

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**TESIS DOCTORAL**

**Desarrollo y Aplicación de Medidas Instrumentadas de  
Resultados para el Diseño de una Intervención  
Individualizada de Rehabilitación**

**Development and Application of Instrumented Outcome Measures  
for the Design of Individualized Rehabilitation Interventions**

**Gloria P. Vergara Díaz**



**Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía**

**Programa de Doctorado: Biología Molecular,  
Biomedicina e Investigación Clínica**

**Directora: Carmen Echevarría Ruiz de Vargas**

**Tutor: Pedro Infante Cossío**





Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD



Dña. Carmen Echevarría Ruiz de Vargas, Profesora Asociada del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología, de la Universidad de Sevilla, y directora de la Unidad Intercentros e Interniveles de Medicina Física y Rehabilitación de Sevilla, hace constar que el trabajo titulado "**Desarrollo y Aplicación de Medidas Instrumentadas de Resultados para el Diseño de una Intervención de Rehabilitación Individualizada**", presentado por Dña. Gloria Vergara Diaz, ha sido realizado bajo su tutela y dirección y cumple con los requisitos para ser presentado y defendido como Tesis, para optar al Grado de Doctor con Mención Internacional.

Lo que firma en Sevilla a 27 de agosto de 2018.

Fdo: Dña. Carmen Echevarría Ruiz de Vargas





Universidad de Sevilla

D. Pedro Infante Cossío, Profesor Titular Vinculado del Departamento de Cirugía, de la Universidad de Sevilla, como Tutor de la Tesis Doctoral titulada: ***“Desarrollo y Aplicación de Medidas Instrumentadas de Resultados para el Diseño de una Intervención Individualizada de Rehabilitación”***, presentada por Dña. Gloria Vergara Díaz, hace constar que dicho trabajo cumple con los requisitos para ser presentado y defendido para optar al Grado de Doctor con Mención Internacional.

Lo que firma en Sevilla a 27 de agosto de 2018.

Fdo: D. Pedro Infante Cossío



September 2, 2018

Servicio de Doctorado -  
Universidad de Sevilla Pabellón de  
México - Paseo de las Delicias s/n  
41013 Seville

Spain

RE: Dr. Gloria Vergara-Diaz - Research Fellow and PhD Candidate - Thesis entitled  
"Development and Application of Instrumented Outcome Measures for the Design of  
Individualized Rehabilitation Interventions"

To Whom It May Concern:

This letter is to attest that Dr. Gloria Vergara-Diaz was appointed as a Research Fellow in the Motion Analysis Laboratory, Dept of Physical Medicine & Rehabilitation, Harvard Medical School at Spaulding Rehabilitation Hospital (Boston MA, USA) on April 1<sup>st</sup>, 2014 and continues to work in that capacity under my supervision.

I have been serving as the Director of the Motion Analysis Laboratory at Spaulding Rehabilitation Hospital for nearly two decades. During my tenure, I have had the honor of leading a number of initiatives including the launch of a robot-assisted gait training program for our pediatric and adult patients. The benefits of robot-assisted gait training that we observe in children with cerebral palsy are remarkable. However, whereas 70% of our pediatric patients show exceptional motor gains in response to the intervention, the remaining 30% of our patients show very modest clinical outcomes. I am therefore enthusiastic about the research work that Dr. Vergara Diaz carried out for her PhD thesis. By studying the characteristics of the muscle synergies that mark level ground walking in children with cerebral palsy pre- vs post-intervention, she unraveled important mechanisms underlying the patients' response to robot-assisted gait training.

The muscle synergy technique was developed by a group at MIT led by Prof. Emilio Bizzi. My research team has collaborated with Prof. Bizzi on numerous projects with focus on investigating the characteristics of muscle synergies in healthy volunteers and stroke survivors. Muscle synergies are a low dimensional representation of muscle activation patterns. Dr. Vergara-Diaz used them to evaluate the patterns of muscle activation in children with cerebral palsy pre- vs. post- robot-assisted gait training. The results of her thesis show that the muscle synergy analysis technique is a suitable approach to derive biomarkers that enable motor phenotyping individuals and thus designing individualized interventions.

During my academic career first at Boston University (1996-2002) and then at Harvard Medical School (2002-present), I have had the privilege of mentoring 50+ students including MS and PhD candidates as well as post-doctoral students. Dr. Vergara-Diaz's thesis reports one of the most exciting sets of results that I have seen as a mentor. Her work is an important and original contribution to the field of rehabilitation. Her results have important implications for the clinical practice of physical medicine and rehabilitation that apply not only to the pediatric population but also to numerous conditions (e.g. stroke and traumatic brain injury) that mostly affect young and older adults. In my opinion, the quality of Dr. Vergara-Diaz's work not only meets but rather exceeds the requirements for the Doctorate Degree. Furthermore, I have reviewed with Dr. Vergara-Diaz the requirements set in place by the University of Seville for PhD candidates to be considered international students and I believe that Dr. Vergara-Diaz's work and research activities over the past four years fulfill such requirements.

Please do not hesitate to contact me if you need any additional information. I can be reached by phone at +1-617-952-6319 or via email at [pbonato@mgh.harvard.edu](mailto:pbonato@mgh.harvard.edu).

Best regards,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Bonato', with a stylized flourish at the end.

Paolo Bonato, Ph.D.

Associate Professor of Physical Medicine &  
Rehabilitation Harvard Medical School

Associate Faculty Member

Wyss Institute for Biologically Inspired  
Engineering Director, Motion Analysis  
Laboratory

Spaulding Rehabilitation Hospital





August 30<sup>th</sup>, 2018

Servicio de Doctorado. Universidad de  
Sevilla. Pabellón de México. Paseo de las  
Delicias. 41013 Sevilla.

RE: Dr. Gloria Vergara-Diaz's thesis entitled: "Development and Application of Instrumented Outcome Measures for the Design of Individualized Rehabilitation Interventions"

Dear Members of the Academic Commission:

I would like to express my enthusiasm for Dr. Vergara-Diaz's thesis. I am a pediatric physical medicine and rehabilitation specialist in the Department of Physical Medicine and Rehabilitation at Spaulding Rehabilitation Hospital and at Boston Children's Hospital where I do my clinical work. Additionally, I am part of the Cerebral Palsy group at Boston Children's Hospital. The group includes physicians and therapists with focus on Cerebral Palsy (CP) and is meant to provide coordinated care in this patient population.

I would like to inform you that I have read Gloria's thesis and have provided feedback. After the modifications she performed, I reviewed the manuscript again. And I would like to confirm that Dr. Vergara-Diaz's work is original and meets the requirements to be presented and defended as a thesis, in order to apply for the Doctoral Degree with International Mention.

I am very pleased to be an international reviewer for the project that Dr. Vergara-Diaz carried out during her PhD. I believe her focus to better understand the mechanisms underlying motor gains in children with CP who are undergoing robot-assisted gait training is of great clinical relevance. In fact, I have referred many of own patients to Spaulding for robot-assisted gait training and I have noticed firsthand the variability in response across individuals to the intervention. Hence, I praise Dr. Vergara-Diaz for investigating the broad spectrum of outcome measures. In my opinion, the use of the Edinburgh Visual Gait Score has provide a clinical framework of the biomedical abnormalities. Muscle synergies seem to be promising in monitoring the response to robot-assisted gait training and their interpretation may be integrating in the clinical work in the future and aid in designing individualized rehabilitation interventions for children with cerebral palsy.

Please do not hesitate to contact me if you need any additional information. I can be reached via email at [aubedatikkanen@partners.org](mailto:aubedatikkanen@partners.org) or by phone at 617-952-5934.

Ana Ubeda Tikkanen, MD,  
PhD  
Department of Physical Medicine and  
Rehabilitation Harvard Medical School  
Pediatric Program at Spaulding Rehabilitation  
Hospital







**UCD School of Electrical and  
Electronic Engineering**

**Dr. Giacomo Severini**

Assistant Professor in Biomedical  
Engineering

University College Dublin,  
Engineering Building  
Belfield, Dublin 4, Ireland

giacomo.severini@ucd.ie  
T +353 1 716 1805

September 1st, 2018

RE: Gloria Vergara Diaz - Thesis

Dear Sir/ Madam:

I am writing in strong support of the thesis that Dr. Gloria Vergara-Diaz is about to submit to the University of Sevilla (Spain) entitled "Development and Application of Instrumented Outcome Measures for the Design of Individualized Rehabilitation Intervention." I have been serving as an Assistant Professor in Biomedical Engineering at the School of Electrical and Electronic Engineering in the UCD Centre for Biomedical Engineering since 2016. My research is focused on the study of human motor control and motor learning and I am particularly interested in the development and use of robots in various aspects of the rehabilitation process.

I was very pleased to review the material that Dr. Vergara Diaz presented. Dr. Vergara-Diaz has explored the use of the muscle synergies technique (of which I am an expert) to analyze muscle activity in 15 subjects with cerebral palsy before and after robot-assisted gait training. She has identified abnormalities in the activation of lower-limb muscles and demonstrated that it is possible to use this technique to track longitudinal changes in children with cerebral palsy. I was excited to see that muscle synergies will allow us to better understand the mechanisms underlying the responsiveness of the pediatric patients to robot-assisted gait training.

I am happy with the modifications done based on my recommendations. And I would like to approve the material, because I think it fulfills the requirements to be presented, and also defended, as a thesis in the University of Sevilla, to apply for a Doctorate with International Mention.

If you require any further information, feel free to contact me by email at [giacomo.severini@ucd.ie](mailto:giacomo.severini@ucd.ie).

Giacomo Severini, PhD

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'G. Severini', is written below the typed name.



## Agradecimientos

Finalizado el proyecto de investigación presentado como tesis doctoral, soy consciente que nunca lo habría conseguido sin la colaboración y ayuda que he recibido durante mi periodo como doctorando, por ello expreso mi agradecimiento:

A todos y cada uno de los niños con PC participantes en el estudio y a sus familias, gracias por el esfuerzo realizado de forma altruista, por vuestro compromiso con la ciencia, y por todo lo que me habéis enseñado en este periodo.

A mi directora de tesis, la doctora Carmen Echevarría Ruiz de Vargas, porque ha sido una gran mentora tanto durante mi residencia en Medicina Física y Rehabilitación, como durante la elaboración de la tesis; por alentar mis proyectos y por sus consejos, tanto en el ámbito de la investigación, como en mi carrera profesional.

A mi tutor, el doctor Pedro Infante Cossío, que no dudó ni un segundo en embarcarse como tal en el proyecto, y que me ha proporcionado brillantes comentarios y sugerencias durante este periodo. También al que previamente fue mi tutor y profesor, el doctor Fernando Docobo Durantez.

Me considero especialmente en deuda con el director de mi estancia internacional, el Profesor Paolo Bonato, por el papel fundamental que ha desempeñado en mi trabajo de investigación y como doctorando. Su ayuda y orientación científica ha contribuido, y lo sigue haciendo, a elevar el nivel de mi actuación investigadora. Su laboratorio, el Motion Analysis Laboratory, ha sido mi hogar durante los últimos años.

A mis compañeros del Motion Analysis Laboratory, gracias por vuestra ayuda y apoyo. A Stefano Sapienza por hacer que un análisis tan complejo como el que se presenta en esta tesis, pareciera sencillo, a Jean Francois Daneault por su paciencia y sus maravillosos consejos, a Eric Fabara, Stefano Righi, Catherine Adans-Dester, Anne O'Brien, Gregory Schiurring, Ana Paula Quixadá, sabéis que nunca lo habría conseguido sin vosotros. A la Dr. Donna Nimec por su importantísima contribución al enviarnos los pacientes.

A la doctora Ana Ubeda Tikkanen y al profesor Giacomo Severini, por su magnífica predisposición y labor al revisar mi tesis.

Mi reconocimiento, así mismo a aquellas instituciones que me han dado oportunidades académicas y profesionales. Entre ellas, me gustaría mencionar a la Universidad de Sevilla y dentro de la misma, al Servicio Internacional de Doctorado de la misma y a su Comisión Académica, así como a Carmen Andrades, por toda la información y ayuda proporcionada.

También, al Department of Physical Medicine and Rehabilitation of Harvard Medical School y el Spaulding Rehabilitation Hospital en Boston. Siempre me consideraré muy afortunada de haber tenido la oportunidad de llevar a cabo mi proyecto de investigación en sus instalaciones. Gracias por acogerme como una estudiante más, a pesar de que mi cuna académica fuera la Universidad de Sevilla, dándome la oportunidad de poner mi granito de arena para fortalecer las relaciones entre investigadores europeos y de centros de excelencia internacionales.

Por supuesto, esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo económico en primer lugar, de la Fundación Alfonso Martín Escudero y, posteriormente, del Real Colegio Complutense (RCC) en Harvard, así como de la Peabody Foundation. Gracias por el apoyo prestado a mi proyecto.

A mi familia, a la que quiero muchísimo, por su cariño, apoyo y preocupación, en especial a mi madre, por ser siempre mi ejemplo a seguir y porque, a pesar de todas las dificultades y la distancia, nunca ha dejado de ayudarme, ni me ha dejado rendirme. A Ángel por cuidar de mí y tratar de entender. Tampoco me puedo olvidar de mis amigos, en especial de Borja, Bea, Gaby, Trini, María José, Antonio y Clara por ser mi apoyo técnico y emocional.

*"Si quiere ir rápido, vaya solo. Si quiere llegar lejos, vayan juntos"*

Proverbio Africano

# Índice

1.	ANTECEDENTES Y SIGNIFICACIÓN .....	1
1.1	<b>Parálisis Cerebral</b> .....	1
1.1.1	<i>Epidemiología de la Parálisis Cerebral</i> .....	2
1.1.2	<i>Características y Clasificaciones de la Parálisis Cerebral</i> .....	3
1.2	<b>Marcha en Parálisis Cerebral</b> .....	6
1.2.1	<i>Principios de la Marcha Normal</i> .....	6
1.2.2	<i>Alteraciones de la Marcha en Parálisis Cerebral</i> .....	8
1.3	<b>Métodos Tradicionales de Evaluación de la Marcha</b> .....	12
1.3.1	<i>Evaluación Funcional y de la Marcha en Parálisis Cerebral</i> .....	12
1.3.2	<i>Análisis Visual Estructurado de la Marcha en Parálisis Cerebral</i> .....	16
1.3.3	<i>Análisis Instrumentado de la Marcha en Parálisis Cerebral</i> .....	19
1.3.3.1	<i>Biomecánica de la Marcha</i> .....	20
1.3.3.2	<i>Electromiografía (EMG)</i> .....	23
1.4	<b>Métodos Tecnológicos Emergentes: Sinergias Musculares</b> .....	25
1.4.1	<i>Concepto</i> .....	25
1.4.2	<i>Sinergias Musculares en Parálisis Cerebral</i> .....	30
1.5	<b>Tratamiento para mejorar la Marcha en Parálisis Cerebral</b> .....	32
1.5.1	<i>Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot</i> .....	35
1.5.1.1	<i>Principios del Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot</i> .....	37
1.5.1.2	<i>Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot en Parálisis Cerebral</i> .....	38
2.	JUSTIFICACIÓN .....	47
2.1	<b>Variabilidad en la Respuesta al Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot en Parálisis Cerebral</b> .....	47
2.2	<b>Hipótesis y Objetivos</b> .....	49
3.	PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS .....	53
3.1	<b>Diseño del Estudio</b> .....	53
3.2	<b>Periodo del Estudio</b> .....	53
3.3	<b>Población del Estudio</b> .....	54
3.3.1	<i>Selección de la Muestra</i> .....	54
3.3.2	<i>Criterios de Inclusión/Exclusión</i> .....	55
3.3.3	<i>Cálculo del Tamaño Muestral</i> .....	56
3.4	<b>Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot</b> .....	56
3.4.1	<i>Lokomat</i> .....	56
3.4.2	<i>Protocolo de Entrenamiento</i> .....	58
3.5	<b>Evaluaciones</b> .....	59
3.5.1	<i>Pruebas Clínicas</i> .....	59
3.5.2	<i>Estudio Basado en el Laboratorio de Análisis del Movimiento</i> .....	60
3.6	<b>Medidas de Resultados y Variables Recogidas</b> .....	62
3.7	<b>Análisis de Datos</b> .....	63
3.7.1	<i>Análisis Estadístico</i> .....	63
3.7.2	<i>Análisis Visual Estructurado de la Marcha</i> .....	63
3.7.3	<i>Procesamiento de los Datos</i> .....	64
3.7.4	<i>Análisis Biomecánico</i> .....	65
3.7.5	<i>Análisis Electromiográfico y de Sinergias Musculares</i> .....	65
3.8	<b>Instalaciones</b> .....	68
4.	RESULTADOS .....	73
4.1	<b>Descripción de la Población</b> .....	73
4.2	<b>Datos del Entrenamiento</b> .....	76
4.3	<b>Medidas Clínicas de Resultados</b> .....	77
4.4	<b>Análisis Visual Estructurado de la Marcha</b> .....	82
4.5	<b>Análisis Instrumentado de la Marcha</b> .....	83
4.6	<b>Análisis Clínicos y de EVGS por Niveles de GMFCS</b> .....	85
4.7	<b>Análisis de las Sinergias Musculares</b> .....	87

5.	DISCUSIÓN .....	97
5.8	<i>Estudios previos se han centrado en una muestra similar .....</i>	97
5.9	<i>Estudios previos se basaron típicamente en menos sesiones de RGT .....</i>	99
5.10	<i>Estudios previos usaron menos medidas de resultados .....</i>	100
5.11	<i>Ventajas del uso del análisis estructurado de la marcha .....</i>	103
5.12	<i>Los resultados muestran mejorías motoras en todos los niveles del GMFCS .....</i>	104
5.13	<i>Esclarecimiento de los mecanismos subyacentes al control de la locomoción mediante el análisis de las sinergias musculares.....</i>	106
5.14	<i>Limitaciones del estudio.....</i>	112
5.15	<i>Investigaciones futuras propuestas .....</i>	113
6.	CONCLUSIONES .....	117
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	121
8.	ANEXOS .....	137
8.1	<i>Anexo 1: Documentacion del Comité de Ética (Institutional Review Board) .....</i>	137
8.2	<i>Anexo 2: Consentimiento Informado .....</i>	145
8.3	<i>Anexo 3: Protocolo clínico de recogida de datos .....</i>	159
8.4	<i>Anexo 4: Instrucciones para la colocación de los EMG .....</i>	164
8.5	<i>Anexo 5: Datos individuales de cada paciente .....</i>	168
8.6	<i>Anexo 6: Versión en Inglés de los apartados: Justificación, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. ....</i>	247



## Abreviaturas

3D	Tridimensional
6 MWT	Prueba de la marcha de los 6 minutos
10 MWT	Prueba de la marcha de los 10 metros
AFO	Ortesis de Tobillo y Pie
AL	Aductor Largo
BoNT	Toxina Botulínica
BoNT-A	Toxina Botulínica tipo A
BWSTT	Entrenamiento de la marcha con cinta andadora y soporte del peso corporal
CIF	Clasificación de la Salud, Funcionamiento y Discapacidad
CPG	Generadores de Patrones Centrales
BF	Bíceps Femoral
CFCS	Sistema de Clasificación de la Comunicación
COM	Centro de Masas
COP	Centro de Presiones
COPM	Medida de Desempeño Ocupacional Canadiense
Dcho.	Derecho
D	Matriz de Señales Electromiograficas
DE	Desviación Estándar
DGO	Ortesis de Marcha Accionada
EDACS	Sistema de Clasificación para la capacidad de comer y beber
E.E.U.U.	Estados Unidos de América
EMG	Electromiografía dinámica
EMGs	Electromiografía dinámica de superficie
EVGS	Puntuación Visual de Edinburgh de la Marcha
FA	Análisis de Factores
FAC	Categorías de Ambulación Funcional
FAQ	Cuestionario de Evaluación Funcional de Gillette
FMS	Escala de Movilidad Funcional
GA	Gemelo Lateral
GAS	Escala de Logro de Metas
GM	Glúteo Mayor
GMFCS	Sistemas de Clasificación de la Función Motora Gruesa
GMFCS-ER	Sistemas de Clasificación de la Función Motora Gruesa – Extendida y Revisada
GMFM	Medida de la Función Motora Gruesa
GMFM-66	Medida de la Función Motora Gruesa – 66 ítems
GMFM-88	Medida de la Función Motora Gruesa – 88 ítems
H	Matriz de las Activaciones Temporales de las Sinergias
Hz	Hercios
ICA	Análisis de componentes independientes
IRB	Junta de Revisión Institucional o Comité de Ética
Izqdo.	Izquierdo
Kg	kilogramos
Km.	Kilómetros
LAM	Laboratorio de Análisis de Movimiento
Lbs	Libras
m	Metros
MACS	Sistema de Clasificación de la Función Manual
MAL	Motion Analysis Laboratory

MCID	Mínima Diferencia Clínicamente Importante
MDC <sub>95</sub>	Mínimo Cambio Detectable
M. Inf.	Miembro inferior
Min.	Minutos
m/s	Metros por segundos
NNMF	Factorización matricial no negativa
NMF	Factorización matricial no negativa
NS	Diferencia no significativa
OGA	Escala de Análisis observacional de la Marcha
OGS	Escala Observacional de la Marcha
PC	Parálisis Cerebral
PCA	Análisis de Componentes Principales
PE	Peroneo Largo
PEDI	Inventario de Evaluación Pediátrica de Incapacidad
PODCI	Instrumento de Recopilación de Datos de Resultados Pediátricos
QoL	Calidad de Vida
PRS	Escala de Evaluación de Médicos
RF	Recto Femoral
RGT	Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot
ROBERT	Terapia con Cinta Andadora Repetitiva Mejorada
S	Diferencia Significativa
SDR	Rizotomía Dorsal Selectiva
Seg.	Segundos
SF-GT	Herramienta de la Marcha de Salford
SMO	Ortesis supramaleolares
SO	Soleo
ST	Semitendinoso
TA	Tibial Anterior
TF	Tensor Fascia Lata
VL	Vasto Lateral
VAF	Varianza explicada por sinergia
Walk-DMC	Índice de control motor dinámico durante la marcha
VM	Vasto Medial
W	Matriz de los Coeficientes Musculares
WeeFIM	Medida de Independencia Funcional para Niños
[P25, P75]	Rango intercuartílico [Percentil 25, Percentil 75]

## Índice de Figuras

Figura 1: Clasificación según la distribución topográfica. ....	5
Figura 2: Ciclo de la marcha. ....	7
Figura 3: Patrones de marcha en PC espástica unilateral. ....	9
Figura 4: Patrones de marcha en PC espástica bilateral. ....	10
Figura 5: Sistemas de clasificación de funciones motoras gruesas (GMFCS). ....	14
Figura 6: Imagen con tabla de puntuación del Edinburgh Visual Gait Score. ....	18
Figura 7: Ejemplo de datos cinemáticos en un informe clínico de un niño con PC. ....	22
Figura 8: Ejemplo de datos EMG en un informe clínico de un niño con PC. ....	24
Figura 9. Sinergias musculares. ....	27
Figura 10: Niño utilizando Lokomat. ....	39
Figura 11: Representación esquemática del estudio. ....	53
Figura 12: Imagen de LokomatPro en Spaulding. ....	57
Figura 13: Ubicación de los marcadores del modelo Plug in Gait utilizado en el estudio. ....	61
Figura 14: Efecto de filtro de paso alto ....	66
Figura 15: Efecto de filtro de paso bajo ....	66
Figura 16: Pre-procesamiento de señales ....	67
Figura 17: Diagrama de flujo del estudio de investigación. ....	73
Figura 18: Sinergias musculares durante la marcha del miembro inferior menos afectado de un sujeto del nivel I del GMFCS. ....	89
Figura 19: Sinergias musculares durante la marcha del miembro inferior menos afectado de un sujeto del nivel III del GMFCS, el cual respondió mínimamente al RGT. ....	90
Figura 20 : Sinergias musculares durante la marcha del miembro inferior menos afectado de un sujeto del nivel III del GMFCS, el cual respondió enormemente al RGT. ....	90
Figura 21: Sinergias musculares durante la marcha del miembro inferior más afectado de un sujeto del nivel I del GMFCS. ....	91
Figura 22: Sinergias musculares durante la marcha del miembro inferior más afectado de un sujeto del nivel IV del GMFCS. ....	91

## Índice de Tablas

Tabla 1: Músculos y sinergias musculares fisiológicas durante la marcha .....	29
Tabla 2: Referencias anatómicas para los músculos.....	62
Tabla 3: Datos demográficos, antropométricos y clínicos del grupo al inicio del estudio. ....	74
Tabla 4: Datos demográficos, antropométricos y clínicos individuales al inicio del estudio.....	75
Tabla 5: Datos del entrenamiento de la marcha asistido por robot paciente por paciente .....	76
Tabla 6: Medidas clínicas de resultados pre y post RGT del grupo y resultados de los test estadísticos. ....	78
Tabla 7: Comparación de la función motora gruesa pre y post-RGT paciente por paciente.....	80
Tabla 8: Comparación de velocidad y capacidad de ejercicio pre y post RGT paciente a paciente. ....	81
Tabla 9: Comparación del EVGS pre y post RGT del grupo .....	82
Tabla 10: Comparación individual de la EVGS pre y post RGT.....	83
Tabla 11: Resultados individuales clínicos, EVGS y EVGS revisado pre y post-RGT.....	84
Tabla 12: Resultados de parámetros espacio-temporales grupales de ambos miembros inferiores pre y post-RGT. ....	85
Tabla 13: Resultados individuales clínicos, EVGS y EVGS revisado pre y post-RGT con mejorías clínicas significativas. ....	86
Tabla 14: Número de sinergias musculares para el miembro inferior más afectado y el contralateral, así como, resultados individuales clínicos, EVGS y EVGS revisado pre y post-RGT. ....	88
Tabla 15: Resumen de la revisión bibliográfica sobre estudios que incluyen RGT en niños con parálisis cerebral. ....	99
Tabla 16: Resumen de la revisión bibliográfica sobre estudios que incluyen análisis de sinergias musculares en niños con parálisis cerebral. ....	110
Tabla 17: Colocación de los electrodos EMG siguiendo las Recomendaciones del SENIAM.....	167

## Resumen

**Antecedentes:** La parálisis cerebral (PC) es el trastorno motor y la causa de discapacidad más frecuente en los niños. Los trastornos de la marcha son comunes en esta población y tienen un impacto negativo en la movilidad y la calidad de vida. Estudios recientes han demostrado que el entrenamiento de la marcha asistido por robot (RGT) tiene efectos beneficiosos sobre la función motora en la PC a nivel de grupo.

**Objetivo:** Identificar biomarcadores de la capacidad de respuesta al RGT, así como desarrollar medidas de resultado instrumentadas para definir su efectividad en niños con PC. Esto nos permitirá diseñar intervenciones de rehabilitación de la marcha específicas, para cada paciente, en niños con PC. Objetivos específicos: 1) Realizar una intervención RGT en 15 niños con PC espástica; 2) Recopilar las medidas de resultado (incluidas las medidas clínicas, biomecánicas y de actividad muscular) al inicio y después de la intervención; 3) Analizar los cambios en respuesta a la intervención en las medidas de resultado recogidas en el Objetivo 2; 4) Estudiar la relación entre las sinergias musculares y el nivel de respuesta de los sujetos a la intervención.

**Métodos:** Se reclutaron 15 niños (8 mujeres) con PC espástica, con  $13,6 \pm 3,42$  años de edad (media  $\pm$  desviación estándar) y Escala de Clasificación de la Función Motora Gruesa (GMFCS) Nivel I-IV. Los niños se sometieron a una intervención de RGT de 6 semanas (3 sesiones a la semana) y a evaluaciones previas y posteriores al entrenamiento, incluyendo la Medida de la Función Motora Gruesa (GMFM), la prueba de la marcha de 6 minutos (6 MWT) y las pruebas de la marcha de 10 metros (10 MWT), así como, a una evaluación instrumentada de la marcha. La evaluación instrumentada de la marcha incluyó la adquisición de datos biomecánicos y electromiográficos (EMG). Se analizaron los datos del EMG para identificar las sinergias musculares asociadas con la marcha antes y después del entrenamiento.

**Resultados:** Aunque el análisis a nivel de grupo mostró mejoras significativas en la dimensión E del GMFM-88, en el GMFM-66 y en la 6 MWT, cada niño obtuvo la mejoría en diferentes resultados: 8 niños lo hicieron en la dimensión D del GMFM, 11 en la dimensión E del GMFM, 5 en velocidad, 9 en capacidad de ejercicio y 6 en calidad de la marcha. Se constataron mejoras en todos los niveles del GMFCS, pero no se observó una asociación entre las mejorías motoras y el nivel del GMFCS. Entre 2 y 4 sinergias musculares fueron suficientes para modelar la actividad EMG de los músculos de cada pierna. La composición de las sinergias musculares mostró un aumento en la presencia/magnitud de elementos aberrantes y los coeficientes temporales aumentaron en variabilidad y complejidad con el nivel del GMFCS. Se capturaron los cambios en la composición y la activación temporal entre pre y post-RGT, pero no se encontró ninguna relación entre las mejorías clínicas y las sinergias musculares.

