited by
192 large pulse width and high-frequency current is high, it does not seem to affect fatigue equally. Pulse width and
193 current intensity seem not to influence fatigue in the same way as pulse frequency.¹² It is well documented that
194 peripheral fatigue is produced by changes at/or distal to neuromuscular junction by metabolic factors and fatigue
195 reactants such as hydrogen ions, inorganic phosphate, lactate, and reactive oxygen species, among others.¹³ Russ
196 et al¹⁴ examined the metabolic effects of low (20 Hz) and high (80 Hz) frequencies analyzing ATP consumed per
197 contraction in the medial gastrocnemius muscle. An 80 Hz frequency has a higher ATP cost and showed an
198 increase in inorganic phosphate and pH than a 20 Hz frequency, thus evidencing that a higher number of impulses
199 per second evoked by NMES increases peripheral fatigue. Lastly, we used intermittent current, while Cole and
200 Brown⁷ and Murthy et al⁸ applied continuous current (without rest times). Fatigue differences between continuous
201 and intermittent electrical stimulation are not clear,¹⁵ but a sustained isometric contraction provoked by a high-
202 frequency current under severe EAP conditions seems to be more fatiguing than an intermittent very-low-
203 frequency contraction, even with a lower current intensity NMES setup.

204

205 Previous studies researched knee extensors fatigue posterior to NMES isolate training. Zory et al¹⁶ and de Oliveira
206 et al,¹⁷ applied similar current settings to ours, after performing 30 reps (13 min) and 36 reps (15 min) respectively.
207 These authors observed similar fatigue detected by us here applying NMES in combination with BFR, although
208 they performed a greater number of repetitions than us. On the other hand, after application of passive BFR
209 (without stimuli) no changes in fatigue were observed,¹⁸ suggesting that is necessary to superimpose stimulus to
210 induce fatigue. In this context, a recent study combining NMES with BFR showed that a high BFR pressure (80%

211 arterial occlusion pressure (AOP)) provokes greater fatigue than lower pressures (60%, 40% and 0% AOP) at
212 similar current intensities (i.e. MTI).⁶ These results are in agreement with ours, suggesting that reduced arterial
213 blood flow combined with NMES is more fatiguing than NMES or BFR alone. An explanation may be the increase
214 of high-threshold motor units recruitment by the combination of NMES and BFR in different ways, causing greater
215 fatigue than if applied individually. On the one hand, the greatest accumulation of metabolites attributable to an
216 enhanced metabolic stress derived from the restriction of arterial inflow and the blockage of venous outflow
217 provoked by BFR.¹⁹ On the other hand, the very nature of NMES recruiting motor units in a non-selective way,³
218 leads to an increase of high-threshold motor units recruitment.⁴ Consequently, both the metabolic stress caused by
219 BFR²⁰ and the higher metabolic demand by NMES,¹¹ can lead to very high levels of fatigue.

220

221 In order to minimize excessive peripheral fatigue, in addition to applying a non-occlusive EAP,⁸ NMES should
222 be set at low frequencies (i.e. 30-50 Hz), while a long pulse duration and a high current intensity should be adjusted
223 to maintain torque output.¹² Nevertheless, we used medium-to-high intensities observing a R_{torque} (see Table 1)
224 above normal ranges³ and a 46%-57% of cross sectional area activation according to MVC percentage provoked
225 by NMES (equation proposed by Adams et al³). This fact indicates that a lower current intensity than MTI, even
226 though the torque level is lower during MTI, is enough to maintain an optimal torque output. However, fatigue
227 provoked by high EAP prevents maintaining an optimal torque output, so it should be taken into account for
228 training purposes. In this respect, if the target is increasing strength, metabolic stress should be minimized to avoid
229 great fatigue which may happen when decreasing both EAP, or hypoxia induction time (e.g. intermittent BFR),²¹
230 and prioritise mechanical tension to stimulate neural factors²² maintaining NMES training intensity (i.e. optimal
231 torque).²³ Conversely, a muscle hypertrophic target is influenced by metabolic stress,²² so NMES combined with
232 a high EAP could be a good choice. Recently, an attenuation muscle atrophy (but not a strength preservation) after
233 a BFR+NMES intervention²⁴ was observed, posteriorly of a period of disuse. In this experiment full arterial
234 occlusion and NMES low intensity (15% MVC) were chosen, confirming the hypothesis stated above.

235

236 *Pain*

237 It is well known that if you set a high-pressure BFR²⁵ or a high-intensity NMES³ in the training session, it is more
238 painful, but little is known about pain perception/discomfort perceived during and posterior to applying NMES in

239 combination with BFR. No significant differences were observed between conditions, however there is a trend in
240 pain for sev-BFR conditions. These results differ from previous research.^{5,6} Natsume et al⁵ measured pain at the
241 end of each NMES and BFR or NMES training session (23 min), observing a higher pain perceived in combined
242 condition than isolated NMES. Low intensity and frequency were used in both conditions, and cuff pressure was
243 calculated based in mid-thigh circumference. Recently, Head et al⁶ used a VAS scale to evaluate pain rate in NMES
244 and three different combined conditions (40%, 60% and 80% AOP) at the end of each set. The NMES protocol
245 settings were MTI and 50 Hz stimulation frequency. Pain rate at the end of sets was significantly higher in BFR
246 80% AOP than NMES alone, but lower pressures did not show significant differences. Besides, a tendency of
247 increased perceived pain is observed as the workload increased in BFR conditions. In this context, fewer repetitions
248 performed could be the reason why we do not observe significant differences. Nevertheless, the workload is not
249 the only variable to consider. It is important to note that at similar EAP, the experiment of Natsume et al⁵ showed
250 a lower pain in combined condition than the research of Head et al⁶, observing that great difference between the
251 studies was NMES intensity (5-10% MVC vs MTI). In our experiment, pain values (although there are no
252 significant differences) showed a greater tendency in pain for 75% MTI than in 50% MTI condition (see table 3),
253 confirming that NMES intensity could be more painful than hypoxia caused by BFR.

254

255 The use of NMES combined with BFR can cause pain in different ways. One limitation of NMES is the strong
256 discomfort induced by current penetrating cutaneous tissue,³ activating A β (type II sensory fibers), A δ and C
257 afferent fibers (type III and IV sensory fibers).²⁶ A δ and C are nociceptive fibers that carry high-intensity NMES
258 information to CNS like pain/discomfort, although A δ fibers may cause a decrease of the nociceptive information
259 due to the gate-control mechanism.²⁷ The second way is provoked by BFR. The severe physiological response to
260 BFR is considered responsible for an enhanced perception of effort and pain during exercise as compared to the
261 same exercise performed with free circulation.²⁸ The hypoxic environment along with an increased metabolite
262 production and the suppression of venous clearance might drive altered sensory feedback from III-IV muscle
263 afferents increasing sympathetic nervous activity, ultimately leading to an increased subjective perception of
264 pain.²⁹ Although the conduction velocity of these ways is similar, the mechanism of pain production is different.
265 Meanwhile NMES stimulus is “instantaneous”, BFR hypoxia is progressive because it depends on training volume,
266 not just pressure, so that nociceptive information is greater, as hypoxia increases. This could be the reason why
267 electrical stimulation may be the most painful variable.

268 *Limitations and strengths*

269 The major limitation of our design is the pressure used to apply the restriction, since the BRF stimulus may be set
270 relative to the AOP, but we decided defined a static EAP to ensure a total occlusion. Stimulus under medium BFR
271 pressures conditions could be different. On the other hand, the major strengths of this study are the assessment of
272 fatigue between repetitions under different EAP and current intensities, and the evaluation of medium-to-high
273 NMES on evoked torque.

274

275 *Practical implications*

276 Combining NMES with BFR is an interesting and well-tolerated alternative treatment in clinical populations since
277 they seem a good tool to gain muscle mass.^{5,24} Considering the results above-mentioned, fatigue and pain, seem to
278 be directly linked to EAP and current intensity. Thus, parameter settings must set correctly to avoid excessive pain
279 and fatigue. We propose non-occlusion BFR since occlusion pressure causes cardiovascular stress, but does not
280 work below 60-80% AOP to promote metabolic stress. In this respect, it is interesting to highlight the BFR
281 hypoalgesia effect for up to 24 hours, which may be linked to the opioid system and a conditioned pain modulation,
282 caused by high pressures (i.e. 80% AOP).³⁰ Regarding current parameters, high frequencies are linked to high
283 fatigue, in order to minimize it inasmuch as BFR would be already causing hypoxia, we recommend 30-50 Hz.
284 Current intensity may be the most difficult parameter to adjust since the higher it is, the greater the torque and the
285 pain as well. Nevertheless, in orthopedic patients or sedentary subjects, NMES training intensity has been
286 suggested to be between 25% and 50% MVC²³ thus it is possible to avoid reaching MTI. We observed in 50sev-
287 BFR condition a NMES training intensity of 71% MVC, although with a great decrease of R_{torque} caused by
288 hypoxia. Considering these results, it may not be necessary to go up more than 50% MTI. Finally, the supplemental
289 application of BFR to NMES could be a viable option for training programs using appropriate BFR and NMES
290 settings, according to working goals. It is not always possible to produce muscle mechanical tension in orthopedic
291 patients or sedentary subjects –basic to modulate neural factors contributing to maximal strength increases –thus
292 causing hypertrophy may be the first step to gain strength.

293

294 **CONCLUSION**

295 The present study shows that high BFR pressure, combined with medium-to-high current intensity NMES,
296 accelerates muscle fatigue compared with NMES individually applied. Additionally, medium-to-high intensity
297 electrical stimulation is effective to create a robust stimulus for evoking optimal levels of torque, without having

298 to set MTI at training sessions. No significant differences were observed between conditions in pain perception,
299 however, there is a greater trend in severe restriction conditions. NMES settings and BFR pressure (i.e., workload)
300 must be controlled and quantified to avoid excessive fatigue and pain.
301

For Peer Review

302

303 REFERENCES

304

305 1. Bax L, Staes F, Verhagen A. Does neuromuscular electrical stimulation strengthen the quadriceps

306 femoris? A systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med.* 2005;35(3):191-212.

307 2. Herzig D, Maffiuletti NA, Eser P. The Application of Neuromuscular Electrical Stimulation Training in

308 Various Non-neurologic Patient Populations: A Narrative Review. *PMR.* Nov 2015;7(11):1167-78.

309 doi:10.1016/j.pmrj.2015.03.022

310 3. Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular

311 electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol.* Sep 2010;110(2):223-34. doi:10.1007/s00421-010-1502-y

312 4. Vanderthommen M, Duchateau J. Electrical stimulation as a modality to improve performance of the

313 neuromuscular system. *Exerc Sport Sci Rev.* Oct 2007;35(4):180-5. doi:10.1097/jes.0b013e318156e785

314 5. Natsume T, Ozaki H, Saito AI, Abe T, Naito H. Effects of Electrostimulation with Blood Flow

315 Restriction on Muscle Size and Strength. *Med Sci Sports Exerc.* Dec 2015;47(12):2621-7.

316 doi:10.1249/MSS.0000000000000722

317 6. Head P, Waldron M, Theis N, Patterson SD. Acute Neuromuscular Electrical Stimulation (NMES) With

318 Blood Flow Restriction: The Effect of Restriction Pressures. *Journal of sport rehabilitation.* Jul 31 2020:1-9.

319 doi:10.1123/jsr.2019-0505

320 7. Cole MA, Brown MD. Response of the human triceps surae muscle to electrical stimulation during

321 varying levels of blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol.* May 2000;82(1-2):39-44.

322 doi:10.1007/s004210050649

323 8. Murthy G, Hargens AR, Lehman S, Rempel DM. Ischemia causes muscle fatigue. *J Orthop Res.* May

324 2001;19(3):436-40. doi:10.1016/S0736-0266(00)90019-6

- 325 9. Mouser JG, Dankel SJ, Mattocks KT, et al. Blood flow restriction and cuff width: effect on blood flow
326 in the legs. *Clinical physiology and functional imaging*. Jan 21 2018;doi:10.1111/cpf.12504
- 327 10. Pincivero DM, Gear WS, Sterner RL. Assessment of the reliability of high-intensity quadriceps femoris
328 muscle fatigue. *Med Sci Sports Exerc*. Feb 2001;33(2):334-8. doi:10.1097/00005768-200102000-00025
- 329 11. Bickel CS, Gregory CM, Dean JC. Motor unit recruitment during neuromuscular electrical stimulation:
330 a critical appraisal. *Eur J Appl Physiol*. Oct 2011;111(10):2399-407. doi:10.1007/s00421-011-2128-4
- 331 12. Bickel CS, Gregory CM, Azuero A. Matching initial torque with different stimulation parameters
332 influences skeletal muscle fatigue. *Journal of rehabilitation research and development*. 2012;49(2):323-31.
333 doi:10.1682/jrrd.2011.02.0030
- 334 13. Wan JJ, Qin Z, Wang PY, Sun Y, Liu X. Muscle fatigue: general understanding and treatment.
335 *Experimental & molecular medicine*. Oct 6 2017;49(10):e384. doi:10.1038/emm.2017.194
- 336 14. Russ DW, Elliott MA, Vandenborne K, Walter GA, Binder-Macleod SA. Metabolic costs of isometric
337 force generation and maintenance of human skeletal muscle. *American journal of physiology Endocrinology and
338 metabolism*. Feb 2002;282(2):E448-57. doi:10.1152/ajpendo.00285.2001
- 339 15. Taylor MJ, Formusek C, Ruys AJ. The duty cycle in Functional Electrical Stimulation research. Part II:
340 Duty cycle multiplicity and domain reporting. *European journal of translational myology*. Nov 2
341 2018;28(4):7733. doi:10.4081/ejtm.2018.7733
- 342 16. Zory R, Boerio D, Jubeau M, Maffioletti NA. Central and peripheral fatigue of the knee extensor
343 muscles induced by electromyostimulation. *Int J Sports Med*. Dec 2005;26(10):847-53. doi:10.1055/s-2005-
344 837459

- 345 17. De Oliveira PFA, Durigan JLQ, Modesto KAG, Bottaro M, Babault N. Neuromuscular fatigue after
346 low- and medium-frequency electrical stimulation in healthy adults. *Muscle Nerve*. Aug 2018;58(2):293-299.
347 doi:10.1002/mus.26143
- 348 18. Loenneke JP, Thiebaud RS, Fahs CA, Rossow LM, Abe T, Bembem MG. Blood flow restriction does
349 not result in prolonged decrements in torque. *European journal of applied physiology*. Apr 2013;113(4):923-31.
350 doi:10.1007/s00421-012-2502-x
- 351 19. Loenneke JP, Wilson GJ, Wilson JM. A mechanistic approach to blood flow occlusion. *Int J Sports*
352 *Med*. Jan 2010;31(1):1-4. doi:10.1055/s-0029-1239499
- 353 20. Abe T, Kearns CF, Sato Y. Muscle size and strength are increased following walk training with
354 restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. *J Appl Physiol (1985)*. May
355 2006;100(5):1460-6. doi:10.1152/jappphysiol.01267.2005
- 356 21. Slyszt JT, Burr JF. The Effects of Blood Flow Restricted Electrostimulation on Strength and
357 Hypertrophy. *Journal of sport rehabilitation*. May 1 2018;27(3):257-262. doi:10.1123/jsr.2017-0002
- 358 22. Duchateau J, Stragier S, Baudry S, Carpentier A. Strength Training: In Search of Optimal Strategies to
359 Maximize Neuromuscular Performance. *Exerc Sport Sci Rev*. Jan 2021;49(1):2-14.
360 doi:10.1249/jes.0000000000000234
- 361 23. Maffiuletti NA, Gondin J, Place N, Stevens-Lapsley J, Vivodtzev I, Minetto MA. Clinical Use of
362 Neuromuscular Electrical Stimulation for Neuromuscular Rehabilitation: What Are We Overlooking? *Archives*
363 *of physical medicine and rehabilitation*. Apr 2018;99(4):806-812. doi:10.1016/j.apmr.2017.10.028
- 364 24. Slyszt JT, Boston M, King R, Pignanelli C, Power GA, Burr JF. Blood Flow Restriction Combined with
365 Electrical Stimulation Attenuates Thigh Muscle Disuse Atrophy. *Med Sci Sports Exerc*. Oct 22
366 2020;doi:10.1249/mss.0000000000002544

- 367 25. Soligon SD, Lixandrão ME, Biazon T, Angleri V, Roschel H, Libardi CA. Lower occlusion pressure
368 during resistance exercise with blood-flow restriction promotes lower pain and perception of exercise compared
369 to higher occlusion pressure when the total training volume is equalized. *Physiology international*. Sep 1
370 2018;105(3):276-284. doi:10.1556/2060.105.2018.3.18
- 371 26. Mørch CD, Hennings K, Andersen OK. Estimating nerve excitation thresholds to cutaneous electrical
372 stimulation by finite element modeling combined with a stochastic branching nerve fiber model. *Medical &
373 biological engineering & computing*. Apr 2011;49(4):385-95. doi:10.1007/s11517-010-0725-8
- 374 27. Wall PD. The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain : a
375 journal of neurology*. Mar 1978;101(1):1-18. doi:10.1093/brain/101.1.1
- 376 28. Weatherholt A, Beekley M, Greer S, UrteI M, Mikesky A. Modified Kaatsu training: adaptations and
377 subject perceptions. *Med Sci Sports Exerc*. May 2013;45(5):952-61. doi:10.1249/MSS.0b013e31827ddb1f
- 378 29. Takarada Y, Nakamura Y, Aruga S, Onda T, Miyazaki S, Ishii N. Rapid increase in plasma growth
379 hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. *J Appl Physiol (1985)*. Jan
380 2000;88(1):61-5. doi:10.1152/jappl.2000.88.1.61
- 381 30. Hughes L, Patterson SD. The effect of blood flow restriction exercise on exercise-induced hypoalgesia
382 and endogenous opioid and endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *J Appl Physiol (1985)*. Apr 1
383 2020;128(4):914-924. doi:10.1152/jappphysiol.00768.2019
384

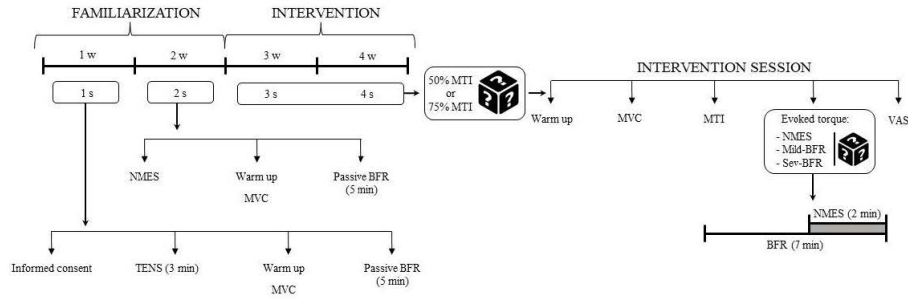


Figure 1. Experimental design. BFR, blood flow restriction; MTI, maximum tolerable intensity; MVC, maximal voluntary contraction; NMES, neuromuscular electrical stimulation, s, session; TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation; VAS, visual analogue scale, w, week.

Human Kinetics, 1607 N Market St, Champaign, IL 61825

TABLE 1 Evoked and relative torque means and standard deviation by repetitions and condition (n = 16).

Measure	Condition	1 st	2 nd	3 th	4 th	5 th
E_{torque} (N)	50sev-BFR	96.72±42.27	96.77±42.83	89.53±39.83 ²	82.60±37.00 ^{1,2,3}	74.94±34.26 ^{1,2,3,4}
	50mild-BFR	81.41±45.66	81.78±44.31	80.50±44.48	78.97±43.16	77.69±41.57
	50NMES	88.41±43.51	90.01±48.01	88.54±46.27	88.26±46.09	87.47±44.68
	75sev-BFR	99.50±36.25	95.07±35.89	91.28±30.59	84.14±28.26 ³	76.44±26.88 ^{1,3,4}
	75mild-BFR	91.56±33.13	89.97±31.31	86.36±33.40	83.87±31.97	81.97±33.35
	75NMES	89.23±32.24	88.87±34.75	90.03±34.55	88.83±33.79	89.92±33.42
R_{torque} (%)	50sev-BFR	77.80±40.96	77.44±39.10	71.47±36.10 ²	66.45±35.31 ^{1,2,3}	60.75±34.18 ^{1,2,3,4}
	50mild-BFR	66.92±43.53	66.50±43.02	65.52±42.51	64.66±42.31	63.10±40.40
	50NMES	71.83±44.49	72.91±45.94	72.32±46.68	71.55±45.33	70.96±44.48
	75sev-BFR	89.05±54.14	86.35±55.71	81.95±49.62	74.97±44.38 ^{1,3}	67.14±37.54 ^{1,3,4}
	75mild-BFR	83.64±55.74	83.45±58.44	81.02±59.26	78.78±58.14	77.61±59.80
	75NMES	80.73±51.44	81.49±55.28	82.63±55.97	81.49±55.65	82.63±55.97

Abbreviations: 50sev-BFR = severe BFR+50% MTI (maximal tolerated intensity); 50mild-BFR = mild BFR+50% MTI; 50NMES = 50% MTI; 75sev-BFR = severe BFR+75% MTI; 75mild-BFR = mild BFR+75% MTI; 75NMES = 75% MTI; Diff 5th-1st = difference between fifth and first repetition; E_{torque} = absolute evoked torque; R_{torque} = relative evoked torque. Significant differences were set at P < .05. ^{1,2,3,4} Denotes significantly different vs 1st rep., 2nd rep., 3rd rep., 4th rep. respectively.

Human Kinetics, 1607 N Market St, Champaign, IL 61825

TABLE 2 | Fatigue determined via linear regression analysis for all conditions (n = 16).

Measure	Condition	Mean	95% CI	
			Lower Bound	Upper Bound
<i>Fatigue slope</i>	50sev-BFR*	-5.77±2.87	-7.30	-4.24
	50mild-BFR	-1.03±2.72	-2.47	0.42
	50NMES	-0.26±3.02	-1.93	1.41
	75sev-BFR*	-5.71±6.61	-9.23	-2.18
	75mild-BFR	-2.53±4.09	-4.71	-0.35
	75NMES	0.13±1.80	-0.82	1.09

Abbreviations: 50sev-BFR = severe BFR+50% MTI (maximal tolerated intensity); 50mild-BFR = mild BFR+50% MTI; 50NMES = 50% MTI; 75sev-BFR = severe BFR+75% MTI; 75mild-BFR = mild BFR+75% MTI; 75NMES = 75% MTI; CI= Confidence Interval for Mean; MVC = maximal voluntary contraction; SD = standard deviation. Significant differences were set at $P < .05$. * Denotes significantly different vs. 50mild-BFR, 50NMES, 75mild-BFR and 75 NMES.