**Conclusiones:** Los resultados muestran que todos los sujetos mejoraron, pero hay una gran variabilidad en la forma en que responden al RGT. Esto resalta la necesidad de diferentes medidas de resultado para evaluar adecuadamente la respuesta al RGT en niños con PC. La variabilidad en respuesta al RGT no mostró ninguna relación aparente con las características clínicas o las sinergias musculares de los participantes del estudio observadas al inicio del mismo. La presencia y magnitud de elementos aberrantes y la complejidad de la activación temporal de las sinergias musculares podrían utilizarse para determinar los biomarcadores que permitan el fenotipado motor de los individuos, y así diseñar intervenciones individualizadas, y para rastrear longitudinalmente la respuesta a la RGT durante intervenciones a largo plazo.

## Abstract

*Background:* Cerebral palsy (CP) is the most common motor disorder and cause of disability in children. These children often suffer from gait impairments that have a negative impact on mobility and quality of life. Recent studies have shown that robot-assisted gait training (RGT) has beneficial effects on motor function in CP at the group level.

*Objective:* To identify biomarkers of RGT responsiveness as well as develop instrumented outcome measures to define its effectiveness in children with CP. This will enable us to design patient-specific gait rehabilitation interventions in children with CP. Specific aims: 1) Deliver a RGT intervention in 15 children with spastic CP; 2) Collect outcome measures (including clinical, biomechanical, and muscle activity measures) at baseline and post-intervention; 3) Analyze the changes in response to the intervention in the outcome measures gathered in Aim 2; 4) Study the relationship between muscle synergies and the level of subjects' responsiveness to the intervention.

*Methods:* 15 children (8 females) with spastic CP,  $13.6 \pm 3.42$  (mean  $\pm$  standard deviation) years old, and Gross Motor Function Classification Scale (GMFCS) Level I-IV were recruited in the study. Children underwent a 6 week-RGT intervention (3 sessions per week) and pre- and post-training assessments including the Gross Motor Function Measure (GMFM), the 6 minutes walking test (6 MWT) and 10 meters walking test (10 MWT), and an instrumented gait evaluation. The instrumented gait evaluation included the acquisition of biomechanical and electromyographic (EMG) data. The EMG data was analyzed to identify the muscle synergies associated with walking pre- and post-training.

*Results:* Although, the group level analysis showed significant improvements in GMFM-88 E, GMFM-66 and 6MWT, each child improved in different outcomes: 8 children improved in GMFM Standing dimension, 11 in GMFM Walking dimension, 5 in gait velocity, 9 in gait endurance and 6 in the quality of the gait. We observed improvements across all GMFCS levels but we did not observe an association between motor gains and GMFCS level. Between 2 and 4 muscle synergies were sufficient to model the EMG activity of the muscles in each leg. The composition of the muscle synergies shows an increase in the presence/magnitude of aberrant elements and the temporal coefficients increase in variability and complexity with the GMFCS level. We captured changes in composition and temporal activation between pre- and post-RGT but no relationship between the clinical improvements and muscle synergies was found.

*Conclusions:* The results show that all the subjects improved but there is a large variability in the way that they respond to RGT. That highlights the need to identify different outcome measures to properly evaluate the response to RGT in children with CP. Variability in response to RGT did not display any apparent relationship with the clinical characteristics or muscle synergies of the study participants observed at baseline. The presence and magnitude of aberrant elements and the complexity of the temporal activation of the muscle synergies could be used to derive biomarkers that enable motor phenotyping individuals and thus designing individualized interventions and to track longitudinally the response to RGT during long-term interventions.

# Antecedentes y Significación







# 1. Antecedentes y Significación

## 1.1 Parálisis Cerebral

La historia de la parálisis cerebral se remonta al antiguo Egipto<sup>1</sup>. Al cirujano ortopédico, William John Little se le considera el primero en reconocer la parálisis espástica y se le atribuyen las primeras descripciones de parálisis cerebral (PC) en 1843<sup>1</sup>. Little consideraba que la PC estaba causada por la asfixia neonatal. Durante muchos años, la diplejía espástica fue conocida comúnmente como la enfermedad de Little<sup>1</sup>.

La acuñación del término "parálisis cerebral" se le atribuye a William Osler, un médico británico, en el año 1889. También el conocido neurólogo y psicoanalista Sigmund Freud, se interesó por la PC y escribió muchos artículos sobre la misma, proponiendo que el daño en el desarrollo cerebral de la PC podía deberse a una gran variedad de procesos durante el embarazo<sup>2</sup>. Desde entonces, muchas definiciones y clasificaciones han sido utilizadas por distintos grupos de expertos como la "American Academy for Cerebral Palsy" y el grupo de neurólogos conocido como el "Club de Little"<sup>1</sup>.

Se han realizado múltiples intentos para definir y clasificar a la PC. La última definición consensuada y publicada por Rosenbaum y colaboradores (en adelante, et al *alii*, "y otros autores") en el año 2007 es la siguiente: "La parálisis cerebral es un grupo de trastornos permanentes del desarrollo que afectan el movimiento y la postura, causando limitaciones funcionales significativas. Se atribuye a alteraciones no progresivas que ocurren en el cerebro inmaduro. Los trastornos motores de la PC, están a menudo acompañados por alteraciones sensitivas, perceptivas, cognitivas, comunicativas y del comportamiento; por epilepsia y por problemas músculo-esqueléticos secundarios"<sup>3</sup>. Se obtuvo como resultado del Taller Internacional de Definición y Clasificación de PC, producto del consenso de un grupo de expertos en el campo de la PC y trastornos del desarrollo, procedentes de todo el mundo. El objetivo del taller fue revisar la definición y clasificación existente hasta la citada fecha de PC, con el fin de actualizar los conocimientos sobre dicho trastorno y mejorar la comunicación entre los profesionales. Esta definición se caracteriza por: destacar que la PC no se trata de un único trastorno, sino que incluye una variedad de trastornos causados por diversos factores que pueden actuar en diferentes puntos del desarrollo fetal; enfatizar la relevancia de las comorbilidades; excluir los trastornos neurológicos progresivos y no establecer un límite superior de edad para el inicio de los trastornos (sólo se especifica que las alteraciones se producen durante el desarrollo fetal/infantil<sup>4</sup>).

La distribución de síntomas y su gravedad pueden variar ampliamente. Las características clínicas de la PC incluyen debilidad muscular, espasticidad, distonía, contracturas musculares, pérdida del control selectivo motor y dificultad en la coordinación que, en última instancia, afecta la capacidad de controlar los movimientos<sup>5-9</sup>. El control motor al realizar acciones como agarrar objetos y caminar, se puede ver alterado en estos niños por distintos motivos, o más frecuentemente por una combinación de motivos diversos, entre los que se incluyen la espasticidad, hiperreflexia, programación motora defectuosa, discinesia, paresia, coactivación excesiva de los músculos antagonistas, retraso del desarrollo y malformaciones músculo - esqueléticas secundarias. Las limitaciones resultantes pueden afectar tanto a los movimientos motores gruesos como finos, la deglución, así como la comunicación.

Existen otros muchos problemas que pueden aparecer asociados a los trastornos motores en estos pacientes y deben ser evaluados y tenidos en cuenta a la hora de valorar la discapacidad y establecer el tratamiento correcto. Entre ellos, se encuentran: alteraciones cognitivas de distintos grados; crisis epilépticas, que en algunos casos son de difícil control; problemas de comunicación y disartria que pueden requerir métodos alternativos de comunicación; disfunciones oro-motoras; problemas gastrointestinales y nutritivos pudiendo requerir alimentación por gastrostomía; problemas visuales como ceguera, pérdida de coordinación de los músculos que controlan los movimientos oculares, miopía,...; alteraciones auditivas, por ejemplo hipoacusia neurosensorial que puede requerir implantes cocleares; problemas respiratorios; disfunción urinaria y problemas psicosociales, entre otros<sup>10,11</sup>.

### 1.1.1 Epidemiología de la Parálisis Cerebral

La PC es el trastorno motor más frecuente en niños y constituye un problema muy importante debido a que se trata de una enfermedad crónica capaz de generar gran discapacidad y de tener muchas repercusiones no solo médicas, sino también familiares, sociales y educativas<sup>12</sup>.

Estudios basados en la población mundial informan que las estimaciones de prevalencia de PC varían desde 1,5 a más de 4 casos, por cada 1.000 nacidos vivos<sup>1,13-17</sup>. En Europa su tasa de incidencia es de 1,2 casos por cada 10.000 nacidos vivos<sup>18</sup>. La prevalencia en Estados Unidos es de unos 500.000 casos<sup>1,14,19</sup>. La incidencia de la PC en la población española es de 2 casos por cada 1000 nacidos vivos, lo que se traduce en alrededor de 1500 nuevos casos al año<sup>20</sup>. En un artículo reciente publicado por Gómez-Conesa et al, se hace referencia a la escasez actual de registros epidemiológicos de PC en España, a pesar de que su registro y catalogación es fundamental para su abordaje sanitario, social, y económico. En el mismo artículo se presentan los pocos datos disponibles relativos a la población española: según la Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud, en 1999 se estimaba que en España sufrían PC 1.804 niños de 0 a 5 años y 57.767 personas mayores de 6 años, es decir, en aquel momento el 0,14% de la población<sup>21</sup>; en Castilla y León se estimó en el mismo año una prevalencia de 1,02 por cada 1.000 menores de 15 años (335 casos en la población de 0 a 14 años)<sup>21</sup>. Como se puede observar, esta prevalencia es más baja que la descrita en los estudios basados en la población mundial, lo cual puede deberse a que realmente la prevalencia de PC en España sea efectivamente inferior, o a la existencia de pacientes con PC que no se han identificado como tales, entre otros posibles motivos<sup>21</sup>. Son necesarios más estudios de investigación, bien diseñados que recojan datos fiables de prevalencia, incidencia y severidad de la PC<sup>21</sup>.

En general, la tasa total de PC se ha mantenido relativamente estable en los últimos años<sup>15</sup>. Inicialmente, se pensó que las mejoras en la atención obstétrica y neonatal disminuirían la incidencia de la misma. Sin embargo, debido a la mayor supervivencia de niños prematuros y de muy bajo peso, la incidencia no ha disminuido y la prevalencia general ha aumentado<sup>15</sup>. Se considera que los factores sociodemográficos interactúan de manera compleja para influir en el riesgo de PC<sup>22</sup>.

### 1.1.2 Características y Clasificaciones de la Parálisis Cerebral

Actualmente, existen múltiples tipos de clasificaciones de la PC debido a la diversidad de sus manifestaciones clínicas. Su clasificación es difícil porque, entre otros factores, incluye un grupo muy heterogéneo de trastornos y puede enfocarse desde distintos puntos de vista, todos ellos muy relevantes y a tener en cuenta en el manejo de la misma. Se pueden clasificar según la etiología, el trastorno motor, la extensión de la afectación, la gravedad de la afectación, los trastornos asociados y las pruebas de neuroimagen. En el anteriormente referido Taller Internacional, se recomendó describir la PC usando distintas clasificaciones, incluyendo los siguientes elementos para describir la PC: anomalías motoras, síntomas asociados, hallazgos anatómicos y radiológicos, y la causalidad y el momento de la lesión<sup>3</sup>. Los sistemas de clasificación más utilizados en la actualidad se basan en la distribución topográfica, el tipo de trastorno motor y el sistema de clasificación de la función motora gruesa (GMFCS)<sup>23-25</sup>. A continuación, se describen los diferentes tipos de clasificaciones utilizados.

#### **Según la etiología y el momento del daño:**

Es comúnmente aceptado, en la actualidad, que la PC puede ser el resultado de la interacción de múltiples factores de riesgo y, según se indica en la literatura disponible, no siempre es posible identificar la etiología que produce la lesión cerebral<sup>3</sup>. Hasta el 50% de las PC se catalogan como idiopáticas<sup>3</sup>. La PC puede ser el resultado de varios mecanismos subyacentes durante la vida intrauterina o en el período del recién nacido<sup>15</sup>. Las posibles causas que provocan su aparición pueden ser prenatales, perinatales o postnatales<sup>10</sup>. Causas prenatales constituyen el 70% de los casos, e incluyen prematuridad, bajo peso al nacer, infecciones intrauterinas (infecciones TORCH: toxoplasmosis, otros como por ejemplo, sífilis o parvovirus, rubeola, citomegalovirus y herpes/hepatitis), procesos vasculares, malformaciones cerebrales de etiología diversa, fallo genético, cromosomopatías, factores maternos (edad avanzada, abortos frecuentes, epilepsia, hipertiroidismo, hemorragia en el tercer trimestre, cérvix incompetente, placenta insuficiente, toxemia severa, eclampsia, etc.), agentes físicos (radiaciones) y los agentes químicos (alcohol u otras drogas)<sup>10,26</sup>. Como causas perinatales (20% de los casos) encontramos la hemorragia cerebral, parto prolongado o complicado, rotura prematura de membranas, presentaciones anómalas, encefalopatía hipóxico-isquémica, trastornos circulatorios (shock neonatal), infecciones (sepsis o meningitis) y trastornos metabólicos (hipoglucemias,...)<sup>10,26</sup>. Y por último, en las causas postnatales (10%) es importante mencionar la encefalopatía bilirrubínica, la meningitis o encefalitis, sepsis graves, accidentes vasculares (malformaciones vasculares, cirugía cardíaca), traumatismos, coagulopatías, cuadros de deshidratación y anoxia postnatal<sup>10,26</sup>.

Además, según concluye Stavsky et al en su artículo y es comúnmente aceptado por la comunidad científica, la edad gestacional constituye un factor de riesgo de aparición de PC<sup>10</sup>, siendo mucho más frecuente entre los recién nacidos prematuros, y en particular en los extremadamente prematuros<sup>15</sup>. Por lo tanto, cabría esperarse que, en un futuro no muy lejano, las intervenciones que previenen el nacimiento prematuro o ayudan al feto durante el parto, así como la intervención posnatal, puedan reducir la incidencia de este síndrome. También, que los avances en la comprensión de los mecanismos que conducen a la aparición de PC (que se está alcanzando gracias a los recientes estudios de investigación), ayudarán a diseñar tratamientos correctamente dirigidos e individualizados, lo cual también beneficiará a los pacientes afectados de este trastorno<sup>15</sup>.

### **Según el tipo de trastorno motor dominante:**

**Espástica:** La PC espástica es la forma más frecuente de PC, constituyendo entre el 70 y el 85% de los casos<sup>10,27</sup>. La espasticidad clásicamente se ha definido como “el incremento del tono muscular dependiente de la velocidad, asociado a un reflejo miotático exagerado”<sup>28</sup>. La espasticidad es una de las manifestaciones más frecuentes del síndrome de motoneurona superior, incluyéndose en el grupo de signos positivos del mismo<sup>10</sup>. La PC espástica está anatómicamente distribuida en tres tipos: cuadriplejía espástica, diplejía espástica y hemiplejía espástica. Existen distintos métodos o escalas para evaluar la espasticidad, siendo los más comúnmente utilizados en la clínica, la escala de Ashworth modificada y el índice de Tardieu. El niño presenta unos patrones típicos, que se han descrito, tanto en miembros superiores como inferiores<sup>27</sup>. Como posibles secuelas de dicha espasticidad se encuentran la disminución o pérdida funcional, el acortamiento y la debilidad muscular, así como la deformidad de las articulaciones, que se puede acompañar en algunas ocasiones de dolor<sup>28</sup>.

**Atetósica o discinética:** Discinesias son movimientos anormales, espasmódicos, incontrolados y de rangos extremos, con deficiente control de los rangos medios, además presentan reflejos arcaicos produciéndose movimientos de contorsión. Los movimientos pueden ser distónicos, atetósicos y coréicos. Se deben a la disfunción de los ganglios basales. Se diferencian los siguientes subtipos: forma coreoatetósica (corea, atetosis, temblor), forma distónica y forma mixta asociada con espasticidad. Representa aproximadamente entre el 5 y el 15% de los casos de PC. Suelen ser debidas a hiperbilirrubinemia o anoxia grave<sup>10,27</sup>.

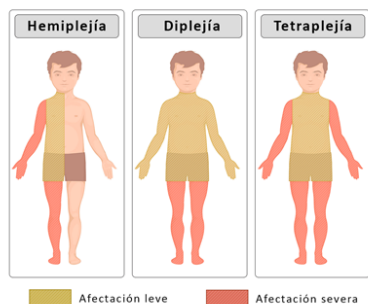
**Atáxica:** La ataxia es un signo clínico que se caracteriza por la disminución del equilibrio, coordinación y control motor fino. Es la consecuencia de lesiones en el cerebelo. La ataxia pura es muy rara y a menudo aparece en combinación con espasticidad y atetosis. La hipotonía inicial (durante los dos primeros años de vida) se modifica, haciéndose evidente posteriormente el aumento de la base de sustentación, la disimetría, y la incoordinación<sup>11</sup>.

**Mixta:** La PC mixta es relativamente frecuente, siendo la etiología una lesión de más de una parte del cerebro. Los niños con un tipo mixto de PC pueden presentar una combinación de espasticidad, distonía, ataxia y movimientos atetoides<sup>10</sup>.

**Hipotónica:** La PC hipotónica no un subtipo frecuente. Se debe realizar un diagnóstico de exclusión con otras patologías neuromusculares. Se plantea el diagnóstico cuando un niño presenta una hipotonía muscular que persiste más allá de los 2 o 3 años de vida y que se acompaña de hiperreflexia osteotendinosa<sup>27</sup>.

### **Según la distribución anatómica/topográfica o la extensión de la afectación:**

La afectación puede ser unilateral o puede ser bilateral. Dentro de las afecciones unilaterales se encuentran la hemiplejía y, con mucha menor frecuencia, la monoplejía. Dentro de las afecciones bilaterales, la diplejía, la tetraplejía y, con mucha menor frecuencia, la triplejía<sup>26</sup>. En la imagen, se puede observar un resumen de los tipos más frecuentes de PC espástica descritos en la literatura, con su correspondiente área afectada, su frecuencia y principales características de las mismas.



#### **Hemiplejía:**

- Afectación: solo un hemicuerpo (normalmente más el miembro superior)
- Frecuencia: 20% de la PC espástica
- Etiología más frecuente: lesiones cerebrales focales
- Neuroimagen: necrosis cerebral isquémica focal

#### **Diplejía:**

- Afectación: miembros inferiores (leve de los superiores)
- Frecuencia: 50% de la PC espástica
- Etiología más frecuente: prematuridad y bajo peso al nacer
- Neuroimagen: leucomalacia periventricular

#### **Cuadriplejía o tetraplejía:**

- Afectación: tronco, miembros superiores e inferiores
- Frecuencia: 30% de la PC espástica
- Etiología más frecuente: encefalopatía hipóxica-isquémica perinatal
- Neuroimagen: lesión cerebral parasagital, leucomalacia periventricular

**Figura 1: Clasificación según la distribución topográfica.**

Modificada de: Berker, N. & Yalçın, S. *The HELP Guide to Cerebral Palsy*. (Avrupa Medical Bookshop Co. Ltd. & Global-HELP Organization, 2005).

#### **Según las pruebas de neuroimagen:**

Existen lesiones específicas relacionadas con la PC, las cuales normalmente se localizan en las zonas del cerebro más sensibles a la hipoperfusión, las cuales varían durante el desarrollo<sup>10</sup>. Korzeniewsk et al realizaron una revisión sistemática de la literatura en la que incluyeron estudios de neuroimagen de niños con PC, encontrando que los hallazgos neuroanatómicos anormales fueron frecuentemente observados en TAC y/o resonancia magnética. Según dichos autores fue común encontrar daño de la materia blanca (leucomalacia periventricular), ventriculomegalia, anomalías en el espacio del líquido cefalorraquídeo y atrofia, y menos frecuentemente, daño de materia gris pura<sup>29</sup>.

#### **Según la gravedad del trastorno motor o la repercusión funcional:**

Se basa en la severidad, distinguiéndose entre: PC leve, donde el afectado no está limitado en las actividades ordinarias, aunque presenta alguna alteración física; PC moderada, donde el individuo tiene dificultades para realizar las actividades diarias y necesita medios de asistencia o apoyos; y PC severa, donde el sujeto se ve afectado por una gran limitación en las actividades diarias.

Como ya se ha comentado anteriormente dentro del concepto de PC, se incluyen niños con muy diferente compromiso motor, por ello, es fundamental un método de clasificación basado en la repercusión funcional que dicho déficit motor genera en los niños y, que nos ayude a definirla y compararla, entre distintos estudios de investigación; a evaluar su correlación clínica con pruebas de neuroimagen; a comparar la efectividad de tratamientos e intervenciones, etc. Actualmente, se prefiere utilizar la clasificación de la función motora gruesa o GMFCS de sus siglas en inglés (Gross Motor Function Classification System)<sup>23,24</sup>. Se describirá la clasificación con detalle en el apartado "Evaluación Funcional de la Marcha en Parálisis Cerebral".

### 1.2 Marcha en Parálisis Cerebral

#### 1.2.1 Principios de la Marcha Normal

La locomoción, constituye una función primordial para el ser humano, que nos permite trasladar el cuerpo de un sitio a otro a través de la marcha bípeda, normalmente en posición erecta. La marcha normal se caracteriza por:

- Ser rítmica y repetitiva, y estar formada por movimientos alternos de los miembros inferiores, que propulsan el cuerpo hacia delante a la vez que se mantiene la estabilidad del cuerpo<sup>30</sup>.
- Precisar una buena coordinación de los siguientes elementos: fuente de energía, sistema de palanca y fuerzas que muevan dichas palancas, así como sistema que los controle. Esta tarea funcional requiere interacciones complejas y coordinación de los sistemas nervioso central (cerebro y médula espinal) y periférico (nervios periféricos), junto al músculo-esquelético (músculos, huesos y articulaciones), principalmente de los miembros inferiores. Desequilibrios en cualquiera de estos niveles pueden determinar alteraciones de la marcha<sup>30</sup>.
- Requerir equilibrio, propulsión, absorción de impactos y realizarse con el mínimo consumo de energía. Clásicamente, y en base a la teoría de "los seis determinantes de la marcha" propuesta por Saunders et al, se considera la marcha como el movimiento del centro de gravedad o centro de masa a través del espacio, a lo largo del camino, que requiere el menor gasto de energía<sup>31</sup>. Se puede afirmar esto, ya que, según los principios físicos, el centro de masa de un cuerpo u objeto concuerda con el centro de gravedad del mismo cuando éste se encuentra en un campo gravitatorio uniforme, como ocurre sobre la superficie terrestre. Los seis determinantes de la marcha descritos son los siguientes: desplazamiento lateral de la pelvis, rotación de la pelvis, flexión de la rodilla durante la fase de apoyo tras el contacto del talón, movimiento del pie y el tobillo, y movimiento de la rodilla<sup>32</sup>.

Kuo et al, analizan críticamente distintas teorías y consideran la de los seis determinantes de la marcha desacreditada en la actualidad. Indican también que la teoría del péndulo invertido explica la marcha económica desde el punto de vista energético, pero solo de una forma parcial y describen la teoría de la marcha dinámica, basada en el trabajo realizado por McGeer. Esta teoría combina un modelo de péndulo invertido de la pierna en apoyo, con un modelo de péndulo de la pierna de oscilación y su impacto con el suelo. El golpe de talón al final de cada paso tiene efectos dinámicos que pueden contribuir a una marcha periódica y a su estabilidad pasiva<sup>31</sup>. Dicha teoría, explicaría algunas características de la marcha, como su periodicidad, la carencia de un control activo requerido y la necesidad de un mínimo aporte de energía<sup>31</sup>.

El ciclo de la marcha se define tradicionalmente como "el período de tiempo desde el momento en que el talón de un pie golpea el suelo hasta el momento en que el mismo pie golpea el suelo nuevamente" (es decir, con el golpe de talón del otro pie que tiene lugar en el medio)<sup>30</sup>. Este ciclo está formado por dos periodos: el de apoyo y el de oscilación. El apoyo integra alrededor del 60% del total del ciclo y se corresponde con el periodo de tiempo durante el cual el pie está en contacto con el suelo. La oscilación, el otro 40% del ciclo, corresponde con el periodo en el que el pie no está tocando el suelo, es decir, se encuentra en el aire permitiendo el avance de la extremidad. Durante el doble apoyo (alrededor del 20% del ciclo), los dos pies se encuentran en

contacto con el suelo al mismo tiempo, mientras que el peso corporal se transfiere de una pierna a otra<sup>30</sup>.

El ciclo de la marcha se puede dividir en las ocho fases diferentes descritas por Perry y otros autores posteriormente<sup>30</sup>:

a. Contacto inicial: momento justo durante el cual el pie de la pierna que estamos examinando se pone en contacto con el suelo (normalmente el talón toca o golpea el suelo);

b. Respuesta a la carga: fase que se inicia exactamente tras el contacto inicial y continua hasta que la otra pierna se despega del suelo; permite la absorción de impactos y la estabilidad de soporte de peso;

c. Apoyo medio: comienza con el apoyo plantar y la carga completa del antepié, y finaliza con la elevación del talón. Asegura la estabilidad para la extremidad y el tronco;

d. Apoyo final: comienza cuando el talón se eleva y dura hasta que el talón de la pierna opuesta golpea el suelo. Permite la progresión del cuerpo más allá del pie de apoyo;

e. Pre-oscilación: representa la segunda fase de doble apoyo del ciclo, ya que comienza con el contacto inicial de la extremidad opuesta y finaliza con el despeque del miembro actual y en ella el miembro inferior se coloca para la fase de oscilación;

f. Oscilación inicial: comienza tan pronto como el pie deja el suelo. Su objetivo es avanzar la extremidad desde su posición después de despejar el pie;

g. Oscilación media: desde que el miembro que en oscilación está enfrente del miembro contralateral hasta que el primero está adelante y la tibia se encuentra en posición vertical. Tiene los mismos objetivos que la fase anterior;

h. Oscilación terminal: termina con el golpe de talón en el suelo y se caracteriza por la desaceleración de la extremidad con el fin preparar la extremidad para comenzar del siguiente ciclo de marcha.

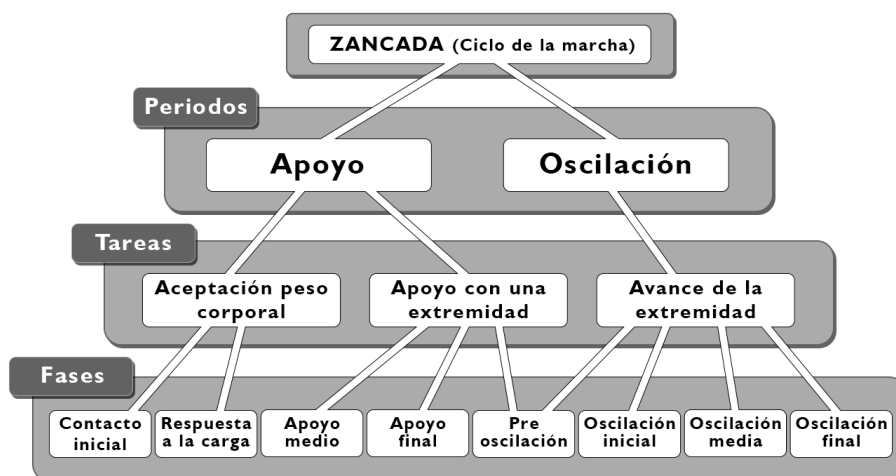


Figura 2: Ciclo de la marcha.

Modificada de: Perry, J. *Gait Analysis. Normal and Pathological Function*. (SLACK Incorporated, 1992).

El miembro inferior rota externamente sobre su eje longitudinal cuando el pie se prepara para levantarse del suelo y rota internamente desde el periodo de oscilación hasta el apoyo completo del pie en el suelo<sup>32</sup>.

El objetivo de la marcha es propulsar el cuerpo hacia delante, y esto se realiza durante ambos periodos (apoyo y oscilación). Se considera conveniente destacar que la flexión de rodilla y cadera son esenciales para despejar la pierna que se encuentra en fase de oscilación. Con el objetivo de tener una longitud del paso adecuada, la rodilla se debe extender al final de la fase de oscilación. También hay que resaltar la importancia de los balancines o rockers (en inglés), que son una serie de movimientos del pie (a nivel de talón, tobillo y metatarsianos) a través de los cuales el cuerpo avanza apoyado sobre la pierna que se encuentra en contacto con el suelo<sup>32</sup>.

La fase de aceptación del peso corporal o transferencia de alrededor del 60% del peso corporal de un miembro a otro se realiza en un periodo de tiempo de unos 0.02 segundos. Músculos del tobillo, rodilla y cadera intervienen para reducir el choque que se produce: los dorsiflexores del tobillo limitan la flexión plantar del tobillo y permiten un contacto suave con el suelo; el cuádriceps limita la flexión de la rodilla; y los abductores de la cadera evitan la caída excesiva de la pelvis<sup>10</sup>.

Las anomalías de la marcha pueden ser debidas a múltiples factores como alteraciones del tono o debilidad muscular, deformidad estructural de los huesos y las articulaciones, trastornos neurológicos u otras enfermedades.