TABLE 3 | Pain score by conditions (n = 16).

Condition	Pain (VAS scale)	95% CI	
		Lower Bound	Upper Bound
50sev-BFR	5.48±1.51	4.67	6.28
50mild-BFR	4.68±1.55	3.85	5.50
50NMES	4.78±1.62	3.92	5.65
75sev-BFR	6.54±2.12	5.41	7.67
75mild-BFR	6.13±1.88	5.13	7.13
75NMES	5.98±1.83	5.01	6.96

Abbreviations: 50sev-BFR = severe BFR+50% MTI (maximal tolerated intensity); 50mild-BFR = mild BFR+50% MTI; 50NMES = 50% MTI; 75sev-BFR = severe BFR+75% MTI; 75mild-BFR = mild BFR+75% MTI; 75NMES = 75% MTI; CI = Confidence Interval for Mean. No differences were observed between conditions ($P > .05$).



Acute effects of electrostimulation and blood flow restriction on muscle thickness and fatigue in the lower body

Salvador Santiago-Pescador ^a, Daniel Fajardo-Blanco^a, Susana López-Ortiz ^a, Saúl Peñín-Grandes ^a, Roberto Méndez-Sánchez ^b, Alejandro Lucia ^{c,d*}, Juan Martín-Hernández ^{a*} and Alejandro Santos-Lozano ^{a,d*}

^ai+HeALTH, Department of Health Sciences, Miguel de Cervantes European University, Valladolid, Spain; ^bDepartment of Physiotherapy, University of Salamanca, Campus Miguel de Unamuno, Salamanca, Spain; ^cFaculty of Sport Sciences, Universidad Europea de Madrid, Madrid, Spain; ^dResearch Institute of the Hospital 12 de Octubre ("imas12", PaHerG group), Madrid, Spain

ABSTRACT

Neuromuscular electrical stimulation (NMES) in combination with blood flow restriction (BFR) enhances muscle hypertrophy and force-generating capacity. The present study aimed to investigate the acute effects of BFR and NMES, both in isolation and in combination, on muscle thickness (MT) and fatigue in the lower body of 20 young healthy subjects. Different stimuli were applied for 25 min, defined by the combination of BFR with high- and low-frequency NMES, and also isolated BFR or NMES. Changes in MT were then evaluated by ultrasound of the *rectus femoris* (RF) and *vastus lateralis* (VL) muscles at the end of the session (POST) and 15 min later (POST 15'). Lower limb fatigue was evaluated indirectly by strength performance. Results showed that RF MT was higher under the combined protocol (BFR + NMES) or isolated BFR than under NMES – regardless of the frequency – both at POST ($p \leq 0.018$) and POST 15' ($p \leq 0.016$). No significant changes in MT were observed under isolated NMES or BFR at POST 15' when compared with basal values ($p \geq 0.067$). No significant differences were observed for VL MT between conditions ($p = 0.322$) or for fatigue between conditions ($p \geq 0.258$). Our results indicate that a combination of BFR and NMES acutely increases MT in sedentary subjects. Also, although not significantly, BFR conditions had a greater tendency to induce fatigue than isolated NMES.

KEYWORDS

Electrical stimulation; NMES; vascular restriction; muscle thickness; fatigue

Highlights

- The combination of blood flow restriction (BFR) and neuromuscular electrical stimulation (NMES) produces higher acute cell swelling than the isolated application of either NMES or BFR.
- BFR in isolation appears to produce greater cell swelling than NMES, regardless of the frequency used.
- BFR conditions had a greater tendency to induce fatigue than isolated NMES.

Abbreviations: BFR: Blood flow restriction; CMJ: Countermovement jump; CV: Coefficient of variation; HF: High frequency; ICC: Intra-class correlation; LF: Low frequency; MDC: Minimal detectable change; MT: Muscle thickness; MVC: Maximal voluntary isometric contraction; NMES: Neuromuscular electrical stimulation; RF: Rectus femoris; SEM: Standard error of measurement; VAS: Visual analogue scale; VL: Vastus lateralis; VM: Vastus medialis

1. Introduction

Blood flow restriction (BFR) can enhance training adaptations as well as the metabolic effect of traditional low-intensity resistance training (Patterson et al., 2019), reaching levels similar to those for traditional high-intensity resistance training. The effectiveness of BFR has been proven in older adults (Vechin et al., 2015) and clinical populations (Stavres et al., 2018), making it a useful therapeutic training choice in general.

The mechanisms underlying the beneficial effects of BFR remain poorly defined. When used in isolation

(Loenneke, Fahs, Thiebaud, et al., 2012) or in combination with low-intensity resistance training (Martín-Hernández et al., 2013) BFR produces a fluid shift from the capillary bed to the interstitium, termed "cell swelling" (Loenneke, Fahs, Rossow, et al., 2012), which can be measured as muscle thickness (MT) (Yasuda et al., 2015). The swelling effect is linked to changes in the cellular hydration state – with increases in the water influx – that may up-regulate mammalian target of rapamycin signalling (Loenneke, Fahs, Rossow, et al., 2012). In addition to increased muscle fibre recruitment,

CONTACT Salvador Santiago-Pescador  ssantiago@uemc.es  i+HeALTH, Department of Health Sciences, Miguel de Cervantes European University, Valladolid, Spain

*Share senior authorship

© 2022 European College of Sport Science

metabolic stress and fatigue, changes in the cellular hydration state are considered as the main acute determinants of muscle hypertrophy (Schoenfeld, 2013). In this context, a stimulus causing acute cell swelling may trigger a hypertrophic response (Hirono et al., 2022). However, muscle myofibrillar protein synthesis is not altered by the application of BFR alone and requires muscle contractions (Nyakayiru et al., 2019). In this effect, neuromuscular electrical stimulation (NMES) is a passive modality that uses low-voltage electrical currents to stimulate muscle contraction and improve muscle function.

NMES is an effective method for increasing muscle mass and strength in healthy (Bax et al., 2005) and clinical populations (Herzig et al., 2015). Nevertheless, typical NMES training interventions involve an evoked torque of 40–60% maximal voluntary isometric contraction (MVC), which is not always well tolerated (Maffiuletti, 2010). In this effect, the combination of BFR with NMES has the potential to induce similar positive effects on hypertrophy and strength but with lower current intensities than traditional isolated application. In fact, low-intensity NMES (i.e. current intensity delivered $\leq 15\%$ MVC) has been recently combined with BFR with promising clinical results on strength and hypertrophy (Natsume et al., 2015; Slys et al., 2020). Low-frequency (LF) NMES might represent a more tolerable stimulus than high-frequency (HF) NMES, as the latter triggers a stronger muscle contraction but may also increase discomfort (Becher et al., 2016; Gregory et al., 2007) and muscle fatigue (Bickel et al., 2012; Gregory et al., 2007; Russ et al., 2002). However, when NMES and BFR are combined and high external pressures are applied – up to 80% of arterial occlusion pressure (AOP) to occlusion – fatigue can occur not only at HF (Head et al., 2020) but also at LF (Cole & Brown, 2000; Murthy et al., 2001). Although low AOP (<50%) is better tolerated than higher pressures (60–80%) (Soligon et al., 2018), it remains unknown how LF and HF NMES at tolerable current intensity combined with well-tolerated BFR (i.e. 50% AOP) alters the force production (i.e. fatigue).

Considering that different NMES frequencies produce different levels of fatigue, we aimed to assess whether different NMES frequencies – HF or LF – combined or not with BFR, can induce acute cell swelling, as well as fatigue, in healthy inactive subjects.

2. Methods

2.1. Subjects

Twenty subjects (15 women) volunteered for the study (mean \pm SD: age 24.8 \pm 7.0yrs; height 166.3 \pm 7.6 cm;

weight 63.6 \pm 11.8 kg). Inclusion criteria included a declaration of responsibility – *via* Physical Activity Readiness Questionnaire – and to be free of musculoskeletal, cardiometabolic, or pulmonary disease, as well as any musculoskeletal problems affecting the lower body that could affect performance. Before the study, all subjects were examined for possible exclusion criteria, which were as follows: physically active subjects measured by the International Physical Activity Questionnaire, body mass index ≥ 30 kg·m⁻², resting blood pressure >140/90 mmHg, or history of cardiovascular disease. During the study, subjects were advised not to take stimulants or drugs that could affect pain perception, or to perform moderate/vigorous exercise 24 h before the intervention. They were also instructed not to change their sleeping, eating, or drinking habits throughout the duration of their participation in the study. The study was conducted according to the tenets of the Helsinki Declaration after receiving the approval of the University Review Board (CEI2018-002) for Clinical Research in Human Subjects.

Based on our previous study (Martin-Hernandez et al., 2013), we aimed to detect a mean difference of 3.1mm between pre and post MT values [vastus lateralis (VL) muscle pre-value 22.7 \pm 2.3 mm and VL post-value 25.8 \pm 2.5 mm], and we therefore estimated a minimum sample $N = 20$ participants (power = 85%, $\alpha = 0.05$).

2.2. Experimental procedure

The study followed a randomised crossover design. The experimental procedure was conducted over five consecutive weeks, and was divided into two periods: a familiarisation phase (four sessions), and an intervention phase (five sessions) (Figure 1).

2.2.1. Familiarisation phase

Subjects were familiarised with training and testing procedures during the two initial weeks (four sessions). Descriptive data were collected during the first session and the subjects signed a written informed consent. They were also introduced to the NMES and BFR conditions: an electrical stimulus of 5 min by NMES on the dominant leg, and a pressure stimulus through BFR in the non-dominant leg during the same period – NMES and BFR parameters used in familiarisation and intervention sessions are explained below. Subsequently, subjects completed a standard 10 min–warm-up and performed two strength-testing protocols: a unilateral MVC knee-extension and a unilateral countermovement jump (CMJ). During the subsequent three sessions,

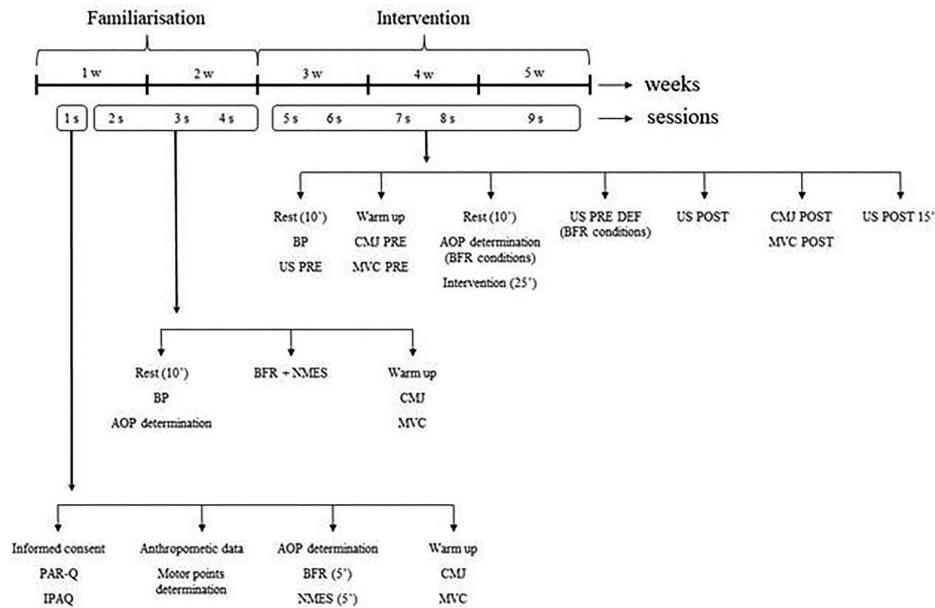


Figure 1. Experimental design. AOP: arterial occlusion pressure; BFR: blood flow restriction; BP: blood pressure; CMJ: countermovement jump; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; MVC: maximal voluntary isometric contraction; NMES: neuromuscular electrical stimulation; PAR-Q: Physical Activity Readiness Questionnaire; US: ultrasound.

subjects received both NMES and BFR stimuli in the dominant leg for 5 min and performed CMJ and MVC tests.

2.2.2. Intervention phase

Over the following three weeks, all subjects visited the laboratory twice weekly, except for the last week, when they visited only once (5 sessions in total). During this time, they participated in five different procedures, a combination of two different NMES frequencies (HF and LF currents), and no NMES, with BFR (50% AOP) or without BFR (free blood circulation). Accordingly, the conditions were as follows: *BFR-HF*, *BFR-LF*, *NMES-HF*, *NMES-LF*, and *BFR* (without NMES). The same experimental procedure was performed in all 5 sessions.

After 10 min of rest, brachial blood pressure was determined using an automatic pressure cuff (OMRON, M7 Intelli IT; Hoofddorp, The Netherlands) with the subject in supine position for safety. Ultrasonographic imaging was performed to determine MT. Subjects then performed a warm-up session consisting of 5 min on a cycle ergometer (70W at a cadence of 60–70 rpm), and 3 × 10 squat repetitions. Subsequently, CMJ and MVC were assessed (testing protocols are explained below). Once jump and strength pre-values were obtained, subjects were randomly allocated (*via*

randomizer.org) to one of the 5 experimental conditions and were seated on an examination table (20° knee flexion and 60° hip flexion). Each intervention lasted 25 min. Post-intervention ultrasound analysis was performed at the end of the intervention – in the BFR protocols before the cuff was deflated and immediately after removal of the cuff. Finally, CMJ and MVC were assessed again, and MT was measured 15 min after the end of the intervention.

2.2.3. Electrical stimulation

An electrical current was delivered by an NMES device (Sonopuls 692, Enraf-Nonius; Rotterdam, The Netherlands). Electrical pulses were delivered *via* 4 self-adhesive electrodes (RehabMedic Lite, 5 × 5 cm, Rehab Direct; Barcelona, Spain). Two negative electrodes were placed on the most proximal part of the quadriceps (about 10 cm below the groin), and 2 positive electrodes were placed as close as possible to the VL and vastus medialis (VM) muscle motor points. VL and VM motor points were determined by motor point electrodes (with the current intensity reaching motor threshold, 4 Hz frequency, and a 350 μs pulse width). Motor points were painted on the skin with an indelible marker to ensure electrodes being placed in the same location for each session. The VL motor point was

stimulated from channel 1 and the VM motor point from channel 2.

During familiarisation and intervention sessions, the stimulator generated a biphasic symmetrical square wave signal delivered at 10 Hz or 80 Hz for LF (BFR-LF and NMES-LF) and HF (BFR-HF and NMES-HF) conditions, respectively, with a 350- μ s pulse width at a tolerable current intensity. We set these parameters to ensure the best possible clinical applicability, as the applied NMES stimuli are likely to be well tolerated. To achieve a tolerable NMES intensity, participants were instructed to reach their maximum tolerated intensity, and then to reduce the current intensity to 7 out of 10 (i.e. tolerable current) on the visual analogue scale (VAS). Subjects indicated the perceived pain through a graphic VAS during contractions evoked by the current in all conditions individually, except for BFR. For this purpose, the researcher was responsible for instructing and familiarising the subject on the VAS use, as well as on obtaining the self-perceived discomfort rating. Subjects were encouraged to maintain the intensity (i.e. 7 point VAS) to avoid accommodation to current intensity (see intensity current adjustments in Table 1). During NMES sessions – both with and without BFR – subjects were instructed to avoid a simultaneously active contraction while the current was delivered. Each session lasted 25 min (on:off ratio of 8s:3s) (Natsume et al., 2015).

2.2.4. BFR protocol

A 10 min rest period was given after the jump and strength tests, at which time brachial blood pressure was measured a second time for safety considerations. The AOP was then determined by the same experienced investigator (SS-P, clinical experience >10yrs, intra-class correlation [ICC] in AOP measurements = 0.95, $p < 0.001$, with coefficient of variation [CV]=3.5%). A nylon cuff (140 mm-width; 940 mm-length; Riester Komprimeter; Jungingen, Germany) was applied to the most proximal portion of the thigh. The pulse at the ankle – arterial blood flow – was detected using an ultrasound Doppler

probe placed on the posterior tibial artery. The cuffs were first inflated to 50 mmHg for 30 s and then deflated for 10 s. Cuffs were then inflated to the reach the brachial systolic blood pressure of the subject for 30 s and then deflated for 10 s. Cuff pressure was then gradually increased by 30 mmHg (30 s–inflation followed by a 10 s–deflation) until the arterial blood flow was no longer detected during inflation. At this point, cuff pressure was decreased in 10 mmHg–units until arterial flow was detected. The AOP was recorded to the nearest 10 mmHg as the lowest cuff pressure at which the pulse was not present (Loenneke et al., 2015). The mean AOP observed was 181.8 ± 26.0 mmHg. Pressure was set at 50% AOP and kept constant during the session for the BFR-HF, BFR-LF, and BFR protocols with the aim of inducing a similar stimulus in all subjects (Mouser et al., 2018).

2.3. Testing protocols

2.3.1. Ultrasound measurements

Ultrasound measurements were performed before warm-up for all conditions (basal values: PRE), before cuff deflation for BFR-HF, BFR-LF and BFR conditions (PRE DEF), immediately after cuff deflation for all conditions (POST), and finally 15 min after deflation for all conditions (POST 15'). Muscle architecture was measured using a real-time B-mode ultrasonographic linear array ultrasound probe (SL 1543, 3–13 MHz; length, 50 mm; Esaote, Genoa, Italy) and an ultrasound system (MyLab Gamma, Esaote).

The distance from the superior tip of the patella to the anterior superior iliac spine was used to determine the quadriceps maximum cross-sectional area of each individual. At 50% of this distance, the rectus femoris (RF) MT was assessed, and to account for the lateral location of VL, measurements were taken at 10% of thigh circumference in the external lateral direction. These points were marked on the skin with indelible ink to ensure the repeatability of measurements.

Hypoallergenic water-soluble transmission gel was applied over the probe to serve as a conductive interface between the probe and the skin. Sufficient gel was used to prevent compression of the muscle with the probe. The probe was then placed transversely on RF and VL, and MT was measured as the perpendicular distance between superficial and deep aponeuroses. Three images of each muscle were taken and saved in a de-identified format for subsequent analysis (MyLabDesk3, Esaote). The mean of the measures from the three values was used for further analysis. The same investigator (SS-P) took all the ultrasound measurements, with excellent reliability (Walters et al., 2021) (ICC =

Table 1. Initial and final current intensity for each condition ($n = 20$).

Condition	Channel 1		Channel 2	
	Start I (mA)	Final I (mA)	Start I (mA)	Final I (mA)
BFR-HF	15.09 \pm 3.69	17.76 \pm 5.29	13.44 \pm 4.98	15.66 \pm 5.81
NMES-HF	16.73 \pm 4.92	18.60 \pm 6.12	14.72 \pm 6.33	16.20 \pm 6.85
BFR-LF	20.46 \pm 5.06	21.99 \pm 5.04	20.23 \pm 7.15	22.52 \pm 7.68
NMES-LF	22.57 \pm 5.56	24.32 \pm 5.77	19.69 \pm 6.09	22.33 \pm 5.96

Note: BFR-HF: blood flow restriction + high frequency current; BFR-LF: blood flow restriction + low frequency current; I: current intensity; NMES-HF: neuromuscular stimulation using high frequency current; NMES-LF: neuromuscular stimulation using low frequency current.

0.999, $p < 0.001$; and CV = 1.0% and 0.9% for RF and VL measurements, respectively).

2.3.2. Jump testing

Subjects performed each CMJ with hands on their iliac crest, starting from a static standing position and with their dominant leg straight during the flight phase of the jump. Landing was performed simultaneously with the dominant foot keeping ankle dorsiflexion. Participants were instructed to perform 3 jumps as high as possible. A 3 min passive rest separated each jump. Each CMJ was recorded using the app "My Jump 2" (Balsalobre-Fernandez et al., 2015). The peak jump height value was used for further analysis. The mean CV of the three baseline measurements was $5.6 \pm 5.4\%$.

2.3.3. Maximum isometric voluntary contraction

MVC was assessed after jump testing. To measure exerted force, subjects were seated in a knee extension machine (SuperGym, SG8019 Leg Ext/Hamstring Combo, Qingdao Impulse Group Co., Ltd. Mainland, China). The backrest was adjusted to create a 90° hip joint angle flexion and a 30° knee joint angle flexion. The lower back of the subject was in contact with the machine during the test. To obtain an MVC, subjects were instructed to push as hard as possible against an immovable arm attached to a load cell (Kern & Sohn, HCB200K100, Balingen, Germany). They were instructed to perform 3 repetitions of MVC – strong verbal encouragement was given – and the resting period between each maximal contraction was 3 min (in previous warmup, 3 repetitions of submaximal isometric contraction were performed). The peak value was used for further analysis. The mean CV of the three baseline measurements was $4.3 \pm 2.5\%$.

2.4. Statistical analyses

All data were analysed using IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM Corp, Chicago IL). Data are presented as mean \pm SD with 95% confidence interval.

Two-way ANOVA was used to determine possible differences: (i) in MT (condition [BFR-HF, BFR-LF, NMES-HF, NMES-LF and BFR] \times time [PRE, POST, and POST 15']); (ii) MT under BFR conditions (condition [BFR-HF, BFR-LF, and BFR] \times time [PRE, PRE DEF, POST, and POST 15']); and (iii) in CMJ and MVC (condition [BFR-HF, BFR-LF, NMES-HF, NMES-LF and BFR] \times time [PRE and POST]). The Bonferroni post hoc test was used in all pairwise comparisons when a significant result was found (significant p -value was set at < 0.05). We also calculated Cohen's d to compare the effect size of the MT between

conditions for POST and POST 15'. Effect sizes were interpreted as small (< 0.5), moderate (0.5–0.8) or large (> 0.8) (Cohen, 1988).

Reliability for MT was determined from the baseline measurements that were used to determine the ICC of RF MT and VL MT, which was used in the calculation of the standard error of measurement (SEM, i.e. $SD = \sqrt{1 - ICC}$). The minimal detectable change (MDC) needed to be considered as a real change for RF MT and VL MT in POST and POST 15' was calculated from SEM (i.e. $MDC = SEM \cdot 1.96 \sqrt{2}$). Thus, values exceeding this MDC could be considered as a real change that exceeds the error of the measurement (Weir, 2005).

3. Results

3.1. Muscle thickness

The MDC needed to be considered real between conditions in POST was surpassed in all conditions for RF (MDC = 0.27 mm) and for VL (MDC = 0.36 mm) MT. Nevertheless, in POST 15', the MDC was not surpassed in NMES-LF for RF (MDC = 0.29 mm), or in NMES-HF, NMES-LF, and BFR for VL (MDC = 0.34 mm).