### 1.2.2 Alteraciones de la Marcha en Parálisis Cerebral

Caminar es esencial para las actividades de la vida diaria y la participación social; por lo tanto, a menudo se considera una de las actividades más importantes en la vida diaria. Alrededor del 75% de los niños con PC son ambulantes. En niños ambulantes con PC, las alteraciones en el patrón de marcha son muy frecuentes y se relacionan con déficits primarios tales como debilidad muscular, espasticidad, y pérdida de control motor selectivo, y/o déficits secundarios tales como deformidades óseas o contracturas musculares<sup>33</sup>.

Se puede observar una gran variedad de desviaciones de la marcha en pacientes con PC<sup>33</sup>. Se han desarrollado y utilizado una gran variedad de sistemas de clasificación que pretenden agrupar las desviaciones comunes de la marcha en patrones, con el objetivo de ayudar en el diagnóstico, la toma de decisiones clínicas y para facilitar la comunicación entre los proveedores de atención médica. Es muy importante que tengamos en cuenta que se tratan de una simplificación de la realidad y que, por ese motivo, no existe un único sistema de clasificación que describa de forma válida y confiable todas las desviaciones de la marcha en PC<sup>11,33</sup>. No se puede olvidar que los patrones de marcha varían con la edad. El desarrollo de la marcha madura depende del desarrollo del sistema nervioso central. Los niños empiezan a presentar un patrón de marcha que se asemeja al adulto entre los 5 y 7 años de edad<sup>32</sup>.

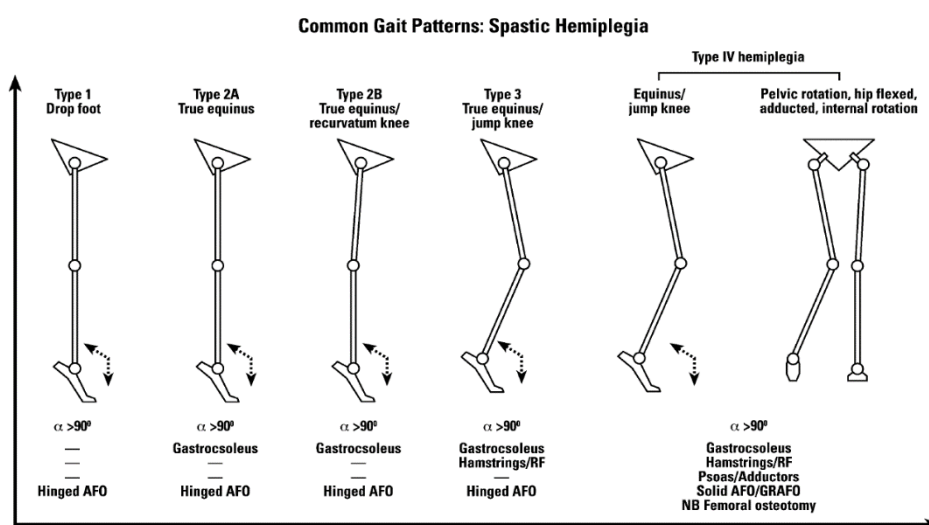
Clásicamente, las clasificaciones de los patrones de la marcha se han dividido en dos grupos, uno para la PC espástica unilateral y otro para la bilateral. Casi todas las clasificaciones que se pueden encontrar descritas en la literatura se centran en la observación de la cinemática del plano sagital. Los patrones descritos en las clasificaciones a menudo se asocian con deficiencias específicas y recomendaciones sobre los tratamientos<sup>33,34</sup>.



### Patrones de marcha en PC espástica unilateral o hemipléjica:

Winters et al, en el año 1987, basándose en la observación de datos cinemáticos en el plano sagital, describieron cuatro grupos de patrones de la marcha. Fueron organizados de manera que la severidad de las alteraciones va aumentando, al mismo tiempo que progresan del tobillo a la pelvis, es decir, de distal a proximal. El grupo I se caracteriza por la caída del pie durante la oscilación del miembro inferior, lo que se traduce en la ausencia del primer balancín en el contacto inicial y se asocia con hipoactividad o debilidad muscular del tibial anterior e hiperactividad de los dorsiflexores (músculos sóleo y gemelos). El patrón de marcha del grupo II se caracteriza por pie caído en el periodo de oscilación y flexión plantar mantenida en el periodo de apoyo, pudiendo presentar a menudo hiperextensión o recurvatum de rodilla. Se asocia con contracturas que pueden ser estáticas o dinámicas de los dorsiflexores (músculos sóleo y gemelo). El patrón del grupo III, además de las desviaciones ya descritas de los grupos I y II, tienen limitación de la flexión de rodilla durante el periodo de oscilación, hiperflexión de cadera y aumento de la lordosis lumbar. El patrón del grupo IV presenta todas las desviaciones mencionadas de los grupos I a III, más movimiento restringido en la rodilla y la cadera, compensando este último mediante el aumento de la lordosis pélvica durante la fase de apoyo terminal<sup>33</sup>.

La clasificación de Winters fue modificada por Rodda y Graham en el año 2001, incluyendo pacientes con hiperextensión de rodilla y desviaciones transversales de cadera. Los autores proporcionaron no sólo una descripción de los patrones de marcha, sino que añadieron los posibles tratamientos asociados con cada uno de ellos<sup>34</sup>.



**Figura 3: Patrones de marcha en PC espástica unilateral.**

De: Rodda, J. & Graham, H. K. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. *Eur. J. Neurol.* **8**, 98–108 (2001).

### Patrones de marcha en PC espástica bilateral o paraparética:

Utilizando como base la clasificación que Sutherland y Davids publicaron en el año 1993 de las anomalías de la marcha específicamente de la rodilla en PC, Rodda y Graham<sup>35</sup>, en 2004, propusieron una clasificación para pacientes con PC espástica bilateral basada, al igual que la

anterior, en la cinemática del plano sagital, y ampliándola para considerar las articulaciones del tobillo, la rodilla, la cadera y la pelvis. Los autores identificaron cuatro grupos principales: equino verdadero; marcha en salto; equino aparente y marcha agachada.

El equino verdadero se caracteriza por presentar el tobillo en flexión plantar durante el periodo de apoyo, mientras que la cadera y la rodilla se mantienen extendidas. Los autores advierten que el equino puede estar enmascarado por una recurvatum de rodilla. El patrón de la marcha en salto se caracteriza por la flexión plantar o equino del tobillo, la flexión en la rodilla y la cadera, la inclinación anterior y el aumento de la lordosis lumbar. En este grupo es frecuente el patrón rígido de rodilla, descrito por Sutherland y Davids. El patrón de equino aparente se caracteriza por un rango normal de dorsiflexión en el tobillo, pero presenta una excesiva flexión de la rodilla y la cadera durante todo el periodo de apoyo, lo que obliga al paciente a caminar sobre los dedos del pie y da la impresión de tratarse de un equino. La marcha agachada se caracteriza por un tobillo en excesiva dorsiflexión, combinada con un incremento de la flexión en la rodilla y la cadera. Los autores introdujeron en la clasificación un grupo de marcha asimétrica, ya que en muchos casos la marcha de las dos miembros inferiores pertenecen a dos clasificaciones diferentes<sup>33,35</sup>.

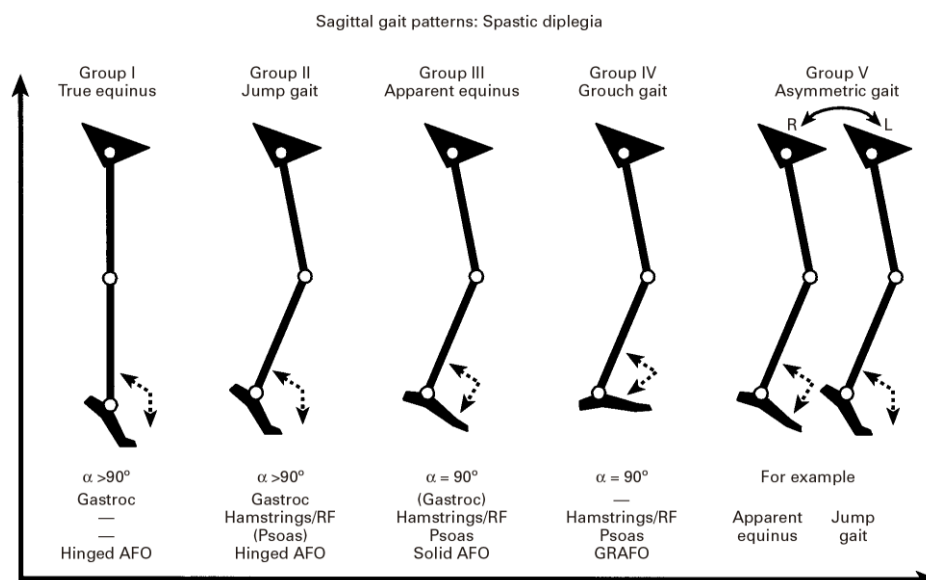


Figura 4: Patrones de marcha en PC espástica bilateral.

De: Rodda, J. M., Graham, H. K., Carson, L., Galea, M. P. & Wolfe, R. Sagittal gait patterns in spastic diplegia. *J. Bone Jt. Surg.* 86-B, 251–258 (2004).

No se puede olvidar, que los patrones de marcha del plano sagital descritos anteriormente coexisten con las patologías del plano frontal y transversal. El patrón de marcha en tijera y rotación interna de la cadera se caracteriza por el cruce de las piernas durante la marcha, como consecuencia de la espasticidad del aductor de la cadera y del isquiotibial medial combinada con anteversión femoral excesiva. También, está descrito un aumento en el movimiento lateral del tronco al caminar<sup>10</sup>.

Las alteraciones más frecuentes de la marcha en la PC son las siguientes: Una mala rotación de la pierna que puede interferir con la estabilidad durante el periodo de apoyo y el impulso del miembro. La rotación externa se asocia comúnmente con una deformidad en valgo, mientras que la rotación interna lo hace con la deformidad en varo<sup>11</sup>. La espasticidad en los isquiotibiales

puede dificultar la extensión de la rodilla durante el periodo de apoyo, contribuyendo aún más a una marcha agachada. La espasticidad del recto femoral puede impedir que la rodilla se flexione lo suficiente durante el periodo de oscilación, causando un patrón de marcha de rodillas rígidas. La espasticidad de los músculos inversores de tobillo (músculos tibial anterior y tibial posterior) puede conducir a la supinación del pie y peso sobre el borde lateral del pie. La espasticidad en músculos tibiales es común en la hemiparesia espástica. Mientras que una deformidad en equinoalga es más común en la cuadriparesia o diparesia espástica<sup>11</sup>.

Para la marcha eficiente son necesarios los siguientes requisitos: estabilidad durante el periodo de apoyo y el despeje del pie, así como, la progresión del miembro durante el periodo de oscilación.

El consumo de energía durante la marcha en pacientes con PC es alto<sup>36</sup>. Se ha registrado un incremento de la excursión del centro de masa del cuerpo, sobre todo en la marcha de puntillas<sup>37</sup>.

A continuación, se analizan las características y dificultades generales que los niños con PC pueden presentar en los distintos periodos y fases de la marcha.

Durante el periodo de apoyo no es infrecuente observar anomalías al colocar el pie durante el contacto inicial, excesiva flexión de la rodilla, flexión de la cadera y el tobillo o hiperextensión de la rodilla y mal empuje. Como ya se ha indicado, el ciclo de la marcha normalmente se inicia con el golpe de talón. Los niños con PC frecuentemente no inician el ciclo con golpe de talón, sino con apoyo del pie completo o incluso con el antepie<sup>37</sup>. En la fase de aceptación del peso corporal, la alteración del mecanismo basculante debido a la debilidad muscular y las contracturas, dificultan el traspaso del peso sobre la pierna en apoyo<sup>10</sup>.

Ha sido sugerido que el déficit de control postural y de equilibrio tienen un rol fundamental en los desórdenes de la marcha<sup>38</sup>. Mantener el equilibrio lateral es primordial mientras que se traslada el peso corporal de un miembro al otro. Los niños con PC tienen dificultades al realizar ese proceso y presentan tendencia a caer sobre el miembro que está en periodo de oscilación<sup>10</sup>.

Los problemas durante el periodo de oscilación incluyen una separación insuficiente entre los pies, reducción de la flexión de cadera, rodilla y dorsiflexión del tobillo, que limita el avance de las extremidades<sup>10</sup>.

Los niños con PC tienen, además, dificultad para producir la fuerza necesaria para propulsar su cuerpo hacia delante. Se han descrito diferentes posibles causas que dificultan el paso del miembro que se encuentra en periodo de oscilación: flexión inadecuada de la cadera y la rodilla, aumento de tono de los músculos aductores, espasticidad en flexores plantares, ... La longitud del paso es corta debido a la limitación de la extensión de la rodilla<sup>10</sup>.

La velocidad en la marcha puede variar dependiendo de las características de los niños con PC. En algunos casos la marcha es más lenta debido a hipertonía, mal control motor, co-contracción de la musculatura antagonista, pobres reacciones de equilibrio, disminución de fuerza muscular, hipoextensibilidad de la musculatura y alteraciones biomecánicas de la marcha<sup>36</sup>. En otros casos, debido a esa misma incapacidad de mantener el equilibrio durante el periodo de oscilación, los niños con PC tienden a caminar muy rápido y de forma descontrolada<sup>10</sup>.

### 1.3 Métodos Tradicionales de Evaluación de la Marcha

#### 1.3.1 Evaluación Funcional y de la Marcha en Parálisis Cerebral

Aunque la categorización del diagnóstico de PC es clave para proporcionar la terapia óptima a un paciente, la evaluación de la funcionalidad también es esencial.

Existen distintos sistemas de clasificación funcional que se pueden utilizar con niños con PC. Cada uno de estos sistemas ha sido desarrollado por un equipo de expertos que, tras discutir el tema, han llegado a un consenso sobre el lenguaje que, a partir de entonces, se debe usar para hablar de las distintas capacidades funcionales de los niños con PC. Estos sistemas de clasificación pretenden mejorar la comunicación, no solo entre los diversos profesionales, sino también entre éstos y las familias de los niños<sup>24</sup>.

Cada uno de los sistemas de clasificación funcionales desarrollados son específicos para una función en concreto. Todas las clasificaciones presentan 5 niveles, a los que se le atribuyen números arábigos (I-V) y tienen como característica que son mutuamente excluyentes. Todos los sistemas están basados en la Clasificación de la Salud, Funcionamiento y Discapacidad (CIF)<sup>39</sup>.

La Clasificación Internacional de Funcionamiento de la Organización Mundial de la Salud, Discapacidad y Salud (CIF) incluye tres categorías de funciones: deterioro, las limitaciones de la actividad y las restricciones en la participación<sup>39</sup>. Cabe destacar, que dicha clasificación considera la participación de los niños en las actividades sociales y de ocio como vital para su desarrollo. Es exactamente en este contexto, donde los niños pueden desarrollar competencias y habilidades, lograr una estabilidad tanto física, como afectiva y emocional, hacer amigos, expresar su creatividad, y desarrollar su autoestima y su autoidentidad.

Ninguno de los sistemas de clasificación que vamos a describir a continuación es una herramienta de diagnóstico o debe ser utilizada como medida de resultado, por este motivo, dichos sistemas siempre se deben acompañar de los correspondientes instrumentos de evaluación. Cada uno de estos sistemas descritos por “niveles” de funcionamiento en sus respectivos dominios, puede ser utilizado como punto de referencia para el pronóstico del niño. También, ayudan a seleccionar las intervenciones o tratamientos que probablemente van a proporcionar mejores resultados en cada grupo funcional<sup>24,40</sup>.

Actualmente existen 4 sistemas de clasificación diferentes para la PC tratando de abarcar las diferentes funciones del niño:

- Sistema de Clasificación de la Función Manual (MACS): Evalúa la gravedad de la afectación en extremidades superiores en niños mayores de 4 años; es simple, aunque no muy preciso. Ha sido adoptado por la comunidad internacional dada la falta de alternativas consensuadas<sup>24,41</sup>. Recientemente se ha publicado el MiniMACS para la evaluación de niños menores de 4 años<sup>42</sup>.
- Sistema de Clasificación de la Comunicación (CFCS): Evalúa la comunicación diaria<sup>24,43</sup>.

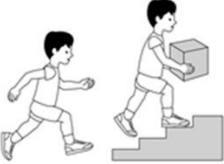

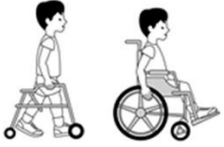

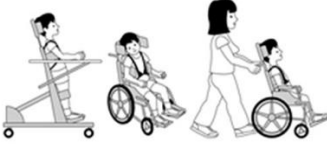
- Sistema de Clasificación para la capacidad de Comer y Beber (EDACS): medida válida para evaluar la capacidad de comer y beber para niños con PCI mayores de 3 años<sup>24,44</sup>.
- Sistemas de Clasificación de la Función Motora Gruesa (GMFCS-ER)<sup>23,24</sup>.

El sistema de clasificación GMFCS (Gross Motor Function Classification System) ha tenido muy buena aceptación entre la comunidad internacional, siendo muy popular. Proporciona un lenguaje común para los distintos profesionales, que es relevante, rápido y fácil de utilizar. El GMFCS describe tanto el movimiento autoiniciado, como la necesidad de dispositivos de asistencia (andadores, muletas, bastones, sillas de ruedas) para la movilidad general durante la actividad habitual de los niños con PC. La afectación se clasifica en 5 niveles de afectación de menor a mayor gravedad:

- Nivel I: marcha sin restricciones. Limitaciones en habilidades motoras más avanzadas.
- Nivel II: marcha sin soporte ni ortesis. Limitaciones para andar fuera de casa o en la comunidad.
- Nivel III: marcha con soporte u ortesis. Limitaciones para andar fuera de casa y en la comunidad.
- Nivel IV: movilidad independiente bastante limitada.
- Nivel V: totalmente dependientes. Movilidad independiente muy limitada.

Este sistema de clasificación fue diseñado inicialmente para ser utilizado con niños de 2 a 12 años de edad<sup>23,25</sup>. El GMFCS fue revisado y ampliado posteriormente, en 2007, para incluir edades entre 12 y 18 años, así como para ampliar las descripciones y matizar las diferenciaciones para cada nivel, según la edad del niño, y teniendo en cuenta los hitos del desarrollo<sup>25</sup>. Dichas modificaciones permiten una clasificación más precisa<sup>24</sup>. La clasificación descrita, se diferencia de otras, en que se centra en las actividades que el niño realiza regularmente en su vida diaria y está orientada a valorar las capacidades del niño en vez de enfocarse en sus limitaciones<sup>25</sup>. Este sistema de clasificación, no obstante, presenta algunas restricciones ya que no permite una clasificación de la gravedad de la afectación en determinados casos, como por ejemplo, en los de hemiparesia, ya que prácticamente todos tienen marcha libre<sup>24</sup>; y se centra sólo en la marcha, sin incluir ninguna información de la capacidad funcional de las extremidades superiores.

**GMFCS E & R between 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> birthday:  
Descriptors and illustrations**

	<p><b>GMFCS Level I</b></p> <p>Children walk at home, school, outdoors and in the community. They can climb stairs without the use of a railing. Children perform gross motor skills such as running and jumping, but speed, balance and coordination are limited.</p>
	<p><b>GMFCS Level II</b></p> <p>Children walk in most settings and climb stairs holding onto a railing. They may experience difficulty walking long distances and balancing on uneven terrain, inclines, in crowded areas or confined spaces. Children may walk with physical assistance, a hand-held mobility device or used wheeled mobility over long distances. Children have only minimal ability to perform gross motor skills such as running and jumping.</p>
	<p><b>GMFCS Level III</b></p> <p>Children walk using a hand-held mobility device in most indoor settings. They may climb stairs holding onto a railing with supervision or assistance. Children use wheeled mobility when traveling long distances and may self-propel for shorter distances.</p>
	<p><b>GMFCS Level IV</b></p> <p>Children use methods of mobility that require physical assistance or powered mobility in most settings. They may walk for short distances at home with physical assistance or use powered mobility or a body support walker when positioned. At school, outdoors and in the community children are transported in a manual wheelchair or use powered mobility.</p>
	<p><b>GMFCS Level V</b></p> <p>Children are transported in a manual wheelchair in all settings. Children are limited in their ability to maintain antigravity head and trunk postures and control leg and arm movements.</p>

**Figura 5: Sistemas de clasificación de funciones motoras gruesas (GMFCS).**

**Niveles ampliados y revisados, para niños de 6 a 12 años.**

De: Palisano, R. *et al.* Gross Motor Function Classification System Expanded and Revised. *Ref. Dev Med Child Neurol* **39**, 214–223 (1997).

Como ya se ha comentado anteriormente, para cada uno de estos niveles, existe una descripción de la actividad funcional que se corresponde con las distintas edades, que se pueden utilizar para establecer el pronóstico<sup>25</sup>.

Actualmente existen instrumentos de evaluación específicos para pacientes con PC y otros globales aplicables a diversas poblaciones, algunos de los cuales cumplen con los criterios establecidos por la OMS para clasificar la discapacidad, como por ejemplo, el Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)<sup>45</sup>, la Independence Functional Measurement for Children (WeeFIM)<sup>46</sup> o el índice de habilidades<sup>47</sup>. Las dos primeras son medidas ampliamente estudiadas y utilizadas, confiables, validadas y que han demostrado capacidad de respuesta al cambio tanto en el curso del tratamiento rehabilitador, como durante el seguimiento de los pacientes. Es importante, para permitir la evaluación del rendimiento de un niño durante la

rehabilitación, estudiar la capacidad de respuesta, tanto estadística como clínica de una o diversas medidas de resultados.

A la hora de medir la marcha, existen muchas medidas de resultados, dependiendo de lo que queramos mejorar u optimizar de la marcha: velocidad, capacidad de ejercicio, apariencia de la marcha.... Las típicas pero no específicas para niños con PC, son por ejemplo, la *Prueba de la marcha de los 10 metros* (10 MWT) y la *Prueba de la marcha de los 6 minutos* (6 MWT)<sup>48</sup>, para medir velocidad y capacidad de ejercicio respectivamente. Ambas han sido ya validadas para jóvenes con trastornos neurológicos de la marcha<sup>49</sup>. Pero existen otras que pretenden evaluar la repercusión funcional de la marcha del niño con PC. Thompson et al definieron los valores correspondientes como diferencias mínimas clínicamente significativas para la *Prueba de la marcha de los 10 metros* y la *Prueba de la marcha de los 6 minutos* en general en niños con PC y según los niveles del GMFCS. Para la *Prueba de la marcha de los 10 metros* los valores son los siguientes: General - 12.2 segundos; GMFCS I - 1.7 segundos; GMFCS II - 4.3 segundos; GMFCS III - 17.7 segundos<sup>50</sup>. Y para la *Prueba de la marcha de los 6 minutos* son: General - 54.9 metros; GMFCS I - 61.9 metros; GMFCS II - 64.0 metros; GMFCS III - 47.4 metros<sup>50</sup>. Los resultados de este artículo serán comentados, y utilizados para su comparación, con los resultados obtenidos en el estudio de investigación desarrollado.

La *Medida de la Función Motora Gruesa (GMFM)* es una medida clínica específica diseñada para evaluar la función motora gruesa. Está validada para niños con PC y es sensible al cambio<sup>51,52</sup>. La GMFM se ha utilizado ampliamente y se han publicado numerosos ensayos clínicos en los que se ha empleado<sup>53</sup>. Existen dos versiones, la original GMFM-88 que consta de 88 ítems y, la más reciente, GMFM-66 con sólo 66 ítems. Para estas dos escalas también se han definido en la literatura diferencias mínimas clínicamente significativas en general y por niveles de GMFCS<sup>54</sup>. En el caso del GMFM-88 se han establecido específicamente para las dos dimensiones que nosotros utilizamos, por Oeffinger et al<sup>54</sup> Los valores mínimos de diferencia clínicamente importante (MCID) descritos son de 1,2 puntos y 1,8 puntos con tamaño de efecto medio y grande, respectivamente, para la sección D de la puntuación del GMFM-88; para la sección E de la escala GMFM-88 de 1,6 puntos (para efectos de tamaño medio) y 2,6 puntos (para efectos de tamaño grande); y para la escala GMFM-66 de 0,8 puntos (para efectos de tamaño medio) y 1,3 puntos (para efectos de tamaño grande). Dichos valores serán comentados en los apartados de "Resultados" y "Discusión". La escala GMFM será explicada con más detalles en el apartado "Pacientes, Material y Métodos" debido a que ha sido utilizada para la realización del estudio de investigación que se presenta en esta tesis, y los resultados publicados como diferencias mínimas clínicamente significativas serán utilizados para compararlos con los obtenidos en el estudio de investigación presentado.

El *Cuestionario de Evaluación Funcional de Gillette (FAQ)* es una escala funcional que es específica para niños con PC<sup>55</sup>. Este cuestionario fue desarrollado en 1997 para explorar la movilidad y marcha independiente, a través de un cuestionario que se realiza a la familia. La escala comprende 10 niveles que describen la capacidad del niño para caminar. El nivel 1 refleja la ausencia de marcha y en los niveles 7 a 10, el niño realiza marcha sin la necesidad de ayudas externas o de otra persona. Este cuestionario se utiliza actualmente para valorar los resultados de las cirugías ortopédicas en niños con PC<sup>55</sup>.

El *Instrumento de Recopilación de Datos de Resultados Pediátricos (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument, PODCI)* fue inicialmente desarrollado y posteriormente validado, para servir como una medida de resultados de salud funcional para niños y adolescentes con patologías músculo-esqueléticas. La medida incluye escalas que evalúan la movilidad, las transferencias y la función de las extremidades superiores, la función física y los deportes, el dolor, la satisfacción y felicidad, así como las expectativas del tratamiento. Las puntuaciones

puede ser de 0 a 100, en las que los valores más bajos corresponden con un mayor grado de discapacidad<sup>53,56</sup>.

La *Escala de Movilidad Funcional (Functional Mobility Scale, FMS)* mide la movilidad funcional de los niños en 3 ambientes diferentes (la comunidad, la escuela y el hogar), teniendo en cuenta los diferentes dispositivos de asistencia que el niño usualmente requiere en los entornos descritos. Tiene en común con la GMFCS, la ventaja de medir el rendimiento real en lugar de la capacidad<sup>53,57</sup>.

### 1.3.2 Análisis Visual Estructurado de la Marcha en Parálisis Cerebral

En nuestra práctica clínica diaria, los médicos realizamos un análisis visual de la marcha a tiempo real. Pero dicho diagnóstico visual de la marcha de un paciente, en tiempo real, tiene algunas desventajas, ya que es subjetivo, carece de precisión y depende del entrenamiento y la experiencia del que lo realiza<sup>58</sup>. Lo más común es que no se utilicen procedimientos estandarizados, sino que cada profesional identifique su propio conjunto de descriptores de la marcha, lo que provoca una gran variabilidad<sup>59</sup>.

Recientemente, se han desarrollado varias herramientas y escalas de análisis observacional de la marcha, cuyo objetivo es superar las deficiencias del examen de la marcha en tiempo real. Estas herramientas permiten hacer un análisis cualitativo de la marcha de forma rápida y sencilla, con o incluso sin un mínimo equipamiento. Normalmente están formados por escalas o formularios estructurados. Dicho análisis visual de la marcha, utilizando estos formularios, se puede considerar como un paso intermedio entre el análisis visual a tiempo real y la utilización de sistemas de análisis del movimiento<sup>58</sup>.

La grabación de video de la marcha en el entorno clínico es relativamente fácil. Por eso, estos análisis se realizan a posteriori y el examinador evalúa visualmente el patrón de la marcha con la ayuda de grabaciones de video. Se pueden utilizar diversas escalas que están disponibles y que describen anomalías de la marcha en las distintas articulaciones y planos. Dichos instrumentos tienen la ventaja de permitir hacer valoraciones más objetivas, fiables y repetibles. Estas escalas se pueden beneficiar de los sistemas de análisis de imágenes de video por computadora, los cuales proporcionan una interfaz para registrar, cuantificar y analizar eventos de forma precisa<sup>58</sup>.

Dichas escalas se basan en la comparación de la marcha observada en el video, con la marcha normal, describiendo las desviaciones que se objetivan<sup>59</sup>. Existen varias herramientas de este tipo específicas para evaluar la marcha en población pediátrica a partir de videos<sup>58</sup>. Se utilizan ampliamente para evaluar los problemas de la marcha de los niños con PC.

Una revisión sistemática, publicada por Rathinam et al<sup>58</sup>, identificó 5 herramientas de marcha de observación para niños con PC. Según la citada revisión, estas herramientas son valiosas para determinar el efecto de la intervención clínica en la marcha, pero ninguna de las herramientas disponibles consiguió alcanzar el mismo nivel de consistencia que se logra realizando un análisis instrumentado de la marcha, utilizando un laboratorio análisis del movimiento. Pero los autores destacan que aunque, en general, son herramientas fáciles de administrar para aquellos que poseen experiencia previa en el análisis de la marcha, no lo son para aquellos con poca o ninguna experiencia en la materia<sup>58</sup>.