No significant differences were observed between conditions for MT (RF or VL) in PRE ($p > 0.131$). The RF MT showed a significant time by condition interaction effect ($p < 0.001$, Table 2). The RF MT increased with respect to the basal (PRE) values in all conditions, except for NMES-LF in POST ($p = 0.142$). At POST 15', no MT increases were observed for NMES-HF and NMES-LF conditions (both $p \geq 0.248$) or for BFR alone ($p = 0.067$).

POST measurement results revealed that the RF MT values were higher under BFR-HF than under NMES-HF ($p = 0.004$) and NMES-LF ($p < 0.001$). Additionally, the RF MT values in POST measurement were significantly higher under BFR-LF than under NMES-HF ($p = 0.004$) and NMES-LF ($p < 0.001$). Finally, the RF MT values were higher under BFR than under NMES-HF ($p = 0.018$) and NMES-LF ($p = 0.006$) conditions.

For the POST 15' measurements, RF MT values were higher under BFR-HF, than under NMES-HF ($p = 0.007$) and NMES-LF ($p = 0.005$) conditions. Also, the MT values for RF were higher under BFR-LF than under NMES-HF ($p = 0.016$) or NMES-LF ($p = 0.001$) in POST 15' measurements. Overall, MT values were significantly higher under BFR than under NMES-HF ($p = 0.001$) and NMES-LF ($p = 0.007$).

The MT results for VL showed a significant time effect ($p < 0.001$) compared with PRE, except in POST 15' ($p > 0.234$), but there was no significant condition ($p = 0.732$) or time by condition effect ($p = 0.322$) (Table 2).

Table 2. Muscle thickness ultrasound measurements, increments, and effect size in different conditions versus Pre measurement ($n = 20$).

Condition	RF								
	PRE (mm)	PRE DEF (mm)	% Δ vs PRE	POST (mm)	% Δ vs PRE	Effect size	POST 15' (mm)	% Δ vs PRE	Effect size
BFR-HF	17.37 \pm 3.13 ^{2,3,4}	23.66 \pm 2.80 ^{1,3,4}	36.2	19.27 \pm 2.91 ^{1,2,4}	10.9	0.63	18.27 \pm 3.02 ^{1,2,3}	5.2	0.29
BFR-LF	17.62 \pm 3.22 ^{2,3,4}	24.01 \pm 3.38 ^{1,3,4}	36.3	19.32 \pm 3.09 ^{1,2,4}	9.6	0.54	18.21 \pm 2.78 ^{1,2,3}	3.3	0.20
NMES-HF	17.15 \pm 3.16 ³	–	–	17.90 \pm 3.08 ^{1/a,b,c}	4.4	0.24	17.45 \pm 3.28 ^{a,b,c}	1.7	0.09
NMES-LF	17.47 \pm 3.06	–	–	17.78 \pm 3.00 ^{a,b,c}	1.8	0.10	17.39 \pm 3.12 ^{a,b,c}	–0.5	–0.03
BFR	17.72 \pm 3.12 ^{2,3}	23.20 \pm 3.27 ^{1,3,4}	30.9	19.20 \pm 3.09 ^{1,2,4}	8.4	0.47	18.33 \pm 3.22 ^{2,3}	3.4	0.19
VL									
BFR-HF	22.34 \pm 3.57 ^{2,3}	25.43 \pm 3.62 ^{1,3,4}	13.8	23.95 \pm 3.82 ^{1,2,4}	5.6	0.44	22.81 \pm 3.63 ^{2,3}	2.1	0.13
BFR-LF	22.41 \pm 3.87 ^{2,3}	25.37 \pm 4.28 ^{2,3,4}	13.2	23.66 \pm 4.09 ^{1,2,4}	5.6	0.31	22.85 \pm 3.84 ^{2,3}	2.0	0.11
NMES-HF	22.42 \pm 3.55 ³	–	–	23.47 \pm 3.76 ^{1,4}	4.7	0.29	22.38 \pm 3.49 ³	–0.2	–0.01
NMES-LF	22.63 \pm 3.53 ³	–	–	23.29 \pm 3.52 ^{1,4}	2.9	0.19	22.50 \pm 3.49 ³	–0.6	–0.04
BFR	22.42 \pm 4.01 ^{2,3}	24.97 \pm 4.17 ^{2,3,4}	11.4	23.56 \pm 3.69 ^{1,2,4}	5.1	0.30	22.75 \pm 3.71 ^{2,3}	1.5	0.09

Note: a, denotes significantly different vs BFR-HF; b, denotes significantly different vs BFR-LF; c, denotes significantly different vs BFR. 1, denotes significantly different vs PRE; 2, denotes significantly different vs PRE DEF; 3, denotes significantly different vs POST; 4, denotes significantly different vs POST 15'. BFR-HF: blood flow restriction + high frequency current; BFR-LF: blood flow restriction + low frequency current; HF: high frequency current; LF: low frequency current; PRE DEF: immediately before deflate measurement; POST: immediately after deflate measurement; RF: rectus femoris; VL: vastus lateralis.

3.2. Fatigue

A significant time ($p \leq 0.003$) and time by condition effect ($p = 0.002$) was observed in CMJ and MVC performance, but with no significant differences between conditions ($p \geq 0.258$). CMJ and MVC performance values were significantly lower in POST than in PRE in all conditions (Table 3, $p \leq 0.022$), except for MVC values in NMES-LF and NMES-HF ($p \geq 0.510$).

4. Discussion

The main finding of this study was that the combination of BFR and NMES, irrespective of the current used, produces greater acute cell swelling than the application of isolated NMES or BFR. In addition, isolated BFR appears to produce greater cell swelling than NMES-HF or NMES-LF in healthy young inactive individuals. With respect to fatigue, and contrary to expectations, no difference was found between NMES and BFR interventions when compared with combined NMES and BFR, although the combination of both conditions had a greater tendency to induce fatigue than isolated NMES.

As expected, we observed an acute increase in MT under BFR-HF, BFR-LF, and BFR. However, these changes may be exaggerated immediately before cuff deflation (as shown in Table 2), possibly because of a pooling of venous blood combined with the swelling effect (Loenneke, Fahs, Thiebaud, et al., 2012). It should be noted that cell swelling is maximised in situations of elevated glycolysis, with fast (glycolytic) muscle fibres being the most sensitive to osmotic changes (Schoenfeld, 2010). Changes in cell swelling have been previously reported 30 min after low-intensity exercise combined with BFR, to a similar extent to that observed with exercise

performed at high intensity (Freitas et al., 2017), and even greater at 60 min compared with exercise without BFR (Yasuda et al., 2015). In accord with these findings, we observed a greater MT at 15 min after BFR combined with NMES (HF and LF currents) for RF than that observed for isolated BFR or NMES.

Cell swelling, and thus muscle adaptation, may vary depending on the application parameters of BFR and NMES. Although the application of external pressure using a tourniquet increases cell swelling (Freitas et al., 2017; Loenneke, Fahs, Rossow, et al., 2012; Yasuda et al., 2015), there seems to be no significant differences between relative pressures applied (Head et al., 2020; Jessee et al., 2018). Regarding NMES parameters, it is unknown which are the more optimal to produce greater cell swelling; however, we observed that a tolerable (in terms of intensity, frequency, and pulse width) current of 7/10 VAS can trigger significant cell swelling. Similar results to ours have recently been described using the maximum tolerated intensity (Head et al., 2020), albeit with differences in study design including current intensity and intervention time (2 min here, vs. 8 min in the Head et al. study). It is plausible that a dose–response relationship exists between exposure time and intensity; accordingly, if a lower current intensity is chosen, more time is likely needed to achieve the same cell swelling as provoked by higher intensities.

Notably, the observed changes in VL did not follow the same trend as those in RF. Possible explanations for this include the position of the subject, the very nature of VL muscle versus RF muscle (e.g. monoarticular vs. biarticular, respectively) (Loenneke, Fahs, Thiebaud, et al., 2012), or the electrode placement, as the motor point is close to the VL measurement cut-off. Differences in the behaviour of different muscles (i.e. quadriceps and

Table 3. Pre-post values and effect size for CMJ and MVC by conditions ($n = 20$).

Variables	BFR-HF			BFR-LF			NMES-HF			NMES-LF			BFR		
	Pre	Post	ES	Pre	Post	ES	Pre	Post	ES	Pre	Post	ES	Pre	Post	ES
CMJ (cm)	13.67 ± 3.85	11.62 ± 3.52*	-0.56	13.79 ± 4.23	12.15 ± 3.56*	-0.42	13.43 ± 4.15	12.56 ± 3.56*	-0.22	13.28 ± 3.65	12.38 ± 3.24*	-0.26	13.51 ± 4.08	12.32 ± 3.59*	-0.31
MVC (kg)	67.75 ± 21.73	62.77 ± 19.62*	-0.24	68.27 ± 23.20	65.88 ± 22.71*	-0.10	64.95 ± 20.09	64.27 ± 20.96	-0.03	67.85 ± 22.90	68.02 ± 20.67	-0.13	67.12 ± 22.22	64.44 ± 20.33*	-0.13

Note: *, denotes significantly different from PRE; BFR: blood flow restriction; BFR-HF: blood flow restriction + high frequency current; BFR-LF: blood flow restriction + low frequency current; CMJ: counter movement jump; ES: effect size; MVC: maximal voluntary contraction; NMES-HF: neuromuscular stimulation using high frequency current; NMES-LF: neuromuscular stimulation using low frequency current.

hamstrings) with respect to cell swelling have previously been reported when performing the same exercise (Freitas et al., 2017), therefore, our results should be interpreted with caution.

It has been previously described that the higher the external pressure applied, the greater the fatigue (Head et al., 2020) and, in this regard, it should be noted that the pressure applied in the present study was 50% AOP, which might be insufficient to cause significant fatigue (Head et al., 2020). Although higher pulse frequencies theoretically elicit a greater metabolic response than lower frequencies and, consequently, more fatigue (Bickel et al., 2012; Russ et al., 2002), we found no difference between the HF and LF currents. It is thus likely that there are no differences between pulse frequencies at a tolerable intensity. It should be added that the duty cycle (on:off ratio) designed in the present study (73%) is highly fatiguing (Glaviano & Saliba, 2016) and exceeds the maximum applied in other experiments (50%) (Filipovic et al., 2012). In this context, a tolerable intensity and a high duty cycle will likely equalise fatigue between the HF and LF currents.

We observed a trend for greater fatigue in the combined NMES and BFR protocol as compared with the other protocols, likely caused by the accumulation of metabolites (attributable to the metabolic stress) resulting from the arterial flow restriction and venous flow blockage (Abe et al., 2006). Both NMES and BFR in combination with voluntary muscle contractions, increases the recruitment of high-threshold motor units (Loenneke et al., 2010; Vanderthommen & Duchateau, 2007), suggesting that fatigue is greater when they are applied simultaneously (Wernbom & Aagaard, 2020).

Contrary to the results reported by Loenneke et al. (2013), we observed fatigue under isolated BFR when we applied a similar external pressure similar to that used in their study. In this effect, although the longer time exposure used in our study (25 min, vs. 4 min the Loenneke et al. study) may trigger hypoxia, which affects force production, the external applied pressure may be the most determinant variable causing fatigue induced by the combination of NMES and BFR (Cole & Brown, 2000; Head et al., 2020; Murthy et al., 2001). Future research should consider the net effect of NMES intensity and BFR pressure, as different combinations may induce different responses (e.g. higher external pressure might perhaps be needed for lower intensity NMES to cause the same degree of fatigue). In our study, we followed an ecological validity approach (Andrade, 2018) to apply a stimulus that could be both well tolerated for participants and clinically useful.

The main limitation of our study is that the intervention design assessed only acute change, and the results

for the cell swelling response may not be generalisable. Although Hirono et al. (2022) (Hirono et al., 2022) reported a significant positive correlation between muscle swelling and muscle hypertrophy, it would be necessary to investigate the chronic effects associated with BFR, NMES, swelling response, and hypertrophy. In addition, VAS was used to identify a tolerable current intensity. Usually, the maximal tolerated intensity value (as a percentage) is used to calculate the current intensity. However, our aim was to avoid pain, as it may not be easy to reach high levels with clinical (or at least nonathletic) populations.

In conclusion, the combination of BFR and NMES with a tolerable current can provoke a greater acute MT in RF, but not in VL, than the application of isolated NMES or BFR in healthy nonactive subjects. No significant differences between conditions were observed for fatigue, although BFR combined with NMES showed a greater tendency to induce fatigue than isolated NMES.

Acknowledgements

We are grateful to Dr. Kenneth McCreath for his professional editorial assistance.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This research by AL is funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness and Fondos Feder [Grant Number PI18/00139].

ORCID

Salvador Santiago-Pescador  <http://orcid.org/0000-0003-3811-7207>

Susana López-Ortiz  <http://orcid.org/0000-0002-9758-8239>

Saúl Peñín-Grandes  <http://orcid.org/0000-0002-5820-4925>

Roberto Méndez-Sánchez  <http://orcid.org/0000-0002-4486-4076>

Alejandro Lucía  <http://orcid.org/0000-0002-3025-2060>

Juan Martín-Hernández  <http://orcid.org/0000-0002-7840-1061>

Alejandro Santos-Lozano  <http://orcid.org/0000-0002-2309-3583>

References

- Abe, T., Kearns, C. F., & Sato, Y. (2006). Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. *Journal of Applied Physiology*, 100(5), 1460–1466. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01267.2005>
- Andrade, C. (2018). Internal, external, and ecological validity in research design, conduct, and evaluation. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 40(5), 498–499. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_334_18
- Balsalobre-Fernandez, C., Glaister, M., & Lockey, R. A. (2015). The validity and reliability of an iPhone app for measuring vertical jump performance. *Journal of Sports Sciences*, 33(15), 1574–1579. <https://doi.org/10.1080/02640414.2014.996184>
- Bax, L., Staes, F., & Verhagen, A. (2005). Does neuromuscular electrical stimulation strengthen the quadriceps femoris? A systematic review of randomised controlled trials. *Sports Medicine*, 35(3), 191–212. <https://doi.org/10.2165/00007256-200535030-00002>
- Becher, M., Springer, S., Braun-Benjamin, O., & Laufer, Y. (2016). The effect of an interphase interval on electrically induced dorsiflexion force and fatigue in subjects with an upper motor neuron lesion. *Artificial Organs*, 40(8), 778–785. <https://doi.org/10.1111/aor.12698>
- Bickel, C. S., Gregory, C. M., & Azuero, A. (2012). Matching initial torque with different stimulation parameters influences skeletal muscle fatigue. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*, 49(2), 323–331. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2011.02.0030>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. L. Erlbaum Associates.
- Cole, M. A., & Brown, M. D. (2000). Response of the human triceps surae muscle to electrical stimulation during varying levels of blood flow restriction. *European Journal of Applied Physiology*, 82(1-2), 39–44. <https://doi.org/10.1007/s004210050649>
- Filipovic, A., Kleinoder, H., Dormann, U., & Mester, J. (2012). Electromyostimulation—a systematic review of the effects of different electromyostimulation methods on selected strength parameters in trained and elite athletes. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 26(9), 2600–2614. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31823f2cd1>
- Freitas, E. D. S., Poole, C., Miller, R. M., Heishman, A. D., Kaur, J., Bembem, D. A., & Bembem, M. (2017). Time course change in muscle swelling: High-intensity vs. blood flow restriction exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 38(13), 1009–1016. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118342>
- Glaviano, N. R., & Saliba, S. (2016). Can the use of neuromuscular electrical stimulation be improved to optimize quadriceps strengthening? *Sports Health: A Multidisciplinary Approach*, 8(1), 79–85. <https://doi.org/10.1177/1941738115618174>
- Gregory, C. M., Dixon, W., & Bickel, C. S. (2007). Impact of varying pulse frequency and duration on muscle torque production and fatigue. *Muscle & Nerve*, 35(4), 504–509. <https://doi.org/10.1002/mus.20710>
- 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*, 1–9. <https://doi.org/10.1123/jsr.2019-0505>
- Herzig, D., Maffiuletti, N. A., & Eser, P. (2015). The application of neuromuscular electrical stimulation training in various non-neurologic patient populations: A narrative review. *PM&R*, 7(11), 1167–1178. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.03.022>
- Hirono, T., Ikezoe, T., Taniguchi, M., Tanaka, H., Saeki, J., Yagi, M., Umehara, J., & Ichihashi, N. (2022). Relationship between muscle swelling and hypertrophy induced by resistance training. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 36(2), 359–364. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003478>

- Jessee, M. B., Mattocks, K. T., Buckner, S. L., Mouser, J. G., Counts, B. R., Dankel, S. J., Laurentino, G. C., & Loenneke, J. P. (2018). The acute muscular response to blood flow-restricted exercise with very low relative pressure. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 38(2), 304–311. <https://doi.org/10.1111/cpf.12416>
- Loenneke, J. P., Allen, K. M., Mouser, J. G., Thiebaud, R. S., Kim, D., Abe, T., & Bembem, M. G. (2015). Blood flow restriction in the upper and lower limbs is predicted by limb circumference and systolic blood pressure. *European Journal of Applied Physiology*, 115(2), 397–405. <https://doi.org/10.1007/s00421-014-3030-7>
- Loenneke, J. P., Fahs, C. A., Rossow, L. M., Abe, T., & Bembem, M. G. (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>
- Loenneke, J. P., Fahs, C. A., Thiebaud, R. S., Rossow, L. M., Abe, T., Ye, X., Kim, D., & Bembem, M. G. (2012). The acute muscle swelling effects of blood flow restriction. *Acta Physiologica Hungarica*, 99(4), 400–410. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.99.2012.4.4>
- Loenneke, J. P., Thiebaud, R. S., Fahs, C. A., Rossow, L. M., Abe, T., & Bembem, M. G. (2013). Blood flow restriction does not result in prolonged decrements in torque. *European Journal of Applied Physiology*, 113(4), 923–931. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2502-x>
- Loenneke, J. P., Wilson, G. J., & Wilson, J. M. (2010). A mechanistic approach to blood flow occlusion. *International Journal of Sports Medicine*, 31(1), 1–4. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1239499>
- Maffioletti, N. A. (2010). Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *European Journal of Applied Physiology*, 110(2), 223–234. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1502-y>
- Martin-Hernandez, J., Marin, P. J., Menendez, H., Loenneke, J. P., Coelho-e-Silva, M. J., Garcia-Lopez, D., & Herrero, A. J. (2013). Changes in muscle architecture induced by low load blood flow restricted training. *Acta Physiologica Hungarica*, 100(4), 411–418. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.100.2013.011>
- Mouser, J. G., Ade, C. J., Black, C. D., Bembem, D. A., & Bembem, M. G. (2018). Brachial blood flow under relative levels of blood flow restriction is decreased in a nonlinear fashion. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 38(3), 425–430. <https://doi.org/10.1111/cpf.12432>
- Murthy, G., Hargens, A. R., Lehman, S., & Rempel, D. M. (2001). Ischemia causes muscle fatigue. *Journal of Orthopaedic Research*, 19(3), 436–440. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(00\)90019-6](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(00)90019-6)
- Natsume, T., Ozaki, H., Saito, A. I., Abe, T., & Naito, H. (2015). Effects of electrostimulation with blood flow restriction on muscle size and strength. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 47(12), 2621–2627. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000722>
- Nyakayiru, J., Fuchs, C. J., Trommelen, J., Smeets, J. S. J., Senden, J. M., Gijzen, A. P., Zorenc, A. H., Van Loon, L. J. C., & Verdijk, L. B. (2019). Blood flow restriction only increases myofibrillar protein synthesis with exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(6), 1137–1145. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001899>
- 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>
- Russ, D. W., Elliott, M. A., Vandenborne, K., Walter, G. A., & Binder-Macleod, S. A. (2002). Metabolic costs of isometric force generation and maintenance of human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282(2), E448–E457. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00285.2001>
- Schoenfeld, B. J. (2010). The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 24(10), 2857–2872. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181e840f3>
- Schoenfeld, B. J. (2013). Potential mechanisms for a role of metabolic stress in hypertrophic adaptations to resistance training. *Sports Medicine*, 43(3), 179–194. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0017-1>
- Slysz, J. T., Boston, M., King, R., Pignaneli, C., Power, G. A., & Burr, J. F. (2020). Blood flow restriction combined with electrical stimulation attenuates thigh muscle disuse atrophy. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002544>
- Soligon, S. D., Lixandrão, M. E., Biazon, T., Angleri, V., Roschel, H., & Libardi, C. A. (2018). Lower occlusion pressure during resistance exercise with blood-flow restriction promotes lower pain and perception of exercise compared to higher occlusion pressure when the total training volume is equalized. *Physiology International*, 105(3), 276–284. <https://doi.org/10.1556/2060.105.2018.3.18>
- Stavres, J., Singer, T. J., Brochetti, A., Kilbane, M. J., Brose, S. W., & McDaniel, J. (2018). The feasibility of blood flow restriction exercise in patients with incomplete spinal cord injury. *PM&R*, 10(12), 1368–1379. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.05.013>
- Vanderthommen, M., & Duchateau, J. (2007). Electrical stimulation as a modality to improve performance of the neuromuscular system. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 35(4), 180–185. <https://doi.org/10.1097/jes.0b013e318156e785>
- Vechin, F. C., Libardi, C. A., Conceição, M. S., Damas, F. R., Lixandrão, M. E., Berton, R. P. B., Tricoli, V. A. A., Roschel, H. A., Cavagliari, C. R., Chacon-Mikahil, M. P. T., & Ugrinowitsch, C. (2015). Comparisons between low-intensity resistance training with blood flow restriction and high-intensity resistance training on quadriceps muscle mass and strength in elderly. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 29(4), 1071–1076. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000000703>
- Walters, S. J., Campbell, M. J., & Machin, D. (2021). *Medical statistics: A textbook for the health sciences*. John Wiley & Sons.
- Weir, J. P. (2005). Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 19(1), 231–240. <https://doi.org/10.1519/15184.1>
- Wernboom, M., & Aagaard, P. (2020). Muscle fibre activation and fatigue with low-load blood flow restricted resistance exercise—an integrative physiology review. *Acta Physiologica*, 228(1), e13302. <https://doi.org/10.1111/apha.13302>
- Yasuda, T., Fukumura, K., Iida, H., & Nakajima, T. (2015). Effect of low-load resistance exercise with and without blood flow restriction to volitional fatigue on muscle swelling. *European Journal of Applied Physiology*, 115(5), 919–926. <https://doi.org/10.1007/s00421-014-3073-9>

ANEXO III. Informe favorable del Comité de Bioética de la Universidad Europea Miguel de Cervantes.