*Salford Gait Tool (SF-GT)*: La herramienta de la marcha de Salford es una escala ordinal desarrollada por Toro et al<sup>60</sup> para examinar la marcha de los niños con PC sólo en el plano sagital. SF-GT evalúa las posiciones de la articulación del tobillo, la rodilla y la cadera en los periodos de apoyo y oscilación, más concretamente durante los siguientes eventos: contacto inicial, apoyo doble inicial y final, apoyo medio, despegue del pie y oscilación media. Se trata de una escala de 5 puntos (2, 1, 0,-1,-2) que representa las variaciones de la marcha, tanto en categorías como en grados. El resultado es un indicador numérico para cada articulación y la suma de las puntuaciones puede reflejar patología de la marcha<sup>58,60</sup>.

*Physician's Rating Scale (PRS) y Visual Gait Assessment Scale*: La escala de evaluación de médicos fue creada por Koman et al<sup>61</sup> para examinar la marcha de los niños con PC, al igual que la anterior, en el plano sagital. Existen numerosas versiones, ya que la PRS ha sido modificada por otros autores (PRS modificada, PRS abreviada) y citada en la literatura incluso con otros nombres. La versión más reciente de PRS consta de 6 parámetros, con sus correspondientes categorías definidas, basadas en los rangos articulares de la rodilla y la cadera (rango de puntuación 1-3 o 4) durante los periodos de apoyo y de oscilación. También incluye la valoración del contacto inicial y el despegue, cuyos parámetros se miden usando un sistema de puntuación (rango: 1-3 y 5). La puntuación total de PRS varía desde 1 a 26 puntos<sup>58</sup>.

*Observational Gait Scale (OGS)*: La escala observacional de la marcha es una escala nominal desarrollada por Araujo et al específicamente para niños con PC. Ésta, a diferencia de la anterior, valora las desviaciones en los planos sagital, coronal y transversal. La escala consta de 24 ítems, 6 relativos al tobillo y al pie, 5 a la rodilla, 8 a la cadera y 5 a la pelvis. Cada uno de los ítems fue elegido en base a los parámetros cinemáticos de la marcha que mejor representan la marcha en niños con PC<sup>58</sup>.

*Observational Gait Analysis (OGA)*: La escala de análisis observacional de la marcha fue utilizada por Kawamura et al en niños con PC<sup>62</sup>. Se trata de una escala ordinal de 10 ítems que evalúa la pelvis, la cadera, la rodilla y el tobillo. Al igual que la anterior lo hace en los tres planos y durante los periodos de apoyo y oscilación. OGA compara los datos cinemáticos de los pacientes con los de sujetos sanos y valora los ítems individuales como normales o disminuidos/aumentados<sup>58,62</sup>

*Edinburgh Visual Gait Score (EVGS)*: La puntuación visual de Edinburgh de la marcha es una evaluación de video desarrollada por Read et al<sup>63</sup>, para evaluar la marcha de los niños con PC. EVGS proporciona un valor numérico de 17 parámetros o ítems de la marcha en tronco, la pelvis, la rodilla y el pie, la rodilla, la pelvis y el tronco, tanto en el periodo de apoyo como en el de oscilación. Estos ítems se han seleccionado por representar específicamente características que se consideran claves a la hora de describir la marcha patológica en niños con PC. Al igual que las dos anteriores, la analiza en los tres planos. Los rangos de movimiento de cada articulación, que se establecieron para determinar la desviación de la marcha, fueron calculados a partir del análisis instrumentado de la marcha normal. Todas las desviaciones que se analizan se subdividieron en dos grados clínicos diferentes de severidad, en relación con su magnitud (moderado y severo). Esta herramienta utiliza una escala ordinal de tres puntos, correspondiendo a una desviación normal, moderada y severa, respectivamente. El rango total de puntuación va desde 0 a 34 puntos, donde 0 se corresponde con la marcha normal y mayor que 0 indica que la marcha presenta alguna anomalía. Esta escala ha sido previamente evaluada y se considera que tiene una buena fiabilidad intra e interobservador, siempre y cuando sea utilizada por evaluadores experimentados, y se correlaciona más o menos bien con los resultados del análisis instrumentado de la marcha.

Dentro de este tipo de escalas, la EVGS es el instrumento más utilizado para identificar las alteraciones de la marcha en niños, ya que se ha demostrado que es sensible para detectar

## 1. Antecedentes y Significación

cambios tras tratamientos o intervenciones<sup>64</sup>. Se ha propuesto una diferencia mínima clínicamente importante de 2.4 para el EVGS, que refleja una mejoría clínica en la función<sup>65</sup>.

Stance					
Foot	Flexion 2	1	Normal 0	1	Extension 2
1. Initial contact			Heel contact	Flatfoot contact	Toe contact
2. Heel lift	No forefoot contact	Delayed	Normal	Early	No heel contact
3. Max ankle dorsiflexion	Excessive dorsiflxn (>40° df)	Increased dorsiflxn (26°–40° df)	Normal dorsiflxn (5°–25° df)	Reduced dorsiflxn (10° pl–4° df)	Marked plantarflxn (>10° pl)
4. Hindfoot varus/valgus	Severe valgus	Mod valgus	Neutral/slight valgus	Mild varus	Severe varus
5. Foot rotation	Marked extn >KPA (by >40°)	Mod ext >KPA (by 21°–40°)	SI more extn than KPA (by 0°–20°)	Mod int >KPA (by 1°–25°)	Marked int >KPA (by >25°)
<b>Knee</b>					
8. Knee progression angle	External, part knee cap visible	External, all knee cap visible	Neutral, knee cap midline	Internal, all knee cap visible	Internal, part knee cap visible
9. Peak extn stance	Severe flexn (>25°)	Mod flexn (16°–25°)	Normal (0°–15° flexn)	Mod hyperextn (1°–10°)	Severe hyperextn (>10°)
<b>Hip</b>					
12. Peak extn stance	Severe flexn (>15°)	Mod flexn (1°–15° flxn)	Normal (0°–20° extn)	Mod hyperextn (21°–35° extn)	Marked hyperextn (>35°)
<b>Pelvis</b>					
14. Obliquity at mid stance	Marked down (>10°)	Mod down (1°–10°)	Normal obliquity (0°–5° up)	Mod up (6°–15°)	Marked up (>15°)
15. Rotation at mid stance	Marked retraction (>15°)	Mod retraction (6°–15°)	Normal (5° retr–10° pro)	Mod protraction (11°–20°)	Severe protraction (>20°)
<b>Trunk</b>					
16. Peak sagittal position	Marked forward	Mod forward lean	Normal upright	Mod backward lean	N/A
17. Max lateral shift	Marked	Mod	Normal	Reduced	N/A
Swing					
Foot	Flexion 2	1	Normal 0	1	Extension 2
6. Clearance in swing		High steps	Full	Reduced	None
7. Max ankle dorsiflexion	Excessive dorsiflxn (>30° df)	Increased dorsiflxn (16°–30° df)	Normal dorsiflxn (15° df–5° pl)	Mod plantarflxn (6°–20° pl)	Marked plantarflxn (>20° pl)
<b>Knee</b>					
10. Terminal swing	Severe flexn (>30°)	Mod flexn (16°–30°)	Normal (5°–15° flxn)	Mod overextn (4° flx–10° xtn)	Severe hyperextn (>10° xtn)
11. Peak flexn swing	Severely increased (>85° flxn)	Mod increased (71°–85° flxn)	Normal (50°–70° flxn)	Mod reduced (35°–49° flxn)	Severely reduced (<35° flxn)
<b>Hip</b>					
13. Peak flexion swing	Marked increase (>60° flxn)	Increased flexn (46°–60° flxn)	Normal flexn (25°–45° flxn)	Reduced flexn (10°–24° flxn)	Severely reduced (<10° flxn)

**Figura 6: Imagen con tabla de puntuación del Edinburgh Visual Gait Score.**

De: Read, H. S., Hazlewood, M. E., Hillman, S. J., Prescott, R. J. & Robb, J. E. Edinburgh visual gait score for use in cerebral palsy. *J. Pediatr. Orthop.* **23**, 296–301 (2003).

### 1.3.3 Análisis Instrumentado de la Marcha en Parálisis Cerebral

Un Sistema de Análisis de Movimiento, Laboratorio de Biomecánica o Laboratorio de Análisis de Movimiento (LAM) es un método de última tecnología que consigue un registro objetivo y detallado del movimiento del cuerpo humano.

El análisis del movimiento, propio de la Ingeniería, se ha extendido rápidamente en el campo de la medicina, y más concretamente en el campo de la medicina física y rehabilitación, llegando a ser actualmente el estudio de la marcha humana, una herramienta diagnóstica muy importante en la evaluación de patologías neuro-músculo-esqueléticas. Permite un diagnóstico preciso y objetivo de los trastornos del movimiento de pacientes que tengan alguna patología que afecte su sistema músculo esquelético. Es usado, también, para la toma de decisiones médico-quirúrgicas, el estudio y perfeccionamiento del desempeño deportivo y la evaluación de diferentes tipos de calzado, así como para la validación de prótesis y ortesis<sup>66</sup>.

Las principales ventajas de la utilización de un análisis computarizado o instrumentado, cuando lo comparamos con el visual, es que es más objetivo, debido a que los resultados son numéricos y gráficos y a que los comparamos siempre con patrones de normalidad. Son tridimensionales. Las desventajas son que requiere de los sistemas, los cuales son, en general, bastante caros y también del entrenamiento del personal que lo utiliza.

Los sistemas avanzados disponibles para realizarlos, especialmente los que combinan tecnología de captura de movimiento, de captación de fuerzas de reacción en el suelo y electromiografía dinámica, permiten la obtención de parámetros representativos de la marcha de forma cuantitativa, objetiva y eficaz, generando así una gran cantidad de variables útiles al médico o investigador. La información que obtenemos de un estudio de la marcha son, entre otros: variables temporales y de zancada, datos cinemáticos de cada articulación (características de aceleración y rango de movimiento), cinéticos (estudio de fuerzas) y patrón de activación muscular<sup>66</sup>.

Una de las principales aplicaciones de estos sistemas, y en la que se centra este capítulo a partir de ahora, es el análisis de la marcha. Las patologías o desequilibrios de los sistemas involucrados con el control del movimiento pueden alterar la marcha humana y, con ello, predisponer a caídas y accidentes, además de poder afectar a la independencia del individuo y reducir su participación social. Por este motivo, el análisis de la marcha es fundamental no solo para realizar un diagnóstico más preciso, sino también, para seleccionar tratamientos y estrategias de rehabilitación, así como para establecer el pronóstico de individuos que sufren principalmente lesiones neurológicas y ortopédicas<sup>33</sup>.

Hoy en día, debido a la complejidad que puede llegar a presentar la marcha patológica, el análisis instrumentado de la misma se realiza con finalidad clínica generalmente para identificar, cuantificar y comprender los déficits de un paciente específico. Este tipo de análisis está integrado en la toma de decisiones clínicas de pacientes que presentan trastornos de la marcha complejos. Se han descrito algoritmos, en la literatura, para el manejo de los referidos pacientes, que consisten en identificar las desviaciones de la marcha; comprender las desviaciones de la marcha identificadas y vincularlas con deficiencias clínicas y, de esta forma con toda esa información, proceder a elegir la mejor opción terapéutica<sup>33</sup>.

El análisis de la marcha ha cambiado el tratamiento de la PC, ya que no solo nos permite identificar los problemas específicos que la afectan, y partiendo de éstos, nos posibilita la realización de una prescripción farmacológica global o focal (por ejemplo, con toxina botulínica), terapéutica, quirúrgica, o de ayudas técnicas, para mejorar las habilidades físicas del paciente, sino que también nos permite realizar una evaluación precisa de los resultados de los tratamientos ya aplicados, pudiendo entonces, descartar aquellos que no son útiles<sup>67</sup>.

Normalmente, en un laboratorio de análisis del movimiento en el que se realizan análisis clínicos de la marcha, solicitados por un médico, se efectúa una anamnesis y una exploración física que incluye deformidades, valoración de la espasticidad, y medidas antropométricas relevantes que posteriormente, serán requeridas por el software que realiza el análisis de los datos procedentes del estudio de la marcha. Después, se colocan los marcadores (pequeñas esferas retrorreflectantes) y los electrodos y sensores EMG. Una vez el paciente está instrumentado, se le solicita que camine repetidamente hacia arriba y hacia abajo, por la pasarela destinada a tal fin, una distancia de entre 6 y 10 m mientras se capturan los datos. Este proceso se puede realizar descalzo, con zapatos, con ortesis e, incluso, con ayudas para la marcha<sup>68</sup>. Normalmente, el médico que realiza la petición, incluye las distintas combinaciones que precisa, dependiendo de las circunstancias clínicas y del planteamiento del manejo del paciente<sup>68</sup>.

Las principales limitaciones de los datos recogidos con un laboratorio de análisis del movimiento incluyen: la ubicación de los marcadores en puntos de referencia anatómicos que no siempre son fáciles de localizar; los artefactos de tejidos blandos producidos por movimiento de la piel; la definición de centros articulares; la definición del eje anatómico respetando la realidad anatómica y clínica; y la deformación de los segmentos (como para el pie). Sin embargo, permiten la identificación de las anomalías de la marcha y nos ayudan a comprenderlas mejor<sup>33</sup>. Como norma general, se considera que el análisis instrumentado de la marcha no es muy apropiado para desviaciones leves de la marcha, pero es beneficioso para valorar y explicar las desviaciones consideradas moderadas o severas<sup>68</sup>.

### 1.3.3.1 Biomecánica de la Marcha

Existen distintos tipos de sistema de captura de movimiento tridimensional: los sistemas tradicionales con marcadores y los que ya no los precisan. Los laboratorios de análisis del movimiento basados en marcadores normalmente cuentan con una serie de cámaras infrarrojas. La lente de cada cámara está rodeada por unidades estroboscópicas que son las que emiten la luz infrarroja. Dicha luz, se refleja en los marcadores y es captada de nuevo por la cámara. Cada vez que se utiliza el sistema, éste precisa de una calibración, a través de la cual se determina la posición exacta y la orientación de cada una de las cámaras que forman el sistema<sup>68</sup>.

Al mismo tiempo que el niño camina, las cámaras infrarrojas detectan la posición de los marcadores externos en el espacio. A pesar de que cada cámara recoge información del marcador en sólo dos dimensiones, es posible crear imágenes tridimensionales a partir de los datos, pero para que las coordenadas tridimensionales sean creadas, es necesario que cada uno de los marcadores sea capturado por al menos dos cámaras simultáneamente. Es, por tanto, necesario que todas las cámaras estén sincronizadas y graben la posición del marcador al mismo tiempo<sup>68</sup>.

Con toda la información recogida por las cámaras y a través de un proceso denominado reconstrucción, se puede estimar la posición tridimensional de cada marcador. Después,

partiendo de las posiciones ya estimadas de los marcadores, mediante la aplicación de un modelo, se calculan los ángulos de unión <sup>68</sup>.

El análisis de la marcha se centra en el ciclo de la marcha ya descrito anteriormente. Los parámetros obtenidos del laboratorio de análisis de la marcha son: características temporales y espaciales, cinemática, cinética y electromiografía dinámica. Todos ellos se describen a continuación.

Parámetros espacio-temporales: Son indicadores como la cadencia, la longitud de la zancada y el paso, ancho de los pasos y duración de cada una de las fases de la marcha y la velocidad de la misma. Como ya se ha comentado anteriormente, estos datos se calculan partiendo de los datos obtenidos de los marcadores. La longitud del paso es la distancia entre un pie y el otro y, no tiene por qué ser el mismo para las dos extremidades. La suma de la longitud de paso derecha e izquierda es la longitud de zancada. El ancho del paso, la distancia mediolateral entre los pies. La velocidad de desplazamiento (en metros por segundo) está determinada por la longitud de la zancada (en metros) y la cadencia (que suele más frecuentemente, medirse en pasos por minuto). Son característicos de todo el ciclo<sup>66,68</sup>.

Cinemática: Los datos cinemáticos describen cómo se mueve el cuerpo, sin tener en cuenta las fuerzas que causan el movimiento. En el análisis clínico de la marcha esto se traduce con mayor frecuencia en gráficos en los que se observan como los ángulos de los distintos movimientos de las articulaciones varían a lo largo del ciclo de la marcha. Estos datos también se basan en las posiciones de los marcadores, que para ello han debido ser colocados en puntos de referencia anatómicos en el tronco, cabeza y extremidades superiores e inferiores. Estos, generalmente, se unen directamente a la piel usando cinta adhesiva de doble cara.

Las posiciones precisas y el número de marcadores dependen del modelo cinemático que se esté utilizando para los datos. Para la estandarización de todas las variables cinemáticas es necesario establecer un sistema de referencia. En la literatura anatómica se utilizan términos como flexión, extensión, proximal y distal, para especificar el movimiento. El problema es que esta terminología no define la posición espacial exacta del segmento evaluado, sino que proporciona indicaciones relativas a otros segmentos. Por eso, es necesario tener un sistema de referencia espacial absoluto que sea la "guía" de los análisis de movimiento, en el que sea posible especificar las coordenadas de la posición de un punto material. Existen muchos modelos diferentes con distintos puntos anatómicos usados actualmente para determinar con precisión la cinemática de las articulaciones.

Dichos modelos matemáticos utilizan ecuaciones específicas y algoritmos para calcular el centro de las articulaciones (cadera, rodilla y tobillo) a partir de los datos antropométricos y los puntos de referencia anatómicos en los que se encuentran los marcadores. Los ángulos de la cadera se determinan mediante la rotación del sistema de coordenadas locales del muslo en relación con el sistema de coordenadas de la pelvis. Los ángulos de la rodilla se determinan por la rotación del sistema de coordenada de la pierna en relación al sistema de coordenada del muslo. Los ángulos del tobillo se determinan mediante la rotación del sistema de coordenadas del pie en relación al sistema de coordenada de la pierna.

La anatomía músculo-esquelética de las personas con PC a menudo difiere de la del resto de la población, lo cual puede suponer un problema a la hora de localizar las referencias anatómicas. Por ese motivo, las personas que realizan este tipo de análisis necesitan tener mucha experiencia en la localización de los puntos y la colocación de los marcadores.

## 1. Antecedentes y Significación

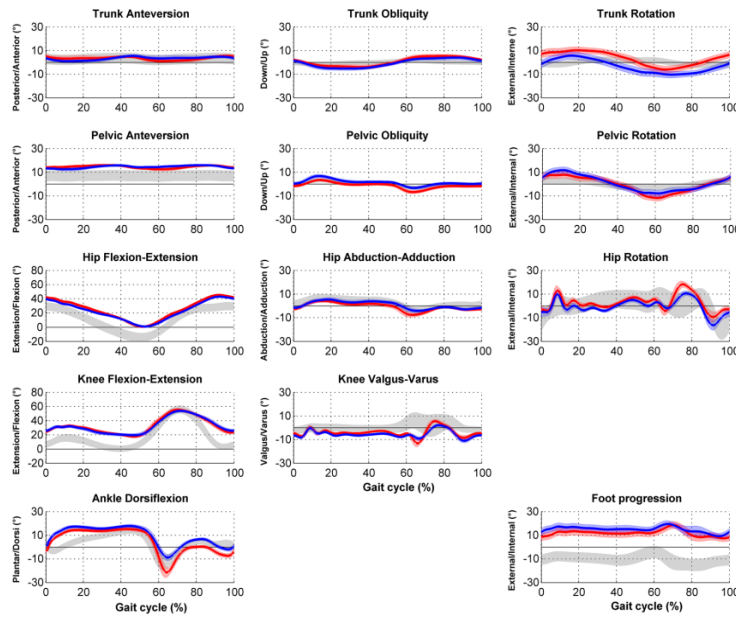


Figura 7: Ejemplo de datos cinemáticos en un informe clínico de un niño con PC.

De: Armand, S., Decoulon, G. & Bonnefoy-Mazure, A. Gait analysis in children with cerebral palsy. *EFORT Open Rev.* **1**, 448–460 (2016).

**Cinética:** Los datos cinéticos describen las cargas generadas por la persona mientras camina. La más evidente es la reacción del suelo, que es la fuerza que actúa entre el suelo y el pie. Normalmente, se mide con placas de fuerza incrustadas en la pasarela por la cual los pacientes deambulan durante el análisis. Las placas de fuerza modernas son muy precisas, utilizando cristales piezoeléctricos o medidores de tensión para medir la reacción del suelo. Los datos cinéticos pueden ser combinados con un modelo cinético para calcular los momentos que están generando los músculos en cada una de las articulaciones, a través de un proceso denominado dinámica inversa. Los conjuntos de momentos representan la actividad de los tejidos que ejercen una fuerza sobre la articulación. Se puede considerar que están generados por los ligamentos en los extremos del arco articular y por los músculos, en el resto del rango articular. Los momentos de cada articulación, se calculan como la diferencia entre los momentos generados por los grupos musculares agonistas y los generados al mismo tiempo por los antagonistas. También es posible calcular conjuntos de fuerzas. Todos los datos mencionados se pueden también representar en gráficos durante el ciclo de la marcha y se suelen utilizar las mismas características que las usadas para presentar los datos cinemáticos<sup>33,66,68</sup>.

### 1.3.3.2 Electromiografía (EMG)

La electromiografía dinámica (EMG) es el registro de la actividad muscular o la medida de la actividad eléctrica en los músculos y muestra el momento y la intensidad de la actividad muscular. La misma nos permite describir el momento de la actividad (como ausencia, actividad retardada o permanente), períodos de contracción y también espasticidad muscular durante la marcha.

Dado que una consecuencia directa de la lesión cerebral que caracteriza a la PC es la activación inapropiada de músculos específicos, esta información puede ser de considerable uso clínico.

Los nervios se encargan de estimular los músculos para producir una fuerza al generar una serie de potenciales de acción que viajan a lo largo de las fibras musculares. La fuerza depende de la cantidad de fibras musculares estimuladas y la frecuencia de los potenciales de acción. Los sensores EMG detectan los campos eléctricos generados por los potenciales de acción, como una secuencia de picos. Tanto los aumentos en la magnitud de los picos, como el aumento de su frecuencia reflejan los aumentos en la fuerza generada en el músculo. Esto es una simplificación, ya que la naturaleza precisa de esta relación es muy compleja. Es importante tener en cuenta que no representa ni puede ser igualado a la fuerza muscular, ya que no contempla una estandarización entre la medición de la fuerza muscular y la amplitud de señal EMG observada<sup>66</sup>.

La calidad de la señal depende de muchos factores, como, por ejemplo, la localización del músculo que queremos detectar. Se pueden utilizar sensores colocados sobre la piel, si se trata de músculos grandes y superficiales. Existen dos tipos de sensores, los que precisan de pares de electrodos con gel, autoadhesivos, y los que tienen los electrodos integrados y se pegan directamente sobre la piel con cinta adhesiva. Si se trata de músculos profundos o pequeños, suele ser necesaria la colocación de un par de electrodos de alambre fino para recoger la información. Para colocarlos, se inserta suavemente una aguja hipodérmica que contiene los cables doblados en forma de púa, en el músculo, y luego se retira, dejando los electrodos dentro del mismo.

La calidad de la señal depende también de los equipos utilizados, que pueden ser hoy en día inalámbricos o con cables, y de la experiencia del analista de la marcha.

Existen guías específicas para la colocación de los electrodos, que han surgido del consenso entre especialistas, pero no debemos olvidar que se basan en una anatomía músculo-esquelética normal y pueden requerir una adaptación considerable para su utilización en individuos con PC. Las más comúnmente utilizadas son las recomendaciones realizadas por el SENIAM. El proyecto europeo SENIAM (EMG de superficie para una evaluación no invasiva de los músculos) tuvo como objetivo, además de crear una mayor colaboración entre los diversos grupos europeos, desarrollar recomendaciones sobre sensores, colocación de sensores, procesamiento de señales y modelado<sup>69</sup>.

No existe un claro consenso sobre cómo se deben procesar y presentar las señales electromiográficas (EMGs). En algunos centros se presentan los datos tal y como se han recogido, en otros se procede a algún proceso de filtrado previo a su presentación en gráficas y, lo más frecuente, es que se reduzca toda la información, compleja y muy variable y presente en una grabación de EMG, a una señal simple de encendido y apagado, dependiendo de si está por encima o por debajo de algún valor umbral.

## 1. Antecedentes y Significación

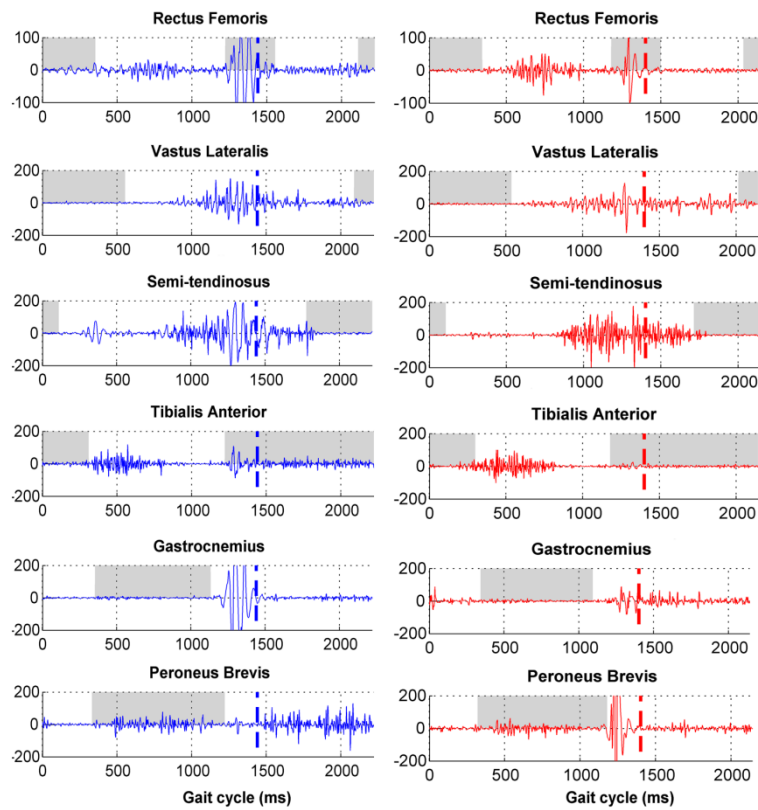


Figura 8: Ejemplo de datos EMG en un informe clínico de un niño con PC.

De: Armand, S., Decoulon, G. & Bonnefoy-Mazure, A. Gait analysis in children with cerebral palsy. *EFORT Open Rev.* **1**, 448–460 (2016).

Los datos cinemáticos, cinéticos y electromiográficos se deben interpretar en conjunto para entender las anomalías de la marcha del paciente.



## 1.4 Métodos Tecnológicos Emergentes: Sinergias Musculares

### 1.4.1 Concepto

Actualmente, la comunidad científica admite que el sistema nervioso central adopta diversas estrategias con el objetivo de reducir la complejidad del control de los movimientos<sup>70</sup>. Recientemente, varios investigadores han estudiado cómo el sistema motor trata de prescindir de la necesidad de controlar toda su gran cantidad de grados de libertad, utilizando una combinación de módulos motores flexible, tanto en animales como en humanos<sup>71</sup>. Muchos autores han demostrado que una de las estrategias que utiliza el sistema nervioso central consiste en usar un número limitado de señales primitivas que controlan la activación de los músculos, y que al combinarse, generan distintos movimientos. Esas señales primitivas se denominan "sinergias musculares" o "módulos musculares"<sup>72</sup>.

Las "sinergias musculares" pueden tener significados diferentes, creando posible confusión. Como fenómeno biológico, la sinergia muscular se define como un patrón de actividad espaciotemporal estable, en los músculos involucrados simultáneamente en la realización de un movimiento. La actividad neuronal descendente puede dar como resultado una excitación o inhibición neta de las neuronas motoras alfa, que inervan cada músculo. Si las neuronas motoras de dos músculos se excitan simultáneamente, los músculos se coactivan. Por el contrario, la actividad en un músculo puede coincidir con la quiescencia en otro debido a la inhibición recíproca. Los comportamientos naturales motores pueden ser el resultado del efecto aditivo de varias sinergias<sup>72</sup>.

Otro uso del término sinergias musculares surge en entornos clínicos, donde el término "sinergia muscular anormal" puede referirse sólo a los patrones patológicos de coactivación muscular que surgen después de la interrupción del sistema motor, como en la lesión neurológica central. Esta definición se deriva del hecho de que las sinergias patológicas son "de menor dimensión" que en individuos sanos, donde hay más co-dependencias (sinergias) presentes<sup>72</sup>.

Por último, en experimentos recientes, el término "sinergias musculares" se ha utilizado para etiquetar estimaciones de sinergias, derivadas de métodos de factorización matricial aplicados a mediciones electromiográficas (EMGs) simultáneas<sup>72</sup>. Se ha demostrado que las estructuras interneuronales de la médula son las que activan estos grupos musculares<sup>73,74</sup>. Por ello, en la presente tesis, explicaremos en detalle y usaremos el término refiriéndonos a la última definición relativa a las estimaciones EMGs dada anteriormente.

Los algoritmos de factorización han sido utilizados para analizar la actividad muscular registrada durante los movimientos, lo que ha permitido descomponer los patrones de activación mioeléctrica en los bloques que lo construyen, haciendo evidente que el sistema motor tiene una arquitectura modular<sup>71</sup>.