Registro de Salida N° 324 27/04/2018 15:07:46
Universidad Europea Miguel de Cervantes

Vicerrectorado de Investigación y Relaciones Internacionales

**INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

Con arreglo a los criterios consignados en el artículo 7 de la Normativa Interna del Comité de Ética de la Investigación (CEI) de la Universidad Europea Miguel de Cervantes, D. David García López, Presidente de dicho Comité y en nombre del mismo, con el objeto de evaluar el proyecto de investigación titulado *“Efectos agudos tras la aplicación de electroestimulación y restricción de flujo en miembro inferior en sujetos sanos”*, cuyo Investigador Principal es D. Salvador Santiago Pescador,

informa que el proyecto anteriormente citado ha sido considerado por el CEI como:

- Favorable**, dado que no se han encontrado aspectos metodológicos, éticos y legales que impidan su realización
- Pendiente de resolución** por ausencia de información relevante para la evaluación, la cual se detalla en el cuadro de observaciones
- Desfavorable** por los motivos detallados en el cuadro de observaciones

Vicerrectorado de Investigación y Relaciones Internacionales

En Valladolid, a 27 de abril de 2018



Fdo. David García López
Vicerrector de Investigación y Relaciones Internacionales
Universidad Europea Miguel de Cervantes

Según el artículo 4. Principios generales de actuación.-, de la "Normativa del Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Europea Miguel de Cervantes", aprobada por Acuerdo del Consejo Rector, de 22 de julio de 2011, los miembros del Comité de Ética de la Investigación no podrán divulgar el contenido de las deliberaciones del Comité ni la información relativa a los proyectos o trabajos de investigación sometidos a evaluación. Esta obligación afecta, en particular, a los secretos técnicos o comerciales y a cualquiera de los aspectos confidenciales de los proyectos. Los miembros del personal Docente e Investigador, externos al Comité, y que este seleccione para recabar opinión, como experto en la materia sobre la que versa el proyecto de investigación sometido a evaluación, quedarán igualmente sujetos a este principio de confidencialidad.

Autorizo que, en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter Personal, mis datos personales (imágenes incluidas) serán objeto de comunicación y tratamiento automatizado y se incorporan a un fichero propiedad de la Universidad Europea Miguel de Cervantes, debidamente registrado en la Agencia Española de Protección de Datos, y para la finalidad de que puedan ser utilizados con fines investigadores o docentes (Trabajos de fin de grado de la Universidad, clases en la Universidad, conferencias o comunicaciones en congresos o seminarios de investigación). Asimismo, quedo informado de mi derecho de oposición, acceso, rectificación y cancelación, respecto de mis datos personales en los términos previstos en la Ley, pudiendo ejercitar estos derechos por escrito mediante carta acompañada de copia de mi Documento de Identidad, y dirigida a la Universidad Europea Miguel de Cervantes.

ANEXO IV. Cuestionario de aptitud para la actividad física (*Physical Activity Readiness Questionnaire*).



Grupo de investigación I+HeALTH

CUESTIONARIO PAR-Q

(Un cuestionario para personas de 15 a 69 años)

La restricción local del flujo sanguíneo es una práctica cada vez más habitual que ha demostrado ser segura para la salud y que, en muchos casos, se ha combinado con ejercicio de intensidad baja o moderada. Sin embargo, algunos individuos deben consultar a un médico antes de iniciar una actividad que implique la restricción del flujo sanguíneo a una extremidad. En este caso, es recomendable consultar a su médico si sabe de algún motivo por el que la restricción local del flujo sanguíneo pudiera no ser saludable para usted.

Está planificando participar en una fase experimental en la que se restringirá el flujo sanguíneo de una extremidad superior y de otra inferior, en ese orden. Se recomienda que responda a las siete preguntas descritas más abajo. Si usted tiene entre 15 y 69 años de edad, el cuestionario PAR-Q le indicará si necesita consultar a su médico antes de participar en esta actividad. Si usted tiene más de 69 años de edad o conoce de otros riesgos asociados no recogidos en este cuestionario, consulte a su médico.

El sentido común es la principal guía para contestar estas preguntas. Por favor, lea las preguntas con cuidado y responda a cada una de ellas honestamente; marque SI o NO.

SI	NO	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. ¿Alguna vez su médico le ha indicado que usted tiene un problema cardiovascular, y que solamente puede llevar a cabo ejercicios o actividad física si lo refiere un médico.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2. ¿Sufre de dolores frecuentes en el pecho cuando realiza algún tipo de actividad física?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. ¿En el último mes, le ha dolido el pecho cuando no estaba haciendo actividad física?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4. ¿Con frecuencia pierde el equilibrio debido a mareos, o alguna vez ha perdido el conocimiento?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5. ¿Tiene problemas en los huesos o articulaciones (por ejemplo, en la espalda, rodillas o cadera) que pudiera agravarse al aumentar la actividad física?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6. ¿Al presente, le receta su médico medicamentos (por ejemplo, pastillas de agua) para la presión arterial o problemas con el corazón?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7. ¿Existe alguna otra razón por la cual no debería participar en un programa de actividad física?

Este cuestionario PAR-Q se administra antes de que el abajo firmante se someta a una fase experimental cuyos posibles riesgos asociados le han sido comunicados en la hoja de información para el consentimiento. Esta sección se puede utilizar para propósitos administrativos o legales:

“Yo he leído, entendido y completado este cuestionario. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción”

Nombre e ID del participante:

Testigo:

Y para que así conste, firmo este documento

en Valladolid, a día de de 2018.

ANEXO V. Cuestionario internacional de actividad física (*International Physical Activity Questionnaire*).



Grupo de investigación I+HeALTH

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FISICA (IPAQ)

Estamos interesados en averiguar acerca de los tipos de actividad física que hace la gente en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los **últimos 7 días**. Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

Piense en todas las actividades **intensas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades físicas **intensas** se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

_____ días por semana

Ninguna actividad física intensa → Vaya a la pregunta 3

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro

Piense en todas las actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos 10 minutos seguidos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos días hizo actividades físicas **moderadas** como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? **No** incluya caminar.

_____ días por semana

Ninguna actividad física moderada → Vaya a la pregunta 5

Grupo de investigación I+HeALTH

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a **caminar** en los **últimos 7 días**. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿En cuántos caminó por lo menos **10 minutos** seguidos?

_____ días por semana

Ninguna caminata → Vaya a la pregunta 7

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro

La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted **sentado** durante los días hábiles de los **últimos 7 días**. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.

7. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** durante un **día hábil**?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro

ANEXO VI. Información para el consentimiento y Consentimiento informado para los participantes de la investigación del ensayo clínico aleatorizado I.

INFORMACIÓN PARA EL CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

EN UNA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Título del estudio: “Efectos de la restricción del flujo sanguíneo sobre el dolor y la fatiga inducidos por la estimulación eléctrica neuromuscular en miembros inferiores”.

Investigadores Principales: Juan Martín Hernández, Salvador Santiago Pescador, Alejandro Santos Lozano y Carlos Baladrón Zorita.

Resumen de la Investigación

El concepto de entrenamiento para el desarrollo de la masa muscular suele vincularse al levantamiento de cargas pesadas. Estas cargas suponen un estímulo fisiológico que activa los mecanismos responsables del crecimiento muscular; en cambio, hoy se sabe que también es posible desarrollar la masa muscular con cargas muy ligeras, especialmente si durante el entrenamiento se restringe moderadamente el flujo sanguíneo y se aplica una electroestimulación a la musculatura entrenada. El grado de restricción del flujo sanguíneo y el tipo de corriente utilizada, son unas variables importantes a la hora de planificar este tipo de ejercicio, ya que determina la eficacia y la adherencia del entrenamiento.

El objetivo del estudio para el que solicitamos tu colaboración es determinar qué presión e intensidad de corriente durante un entrenamiento pasivo es el mejor tolerado y más eficaz. La reducción de flujo se realizará a través de un manguito neumático –como el que se emplea para la determinación de la tensión arterial– y el entrenamiento pasivo mediante electroestimulación en la pierna. Los datos que extraigamos nos ayudarán a continuar avanzando en una línea de investigación que pretende establecer unos parámetros de presión y volúmenes de entrenamiento eficaces en patología clínica aguda y postquirúrgica.

En la sesión de familiarización...

- Se te preguntará por tu edad, peso y altura. Se determinará el perímetro del muslo y la longitud de la pierna a través de una cinta métrica.
- Tendrás que cumplimentar varios cuestionarios de actividad física y cuestiones de seguridad, así como el consentimiento informado.
- Se te tomará la tensión arterial a través de un tensiómetro automático.
- Aplicaremos una corriente TENS (baja intensidad) durante 3 minutos para que te familiarices con la corriente eléctrica en la primera sesión, y en la segunda se aplicará una corriente más fuerte para realizar una estimulación eléctrica muscular.
- Buscaremos los puntos motores de los músculos del cuádriceps mediante una corriente de baja frecuencia y los marcaremos con rotulador permanente.
- Realizarás un test máximo de fuerza de extensores de rodilla.
- Para finalizar, se te aplicará presión a través de un manguito neumático durante 5 minutos con la finalidad de que conozcas la intervención.

Las sesiones experimentales constan de 6 protocolos diferentes aplicando diferentes presiones de restricción de flujo y/o una electroestimulación. En cada uno de los protocolos...

- Realizaremos el test fuerza máxima isométrica que te enseñamos en la sesión de familiarización.
- Calcularemos la intensidad de corriente máxima que puedes tolerar.
- Pasarás por 3 protocolos diferentes en dos sesiones diferentes.
- Se te mostrará una escala con el fin de que registres en nivel de dolor percibido.

No podrás participar si...

- Tienes un índice masa corporal superior a 30Kg/m².
- Tienes valores de tensión arterial en reposo por encima de 139/89 o por debajo de 110/70, si eres hombre, o 100/60 si eres mujer.
- Alguna vez has tenido episodios cardiovasculares de cualquier tipo.
- Tienes cualquier patología cardíaca central.
- Tienes cualquier patología circulatoria periférica, como varices.
- Los índices relacionados en este punto y otros, serán calculados en tu visita.

Debes saber que...

- Con frecuencia, la restricción del flujo sanguíneo puede inducir una sensación de adormecimiento, cosquilleo o pérdida de sensibilidad transitoria en el miembro ocluido. Estas sensaciones desaparecen inmediatamente tras la retirada del manguito.
- Muy infrecuentemente (~0.13%) la aplicación de presión externa puede producir mareos, palidez, malestar y, en casos extremos, pérdida de conocimiento.

Si decides participar, es necesario que...

- Te abstengas de comer al menos 2h antes del registro de datos, pero no vengas en ayunas.
- Te abstengas de consumir cafeína al menos 8h del registro de datos.
- Te abstengas de fumar al menos 2h del registro de datos.
- Te abstengas de consumir alcohol o drogas al menos 24h antes del registro de datos.
- Te abstengas de realizar actividad física extenuante al menos 24h antes del registro de datos.
- Acudas a la sesión de registro con un pantalón corto. En alguna fase de la intervención tendrás que estar en ropa interior con el fin de que la intervención sea más cómoda. No te preocupes, siempre estarás cubierto/a. Aun así, si lo deseas, puedes realizarlo con pantalón corto, pero asegúrate de que sea fino y esté ajustado.
- Seas muy puntual.
- Sigas en todo momento las instrucciones de los responsables del registro de datos.

¿Cuándo se llevará a cabo la investigación?

La investigación se llevará a cabo entre mayo y diciembre de 2018. Si estás interesado en participar o conocer los horarios, envía un correo electrónico a la dirección nmesbfr@uemc.es. En breve tiempo recibirás un correo

en el que se te proporcionarán: (1) un identificador con el fin de anonimizar sus datos, (2) acceso a un calendario compartido donde podrá ver los horarios disponibles y seleccionar la cita que más le convenga.