Se han propuesto varios algoritmos de factorización diferentes para extraer sinergias musculares a partir de un conjunto de señales EMGs. Algunos algoritmos utilizados son, por ejemplo, el análisis de componentes principales (PCA), el análisis de componentes independientes (ICA), el análisis de factores (FA), y la factorización de matrices no negativas (NNMF o NMF). Los resultados obtenidos utilizando distintos algoritmos, han demostrado que las sinergias determinadas por uno u otro método proporcionan resultados muy parecidos<sup>73</sup>.

El algoritmo más utilizado para extraer dichas sinergias musculares de las señales EMGs es la factorización no negativa de matrices. La factorización matricial no negativa (NMF o NNMF), o aproximación matricial no negativa, es un conjunto de algoritmos de análisis multivariante y álgebra lineal, en los que una matriz denominada  $D$  se factoriza en dos matrices denominadas  $W$  y  $H$ , con la propiedad de que ninguna de las tres matrices contiene elementos negativos. Esta característica, es decir, la no negatividad hace que todas las matrices resultantes sean más sencillas de explorar. En algunos casos, la no negatividad es una característica de los datos, como por ejemplo, en aplicaciones como el procesamiento de actividad muscular o espectrogramas de audio. Se trata de una aproximación numérica comúnmente aceptada.

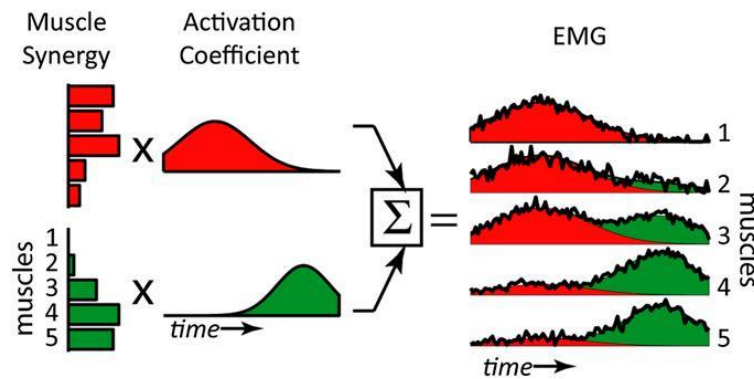
En el caso que nos ocupa, el de la actividad muscular, dada una matriz  $D$  de las señales EMGs, el algoritmo calcula los factores de matriz no negativos  $W$  y  $H$  tales que  $D \approx HW$ , donde  $H$  es la matriz de las activaciones temporales de las sinergias y  $W$  de los coeficientes musculares (contribución de cada uno de los músculos) de las mismas. La matriz de señales EMGs se aproxima mediante una combinación lineal de las columnas de  $H$ , ponderadas por los componentes de  $W$ .

La NNMF se basa en el hecho de que las dimensiones de las matrices de factores pueden ser más pequeñas que las de la matriz producto, al multiplicar matrices.

El procedimiento de factorización esencialmente agrupa los músculos que tienden a co-variar en el conjunto de datos. Por lo tanto, las sinergias musculares extraídas pueden considerarse como una representación de las características más eminentes incluidas dentro de la variabilidad presente en el conjunto de datos EMGs<sup>71</sup>. Una iteración es una repetición de un procedimiento matemático o computacional aplicado al resultado de una aplicación previa, generalmente como un medio de obtener aproximaciones sucesivamente más cercanas a la solución de un problema. El algoritmo es iterativo y, para cada iteración, las nuevas estimaciones de  $W$  y  $H$  se calculan multiplicando la estimación actual para los factores que dependen de  $D$  y de las estimaciones actuales de  $W$  y  $H$ . Estos algoritmos descubren sinergias iterativamente minimizando la diferencia de error entre los EMG originales y su reconstrucción, entonces este procedimiento se detiene por la convergencia del error de reconstrucción que es:

$$E = || D - HW ||$$

Los datos EMGs originales puedan explicarse con alta fidelidad combinando linealmente las sinergias extraídas<sup>71</sup>. El uso de un algoritmo proporciona un medio objetivo y eficiente para identificar, a partir de datos EMGs, agrupaciones musculares básicas que no son necesariamente evidentes cuando se realiza una inspección visual de los datos o un análisis de correlación simple. El hecho de que se haya demostrado que diferentes algoritmos de factorización lineal produjeron sinergias similares, tanto en conjuntos de datos simulados como experimentales, va a favor de que las sinergias extraídas probablemente no sean artefactos, sino que de verdad reflejan las estructuras de los módulos motores o "sinergias" para el control del movimiento<sup>71</sup>.



Representación esquemática de cómo dos sinergias musculares se combinan linealmente para generar patrones de actividad muscular capturados mediante registros electromiográficos (EMGs). Las dos sinergias musculares se muestran en rojo y verde y consisten en las composiciones de sinergia muscular y los coeficientes de activación temporal.

**Figura 9. Sinergias musculares.**

De: Cheung, V. C. K. *et al.* Muscle synergy patterns as physiological markers of motor cortical damage. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **109**, 14652–14656 (2012).

Algunos investigadores han utilizado previamente el análisis de factorización para obtener una nueva comprensión de las funciones de la médula espinal, del control postural y del desarrollo motor<sup>71</sup>. El análisis de factorización modela los módulos motores como grupos de músculos activados juntos (sinergias musculares). Cada sinergia muscular representa un perfil invariante en el tiempo de activación de los músculos, activado por un coeficiente de variación en el tiempo. Cuando las sinergias individuales, escaladas por sus coeficientes, se suman, se pueden reconstruir fielmente los patrones de activación muscular, registrados durante los movimientos como señales electromiográficas<sup>71</sup>.

En pacientes con trastorno neurológico el desequilibrio de la coordinación muscular suele ser compensado por otros grupos musculares. Por ejemplo, en el accidente cerebrovascular crónico, las sinergias del tronco aparecen como compensatorias para superar el movimiento anómalo del brazo. Se han observado, también, sinergias compensatorias similares en los miembros inferiores durante la marcha. El problema es que estas sinergias compensatorias inhiben el proceso de recuperación de la sinergia muscular específica, ya que dificultan el entrenamiento de grupos musculares específicos, necesario para lograr una mejoría funcional. Los estudios también sugieren que este comportamiento compensatorio no debe ignorarse, sino que debe utilizarse para mejorar la recuperación. Por lo tanto, la rehabilitación debe de ir orientada a entrenar las sinergias musculares específicas e inhibir cualquier sinergia muscular compensatoria<sup>75</sup>. Un mínimo de seis semanas de entrenamiento repetitivo puede inducir cambios en la materia blanca para construir nuevas o aumentar las sinergias existentes.

Además del accidente cerebrovascular, otros trastornos neurológicos como la PC, la distonía y la lesión medular han sido investigados utilizando la hipótesis de la sinergias musculares, que permite flexibilidad en la neurorrehabilitación o el diagnóstico en estos y otros trastornos. La asociación de sinergias musculares y generadores de patrones centrales (CPG, de sus siglas en inglés) proporciona un nuevo enfoque, no solo para lo referido anteriormente, sino también, para las prótesis mioeléctricas entre los amputados de brazo y pierna al reducir los grados de libertad<sup>75</sup>.

Se ha descrito ampliamente que el control de la locomoción se realiza mediante de 2 a 5 sinergias musculares<sup>76,77</sup>. Las sinergias musculares son capaces de capturar características de activación muscular y reflejan algunos aspectos de la cinemática. También nos aportan información sobre los requerimientos biomecánicos a medida que se ejecutan las tareas motoras. Las sinergias musculares incluyen una serie de músculos y un nivel de participación de cada uno de los músculos, a los que nos referimos como coeficiente (también se le pueden llamar pesos) de cada músculo dentro de la sinergia muscular<sup>78</sup>. Además, varias sinergias pueden contener el mismo músculo y varios músculos conformar una sola sinergia. Cada sinergia muscular se caracteriza por una activación temporal específica (generalmente definida para un ciclo de marcha). También se ha demostrado que estas sinergias y activaciones musculares tienden a representar una fase característica de la marcha<sup>79</sup>.

Aun así, el número de sinergias a menudo está influenciado por el conjunto de registros de señales EMG disponibles para el análisis. Por lo tanto, en la mayoría de los estudios que analizan la locomoción, se identifican 4 sinergias musculares<sup>80,81</sup>. Estos caracterizan la activación de los músculos flexores y extensores de las articulaciones de cadera, rodilla y tobillo. La locomoción descrita por menos sinergias, fueron características de sujetos con discapacidades locomotoras, niños pequeños o niños que presentaban discapacidades locomotoras<sup>80-83</sup>. La asociación entre el número de sinergias musculares y el funcionamiento de la marcha ha sido demostrado en pacientes con ictus<sup>80</sup>. El número de sinergias está asociado con la velocidad de la marcha en pacientes con enfermedades del sistema nervioso central<sup>80</sup>.

Las sinergias pueden ser útiles clínicamente para evaluar el control muscular deteriorado o predecir respuestas específicas a tratamientos. En pacientes con ictus se han observado cambios en las sinergias musculares (estructura, complejidad y activación temporal) al medir las sinergias musculares antes y después de un entrenamiento de la marcha en cinta de correr o andar, observándose al mismo tiempo mejorías en la marcha<sup>84,85</sup>.

En la Tabla 1 se especifican cada músculo involucrado en la marcha que se ha incluido en el estudio de investigación, su función, los periodos en los que se encuentran activos durante el ciclo de la marcha y la sinergia fisiológica en la que se han descrito en la literatura.

<b>Músculo</b>	<b>Función</b>	<b>Periodos de Actividad</b>	<b>Sinergia Muscular Fisiológica</b>
<b>Tibial Anterior</b>	Flexor dorsal	Pre/Oscilación inicial – respuesta a la carga. Bifásica (intensidad máxima en las fases de oscilación inicial y respuesta a la carga).	<b>Paso del miembro</b> Aceptación peso corporal Desaceleración M. Inf. Empuje
<b>Gemelo Lateral</b>	Flexor plantar/ flexor de rodilla	Aumento rápido al inicio de apoyo final y declive rápido y cese poco después del inicio de la pre-oscilación. Breve contracción en medio de la oscilación.	<b>Empuje</b>
<b>Soleo</b>	Flexor plantar	Fin de la fase de respuesta de carga, sube rápidamente hasta el apoyo final y disminuye a 0 en la pre-oscilación.	<b>Empuje</b> Paso M. Inf. Aceptación peso corporal Desaceleración M. Inf.
<b>Peroneo Largo</b>	Eversor y flexor plantar	Apoyo medio y terminal	<b>Empuje</b>
<b>Vasto Lateral</b>	Extensor de rodilla	Contacto inicial, respuesta a la carga y la mitad del apoyo medio.	<b>Aceptación peso corporal</b>
<b>Vasto Medial</b>	Extensor de rodilla	Oscilación final, respuesta a la carga y primera mitad del apoyo medio.	<b>Aceptación peso corporal</b> Paso M. Inf. Desaceleración M. Inf. Empuje
<b>Recto Femoral</b>	Extensor de rodilla y flexor de rodilla	Corto periodo entre el final de la pre-oscilación y el principio de la oscilación inicial. Puede estar activo durante el contacto inicial	<b>Paso M. Inf.</b> Aceptación peso corporal Empuje Desaceleración M. Inf.
<b>Bíceps Femoral</b>	Flexor de rodilla y extensor de cadera	Apoyo medio tardío, pico en oscilación final, semi-relajación justo antes del contacto inicial.	<b>Desaceleración M. Inf.</b> Aceptación peso corporal Paso M. Inf. Empuje
<b>Semitendinoso</b>	Flexor de rodilla y extensor de cadera	Oscilación media tardía, pico en Oscilación final, semi-relajación justo antes del contacto inicial	<b>Desaceleración M. Inf.</b> Aceptación peso corporal Paso M. Inf. Empuje
<b>Aductor Largo</b>	Aductor y flexor de cadera	Inicio al final del apoyo final hasta oscilación inicial	<b>Aceptación peso corporal</b>
<b>Tensor de la Fascia Lata</b>	Extensor y rotador lateral de la rodilla y abductor, flexor, rotador medial de la cadera	Inicio en respuesta a la carga hasta apoyo medio-final	<b>Aceptación peso corporal</b>
<b>Glúteo Mayor</b>	Abductor y extensor de la cadera	Oscilación final, sube durante la respuesta a la carga hasta el apoyo medio	<b>Aceptación peso corporal</b> Empuje Paso M. Inf. Desaceleración M. Inf.

M. Inf: miembro inferior.

**Tabla 1: Músculos y sinergias musculares fisiológicas durante la marcha**

### 1.4.2 Sinergias Musculares en Parálisis Cerebral

Investigaciones recientes han demostrado que pacientes con enfermedades neurológicas como PC utilizan menos sinergias musculares para la marcha en comparación con personas sanas, sugiriendo una estrategia de control simplificada que puede contribuir a los trastornos observados en el movimiento<sup>80,86</sup>.

A continuación, vamos a detallar una serie de estudios que utilizan NMF para la evaluación de sinergias musculares en niños con PC.

Zwaan et al fueron los primeros en publicar sobre este tema. Investigaron la validez de las medidas de sinergia basadas en los perfiles EMG de superficie durante la marcha, y compararon las puntuaciones obtenidas por niños con PC con las obtenidas por niños con desarrollo típico. Se utilizaron las grabaciones EMG de 39 niños con PC en los que se había realizado un rizotomía dorsal selectiva y 30 niños con desarrollo típico, caminando a una velocidad cómoda y una más lenta, para comparar la sinergia de los músculos extensores y la sinergia de los músculos del muslo. Encontraron una gran y significativa diferencia en la sinergia de extensores entre PC y niños con desarrollo típico a una velocidad lenta y confortable. También hubo una diferencia, menor pero significativa, en la sinergia del muslo entre los dos grupos cuando estudiaron la velocidad de marcha cómoda. Los autores no observaron ninguna correlación entre las puntuaciones del GMFM y los parámetros estudiados de las sinergias<sup>87</sup>.

Torricelli et al realizaron un estudio preliminar de las sinergias musculares de 3 niños con PC espástica bilateral, que presentaban marcha agachada, en 3 ciclos de la marcha por paciente y realizando un análisis independiente para cada miembro inferior, encontrando dos sinergias musculares en cada uno de ellos. Los autores concluyeron que el control motor basado en módulos o sinergias está afectado en niños con PC y, que el estudio de las sinergias musculares tiene un gran potencial para realizar una evaluación objetiva del control patológico de los movimientos<sup>88</sup>.

También, Li et al encontraron diferencias, tanto en composición como en número, al comparar las sinergias musculares de 5 adultos sanos y 8 niños con PC. Los niños con PC presentaron entre dos y cuatro sinergias musculares y se observó que en algunos casos el número de sinergias musculares no era el mismo en los dos miembros inferiores<sup>86</sup>.

Schwartz et al estudiaron las sinergias musculares de forma retrospectiva utilizando los datos EMG recogidos en evaluaciones clínicas de 532 pacientes realizadas en su centro, que incluían los siguientes músculos: recto femoral, semimembranoso, semitendinoso, gemelo y tibial anterior, y comparándolo con un grupo de 83 niños con desarrollo normal. Los niños con PC reclutaron menos sinergias musculares que los niños con desarrollo típico. Los autores concluyen que la medida de las sinergias musculares durante la marcha y otras actividades puede constituir una nueva medida cuantitativa del control motor, que se podría usar para evaluar el impacto de un tratamiento y/o para el desarrollo de estrategias de rehabilitación en niños con PC<sup>89</sup>.

Tang et al realizaron un estudio en el que incluyeron 10 adultos sanos, 8 niños con desarrollo típico y 12 niños con PC. Recogieron información EMG de 8 músculos de cada pierna (tibial anterior, sóleo, gemelo lateral, vasto lateral, recto femoral, semitendinoso, bíceps femoral y tensor de la fascia lata) de la marcha a tres velocidades distintas: cómoda, rápida y lenta.

Encontraron resultados consistentes con la literatura previa, es decir, menor número de sinergias musculares en niños con PC, una estructura alterada de las mismas y asimetría entre las dos piernas. También describieron que algunos patrones como, por ejemplo, la marcha de puntillas parece ser responsable de una sinergia específica. Además, se encontraron sinergias específicas de niños con PC. Por último, en una evaluación cualitativa, observaron que las sinergias musculares eran concordantes con el nivel funcional medido con la escala GMFCS, siendo los niveles más bajos de GMFCS (los más funcionales) los que reclutaron mayor número de sinergias musculares y presentaron sinergias maduras normales<sup>90</sup>.

En el año 2015, Steele et al publicaron un artículo, en el que incluían 549 niños con PC y 84 individuos sin patología. Realizaron un análisis retrospectivo de datos EMGs recogidos durante los análisis de la marcha clínicos realizados en su centro. Utilizaron los mismos cinco músculos que Schwartz y realizaron el análisis de sinergias musculares de un solo paso seleccionado aleatoriamente de entre todos los datos que estaban disponibles. Observaron también menor número de sinergias musculares, requiriendo la mayoría de los pacientes solo 2 sinergias. Los autores observaron que la activación de las sinergias fue similar a los pacientes sin alteraciones motoras, a excepción de un incremento de la activación dominada por el gemelo en la fase inicial del apoyo y un descenso de la activación de la sinergia dominada por el recto femoral y tibial anterior en la fase de oscilación terminal. Para los niños con PC que presentaron solo 2 sinergias musculares, semitendinoso, semimembranoso y gemelo estaban más activos durante la oscilación terminal y respuesta a la carga y, el recto femoral y el tibial anterior estaban más activos durante el apoyo terminal y la oscilación inicial. Al comparar el índice dinámico de control motor (walk-DMC), índice derivado de la complejidad de las sinergias, con los datos clínicos, encontraron una relación entre dicho índice y la fuerza muscular, el control motor selectivo y la espasticidad<sup>83</sup>.

Loma-Ossorio García estudiaron las sinergias musculares en 5 niños con PC antes y después del tratamiento combinado de una cirugía multinivel en acto único y 12 meses de rehabilitación. Realizaron análisis con datos EMGs de 8 músculos de cada pierna, objetivando que los sujetos tenían entre 2 y 3 sinergias. Compararon cada pierna por separado antes y después de la intervención quirúrgica, y obtuvieron una mejora en el número de sinergias en dos miembros, sin embargo, 1 empeoró y 7 permanecieron iguales<sup>91</sup>.

Shuman et al desarrollaron un estudio retrospectivo para analizar la reproducibilidad de las sinergias en 6 niños con desarrollo típico y cinco con PC, que habían previamente realizado diversos análisis de la marcha con datos EMGs. En este estudio también encontraron, a pesar de eran pacientes con PC con nivel de GMFCS I, menos sinergias musculares comparada con los controles. Para evaluar la complejidad de la sinergia, calcularon la varianza total explicada por una sinergia (tVAF1), demostrando que la complejidad y la estructura de las sinergias promediada en ciclos de marcha múltiples son reproducibles entre días en ambos grupos<sup>85</sup>.

Van der Krogt et al realizaron un estudio en el que incluyeron 68 niños ambulantes con PC que recibieron tratamiento con BoNT-A, analizando las sinergias musculares de los datos EMGs previos y posteriores al tratamiento. Dichas sinergias fueron extraídas de 5 músculos (recto femoral, vasto lateral, semitendinoso, tibial anterior y gemelo medial) y los datos EMGs fueron procesados con filtros a distintas frecuencias (2, 3, 10 y 25 Hz). Observaron que los resultados de las sinergias musculares eran dependientes del método de procesamiento de los datos EMG, es decir, de las distintas frecuencias de filtrado. También observaron un aumento del índice de control motor dinámico después del tratamiento con BoNT-A, pero solo cuando los datos originales fueron filtrados con filtros para alta frecuencia<sup>92</sup>.

Un estudio prospectivo con 15 niños con PC y 10 niños con desarrollo típico, examinando 8 músculos de los miembros inferiores (tibial anterior, gemelo lateral, soleo, glúteo medio, recto

femoral, vasto medial, bíceps femoral y semitendinoso) del miembro más afectado, durante 5 ciclos de la marcha, además de reafirmar que los niños con PC presentan un menor número de sinergias musculares que los niños con desarrollo típico, ha demostrado que la espasticidad y la cinética (desplazamiento del centro de masas) de la marcha difieren según el número de sinergias durante la marcha en niños con PC. No se encontraron diferencias en la velocidad de la marcha en relación con el número de sinergias<sup>93</sup>.

Existen, también, estudios que incluyen el análisis de sinergias musculares en miembros superiores en niños con PC durante la realización de tareas con los brazos<sup>94</sup>.

### 1.5 Tratamiento para mejorar la Marcha en Parálisis Cerebral

La rehabilitación infantil tiene algunas particularidades debido al crecimiento y a la necesidad de involucrar a la familia. Los objetivos de la rehabilitación pediátrica son mejorar la funcionalidad y el nivel de independencia, la movilidad, prevenir las deformidades y educar a los padres sobre el problema del niño<sup>95</sup>. También implica ayudar al niño a aprender las habilidades que necesitará en la vida diaria, la escuela y mientras juega con amigos<sup>10</sup>. Es importante tener en cuenta que, en el caso de la PC, el manejo multidisciplinario de la discapacidad motora maximiza el potencial, pero no "cura" el daño cerebral.

No todas las terapias son apropiadas para todas las personas con PC. El tratamiento varía de persona a persona, dependiendo de las necesidades específicas que cada paciente presenta, la severidad de los síntomas y la parte del cuerpo afectada. Es muy importante establecer los objetivos a largo y corto plazo dependiendo de los resultados funcionales esperados. También, se deben establecer y revisar periódicamente los objetivos y el tratamiento dependiendo de la edad del niño<sup>11</sup>.

La rehabilitación de los niños con PC se basa en la utilización de terapias como la fisioterapia<sup>96</sup>, la terapia ocupacional<sup>97</sup>, la logopedia<sup>98</sup>, los dispositivos ortopédicos y de asistencia, el uso de medicación, denervación química y cirugías<sup>11</sup>. A continuación, vamos a revisar todos los tipos de terapias que van encaminadas a mejorar la marcha de niños con PC.

Las alteraciones de la marcha son comunes en niños con PC y se puede observar una gran variedad de desviaciones complejas de la marcha, según la extensión y la ubicación de la lesión, de las que ya hablamos anteriormente. El tratamiento de la marcha en paciente con PC se debe realizar por un equipo multidisciplinar.

Para alcanzar una marcha funcional, un niño necesita una serie de requisitos que incluyen: motivación, suficiente fuerza muscular y control de la musculatura, inexistencia de deformidades, la habilidad de cambiar su peso corporal de una pierna a otra, y así como propiocepción suficiente en reposo y durante el movimiento, e integridad de los sistemas visuales y vestibulares<sup>10</sup>.

Aunque las lesiones cerebrales no son progresivas, las deficiencias neurológicas crónicas afectan el desarrollo de los músculos y los huesos, de modo que los síntomas tienden a empeorar con el tiempo a medida que el niño crece y pueden afectar la movilidad general y la calidad de vida (QoL)<sup>99,100</sup>.

El objetivo principal del tratamiento de niños ambulantes con PC es mejorar u optimizar su marcha, con la expectativa de que esto preserve o mejore su función física y les proporcione la



capacidad de aumentar su participación en actividades físicas, recreativas y deportivas. Nuestro grupo no es el único que se ha planteado la siguiente pregunta ¿Qué significa realmente "mejorar la marcha"? Incluye la mejora de la velocidad y la capacidad de ejercicio, la apariencia de la marcha, la optimización del equilibrio y la estabilidad, la prevención de tropiezos y caídas y la reducción de la dependencia de los auxiliares para caminar, la reducción de la fatiga y la eliminación o prevención del dolor<sup>53</sup>.

Existen muchas opciones terapéuticas para mejorar la marcha de los niños con PC. La base del tratamiento es la fisioterapia, pero a menudo se acompañan de medidas para reducir el tono muscular, mediante métodos farmacológicos orales (baclofeno, diazepam,...) o inyectados (toxina botulínica A, fenol o alcohol) o neuroquirúrgicos (rizotomía dorsal selectiva (SDR), baclofeno intratecal) y la cirugía ortopédica (elongación de tendones, osteotomías,...)<sup>53</sup>.

Para limitar los efectos de la espasticidad y prevenir la deformidad de las articulaciones, los medicamentos más frecuentemente utilizados son baclofeno, diazepam, dantroleno, clonidina y tizanidina<sup>11</sup>. El baclofeno actúa en los receptores GABA-B en la médula espinal. El diazepam actúa tanto en el sistema de activación reticular del tronco encefálico como en la médula espinal. La clonidina, un  $\alpha$ -agonista originalmente usado para tratar la hipertensión en la disreflexia autonómica, se encontró fortuitamente que también funciona para reducir la espasticidad. La tizanidina es un agonista de receptores alfa-2-adrenérgicos que parece reducir la espasticidad por incremento de la inhibición presináptica de neuronas motoras<sup>11</sup>.

Con el mismo objetivo que la medicación, pero para el tratamiento de la espasticidad focal, se realizan tratamientos como la inyección de toxina botulínica (BoNT)<sup>101</sup> y la denervación utilizando alcohol o fenol<sup>11</sup>. La toxina botulínica, neurotoxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, actúa principalmente bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, ocasionando una quimiodenervación reversible, lo que conlleva una relajación muscular y una mejoría de la movilidad<sup>102</sup>. La duración del efecto es de entre 3 y 6 meses. Según la guía de la Academia Americana de Neurología, la inyección de BoNT en los músculos de la pantorrilla debe ofrecerse como una opción de tratamiento para la deformidad en varo del equino en niños con parálisis cerebral (Nivel A). La inyección de BoNT se debe considerar como una opción de tratamiento para el tratamiento de la espasticidad de los aductores y para el control del dolor en niños sometidos a cirugía de alargamiento de aductores (Nivel B)<sup>103</sup>. También se pueden utilizar el alcohol o fenol perineural o en puntos motores. Dichas sustancias desnaturalizan las proteínas e inducen necrosis de los axones (degeneración axonal no selectiva). Tienen la ventaja de su bajo coste pero técnicamente es más difícil que las inyecciones intramusculares y pueden producir parestesias<sup>11</sup>.

A veces, se utilizan varias estrategias complementarias secuencialmente o en combinación, que incluyen terapia física, aparatos ortopédicos (ortesis) y yesos en serie para simular el estiramiento que normalmente se derivaría de la actividad física habitual, para estimular el crecimiento muscular<sup>53</sup>.

Las ortesis son dispositivos que mantienen las extremidades en una posición estable. Los objetivos de las ortesis son aumentar la función, prevenir la deformidad, mantener la articulación en la posición funcional, estabilizar el tronco y las extremidades, facilitar el control motor selectivo, disminuir la espasticidad y proteger la extremidad de lesiones en la fase postoperatoria. Existen para miembros superiores e inferiores. El diseño y uso de las ortesis requiere comprensión de la biomecánica humana. Las indicaciones difieren según la edad, el nivel de control motor selectivo, el tipo de deformidad y el pronóstico funcional del niño.

Otros dispositivos de asistencia que pueden ayudar con el movimiento y la postura son muletas, sillas de ruedas manuales o eléctricas y andadores.

Se realizan también, procedimientos neuroquirúrgicos como la implantación de una bomba intratecal de baclofeno<sup>104</sup> o la realización de una rizotomía dorsal selectiva<sup>105</sup>.

La cirugía ortopédica se usa ampliamente en el tratamiento de niños con PC para prevenir o corregir ciertos problemas músculo-esqueléticos, como acortamiento muscular y deformidades óseas. La cirugía es la mejor opción para las deformidades fijas. Se divide en dos tipos, cirugía de partes blandas y cirugía ósea. La cirugía ortopédica se retrasa idealmente hasta la edad de 4 a 7 años, debido al alto riesgo de recurrencia de espasticidad y formación de contractura en niños más pequeños. Antes de realizar una cirugía, es importante que el profesional de la salud evalúe los beneficios del procedimiento al analizar cuidadosamente la biomecánica usando, si es posible, el análisis instrumentado de la marcha. Las cirugías más frecuentes en extremidades inferiores incluyen en la cadera: desinserción del tensor de la fascia lata y sartorio, desinserción o tenotomía de los aductores, alargamiento del recto anterior y la tenotomía intrapélvica del psoas, tenotomías y desinserciones de la fascia lata, sartorio y aductores, transposición del tendón del psoas ilíaco al trocánter mayor,... En la rodilla alargamiento de los flexores acortados, tenotomías y fasciotomías así como, trasposición tendinosa del bíceps, semimembranoso y semitendinoso y recto interno. Por último, en el pie, alargamiento del tibial posterior y del tendón de Aquiles<sup>106</sup>.

La fisioterapia es una de las partes más importantes del tratamiento. Un niño con PC por lo general comienza estas terapias en los primeros años de vida o poco después de haber sido diagnosticado. Implica ejercicios y actividades que pueden mantener o mejorar la fuerza muscular, el equilibrio y el movimiento. Existen distintos métodos de terapia para niños con deterioro neurológico pero todos ellos tienen en común que van orientados a corregir la postura, mejorar el control de la cabeza y el tronco y la habilidad de responder a cambios rápidos en la posición, desarrollar la capacidad de traspasar el peso corporal de una pierna a la otra y ser capaz de tener equilibrio en una pierna. Se basan en el concepto de la neuroplasticidad. Incluyen ejercicios convencionales para mejorar el rango de movimiento activo y pasivo, estiramientos, aumento de la fuerza y técnicas de neuro-facilitación, como Vojta o Bobath, que pretenden normalizar el tono muscular, mejorar las respuestas corporales y facilitar patrones normales de movimientos. La evidencia sobre los distintos tipos de tratamiento fisioterápico es muy limitada. Esto es debido a que, a pesar de que tratamos de categorizar, los tratamientos varían de un ensayo clínico a otro<sup>11,96</sup>.

Las intervenciones de entrenamiento para mejorar los resultados de la marcha son fundamentales en el tratamiento de los niños con PC. Tales intervenciones incluyen entrenamiento de fuerza, control de equilibrio y actividades de soporte de peso<sup>107,108</sup>.

El entrenamiento de la marcha en cinta andadora con soporte del peso corporal reduce la cantidad de peso requerida para ayudar a los pacientes que deambulan en una cinta de andar o correr mediante el uso de un sistema de control postural que consiste en un arnés. Se ha utilizado eficazmente en adultos con diparesia y hemiparesia, y su uso ha ganado popularidad en los últimos años como tratamiento para niños con PC. Las teorías actuales del aprendizaje motor sugieren que la práctica repetitiva específica de la tarea puede mejorar las actividades, incluida la marcha, en personas con trastornos neurológicos como la PC. La base teórica de este tratamiento es la activación de los generadores de patrones espinales y supraespinales descritos en experimentos con animales y el posterior desarrollo de los patrones de locomoción. El mecanismo sugerido es que los movimientos pasivos activan los centros locomotores en la medula espinal, los generadores de patrones centrales (CPG, de sus siglas en inglés). Posteriormente, se descubrió una actividad locomotora similar en pacientes con lesión medular severa al realizar movimientos pasivos de las piernas en una cinta de andar o correr. Se

requieren movimientos recíprocos sincrónicos de ambas piernas, simulando caminar normal para activar los centros locomotores en la médula espinal.

El entrenamiento de la marcha con cinta andadora con soporte de peso corporal ha demostrado mejorar la función de la marcha<sup>108-111</sup>. Además, algunos estudios han demostrado los efectos beneficiosos del entrenamiento de la marcha intensivo específico de la tarea, en la recuperación motora en niños con PC<sup>109,110</sup>. Una revisión reciente de la evidencia de técnicas básicas de fisioterapia dirigidas a la función de la extremidad inferior en niños con PC<sup>108</sup> concluyó que dependiendo de las modalidades utilizadas, el entrenamiento en cinta rodante es beneficioso para mejorar la marcha y la capacidad de ejercicio en niños con PC. Con la descarga parcial del peso corporal, el entrenamiento en cinta andadora puede ser efectivo en niños muy pequeños con PC. El entrenamiento en cinta andadora se ha citado a menudo como entrenamiento específico de una tarea, ya que permite ciclos de marcha completos con repeticiones múltiples facilitadas por la velocidad constante de movimiento de la cinta de correr. El apoyo del peso corporal permite a las personas gravemente afectadas seguir los principios del aprendizaje motor y entrenar mientras caminan. Varios estudios han demostrado el potencial de esta técnica en niños con PC<sup>109-111</sup>. En comparación con el caminar sobre el suelo, se ha demostrado que el entrenamiento de la marcha en cinta andadora asistida manualmente con soporte parcial de peso corporal, se caracteriza por una mayor simetría y una disminución de la espasticidad, mejorando la eficacia del entrenamiento<sup>112</sup>. En sujetos no ambulatorios con PC ha demostrado mejoras significativas en GMFM y mejorías funcionales, incluida la capacidad de transferir desde una posición sentada a la de pie sin usar los brazos, caminar, y subir escaleras, en algunos pacientes. Un estudio adicional, utilizando un diseño de pares combinados, evaluó los efectos del entrenamiento en cinta andadora con soporte del peso corporal dos veces por semana durante seis semanas para evaluar la velocidad de marcha y la capacidad de ejercicio de los niños con PC, con un nivel GMFCS III o IV y reveló un incremento significativo en la velocidad de marcha auto-seleccionada<sup>11</sup>.

### 1.5.1 Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot

La aplicación del entrenamiento con cinta andadora con soporte de peso corporal asistido manualmente está limitada por el tiempo del personal y los requisitos de mano de obra. Por esa razón, la robótica se ha considerado como un medio para lograr la intensidad y la especificidad del entrenamiento de la marcha, que se sabe que son los "ingredientes clave" necesarios para maximizar las mejorías motoras<sup>113</sup>.

La robótica es la ciencia que combina mecánica, electrónica, informática e inteligencia. La aplicación de la robótica en procedimientos terapéuticos pretende lograr la mayor repercusión funcional. Durante la última década se han desarrollado diferentes robots para restaurar la movilidad de las extremidades inferiores.

Existen dos tipos distintos de robots que se utilizan en rehabilitación: los exoesqueletos y los efectores terminales<sup>114,115</sup>. Los dispositivos del tipo exoesqueleto consisten en ortesis de marcha robótica combinada con sistemas de peso corporal sujetos por un arnés, que se usan junto con una cinta andadora. Los brazos robóticos se alinean con los ejes anatómicos del sujeto, quedando así controladas las articulaciones tanto proximales como distales. Las piernas del paciente son guiadas por el dispositivo robótico, controlado por ordenador, de acuerdo con un patrón de marcha preprogramado. El proceso de entrenamiento de la marcha se realiza de

forma automática. El prototipo del tipo de exoesqueleto es el Lokomat (Hocoma, Zurich, Suiza); pero existen otros como el Reo-Ambulator,...<sup>114,115</sup>.

Los efectores terminales se basan en un sistema de doble cigüeñal y engranaje basculante, y la aplicación de fuerzas mecánicas se realiza en los segmentos distales de las extremidades. Para miembros inferiores, consiste en dos placas para poner los pies colocadas en dos barras, dos balancines y dos bielas, que proporcionan la propulsión. El paciente, asegurado con arnés, coloca sus pies en las placas, que simulan los distintos periodos del ciclo de la marcha. Los movimientos del tronco se coordinan con la fase del ciclo. El tipo de efector terminal incluye principalmente al "Gait Trainer" (Reha-Stim; Berlín, Alemania), el "Loko-Help" (del grupo LokoHelp; Weil am Rhein, Alemania) y el robot de rehabilitación de Sistemas G-EO (Reha Technology AG; Olten, Suiza). Existen otros sistemas que funcionan con principios similares, como el 'HapticWalker', el 'Anklebot', el 'LOPES', el ReoAmbulator y el ALEX (sistema de entrenamiento robótico de la marcha impulsado por cable)<sup>114</sup>.

Cuando comparamos los dos tipos de dispositivos robóticos, el exoesqueleto tiene la ventaja de que proporciona un control directo de las articulaciones individuales, lo que puede minimizar las posturas o los movimientos anormales. Sin embargo, los robots de tipo efector terminal tienen un control bastante limitado de las articulaciones proximales de la extremidad, lo que podría dar lugar a patrones de movimiento anormales. Por otro lado, los dispositivos efectores terminales tienen la ventaja de una fácil configuración, es más rápido colocar al paciente en el robot y empezar la terapia, mientras que en los exoesqueletos esta tarea es más lenta. También hay que tener en cuenta que, en general, la construcción de los exoesqueletos es más compleja y su precio es mayor<sup>114,115</sup>.

El uso del sistema robótico permite a un fisioterapeuta único ejercitar a los pacientes durante un período más prolongado de forma unificada y fisiológica. Puede controlar fácilmente, a través del ordenador, la velocidad de marcha, el porcentaje de restricción del peso corporal, y la asistencia activa proporcionada por los brazos robóticos. El programa informático que controla el sistema permite también el seguimiento de las actuaciones del paciente.

El entrenamiento de la marcha asistido por robot tiene muchas ventajas sobre la terapia descrita anteriormente, incluyendo menos esfuerzo requerido por parte de los fisioterapeutas, la posibilidad del inicio más precoz del tratamiento en pacientes más severos, mayor duración e intensidad de la terapia, patrones de marcha más fisiológicos y reproducibles e, incluso, la posibilidad de medir el rendimiento. Todos estos factores contribuyen a la neuroplasticidad central y de la médula<sup>114</sup>.

Desde hace algunos años, el entrenamiento de la marcha asistido por robot (RGT, de sus siglas en inglés) se ha utilizado para ayudar en la rehabilitación de personas con trastornos neurológicos: ictus, traumatismo craneo-encefálico<sup>116</sup>, Parkinson<sup>117,118</sup>, lesión medular<sup>119,120</sup>, esclerosis múltiple<sup>121</sup> y PC<sup>122</sup>. Una revisión recientemente publicada de ensayos clínicos aleatorios, concluye que el uso de entrenamiento de la marcha asistido por robots en combinación con un tratamiento rehabilitador convencional tiene algunos efectos beneficiosos sobre las habilidades de deambulación, principalmente en pacientes con accidente cerebrovascular subagudo y lesión medular subaguda. Se ha observado un mayor beneficio con el incremento de la duración y la intensidad de este tratamiento en los resultados finales de la deambulación funcional en pacientes con accidente cerebrovascular, y los pacientes con accidente cerebrovascular más gravemente afectados, probablemente se beneficien más de este tratamiento.

Los resultados son alentadores, pero aún existe incertidumbre con respecto a la selección correcta de los pacientes, el momento adecuado y el mejor protocolo para el tratamiento después de enfermedades neurológicas.

Aunque se ha encontrado que RGT es un tratamiento efectivo, se han identificado muchas limitaciones técnicas. Por ejemplo, el hecho de que ambos tipos de robots utilizan una estrategia de control de trayectoria fija puede favorecer el entrenamiento pasivo de los pacientes, y puede eliminar la variabilidad en la cinemática de las extremidades inferiores, elemento crucial para una adaptación motora exitosa. El grado limitado de libertad puede afectar la dinámica de la marcha<sup>114</sup>. Existe la necesidad de sistemas robóticos que proporcionen una asistencia más flexible y personalizada.

Los nuevos dispositivos están incluyendo movimientos, no solo en el plano sagital, y mejorando los sistemas de retroalimentación para fomentar la participación activa del paciente durante el entrenamiento de la marcha. Son necesarias más investigaciones que comparen directamente los diferentes tipos de dispositivos. Además, aunque se están empezando a publicar guías, no hay datos suficientes sobre un protocolo óptimo de RGT disponible. Aún se requieren estudios controlados más amplios para determinar un diseño óptimo de duración, número de sesiones, frecuencia de las mismas para desarrollar protocolos que maximicen la eficacia. También estudios que monitoricen el resultado del RGT a largo plazo en pacientes neurológicos.

Por supuesto, tenemos que tener en cuenta la disponibilidad y el coste de estos dispositivos. Actualmente, su uso está limitado a centros altamente especializados con el espacio y los recursos necesarios. Pero, poco a poco, van apareciendo dispositivos más compactos, que podrían ser en un futuro no muy lejano asequibles para el uso doméstico.

#### **1.5.1.1 Principios del Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot**

El estudio de la neuroplasticidad y cómo cambia el sistema nervioso central ha avanzado considerablemente en los últimos años. Los cambios en la corteza motora después de un tratamiento y el entendimiento del potencial de la neuroplasticidad, tanto en el cerebro maduro, como en el inmaduro de los niños, continúa evolucionando actualmente. Los mecanismos subyacentes para la reorganización cerebral tardía están probablemente relacionados con aumentos en el número absoluto y la concentración de sinapsis en las dendritas y en el enmascaramiento de redes neuronales latentes<sup>115</sup>. La plasticidad neuronal puede ser medida con EEG, con estimulación magnética transcraneal y resonancia magnética funcional.

Investigaciones dentro del campo de las neurociencias nos están ayudando a comprender el proceso del aprendizaje y los cambios que se producen en el cerebro como respuesta a una intervención o una experiencia. En los últimos años, han surgido dos factores importantes para la reorganización cortical y la plasticidad: la actividad específica de la tarea y la repetición. Además, varios autores han señalado la importancia de integrar los principios de aprendizaje motor en la experiencia de rehabilitación. Múltiples estudios han demostrado que el entrenamiento intensivo, repetitivo y específico de la tarea es capaz de facilitar las mejoras en la función, en poblaciones con lesiones no solo agudas, sino también crónicas. Los estudios que investigan la forma en que los niños y los adultos aprenden un nuevo comportamiento motor han demostrado que es fundamental la realización de un número importante de repeticiones de tareas específicas. Pero el papel de la neuroplasticidad aún no está del todo claro<sup>115</sup>.

Los conceptos actuales de aprendizaje motor, neuroplasticidad y adquisición de habilidades nos inducen a tratamientos que incluyen repeticiones considerables de entrenamientos específicos de marcha. Elementos importantes para promover la neuroplasticidad son la especificidad de la práctica, la intensidad, la retroalimentación y la variabilidad<sup>112,115,123</sup>.

### 1.5.1.2 Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot en Parálisis Cerebral

En los últimos han ido aumentando significativamente el interés en el uso de RGT en poblaciones pediátricas, con un especial interés en su aplicación en niños con PC. Se han publicado varios estudios incluyendo diferentes tipos de dispositivos robóticos y algunas revisiones incluyendo este tipo de estudio. Su utilización se ha extendido considerablemente y actualmente, algunos sistemas como el Lokomat se utilizan como una opción terapéutica más de rehabilitación en algunos hospitales<sup>124</sup>.

Los dispositivos robóticos que han sido utilizados en estudios de investigación en niños con PC son los siguientes: Lokomat (Hocoma AG, Suiza), Gait Trainer GT1 (Reha-Stim, Suiza), G-EO system (RehaTechnology, E.E.U.U.), NF-Walker®, Innowalk y Innowalk-Pro desarrollados por Made for Movement (EO-Funktion Group AS, Noruega).

- Lokomat® es un exoesqueleto u ortesis de marcha accionada (DGO) y un avanzado sistema de soporte de peso corporal, combinado con una cinta de correr o andar. Debido a que se trata del robot utilizado para desarrollar el estudio, se proporcionan más detalles en el apartado material y métodos.
- Gait Trainer GT1® es un efector terminal, formado por dos plataformas móviles accionadas por ordenador<sup>125</sup>.
- CP-Walker es una ayuda robótica<sup>124</sup>.
- Innowalk es otra ayuda robótica<sup>124</sup>.

Existen otros dispositivos de uso pediátrico, que no tenemos noción de que se hayan utilizado en ningún estudio de investigación con niños con PC hasta la fecha, como por ejemplo el G-EO system que está formado por plataformas móviles accionadas por ordenador, el ReoAmbuator™ (Motorika Medical Ltd., E.E.U.U.) que es un exoesqueleto impulsado por ordenador con cinta de correr, el Trexo Plus (Trexo Robotics Inc., Canadá) que es un exoesqueleto acoplado con un andador y el Innowalk-Pro que es un dispositivo de ayuda robótica<sup>124</sup>.

En el 2007, Meyer-Heim et al publicaron el primer estudio pediátrico destinado a determinar la viabilidad del entrenamiento en cinta de correr o andar asistida por robot, en niños con deterioro central de la marcha utilizando el módulo pediátrico del Lokomat. Dicho estudio incluía 26 niños, de los cuales 19 tenían PC. Dieciséis niños realizaron el tratamiento mientras estaban hospitalizados y 10 fueron pacientes ambulatorios. Veinticuatro de los 26 pacientes completaron el entrenamiento que consistió en una media de 19 sesiones en el grupo de pacientes hospitalizados y 12 sesiones en el grupo de pacientes ambulatorios. La prueba de la marcha de los 10 metros y de los 6 minutos, las categorías de ambulación funcional (FAC) y la dimensión D del GMFM mejoraron significativamente. Los autores concluyeron que el

entrenamiento con la DGO se integró con éxito en el programa de rehabilitación y los hallazgos sugieren una mejora del rendimiento locomotor<sup>126</sup>.

Posteriormente, publicaron un caso clínico de un niño de 6 años con PC espástica bilateral que realizó 12 sesiones de RGT con Lokomat durante 3 semanas, obteniendo como resultados una mejora en la velocidad, la capacidad de ejercicio y la dimensiones “de pie” y “caminando” del GMFM después del tratamiento y que se mantuvo, en una evaluación realizada 4 meses después de terminar la terapia<sup>127</sup>



**Figura 10: Niño utilizando Lokomat.**

De: Henry, A. & Barrett, A. 'Wii-habilitation' and robotic exoskeletons: technology RCSI smjstaff review. *R. Coll. Surg. Irel. Student Med. J.* 3, 70–74 (2010).

El mismo grupo publicó un nuevo estudio en 2009, en el que utilizaron Lokomat para entrenar la marcha en 22 niños con PC, facilitándoles de 3 a 5 sesiones de 45-60 minutos a la semana durante un período de 3-5 semanas. Observaron, que la velocidad de marcha y la dimensión D media del GMFM-66 mejoraron significativamente después del período de intervención. La capacidad de ejercicio, FAC y dimensión E del GMFM-66 mejoraron pero sin alcanzar un nivel estadísticamente significativo<sup>113</sup>.

Al mismo tiempo, Patritti y Sicari presentaron abstracts, con 20 y 4 niños respectivamente, con PC con diplejía espástica. En ambos casos se proporcionaba RGT durante 6 semanas (3 sesiones de 30 minutos a la semana) con Lokomat pediátrico. Se realizaron las mismas evaluaciones clínicas, a excepción del FAC, pero se incluyó el análisis tridimensional de la marcha. En el primero, se observaron resultados similares a los descritos anteriormente, mejoras en la dimensión D y E del GMFM, aumento de la velocidad y capacidad de ejercicio de la marcha, aumento de la longitud de la zancada, una disminución en el tiempo de doble apoyo y un mayor rango de movimiento de la cinemática sagital de cadera, rodilla y tobillo después del entrenamiento<sup>128</sup>. En el segundo estudio se comparó RGT sola con RGT con un módulo de realimentación aumentada integrado en el sistema, pero éste no aumentó el beneficio. Todos los sujetos mostraron una mejora en la función locomotora. Los niños con GMFCS nivel III mostraron grandes mejorías en la dimensión E del GMFM, pero pocos cambios en la mecánica de la marcha. Por el contrario, los GMFCS nivel II mejoraron la marcha, aumentando la longitud del paso, la extensión máxima de la cadera, con mayor extensión de la rodilla y menos dorsiflexión del tobillo durante el apoyo<sup>129,130</sup>.

Borggraefe, exploraron los efectos del RGT con 12 sesiones de 50 minutos cada una con Lokomat durante 3 semanas en 20 niños y adolescentes con PC, utilizando las mismas medidas de resultados: 10MWT, 6MWT, GMFM-66 (dimensiones de pie y caminando), observando mejorías en el rendimiento de pie y al caminar y sin ningún efecto adverso<sup>131</sup>.

RGT fue considerada segura, tras un estudio que incluía 89 niños y adolescentes, de los cuales 58 tenían PC, que recibieron RGT con Lokomat (12 o 15-20 sesiones, dependiendo del centro). Se documentaron efectos adversos en 38 pacientes, pero en la mayoría de los casos éstos no fueron clínicamente significativos (no interfirieron con la continuación del tratamiento) y solo cinco fueron entre leves y moderados (dolor muscular, lesiones en la piel y tendinopatía)<sup>132</sup>.

Se estudió también el mantenimiento de estas mejorías motoras a los 6 meses en un estudio en el que se incluyeron 14 niños (13 de los cuales tenían diagnóstico de PC), con resultados positivos. La RGT consistió en 12 sesiones, cuatro veces a la semana, durante 3 semanas con Lokomat<sup>123</sup>.

Brutsh et al, desarrollaron un escenario de fútbol basado en realidad virtual, que proporcionó elementos interactivos para involucrar a los pacientes durante el RGT (Lokomat). Compararon el efecto inmediato de las diferentes condiciones (con o sin realidad virtual) en 18 niños, 5 de ellos con PC, midiendo la fuerza de interacción entre el sujeto y el robot a través de los sensores que el Lokomat posee en la articulación de la cadera y la rodilla. Todos los participantes recibieron RGT con y sin realidad virtual. El escenario de realidad virtual utilizado indujo un efecto inmediato sobre la fuerza de interacción en un grado similar al efecto resultante de las instrucciones verbales de los terapeutas<sup>133</sup>. Ellos expandieron su trabajo realizando otro estudio publicado, aumentando la muestra de sujetos sanos, con resultados similares<sup>134</sup>.

En 2010, se llevó a cabo el primer ensayo clínico aleatorio con RGT en niños con PC. El objetivo principal fue medir el equilibrio utilizando parámetros de una plataforma. Cada grupo estaba formado por 9 niños con PC. El grupo control recibió fisioterapia y otro grupo recibió RGT (Lokomat) y fisioterapia, todos ellos una vez al día, 5 días a la semana durante 4 semanas. Observaron mejorías en ambos grupos, siendo estadísticamente significativas solo en el grupo experimental<sup>135</sup>.

El primer ensayo clínico aleatorio realizado con otro dispositivo robótico, el Gait Trainer GT I, con 18 niños ambulatorios con PC fue llevado a cabo por Smania et al. El grupo experimental recibió 30 minutos de RGT y 10 de movilización pasiva y estiramientos y el grupo control recibió 40 minutos de fisioterapia convencional, durante 2 semanas (10 sesiones). El grupo experimental mostró una mejora significativa después del tratamiento en la prueba de la marcha de los 10 metros, la prueba de los 6 minutos, cinemática de la cadera, velocidad de la marcha y longitud del paso, todos los cuales se mantuvieron en la evaluación de seguimiento de 1 mes. No se observaron cambios significativos en los parámetros de rendimiento en el grupo de control<sup>136</sup>.

Otro ensayo controlado aleatorio con 52 niños con diplegia espástica en el que se exploraron parámetros témporo-espaciales y cinemáticos de la marcha como medidas de resultados fue publicado en 2013 por Drubzbicki et al. Los niños del grupo de estudio recibieron RGT y un programa de ejercicios individuales durante 20 sesiones de 45 minutos cada una. Los niños en el grupo de control participaron solo en ejercicios individuales. Se descubrió que los grupos no eran homogéneos al inicio. Hubo una ligera mejoría en la velocidad de marcha y el rango de movimiento disminuyó en ambos grupos. No se observaron diferencias entre los dos grupos<sup>137</sup>.

Un ensayo clínico aleatorio comparando RGT con Lokomat con hidroterapia con 14 niños con PC, observó que los pacientes en el grupo que recibió RGT (10 sesiones de 30 minutos) mejoraron la



simetría de la marcha más que en grupo con hidroterapia y al evaluar la retención al año, se observó una tendencia a la retención de los patrones de la marcha solo en el grupo con RGT<sup>138</sup>.

Romei et al compararon 20 sesiones de RGT (Lokomat, 30 minutos) y 20 de fisioterapia específica orientada a tareas con 40 sesiones de fisioterapia específica orientada a tareas. Realizaron tres evaluaciones clínicas: pre, postratamiento y 3 meses después del final del tratamiento. No observaron diferencias significativas en la velocidad de la marcha ni rango de movimiento en ninguno de los dos grupos ni diferencias entre los grupos en ninguna de las evaluaciones<sup>139,140</sup>.

Un estudio prospectivo con 51 niños con PC y distintos niveles de GMFCS, estudió la efectividad de 20 sesiones de RGT usando Lokomat con una frecuencia de 3 a 5 veces a la semana durante un periodo de 5 a 6 semanas. Los pacientes demostraron mejoras estadísticamente significativas en todas las dimensiones de GMFM-88. Las mejorías en GMFM A, B y C fueron significativamente mayores en la cohorte más severamente afectada (GMFCS III, IV) en comparación con la cohorte levemente afectada (GMFCS I, II). Por el contrario, las mejorías del GMFM D y E fueron mayores en la cohorte levemente afectada, pero no estadísticamente significativas. También se observaron mejorías en la velocidad de marcha, la capacidad de ejercicio y el FAC a nivel grupal<sup>141</sup>.

En 2014, se publicó un estudio cuyo objetivo era determinar si 40 sesiones de entrenamiento robótico con Lokomat influían en lograr la independencia para la marcha en los pacientes con PC. Se incluyeron 33 pacientes con PC que utilizaban un auxiliar para la marcha. Este estudio no disponía de grupo control. Se encontró una diferencia significativa en la independencia para la marcha de los pacientes<sup>142</sup>.

Otro artículo publicado presentaba los resultados de un estudio realizado en 20 niños con PC tipo hemipléjica que recibieron 18 sesiones de RGT con Lokomat (30 minutos cada una), destacando la mejoría en el tiempo de apoyo monopodal, cadencia y velocidad y en parámetros cinemáticos como la rotación pélvica y la flexión dorsal del tobillo durante el periodo de oscilación<sup>143</sup>.

Schroeder et al publicaron dos artículos en el 2014. Un estudio prospectivo en el que participaron 18 niños con PC espástica bilateral, con tratamiento con lo que ellos denominan "terapia con cinta andadora repetitiva mejorada (ROBERT, de sus siglas en inglés)", que consiste en 12 sesiones con Lokomat, 5 sesiones a la semana con una duración de entre 30 y 60 minutos cada una, dentro de un periodo de tres semanas. Midieron además de los cambios en las puntuaciones del GMFM-66 de las dimensiones D y E, la prueba de la marcha de los 10 metros y 6 minutos con la intención de medir el dominio "Actividad" de la ICF y la Medida de Desempeño Ocupacional Canadiense (COPM) para medir la "Participación". Las medidas de resultado se evaluaron tres semanas antes, el día anterior y el día posterior, y 8 semanas después de ROBERT. Objetivaron mejorías estadísticamente significativas en las dos evaluaciones posteriores a RGT en GMFM dimensiones D y E y en COPM<sup>144</sup>. En el segundo presentan los resultados de GMFM-66 de 83 niños con PC tras el mismo protocolo de tratamiento. Se evaluó la asociación de la puntuación basal GMFM-66, la edad, el sexo, la etiología y la terapia complementaria de toxina botulínica con la respuesta al tratamiento. Destacaron la alta variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento. Después del ajuste multivariable, las mejoras en las puntuaciones de GMFM-66 y GMFM-E se asociaron positivamente con la puntuación inicial de GMFM-66 y el efecto en la mejora de GMFM-D se asoció inversamente con la edad<sup>145</sup>.

Un abstract evalúa los objetivos establecidos y el grado de realización durante un entrenamiento con Lokomat de 8 semanas y 2 sesiones por semana con niños ambulatorios con PC. Utilizaron como medida de resultados, la medida de rendimiento ocupacional canadiense (COPM) y la

escala Goal Attainment Scale o Escala de Logro de Metas (GAS) fue utilizada para evaluar el cumplimiento de los objetivos prefijados con la familia al inicio del estudio. Se observaron mejorías en el COPM y el resultado del GAS indicó una consecución de los objetivos ligeramente superior al esperado. Si bien los objetivos abarcaron áreas de calidad de la marcha, capacidad de ejercicio, participación relacionada con la actividad física, fue especialmente notable el énfasis en el equilibrio, la coordinación y la disminución de la caída.

En 2016, se presentó un estudio piloto realizado con dos niños con PC espástica, que se entrenaron con una nueva plataforma robótica llamada CPWalker durante cinco semanas. Este dispositivo experimental es un novedoso prototipo para la rehabilitación de la marcha sobre suelo con soporte de peso corporal. Se observó, que después del entrenamiento de rehabilitación, ambos pacientes mejoraron la velocidad media, la cadencia y la longitud del paso. Además, la comparación entre el análisis cinemático sin el robot muestra mejorías específicas para cada sujeto dependiendo del enfoque de la terapia (principalmente flexo-extensión de cadera o de cadera)<sup>146</sup>.

Un estudio retrospectivo con un tamaño muestral de 67 niños con PC que recibieron RGT con Lokomat como terapia complementaria (entre 3 y 5 sesiones de RGT más 4 o 5 sesiones de fisioterapia a la semana), investigó los cambios en los resultados relacionados con la marcha (FAC, WeeFIM, GMFM-66, 10 MWT y 6MWT) entre los niños con diferentes niveles GMFCS y la relación dosis-respuesta. Los resultados relacionados con la marcha no mejoraron de forma diferente entre los grupos constituidos por los niños con diferentes niveles GMFCS, pero se observaron mejoras importantes dentro del grupo de nivel IV. Se observó una relación dosis-respuesta para los niños con niveles III y IV de GMFCS<sup>147</sup>.

Wallard et al han publicado dos artículos, tras desarrollar un ensayo clínico aleatorio que incluye 30 niños con PC, que fueron asignados a dos grupos diferentes, 14 de los niños a RGT con Lokomat (20 sesiones en total, 5 sesiones de 40 minutos a la semana durante 4 semanas) y 16 al otro grupo que recibió fisioterapia o terapia ocupacional diaria. En uno de los artículos se exploró el GMFM-66 dimensiones D y E y las diferentes estrategias posturales del cuerpo entero (parte superior / inferior del cuerpo) durante la marcha, observando mejoría en los datos cinemáticos del cuerpo completo en los planos sagital y frontal y en GMFM-66 D y E en el grupo que recibe RGT<sup>148</sup>. En el segundo, refieren haber encontrado diferencias significativas en los datos cinéticos, fuerzas propulsoras del Centro de Masa (COM) y trayectoria dinámica del Centro de Presión (COP) en el grupo que recibe RGT<sup>149</sup>.