Últimas consideraciones

Antes de participar en la investigación firmarás haber comprendido perfectamente la información contenida en este documento. Tu decisión de participar no es irrevocable, puedes abandonar el estudio cuando tú quieras. No obstante, es deseable un cierto nivel de compromiso, como muestra de respeto por el trabajo y el interés que muchas personas están poniendo para sacar adelante esta investigación.

D/D^a....., con DNI N°....., certifico que he sido informado adecuadamente de los procedimientos, riesgos, posibles efectos adversos, y beneficios del estudio en el que voy a participar, cuyo título es *“Efectos de la restricción del flujo sanguíneo sobre el dolor y la fatiga inducidos por la estimulación eléctrica neuromuscular en miembros inferiores”*.

Tras haber resuelto todas las dudas que me han surgido referentes a mi colaboración, manifiesto que participo voluntariamente en dicho estudio. Asimismo, soy consciente de que puedo dar por terminada mi participación en el estudio sin perjuicio alguno si lo considerase oportuno.

Doy mi consentimiento para que mis datos se traten mediante CODIFICACIÓN (los datos no pueden asociarse a una persona identificada o identificable por haberse sustituido la información que identifica a esa persona por un código)

Y para que así conste, firmo la presente en Valladolid a de de 20....

Fdo:
El participante

Fdo:
Los investigadores principales

Autorizo que, en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter Personal, mis datos personales (imágenes incluidas) serán objeto de tratamiento automatizado y se incorporan a un fichero propiedad de la Universidad Europea Miguel de Cervantes, debidamente registrado en la Agencia Española de Protección de Datos, y para la finalidad de que puedan ser utilizados con fines investigadores o docentes (Trabajos de fin de grado de la Universidad, clases en la Universidad, conferencias o comunicaciones en congresos o seminarios de investigación). Asimismo, quedo informado de mi derecho de oposición, acceso, rectificación y cancelación, respecto de mis datos personales en los términos previstos en la Ley, pudiendo ejercitar estos derechos por escrito mediante carta acompañada de copia de mi Documento de Identidad, y dirigida a la Universidad Europea Miguel de Cervantes.

ANEXO VII. Información para el consentimiento y Consentimiento informado para los participantes de la investigación del ensayo clínico aleatorizado II.

INFORMACIÓN PARA EL CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

EN UNA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Título del estudio: “Efectos agudos de la electroestimulación y la restricción del flujo sanguíneo sobre el grosor muscular y la fatiga en miembros inferiores”.

Investigadores Principales: Salvador Santiago Pescador, Juan Martín Hernández, Alejandro Santos Lozano.

Resumen de la Investigación

El concepto de entrenamiento para el desarrollo de la masa muscular suele vincularse al levantamiento de cargas pesadas. Estas cargas suponen un estímulo fisiológico que activa los mecanismos responsables del crecimiento muscular; en cambio, hoy se sabe que también es posible desarrollar la masa muscular con cargas muy ligeras, especialmente si durante el entrenamiento se restringe moderadamente el flujo sanguíneo y se aplica una electroestimulación a la musculatura entrenada. El grado de restricción del flujo sanguíneo y el tipo de corriente utilizada, son unas variables importantes a la hora de planificar este tipo de ejercicio, ya que determina la eficacia y la adherencia del entrenamiento.

El objetivo del estudio para el que solicitamos tu colaboración es determinar qué presión y corriente durante un entrenamiento pasivo es más el mejor tolerado y más eficaz. La reducción de flujo se realizará a través de un manguito neumático –como el que se emplea para la determinación de la tensión arterial– y el entrenamiento pasivo mediante electroestimulación en la pierna. Los datos que extraigamos nos ayudarán a continuar avanzando en una línea de investigación que pretende establecer unos parámetros de presión y volúmenes de entrenamiento eficaces en patología clínica aguda y postquirúrgica.

En la sesión de familiarización...

- Se te preguntará por tu edad, peso y altura. Se determinará el perímetro del muslo y la longitud de la pierna a través de una cinta métrica.
- Tendrás que cumplimentar varios cuestionarios de actividad física y cuestiones de seguridad y el consentimiento informado.
- Se te tomará la tensión arterial a través de un tensiómetro automático y la saturación de oxígeno mediante un pulsioxímetro.
- Te enseñaremos a realizar correctamente dos test. Uno de salto y otro de fuerza máxima isométrica del cuádriceps.
- Se te realizará una ecografía de los músculos del cuádriceps y se te marcará con rotulador permanente la localización de la sonda ecográfica para tenerla como referencia en las posteriores intervenciones.
- Buscaremos los puntos motores de los músculos del cuádriceps mediante una corriente de baja frecuencia y los marcaremos con rotulador permanente.
- Mediremos la presión de restricción de flujo a la que vamos a trabajar mediante un manguito neumático y un pulsioxímetro. La presión se incrementará progresivamente hasta alcanzar el punto de cese del

flujo sanguíneo en la zona (igual que cuando te toman la tensión arterial) e inmediatamente después se liberará la presión.

- Para finalizar, se te aplicará presión a través de un manguito neumático y una electroestimulación en el muslo (totalmente tolerable) durante 5 minutos con la finalidad de que conozcas la intervención.
- En la última sesión te marcaremos la posición exacta de la sonda mediante un rotulador permanente.
- Las marcas de rotulador las tendrás que repasar diariamente con un rotulador que te prestaremos. Estas marcas son necesarias para que las mediciones sean fiables.

Las sesiones experimentales constan de 5 protocolos diferentes aplicando una presión de restricción de flujo y/o una electroestimulación. En cada uno de los protocolos...

- Se te realizará una ecografía de los músculos del cuádriceps.
- Realizaremos los test de salto y fuerza máxima isométrica que te enseñamos en la sesión de familiarización.
- Te pondremos una cinta que registrará tu frecuencia cardiaca, un tensiómetro que medirá tu tensión arterial y un pulsioxímetro que medirá tu saturación de oxígeno.
- Mediremos la presión de restricción de flujo a la que vamos a trabajar mediante un manguito neumático y un pulsioxímetro. La presión se incrementará progresivamente hasta alcanzar el punto de cese del flujo sanguíneo en la zona (igual que cuando te toman la tensión arterial) e inmediatamente después se liberará la presión.
- Posteriormente se incrementará la presión progresivamente hasta alcanzar el porcentaje de restricción correspondiente y/o una electroestimulación. La duración del entrenamiento será de 25 minutos.
- Una vez terminada la intervención se volverá a realizar una ecografía de los músculos del cuádriceps, antes e inmediatamente después de liberar la presión.
- Se te mostrará una escala con el fin de que registres en nivel de esfuerzo percibido.
- Una vez más realizaremos los test de salto y fuerza máxima isométrica.
- Pasados 15 minutos realizaremos las últimas ecografías.
- En todo momento estará controlado y las intensidades del entrenamiento no serán mayores a un 7 en una escala de 10.

No podrás participar si...

- Tienes un índice masa corporal superior a 30Kg/m^2 .
- Tienes valores de tensión arterial en reposo por encima de 139/89 o por debajo de 110/70, si eres hombre, o 100/60 si eres mujer.
- Alguna vez has tenido episodios cardiovasculares de cualquier tipo.
- Tienes cualquier patología cardíaca central.
- Tienes cualquier patología circulatoria periférica, como varices.
- Los índices relacionados en este punto y otros, serán calculados en tu visita.

Debes saber que...

- Ninguno de los procedimientos a los que te someterás son invasivos ni dolorosos.
- Nunca tendrás que soportar dolor durante la intervención.
- Con frecuencia, la restricción del flujo sanguíneo puede inducir una sensación de adormecimiento, cosquilleo o pérdida de sensibilidad transitoria en el miembro ocluido. Estas sensaciones desaparecen inmediatamente tras la retirada del manguito.
- Muy infrecuentemente (~0.13%) la aplicación de presión externa puede producir mareos, palidez, malestar y, en casos extremos, pérdida de conocimiento.

Si decides participar, es necesario que...

- Te abstengas de comer al menos 2h antes del registro de datos, pero no vengas en ayunas.
- Te abstengas de consumir cafeína al menos 8h del registro de datos.
- Te abstengas de fumar al menos 2h del registro de datos.
- Te abstengas de consumir alcohol o drogas al menos 24h antes del registro de datos.
- Te abstengas de realizar actividad física extenuante al menos 24h antes del registro de datos.
- Acudas a la sesión de registro con un pantalón corto. En alguna fase de la intervención tendrás que estar en ropa interior con el fin de que la intervención sea más cómoda. No te preocupes, siempre estarás cubierto/a. Aun así, si lo deseas, puedes realizarlo con pantalón corto, pero asegúrate de que sea fino y esté ajustado.
- Seas muy puntual.
- Sigas en todo momento las instrucciones de los responsables del registro de datos.

¿Cuándo se llevará a cabo la investigación?

La investigación se llevará a cabo entre mayo y diciembre de 2018. Si estás interesado en participar o conocer los horarios, envía un correo electrónico a la dirección nmesbfr@uemc.es. En breve tiempo recibirás un correo en el que se te proporcionarán: (1) un identificador con el fin de anonimizar sus datos, (2) acceso a un calendario compartido donde podrá ver los horarios disponibles y seleccionar la cita que más le convenga. Debe tener claro que la fase experimental consta de 4 sesiones de familiarización y 5 intervenciones por lo que rogamos que su nivel de compromiso sea alto.

Últimas consideraciones

Antes de participar en la investigación firmarás haber comprendido perfectamente la información contenida en este documento. Tu decisión de participar no es irrevocable, puedes abandonar el estudio cuando tú quieras. No obstante, es deseable un cierto nivel de compromiso, como muestra de respeto por el trabajo y el interés que muchas personas están poniendo para sacar adelante esta investigación.



D/D^a....., con DNI N°....., certifico que he sido informado adecuadamente de los procedimientos, riesgos, posibles efectos adversos, y beneficios del estudio en el que voy a participar, cuyo título es *“Efectos agudos de la electroestimulación y la restricción del flujo sanguíneo sobre el grosor muscular y la fatiga en miembros inferiores”*.

Tras haber resuelto todas las dudas que me han surgido referentes a mi colaboración, manifiesto que participo voluntariamente en dicho estudio. Asimismo, soy consciente de que puedo dar por terminada mi participación en el estudio sin perjuicio alguno si lo considerase oportuno.

Doy mi consentimiento para que mis datos se traten mediante CODIFICACIÓN (los datos no pueden asociarse a una persona identificada o identificable por haberse sustituido la información que identifica a esa persona por un código)

Y para que así conste, firmo la presente en Valladolid a de de 20....

Fdo:
El participante

Fdo:
Los investigadores principales

Autorizo que, en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter Personal, mis datos personales (imágenes incluidas) serán objeto de tratamiento automatizado y se incorporan a un fichero propiedad de la Universidad Europea Miguel de Cervantes, debidamente registrado en la Agencia Española de Protección de Datos, y para la finalidad de que puedan ser utilizados con fines investigadores o docentes (Trabajos de fin de grado de la Universidad, clases en la Universidad, conferencias o comunicaciones en congresos o seminarios de investigación). Asimismo, quedo informado de mi derecho de oposición, acceso, rectificación y cancelación, respecto de mis datos personales en los términos previstos en la Ley, pudiendo ejercitar estos derechos por escrito mediante carta acompañada de copia de mi Documento de Identidad, y dirigida a la Universidad Europea Miguel de Cervantes.