Se han publicado revisiones de la literatura sobre terapia robótica en niños con PC<sup>124</sup> y específicamente sobre RGT pero para alteraciones pediátricas de la marcha<sup>122</sup>, las cuales concluyen que la evidencia actual es débil e inconsistente. También, se están publicando recientemente artículos sobre nuevos proyectos para seguir explorando su efectividad con distintos diseños<sup>150</sup>.

Ahora que el interés en usar RGT en poblaciones pediátricas ha aumentado significativamente durante los últimos años no sólo para la investigación, sino también en el entorno clínico<sup>151</sup>, es necesario identificar si hay niños que son mejores candidatos para RGT.

Se pueden encontrar detalles de todos los artículos referidos en esta sección en la Tabla 15. Tras analizar toda la literatura disponible, podemos concluir que a pesar de que los protocolos no son homogéneos en metodología, tipo de estudio realizado, número de sesiones, duración de las mismas, o criterios de inclusión, y los tamaños muestrales son, en general, pequeños, la mayoría indican efectos beneficiosos de RGT en niños con PC.

En PC son escasos los estudios que utilizan otro dispositivo robótico que no sea el Lokomat. Las medidas de resultados más frecuentemente utilizadas son la prueba de la marcha de los 10 metros, la prueba de los 6 minutos y las dimensiones D y E del GMFM. En la Tabla 15 se resume la revisión bibliográfica sobre estudios que incluyen RGT en niños con PC.

Casi todos los estudios publicados muestran un efecto beneficioso de RGT y pocos efectos adversos en niños con PC. Estudios previos demuestran claramente que, al examinar los datos a nivel de grupo, la RGT es beneficiosa para una variedad de resultados diferentes a pesar de los diferentes protocolos de intervención. De hecho, de los 26 estudios que examinaron el efecto de RGT descrito en la Tabla 15, 25 de ellos concluyeron que RGT fue beneficioso.

Sin embargo, al examinar los datos de los estudios que proporcionan resultados individuales, es posible identificar que algunos niños responden mejor que otros a la intervención. De los 26 estudios descritos en la Tabla 15, sólo 7 proporcionan datos individualizados que nos permiten examinar la variabilidad en la respuesta motora después de RGT<sup>113,123,127,129,136,146,152</sup>, y sólo 5 proporcionan valores reales relacionados con medidas de resultado clínico estándar como la prueba de marcha de los 10 metros, prueba de la marcha de los 6 minutos, puntuación GMFM, y la de la medida de independencia funcional (WeeFIM)<sup>27-31</sup>. Al analizar estos datos se puede observar una enorme variabilidad en la respuesta a RGT en términos de velocidad de la marcha medida con la prueba de la marcha de los 10 metros, que va desde una respuesta nula hasta un aumento de la velocidad del 360%, siendo sólo algunos de los pacientes los que alcanzan una mejora de la marcha que podemos considerar clínicamente significativa<sup>50</sup>. De manera similar, la capacidad de ejercicio al caminar, evaluada a través de la prueba de la marcha de los 6 minutos, mostró una respuesta variable a RGT de modo que algunos mostraron una reducción en la distancia total recorrida del 40% mientras que otros mejoraron esta distancia hasta en un 186%. Una vez más, sólo algunos niños con PC mejoraron su capacidad de ejercicio al caminar con un margen clínicamente significativo<sup>50</sup>. Sin embargo, al examinar el resultado de RGT usando medidas funcionales como GMFM, podemos observar que la gran mayoría de los niños mejoraron con un margen clínicamente significativo<sup>54</sup>. A pesar de lo expuesto, hay mucha variabilidad en la respuesta cuando se comparan medidas RGT previas y posteriores (GMFM dimensión D, desde -13% hasta 330%; GMFM dimensión E: -10% a 70%).

También se puede observar que no todos los niños con PC parecen responder de la misma manera al tratamiento. Unos niños mejoran en una de las medidas de resultados, pero no en otras. Dado que no todos los niños parecen responder de la misma manera a la intervención, parece importante desarrollar enfoques estandarizados e identificar por qué algunos niños responderán mejor que otros.



# Justificación, Hipótesis y Objetivos





## 2. Justificación

### 2.1 Variabilidad en la Respuesta al Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot en Parálisis Cerebral

La parálisis cerebral infantil (PC) es un grupo de trastornos que afectan el movimiento, el desarrollo y la postura, que causan significativas limitaciones funcionales. Se atribuye a alteraciones no progresivas que ocurren en el cerebro inmaduro durante el desarrollo fetal y del recién nacido<sup>3</sup>. La PC es el trastorno motor más común en niños<sup>13,153,154</sup>. Estudios basados en la población mundial estiman una prevalencia de PC que varía desde 1.5 a más de 4/1.000 nacidos vivos. Las características clínicas de la PC incluyen debilidad, espasticidad y pérdida del control motor selectivo<sup>5,7,155,156</sup>. El tipo más común de PC es la espástica. La espasticidad se define como un trastorno motor que se caracteriza por un aumento del tono muscular y reflejos exagerados, por hiperexcitabilidad del arco reflejo como uno de los componentes del síndrome de la neurona motora superior. Las manifestaciones clínicas de la PC espástica varían ampliamente dependiendo de las diversas alteraciones de la función muscular que se puedan presentar. Los síntomas clínicos de alteración muscular pueden estar relacionados con un deterioro de la activación muscular, o ser debidos a un cambio en las propiedades biomecánicas de los músculos y los tejidos conectivos. La expresión clínica de la espasticidad se modifica durante el proceso de maduración y desarrollo del niño; y tiende a causar contractura muscular y deformidad de articulaciones por el desequilibrio de fuerzas y tono muscular entre músculos agonistas y antagonistas. Las alteraciones de la marcha son comunes en esta población de pacientes. Estos problemas tienden a empeorar con el tiempo y pueden afectar la movilidad general y la calidad de vida<sup>99,100</sup>. Se requiere una terapia de por vida para minimizar los síntomas<sup>157</sup>.

Las intervenciones para mejorar la marcha son un componente importante del tratamiento de los niños con PC. Dichas intervenciones incluyen entrenamiento de fuerza, control del equilibrio y de la marcha mediante sistema de soporte de peso corporal<sup>108,158</sup>. El entrenamiento de la marcha en cinta de correr o andar, asistida manualmente con sistema de soporte parcial de peso corporal, ha demostrado mejorar la función de la marcha<sup>108-111</sup>. Y al comparar dichas intervenciones con el entrenamiento sobre el suelo, se ha observado un incremento de la simetría en la marcha y una disminución de la espasticidad, mejorando así la eficacia del mismo<sup>112</sup>. Sin embargo, la aplicación clínica de esta técnica de intervención se ve limitada por los requisitos materiales y de personal necesarios para su implementación.

La robótica ha sido considerada como una forma eficiente de proporcionar un entrenamiento de marcha similar al descrito en cinta de correr o andar, debido a que permite realizar un entrenamiento específico y de alta intensidad<sup>113,123,130-134,144,147,151,159-161</sup>, que son los "ingredientes" clave necesarios para maximizar la mejoría de la función motora<sup>112,113</sup>. El sistema más destacado para el entrenamiento de la marcha asistido por robot (RGT, siglas en inglés) es el sistema conocido como Lokomat (Hocoma AG, Suiza). Es una ortesis de marcha motorizada, es decir, un exoesqueleto controlado por un ordenador que está fijado a las extremidades inferiores de una persona, mientras camina sobre una cinta de correr motorizada, a la vez que es soportado por un sistema de descarga a través de un arnés. El sistema está destinado a reemplazar la asistencia brindada por los terapeutas durante el entrenamiento de marcha basado en cinta de correr asistida manualmente.

Si bien varios estudios han demostrado que el RGT conduce a resultados clínicos positivos a nivel de grupo<sup>113,123,130-134,144,147,151,159-161</sup>, cuando los resultados se examinan a nivel individual, existe

variabilidad en la respuesta al RGT en niños con PC<sup>128,145</sup>. Es decir, mientras que se observan mejorías motoras significativas en algunos sujetos, en otros solo se observan mejorías motoras muy modestas o nulas. Poder predecir la respuesta de un individuo al RGT sería un elemento extraordinario para el diseño de planes terapéuticos individualizados para cada paciente, que permitiría que se logran resultados clínicos óptimos.

En este documento, proponemos utilizar las características de las “sinergias musculares” de las extremidades inferiores, derivadas de los datos recopilados durante la marcha sobre el suelo, como un indicador de la capacidad de respuesta de cada individuo al RGT.

Nuestro interés por explorar la relación entre las características de las sinergias musculares y los resultados clínicos de RGT en niños con PC está motivado por varias observaciones. En primer lugar, Zawan et al<sup>87</sup> han destacado el valor de la recopilación de datos electromiográficos (EMG) para registrar el control motor aberrante en niños con PC<sup>87</sup>. Se ha demostrado que los niños con PC utilizan menos sinergias musculares durante la marcha que los niños con desarrollo típico<sup>83</sup>. Además, un estudio piloto que realizamos nos proporcionó evidencia preliminar de la relación entre la complejidad de los datos EMG recopilados durante la marcha y los resultados clínicos de RGT en niños con PC. Por otra parte, las deficiencias de control motor selectivo comunes en niños con PC<sup>5,7,155,156</sup> es probable que den lugar a sinergias musculares aberrantes, y también es probable que interfieran con el aprendizaje de movimientos coordinados complejos, como los necesarios para caminar.

Por otro lado, se ha demostrado que el RGT en niños con PC generalmente conduce a resultados clínicos positivos, usando medidas de resultados clínicos estándar como la prueba de la marcha de 10 metros, la prueba de los 6 minutos, las puntuaciones GMFM y las puntuaciones de la medida de independencia funcional (WeeFIM)<sup>113,123,130-134,144,147,151,159-161</sup>. La velocidad de marcha, evaluada a través de la prueba de los 10 metros, muestra la mayor variabilidad cuando se comparan las puntuaciones previas y posteriores a RGT. De manera similar, la capacidad de ejercicio, evaluada a través de la prueba de los 6 minutos, y las medidas funcionales como la GMFM (dimensión D y dimensión E) exhibieron una respuesta variable al RGT. Un punto más que debe destacarse es el hecho de que esta variabilidad dentro de las medidas de resultado, también está presente en un mismo individuo. Es decir, un niño puede mejorar significativamente su velocidad al caminar después de RGT, pero no otras medidas de resultado, mientras que otro niño diferente puede no mostrar mejoras en la velocidad, pero sí un incremento en la puntuación del GMFM y/o en su capacidad de ejercicio, incluso si siguieron el mismo protocolo de entrenamiento.

Por esa razón, proponemos el desarrollo y aplicación de diferentes medidas instrumentadas de resultados basadas en el análisis de la marcha utilizando tecnologías emergentes, como la captura de movimiento y la electromiografía de superficie (EMGs), lo que nos permitiría valorar factores biométricos y captar mejor la capacidad de respuesta al RGT. Hoy en día, los sistemas de medición optoelectrónicos (por ejemplo, Vicon, BTS, Oxford) son reconocidos como “gold standard” para el análisis no invasivo del movimiento en entornos de investigación. El método EMGs es un procedimiento no invasivo que se utiliza para registrar la estimación de la contracción muscular o para evaluar la fatiga muscular. La alta precisión de los sistemas de captura de movimiento y la EMG combinados con el uso de algoritmos, permiten la identificación de biomarcadores y crear nuevas medidas instrumentadas de resultados.

El objetivo general de nuestro estudio es identificar biomarcadores de respuesta a RGT, así como desarrollar medidas instrumentadas de resultados, útiles para definir su efectividad en niños con PC. Esto nos permitirá predecir la respuesta individualizada a la terapia asistida por robot y, por lo tanto, facilitará la identificación de enfoques terapéuticos óptimos específicos para cada paciente.



## 2.2 Hipótesis y Objetivos

**Hipótesis:** Nuestra hipótesis es que las características extraídas de la actividad muscular y los patrones de movimiento pueden utilizarse para predecir la capacidad de respuesta de entrenamiento de la marcha asistida por robot (RGT) y definir su efectividad en niños con parálisis cerebral.

### Objetivo general y objetivos específicos:

**Objetivo general:** El objetivo general del estudio propuesto es identificar biomarcadores de respuesta al RGT, así como desarrollar medidas instrumentadas de resultados, útiles para definir su eficacia en niños con parálisis cerebral. Esto nos permitirá diseñar intervenciones de rehabilitación de la marcha específicas para cada paciente, en estos niños.

### Objetivos específicos:

- 1) Realizar un entrenamiento con RGT en 15 niños con parálisis cerebral espástica.
- 2) Recopilar medidas de resultados (incluyendo medidas clínicas, biomecánicas y de actividad muscular) al inicio y después del entrenamiento.
- 3) Analizar los cambios, en respuesta al entrenamiento, en las medidas de resultado referidas en Objetivo 2.
- 4) Estudiar la relación entre las sinergias musculares y el nivel de respuesta de los sujetos al entrenamiento.



# Pacientes, Material y Métodos





### 3. Pacientes, Material y Métodos

#### 3.1 Diseño del Estudio

Este es un estudio analítico longitudinal, pre y post RGT, en niños con PC que tienen dificultades para caminar y se presentaron voluntarios para venir al Laboratorio de Análisis del Movimiento (Motion Analysis Laboratory) en el Hospital de Rehabilitación Spaulding de Boston (Spaulding Rehabilitation Hospital) para participar en el estudio. La Figura 10, a continuación, es una representación esquemática del estudio.

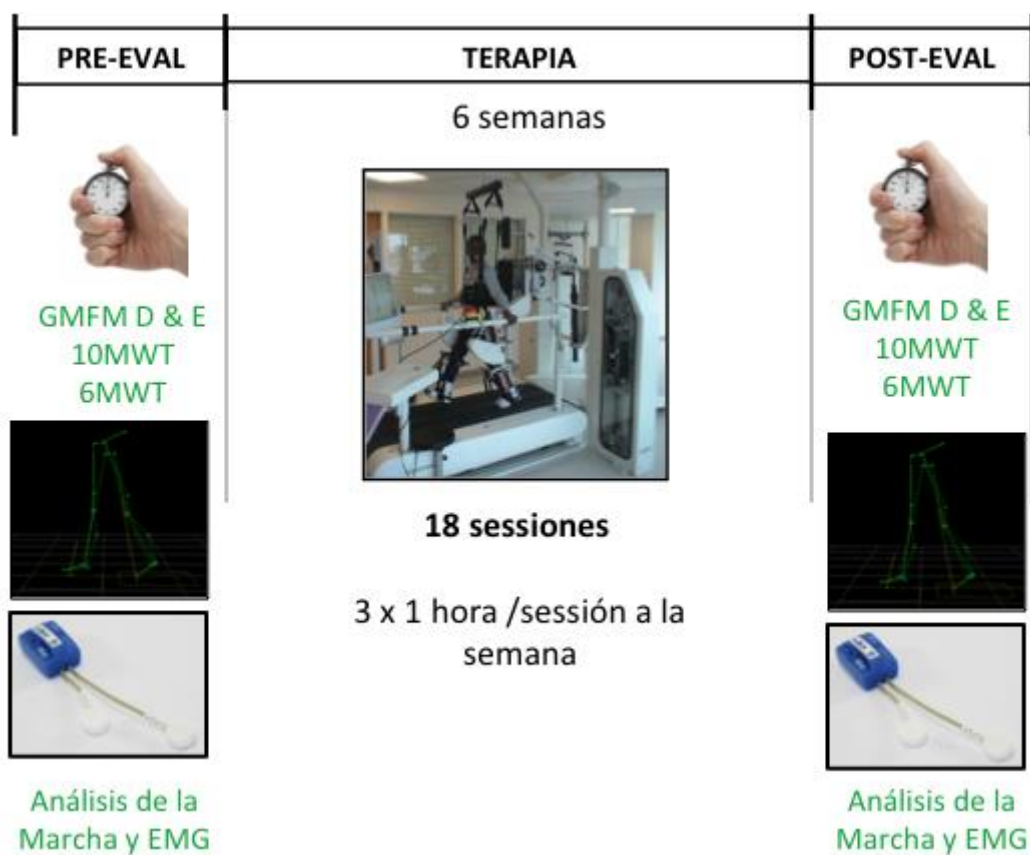


Figura 11: Representación esquemática del estudio.

#### 3.2 Periodo del Estudio

El estudio se llevó a cabo desde septiembre del 2015 hasta junio del 2018. Los materiales del estudio para el comité de ética, llamado Institutional Review Board (IRB) se prepararon en septiembre del 2015. El proyecto (Protocolo n.º 2015P001482) fue evaluado y aprobado por el Spaulding Rehabilitation Hospital IRB, el 8 de octubre de 2015. (Ver cartas de aprobación y de revisiones posteriores en el Anexo 1). El período de reclutamiento fue de octubre del 2015 a enero del 2018. El análisis de los datos comenzó en octubre de 2017 y finalizó en junio del 2018.

### 3.3 Población del Estudio

Niños hasta 18 años con PC, pero sin grandes complicaciones ortopédicas o neurológicas que pudieran interferir con el programa de entrenamiento de la marcha, fueron reclutados para el estudio. Todos los sujetos de estudio fueron voluntarios. Los niños fueron reclutados en el área de Boston.

Las estrategias de reclutamiento incluyeron las siguientes fuentes:

- 1) Los médicos del Spaulding Rehabilitation Hospital remitieron a sus pacientes con PC al estudio. Previamente, proporcionamos hojas de información sobre dicho estudio a los citados médicos.
- 2) Divulgación del estudio a través del servicio de ortopedia en el Hospital infantil de Boston denominado Boston Children's Hospital y el Spaulding Rehabilitation Hospital, ambos en el Departamento de Medicina Física y Rehabilitación de la Facultad de Medicina de Harvard.
- 3) Folletos publicados en las clínicas especializadas para pacientes ambulatorios, en clínicas pediátricas y ortopédicas, gimnasios de terapia y en espacios públicos dentro y fuera del hospital.
- 4) Llamadas telefónicas, a través del registro de voluntarios.
- 5) Mediante contacto con grupos de apoyo y en conferencias.
- 6) Contacto con pacientes con PC, y sus familias, que previamente se ofrecieron como voluntarios para ser reclutados para valorar las oportunidades de participar en estudios de investigación en el Spaulding Rehabilitation Hospital.
- 7) Contacto con pacientes que previamente recibieron entrenamiento de marcha asistida por robot como parte del programa clínico en Spaulding Rehabilitation Hospital a través de sus fisioterapeutas.

#### 3.3.1 Selección de la Muestra

Quince niños con parálisis cerebral fueron incluidos en el estudio.

En primer lugar, se estableció contacto con los padres o tutores legales de los pacientes elegibles, o se le dio permiso al personal del estudio para contactar con ellos, al objeto de proporcionarles información sobre el estudio y obtener el consentimiento informado.

El primer contacto se realizó, por lo general, mediante una llamada telefónica, donde el personal del estudio cursó, a los padres o tutores del paciente, un cuestionario diseñado para la selección por esta vía. El cuestionario de selección telefónica no contenía información identificable, a menos que

el sujeto fuera candidato y sus padres aceptaran asistir a la primera visita, para dar su consentimiento informado.

Un clínico del estudio evaluó a los potenciales pacientes personalmente en el Spaulding Rehabilitation Hospital. La evaluación incluyó una historia clínica estándar y un examen físico para garantizar que los sujetos cumplieran con todos los requisitos de elegibilidad de los participantes.

### 3.3.2 Criterios de Inclusión/Exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados para evaluar la elegibilidad de los sujetos fueron los siguientes:

#### Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de PC espástica.
- 6 a 18 años de edad.
- Función motora gruesa (GMFCS) Nivel I, II, III o IV.
- Longitud femoral entre 210-350 milímetros.
- Capacidad de comunicar dolor o incomodidad.

#### Criterio de exclusión:

- Uso reciente de Lokomat en los últimos 3 meses.
- Contraindicación para el entrenamiento de la marcha asistida por robot, como enfermedad tromboembólica, trastorno neurológico progresivo, patología cardiovascular o pulmonar, conductas agresivas, déficits cognitivos graves, inestabilidades óseas, fracturas, u osteoporosis.
- Úlceras en la piel en el tronco o las extremidades inferiores.
- Artrodesis de cadera, rodilla y tobillo.

Un miembro del personal de estudio entrenado en protección datos personales de pacientes, llevó a cabo el procedimiento de consentimiento informado. Los padres/tutores legales recibieron una copia del formulario de consentimiento aprobado por el IRB durante la entrevista inicial. El personal del estudio explicó a los pacientes y a sus padres/tutores legales: la naturaleza del procedimiento de consentimiento informado; el propósito y los procedimientos del estudio; compromiso de tiempo; riesgos; beneficios potenciales; alternativas de tratamiento; derechos como participantes de la investigación; información de contacto del personal del estudio; procedimientos de confidencialidad y arreglos para la atención médica en caso de lesión durante el estudio. Los sujetos y sus padres/tutores legales tuvieron tiempo suficiente para considerar su decisión de participar en el estudio y se les animó a hacer preguntas, tanto durante la entrevista inicial como a lo largo del estudio. Se proporcionó el tiempo adecuado para consultar con familiares y médicos antes de

obtener el consentimiento informado. Los padres/tutores legales recibieron una copia firmada del formulario de consentimiento. Las personas y sus padres/tutores legales tenían el derecho de decidir interrumpir o suspender su participación en el estudio en cualquier momento del mismo.

#### 3.3.3 Cálculo del Tamaño Muestral

Se seleccionó un tamaño muestral por conveniencia de 15 sujetos. El tamaño de la muestra se basó en la literatura disponible que compara las sinergias musculares en diferentes momentos del accidente cerebrovascular y PC<sup>85,162</sup>, para la evaluación de una intervención<sup>163</sup> y estudios prospectivos que analizan la relación entre las sinergias musculares y los resultados clínicos<sup>93</sup>.

### 3.4 Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot

#### 3.4.1 Lokomat

Se utilizó el robot LokomatPro (Hocoma AG, Suiza). El Lokomat consiste en una ortesis de marcha accionada (DGO) y un avanzado sistema de soporte de peso corporal, combinado con una cinta de andar o correr. Utiliza motores controlados por ordenador que están integrados en la ortesis de la marcha en las articulaciones de la cadera y la rodilla. El exoesqueleto se fija a las extremidades inferiores de los pacientes con correas. El exoesqueleto motorizado reemplaza la asistencia manual proporcionada por los terapeutas con trayectorias guiadas de las extremidades inferiores, que son consistentes con un patrón de marcha normal. Los motores se sincronizan con precisión con la velocidad de la cinta de andar o correr para asegurar una coincidencia precisa entre la velocidad de la ortesis de la marcha y la cinta. El Lokomat registra los parámetros de marcha, como la fuerza, el movimiento y la asistencia, con lo que nos proporcionan un medio para controlar la respuesta del sujeto a la terapia. El Lokomat Pediátrico es el primer DGO para niños y uno de los sistemas de este tipo más evaluados clínicamente. Desde la introducción del dispositivo, varios estudios diferentes han ilustrado mejoría de la marcha después de un número dado de sesiones de entrenamiento, como ya se ha descrito previamente en la introducción. En la Figura 12, se pueden observar las distintas partes del robot. La DGO puede registrar cinemática de articulaciones (a través de potenciómetros duales en cada articulación) y cinética (a través de transductores de fuerza única en cada unión).

El dispositivo Lokomat tiene dos tipos diferentes de ortesis, una para adultos y otra pediátrica. Debido a las características de los sujetos incluidos en el estudio, utilizamos ambos tipos.



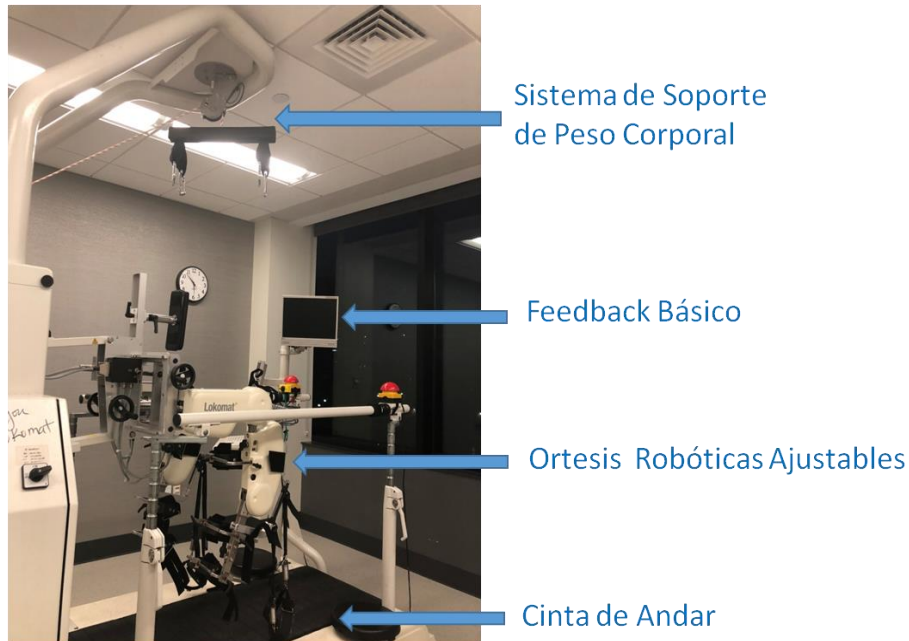


Figura 12: Imagen de LokomatPro en Spaulding.

Se ha demostrado que el DGO es un dispositivo seguro para el entrenamiento de la marcha pediátrica y está equipado con múltiples herramientas de seguridad, como sensores que detectan un aumento de la resistencia por parte del paciente y hacen que el robot se detenga, un sistema para poder bajar al paciente en caso de emergencia que consiste en desbloquear el sistema de soporte del peso corporal. El Lokomat tiene dos botones de parada de emergencia que el sujeto y el terapeuta pueden presionar y detendrán el dispositivo de inmediato. Una medida de seguridad adicional es una alarma que requiere que el terapeuta presione periódicamente un botón, para que no suene, para demostrar que el paciente nunca está solo en el dispositivo. Los riesgos asociados principalmente con el uso del Lokomat incluyen dolor muscular y fatiga e irritación cutánea. No se han reportado eventos adversos dañinos con su uso en población pediátrica.

Las contraindicaciones para usar el Lokomat, según Hocoma, son las siguientes:

- Densidad ósea considerablemente reducida (osteopenia u osteoporosis)
- Peso corporal > 135kg / 297lbs y < 10kg / 22lbs.
- Altura del paciente > 2 metros / 6 pies y 6 pulgadas.
- Longitud de la pierna superior:
  - < 23 cm / 9 pulgadas y > 35 cm / 13.8 pulgadas (ortesis pediátrica).
  - < 35 cm / 13.8 pulgadas y > 47cm / 18.5 pulgadas (ortesis para adultos).
- Fracturas no consolidadas.
- Cualquier afección médica que impida la rehabilitación activa (por ejemplo, enfermedad respiratoria, embarazo, afecciones ortopédicas, déficits cognitivos que limiten la comunicación, afecciones neuropsicológicas, infecciones o trastornos inflamatorios, osteomielitis).
- Contracciones articulares fijas que limitan el rango de movimiento de la ortesis.

- Pueden producirse contraindicaciones debido a la incapacidad de ajustar correctamente el arnés y/o las ortesis a la parte del cuerpo correspondiente debido a:
  - Diferencias no corregibles en la longitud de la pierna.
  - El embarazo.
  - Lesiones cutáneas que no pueden protegerse de forma adecuada.
  - Bolsas de colostomía.
  - Cualquier otra razón que impida un ajuste adecuado y sin dolor del arnés y/o la ortesis.

#### 3.4.2 Protocolo de Entrenamiento

En el estudio, cada sesión de entrenamiento incluyó 30 minutos de marcha. Durante la sesión, se animó a los sujetos a caminar continuamente y de la manera más activa posible. Los pacientes fueron instruidos para generar voluntariamente movimientos de las extremidades inferiores que fueran consistentes con el patrón de marcha asistido. A los niños se les permitió descansar durante 5 minutos (o más si era necesario) durante la sesión. Las sesiones de entrenamiento siempre fueron supervisadas por un terapeuta entrenado en el uso de sistemas robóticos para el entrenamiento de la marcha. A medida que avanzaba el entrenamiento, disminuimos la cantidad de soporte de peso corporal y aumentamos la velocidad de la cinta de correr. Usamos un enfoque estandarizado para progresar en el peso corporal, la velocidad de la cinta y la asistencia proporcionada por el robot e incluimos las actividades de la parte superior del cuerpo mientras caminamos para alentar la doble tarea, mejorar la postura y la práctica de la visualización motora. Los ajustes variaron según la capacidad del sujeto para mantener la postura erguida y la extensión de la rodilla durante los golpes en el talón sin comprometer la carga. Utilizamos diferentes estrategias para motivar a andar a los sujetos, como la ludoterapia, la retroalimentación visual de su imagen corporativa frente a un espejo y la biorretroalimentación o feedback de la DGO. El sistema proporciona retroalimentación visual que se utiliza para fomentar la participación del paciente informando del logro de los objetivos cinemáticos.

El tipo de ortesis (adulto o pediátrico) se seleccionó según las medidas corporales tomadas durante la primera sesión. Se proporcionó soporte para el peso corporal utilizando un sistema de contrapesos con arnés. La DGO se fijó a los pacientes en el tronco, la pelvis y las extremidades inferiores usando puños ajustables con cierres de gancho y lazo; con las articulaciones de la cadera y la rodilla alineadas con las de la DGO. La DGO, que está unida al marco de soporte de la cinta de correr con un varillaje de 4 barras y un sistema de contrapeso cargado por resorte, proporcionó soporte vertical y descarga del peso del dispositivo para que el DGO no contribuya a la carga experimentada por el paciente durante el entrenamiento. Los transmisores de fuerza robótica en las articulaciones de la cadera y la rodilla generaron un patrón de marcha fisiológica sincronizado con la velocidad del cinturón de la cinta de correr. Se colocaron correas elásticas alrededor del calzado del sujeto para garantizar el espacio libre durante la fase de oscilación.

El arnés del DGO se usó con forros acolchados y relleno de espuma para minimizar la presión de contacto del mismo, las correas y donde el dispositivo contactaba directamente con la piel; y para evitar abrasiones durante el entrenamiento. Se pidió a los sujetos que usaran pantalones largos de algodón para minimizar aún más la posibilidad de abrasiones en la piel.

### Características del Protocolo de entrenamiento de la marcha asistido por robot:

- Frecuencia de entrenamiento: hasta 4 veces por semana.
- Duración del entrenamiento: se realizaron un total de 18 sesiones de entrenamiento en un máximo de 7 semanas.
- Duración de la sesión: aproximadamente 60 minutos (incluidos aproximadamente 30 minutos de marcha y periodos de 5 minutos de descanso si era necesario).
- Velocidad de entrenamiento: entre 1.2 y 3.2 km/h, o según lo determinara la tolerancia y comodidad del paciente.
- Soporte de peso corporal: proporcionamos un porcentaje de peso corporal tan pequeño como fuera posible hasta un nivel que permitiera la carga máxima de la extremidad inferior sin evidencia de una excesiva extensión/flexión de la rodilla durante el apoyo o la fricción del pie durante la oscilación.

## 3.5 Evaluaciones

Las evaluaciones se realizaron antes y después de que el participante del estudio se sometiese al RGT. Cada evaluación (es decir, antes y después de la intervención) requirió aproximadamente 3 horas.

### 3.5.1 Pruebas Clínicas

El personal del estudio realizó las pruebas clínicas para evaluar las extremidades inferiores antes y después de la intervención. Las pruebas clínicas incluyeron:

- La *Medida de Función Motora Gruesa (Gross Motor Function Measurement, GMFM-66 y GMFM-88)*<sup>51,52</sup>: Esta prueba estandarizada fue diseñada específicamente para niños con PC y se desarrolló para medir los cambios en el estado clínico a lo largo del tiempo. El GMFM es un sistema de clasificación basado en movimientos iniciados por el niño. Se puede utilizar para clasificar la gravedad de la PC relacionada con la movilidad. Hay dos versiones de GMFM: la medida original de 88 elementos (GMFM-88) y la más reciente de 66 elementos GMFM (GMFM-66). La puntuación de los ítems GMFM-88 se pueden sumar para calcular las puntuaciones en bruto y los porcentajes para cada una de las cinco dimensiones de interés, áreas de objetivos seleccionados y una puntuación GMFM-88 total. Para el GMFM-66 se requiere un programa informático gratuito, el Estimador de la Capacidad Bruta del Motor (GMAE), para calcular las puntuaciones totales. El sistema de puntuación del GMFM es una escala de cuatro puntos dividida en cinco categorías: tumbado y rodando (dimensión A); Sentado (dimensión B); gateando y de rodillas (dimensión C); de pie (dimensión D); caminar, correr, saltar (dimensión E). Las descripciones específicas para asignar los puntos se detallan en las pautas de administración y puntuación<sup>51</sup>. Para el propósito de este estudio, se usaron las dimensiones de pie (dimensión D) y andando, corriendo y saltando (dimensión E) del GMFM. Siguiendo las instrucciones, se solicitó que se realizaran todas las tareas descalzos.

Calculamos GMFM-88 en bruto y porcentaje para las dimensiones D y E y la puntuación total GMFM-66 usando el GMAE.

- La *prueba de marcha de los 10 metros (10MWT, de sus siglas en inglés)*<sup>49</sup> se usó para evaluar la velocidad de la marcha. A los sujetos se les pidió que "caminaran tan rápido como pudieran una distancia de 10 metros, pero de modo que se sintieran seguros y sin correr". Las personas que usaron un dispositivo de asistencia durante el examen inicial se evaluaron con un dispositivo similar durante las pruebas posteriores. Para estimar la velocidad de la marcha, se registró el tiempo durante los 10 metros de la prueba de marcha de 14 metros. Les pedimos a los sujetos que hicieran esta prueba 3 veces. Se permitió que cada sujeto descansara entre los ensayos.
- La *prueba de marcha de los 6 minutos (6 MWT, de sus siglas en inglés)*<sup>48,49</sup> se usó para medir la capacidad de ejercicio al caminar. La prueba mide la distancia recorrida durante 6 minutos de marcha continua en una superficie plana sin alfombra. La prueba se realizó en interiores. Las instrucciones fueron las siguientes: "El objetivo de esta prueba es caminar lo más lejos posible durante 6 minutos. Caminarás hacia adelante y hacia atrás en este pasillo. Seis minutos es mucho tiempo para caminar, por lo que te estarás esforzando. Se te permite disminuir la velocidad, detenerte y descansar, según sea necesario, pero continúa caminando tan pronto como puedas. Estarás caminando de un lado a otro alrededor de los conos. Debes pivotar rápidamente alrededor de los conos y continuar hacia atrás sin dudar". Un observador camina junto al paciente y brinda estímulo estándar y protección de contacto según sea necesario. Se les pidió a los sujetos que hicieran esta prueba una vez.

El modelo de la hoja de recogida de datos del estudio donde se recogieron todas las puntuaciones clínicas se adjunta en el Anexo 2.

#### 3.5.2 Estudio Basado en el Laboratorio de Análisis del Movimiento

Las *evaluaciones de la marcha* se realizaron en el Motion Analysis Laboratory antes y después del entrenamiento de marcha asistida por robot. Antes de la prueba se midieron el ancho de las articulaciones de la rodilla y el tobillo, la distancia entre las dos espinas ilíacas antero-superiores y las longitudes de las piernas (trocánter a cóndilo femoral) y pantorrillas (cóndilo femoral hasta maléolo lateral).

Se recogieron datos electromiográficos de superficie (EMGs) para estudiar las características de los patrones de activación muscular en niños con PC durante la marcha usando un sistema Cometa © (Bareggio, Milán, Italia). Los datos se recogieron usando electrodos para la detección de la actividad EMG de los músculos que participan en la marcha. Antes de colocar los electrodos de superficie de gel Ag/AgCl (un tipo de EMG), se afeitaron y limpiaron con alcohol cada uno de los lugares adecuados. Los electrodos se conectaron mediante Bluetooth a un amplificador EMG de 16 canales y se recogieron a una frecuencia de 1800 Hercios (Hz).

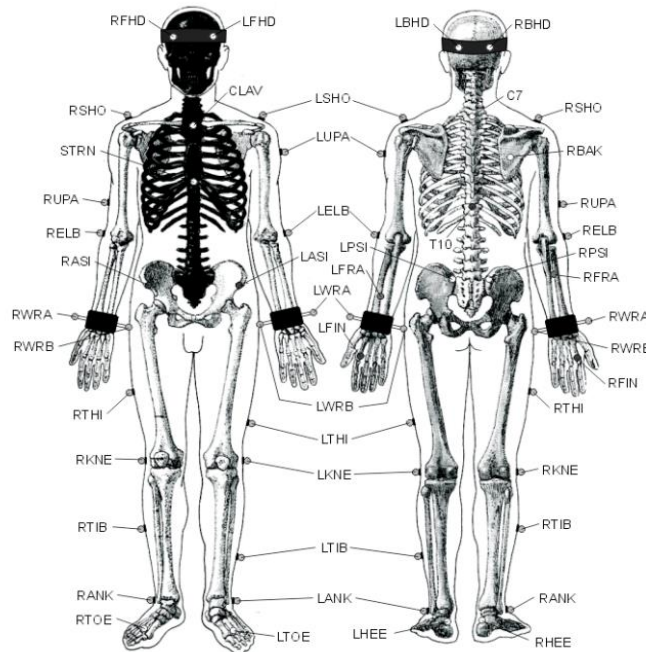
Se realizaron grabaciones simultáneas de patrones de movimiento usando un sistema optoelectrónico de cámaras infrarrojas para el análisis de la marcha. Se utilizó un sistema de captura de movimiento basado en marcadores con 10 cámaras (Vicon, Oxford, Reino Unido) a 120 Hz para rastrear las posiciones de los marcadores.

Los movimientos de las extremidades superiores, el tronco y las extremidades inferiores se rastrearon utilizando un conjunto estándar de hasta 39 marcadores reflectantes, ubicados en puntos

de referencia anatómicos como la articulación acromioclavicular, parte superior del brazo, epicóndilo lateral, antebrazo, muñeca, séptima vértebra cervical, décima vértebra torácica, clavícula, esternón, sacro, espina ilíaca anterosuperior, lateral del muslo, epicóndilos laterales distales, vástago lateral, maléolo lateral, centro del calcáneo y segunda cabeza metatarsal. Estas localizaciones son las descritas y utilizadas en el modelo estándar Plug in Gait<sup>164</sup>, que incluye varios puntos de referencia anatómicos y permite una representación cinemática adecuada del sujeto a evaluar. Ver la Figura 12 para más detalles.

También se grabó a los niños en video mientras caminaban, desde el plano frontal y sagital.

### Plug-in-Gait Marker Placement



**Figura 13: Ubicación de los marcadores del modelo Plug in Gait utilizado en el estudio.**

De: Davis Iii, R. B., Öunpuu, S., Tyburski, D. & Gage, J. R. A gait analysis data collection and reduction technique. *Human Movement Science* **10**, 575–587 (1991).

Seguimos las pautas del SENIAM 8 (Electromiografía de superficie para la evaluación no invasiva de los músculos) para colocar hasta 12 electrodos en varios músculos implicados en el patrón de la marcha, incluidos los siguientes: Gemelo Lateral, Soleo, Tibial Anterior, Peroneo Largo, Recto Femoral, Vasto Medial y Lateral, Bíceps Femoral, Semitendinoso, Aductor Largo, Tensor de la Fascia Lata y Glúteo Mayor. Detalles sobre la posición y orientación en la que se coloraron los electrodos se pueden encontrar en la tabla del Anexo 4. Los electrodos de EMGs se fijaron con cinta adhesiva de doble cara a la piel y se cubrieron con una envoltura elástica autoadhesiva.

Durante la primera evaluación, después de colocar los electrodos, medimos la distancia desde cada uno de ellos a dos puntos de referencia específicos del cuerpo, por ejemplo, en gemelo lateral la distancia desde los electrodos hasta la cabeza del peroné y el maléolo externo. Esas mediciones se usaron para colocar los sensores en el mismo lugar en la evaluación posterior al RGT.

MÚSCULO	MEDIDAS
<b>Gemelo Lateral</b>	Cabeza del Peroné- Maléolo Externo
<b>Soleo</b>	Cabeza del Peroné- Maléolo Externo
<b>Tibial Anterior</b>	Cabeza del Peroné- Maléolo Externo
<b>Peroneo Largo</b>	Cabeza del Peroné- Maléolo Externo
<b>Recto Femoral</b>	Espina Ilíaca Antero-Superior - Epicóndilo Femoral Lateral
<b>Vasto Medial</b>	Espina Ilíaca Antero-Superior - Epicóndilo Femoral Lateral
<b>Vasto Lateral</b>	Espina Ilíaca Antero-Superior - Epicóndilo Femoral Lateral
<b>Bíceps Femoral</b>	Pliegue Glúteo - Epicóndilo Femoral Lateral
<b>Semitendinoso</b>	Pliegue Glúteo - Epicóndilo Femoral Lateral
<b>Aductor Largo</b>	Espina Ilíaca Antero-Superior - Epicóndilo Femoral Lateral
<b>Tensor de la Fascia Lata</b>	Espina Ilíaca Antero-Superior - Epicóndilo Femoral Lateral
<b>Glúteo Mayor</b>	Sacro – Trocánter Mayor

**Tabla 2: Referencias anatómicas para los músculos.**

A cada sujeto se le pidió que caminara el tiempo suficiente para recoger entre 5 y 10 ensayos o pruebas de captura del movimiento, mientras se recopilaba información EMG de un solo miembro inferior. Al terminar, los EMG se colocaron en el miembro contralateral, repitiendo el mismo proceso. Todos estos ensayos se completaron descalzos, pero se proporcionó la asistencia necesaria para asegurar la marcha, como bastones, muletas, andadores e incluso la ayuda de una o dos personas.

### 3.6 Medidas de Resultados y Variables Recogidas

- Datos demográficos y antropométricos: sexo, edad, raza, origen étnico, lado dominante, peso, altura.
- Datos clínicos: características de PC (clasificación topográfica y GMFCS), lado más afectado, otros diagnósticos, ortesis o dispositivos asistidos utilizados para caminar.
- Datos de Lokomat: tipo de piernas (adulto o pediátrico), número de sesiones, tiempo total de terapia (horas), tiempo medio de la marcha, distancia total recorrida, distancia media recorrida, velocidad media de la marcha.
- Resultados clínicos (pre y post RGT): GMFM-88 Dimensión D y E, GMFM-66, prueba de la marcha de los 10 metros (10 MWT), prueba de la marcha de los 6 minutos (6 MWT).

- Datos estructurados visuales de la marcha (pre y post RGT): puntuaciones del Edinburgh Visual Gait Scores bilaterales y combinados.
- Parámetros espaciales y temporales (pre y post RGT): cadencia (paso/minuto), fase de doble apoyo (segundos), fase de apoyo (%), fase de apoyo unilateral (segundos), longitud del paso (metros), duración del paso (segundos), ancho del paso (metros), longitud de la zancada (metros), duración de la zancada (segundos), velocidad de desplazamiento (m/s), todos ellos bilaterales y combinados
- Datos cinemáticos (pre y post RGT): Grados de oblicuidad de la pelvis, rotación de la pelvis, flexión/extensión de la cadera, aducción/abducción de la cadera, rotación de la cadera, flexión/extensión de la rodilla, dorsiflexión y flexión plantar del tobillo e inversión/eversión del tobillo, bilaterales. Estos datos se representan en gráficas.
- EMG y sinergias musculares (pre y post RGT): patrones de activación muscular, sinergias musculares (número de sinergias, coeficientes y parámetros de activación temporal).

### 3.7 Análisis de Datos

#### 3.7.1 Análisis Estadístico

Los datos obtenidos mediante la metodología anteriormente descrita fueron codificados y analizados utilizando el paquete estadístico IBM SPSS versión 22.0. Inicialmente, obtuvimos estadísticos descriptivos. Las variables continuas se resumieron utilizando valores promedio (medias) y de desviación estándar (si se distribuyen normalmente) y los valores de mediana y rango intercuartílico (es decir, percentil 25 y percentil 75) si no se distribuyen normalmente. Algunas variables se presentaron como porcentaje.

La prueba de Shapiro-Wilk se usó para evaluar si las muestras tenían una distribución normal. Los cambios en las variables continuas se compararon entre sesiones (pre y post RGT) utilizando la prueba de t de student para datos apareados si se comprueba que la muestra sigue una distribución normal, y la prueba de rango con signo de Wilcoxon si no se cumple el criterio de normalidad. El umbral de significación se estableció en  $p < 0.05$ .

#### 3.7.2 Análisis Visual Estructurado de la Marcha

La marcha de los pacientes se evaluó utilizando los videos grabados durante la recopilación de datos. La marcha se analizó visualmente con el Edinburgh Visual Gait Score (EVGS)<sup>63</sup>. Este es un instrumento de puntuación visual que se correlaciona con las grabaciones obtenidas durante el análisis instrumentado de la marcha. Está compuesto por 17 observaciones para cada miembro inferior de pacientes ambulatorios con PC. Las observaciones de las grabaciones de videos se realizaron en 6 niveles anatómicos: tronco, pelvis, cadera, rodilla, tobillo y pie. Se evaluaron a los niveles anatómicos seleccionados en los planos sagital, coronal y transversal. La desviación de la

normalidad se subdividió, según la magnitud, en dos grados de severidad clínicamente relevantes. La puntuación se realizó utilizando una escala ordinal de tres puntos: 0 = normal (media  $\pm$  <1.5 desviación estándar (SD)); 1 = desviación moderada (1.5-4.5 SD de la media); y 2 = desviación marcada (> 4.5 SD de la media). La puntuación total máxima por extremidad para 17 observaciones es teóricamente de 34<sup>63</sup>.

Las puntuaciones asignadas a cada miembro inferior se promediaron para generar una puntuación total de EVGS. Por lo tanto, ambas puntuaciones (pre y post) de la marcha fueron un promedio de ambos datos de las extremidades inferiores.

#### 3.7.3 Procesamiento de los Datos

Las coordenadas tridimensionales de todos los marcadores presentes durante las pruebas o ensayos se calibraron con respecto al espacio de trabajo y se almacenaron como trayectorias en archivos C3D, utilizando el software Nexus (Vicon, Oxford, Reino Unido). Para las pruebas seleccionadas, se asignaron etiquetas a las trayectorias individuales de cada uno de los marcadores basándose en el mencionado modelo Plug-In Gait, es decir, se indicó qué marcadores corresponde con cada uno de los que incluye el modelo. En el caso de existir algunas partes de la prueba durante la cual las cámaras no han captado exactamente la posición de los marcadores, con ayuda del programa informático, se calcularon las trayectorias utilizando varios algoritmos (interpolación, coincidencia de patrones, cuerpo rígido) proporcionados por Nexus. Los eventos de marcha, incluidos "Separación del Pie" y "Contacto del Pie", fueron determinados manualmente por un clínico experimentado y definidos como el primer y último fotograma, respectivamente, donde están presentes tanto la progresión vertical como la horizontal. Las trayectorias se filtraron utilizando el filtro Woltring y se aplicó el modelo Plug-in Gait para obtener datos cinéticos. Las salidas del modelo se filtraron usando un filtro Butterworth de paso bajo Zero Lag de 4º orden con una frecuencia de corte de 6Hz. Las pruebas se cargaron en el programa informático MATLAB para su posterior procesamiento y análisis.



### 3.7.4 Análisis Biomecánico

Después del procesamiento inicial, los datos de los distintos ensayos se guardaron en archivos C3D para su uso en MATLAB. Los ensayos se cargaron en MATLAB y se agruparon según el momento en el que fueron recogidos (Pre vs Post). Los resultados del modelo fueron extraídos de los archivos C3D y segmentados en ciclos de marcha basándose en contactos consecutivos con el suelo. Cada segmento se normalizó en longitud al 100% del ciclo de marcha correspondiente. Los datos del ciclo se agruparon por lateralidad y sujeto, y el promedio y la desviación estándar se calcularon mediante el porcentaje del ciclo de la marcha en todos los ciclos. Los parámetros espaciotemporales se calcularon por ciclo de acuerdo con las definiciones provistas por Vicon [<https://www.vicon.com/faqs/software/how-does-nexus-plugin-gait-and-polygon-calculate-gait-cycle-parameters-espacial-y-temporal>]. De manera similar, estos datos se agruparon por lateralidad y sujeto, así como por lateralidad y prueba, y la media y la desviación estándar se calcularon en todos los ciclos de marcha relevantes.

Los parámetros espaciotemporales calculados son los siguientes: cadencia, fase de doble apoyo, fase de apoyo, momento del ciclo en el que se produce el contacto del pie opuesto, momento del ciclo en el que se produce la separación del pie opuesto, fase de apoyo único, longitud del paso, duración del paso, ancho del paso, longitud de la zancada, duración de la zancada y velocidad de desplazamiento.

Se extrajeron los siguientes datos de cinemática: oblicuidad de la pelvis, rotación de la pelvis, flexión/extensión de la cadera, aducción/abducción de la cadera, rotación de la cadera, flexión/extensión de la rodilla, dorsiflexión y flexión plantar del tobillo e inversión/eversión del tobillo pre y posterior para ambos lados (izquierda y derecha). Los valores angulares fueron utilizados para revisar y modificar las puntuaciones del EVGS cuando fue necesario.

### 3.7.5 Análisis Electromiográfico y de Sinergias Musculares

Pre-procesamiento: cada evaluación (pre y post) consistió en varios ensayos diferentes. El primer paso del procesamiento requería combinar todos los ensayos de una evaluación clínica dada en un solo archivo "máster". Los eventos de marcha, incluidos "Separación del Pie" y "Contacto del Pie", se usaron para determinar el comienzo y final de cada uno de los ciclos de marcha utilizados para el remuestreo. Los datos EMG se filtraron con un filtro Chebishev de paso alto de 4<sup>a</sup> orden, con una frecuencia de corte de 30 Hz, para eliminar los artefactos de movimiento. Luego se corrigieron con un filtro Chebishev de paso bajo de 4<sup>a</sup> orden con frecuencia de 10 Hz (fsmooth = 10 Hz). Los últimos pasos de rectificación y filtrado de paso bajo permiten la creación de cada "envoltura lineal" de la señal.

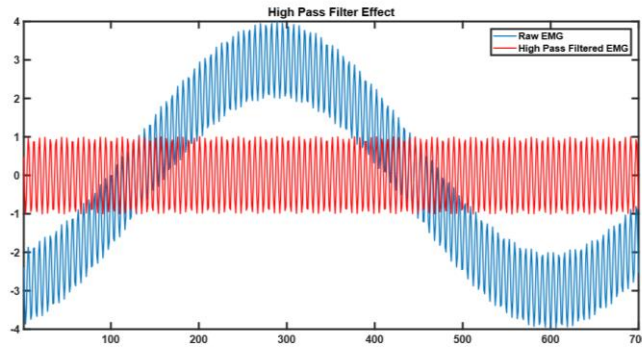


Figura 14: Efecto de filtro de paso alto

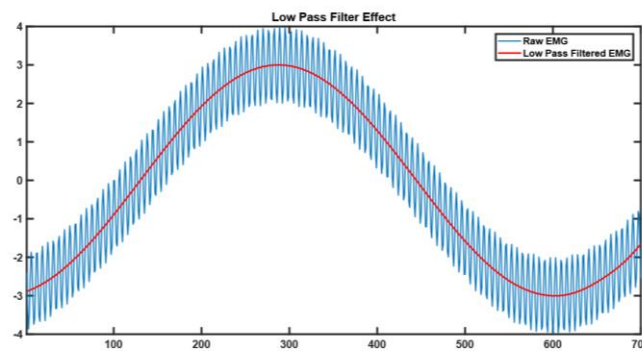


Figura 15: Efecto de filtro de paso bajo

Las envolturas lineales EMG de cada músculo se dividieron en ciclos de marcha (definidos por los eventos marcados), se normalizaron canal a canal con el valor máximo medio de ese músculo dado a través de los pasos, y finalmente se redujeron a 100 puntos. Debido a la creación del archivo "maestro", una sola señal EMG incluyó todos los pasos realizados en todos los ensayos de una evaluación. Sin embargo, para evitar cualquier sesgo debido al inicio y la terminación de la marcha, se excluyó el primer y el último paso de cada prueba. Al final, los datos preprocesados de cada pierna, por evaluación clínica de cada sujeto, se combinaron en una matriz  $m \times t$ , en la que  $m$  es el número de músculos (es decir, doce) y  $t$  el número total de muestras (10 pasos para cada niño).

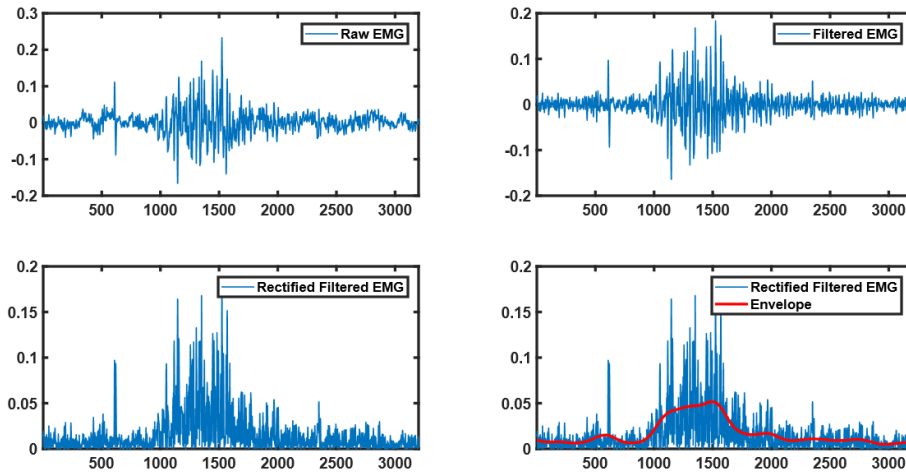


Figura 16: Pre-procesamiento de señales

Extracción de las sinergias musculares: las sinergias musculares y sus coeficientes de activación se extrajeron de las EMG usando un algoritmo de factorización de matriz no negativa (NNMF). El NNMF modela la actividad de los músculos como una combinación lineal de varias sinergias musculares, cada una activada por un coeficiente dependiente del tiempo. Las sinergias se extrajeron por separado de los EMG de cada extremidad. El algoritmo NNMF existente en MATLAB se aplicó por separado a todas las matrices emitidas en el pre-proceso. El algoritmo factoriza la matriz  $m \times t$  inicial en dos factores no negativos denotados  $W$  ( $m \times n$ ) y  $T$  ( $n \times t$ ), siendo  $n$  el número de sinergias específicas. La matriz  $W$  identifica la ponderación relativa de cada músculo dentro de cada sinergia, y  $T$  define el tiempo de activación de cada sinergia a lo largo del tiempo  $t$ . Por lo tanto, el coeficiente o peso atribuido a cada músculo en cada sinergia se mantiene durante todo el tiempo  $t$ . Por otro lado, el tiempo de activación es variable. El algoritmo asegura que las dos matrices se definen de tal manera que la función objetivo se minimiza, es decir, que el producto de  $W$  y  $T$  se aproxima a las de EMG originales. La minimización de factorización se logra iterativamente comenzando con valores iniciales aleatorios para las matrices  $W$  y  $T$ . A medida que se eligió el algoritmo de actualización multiplicativa, el número de réplicas (número de veces que se inicializa el algoritmo para extraer pesos y coeficientes temporales) se estableció en 10000 y el número máximo de iteraciones se estableció en 500. Una iteración es la repetición de un procedimiento matemático o computacional aplicado al resultado de una aplicación previa, generalmente como un medio de obtener aproximaciones sucesivamente más cercanas a la solución de un problema. En este caso, es la cantidad máxima de pasos que el algoritmo podría realizar para aproximar las envolturas. Este proceso se realizó para ambas extremidades (miembros más afectados y menos afectados).

En resumen, el NNMF está provisto de una única matriz  $m \times t$ , compuesta por las señales EMG preprocesadas iniciales. Luego, busca el par óptimo de matrices  $W$  y  $T$  que, cuando se multiplican, producirán la mejor reconstrucción de las señales EMG durante el tiempo  $t$ . Uno de los objetivos principales es obtener una matriz final  $n \times t$  en la que el número de sinergias  $n$  sea menor que el número de músculos  $m$ . Las matrices  $W$  y  $T$  se denominarán además conjunto de sinergia o conjunto de sinergias.

Estimación del número de sinergias musculares: Se obtuvo el número de sinergias evaluando la diferencia, calculada como valor  $R^2$ , entre las envolturas lineales EMGs y su reconstrucción sinérgica. Se extrajeron sinergias tanto de los EMGs recopilados como de los EMGs no estructurados, generados al mezclar aleatoriamente el conjunto de datos original en el tiempo, y los músculos. Se

utilizó un doble umbral para seleccionar la cantidad de sinergias, establecido al cumplirse los dos siguientes requisitos:  $R^2$  promedio  $> 80\%$  y  $R^2$  mínimo por canal del  $60\%$ . El número de sinergias en este punto límite se consideró como el número de sinergias que componen el conjunto de datos. Al tratar con el conjunto de datos agrupado, iniciamos las extracciones con las estimaciones de los números de sinergias de los datos no agrupados.

## 3.8 Instalaciones

Spaulding Rehabilitation Hospital

Laboratorio de Análisis del Movimiento: El Motion Analysis Laboratory (MAL) ocupa aproximadamente 3000 pies cuadrados (914,4 metros cuadrados). Paolo Bonato, PhD., es su director. Este laboratorio se usa para evaluar los patrones de movimiento en sujetos con condiciones que limitan la movilidad.

El MAL posee el siguiente equipamiento:

- 1) Instrumentos informáticos especializados para simular el movimiento y analizar datos de sensores que capturan patrones de movimiento y para evaluar los requisitos energéticos de las actividades se utilizan equipos de medición del consumo de oxígeno.
- 2) Un área del laboratorio está dedicada a la construcción de dispositivos y está equipada con osciloscopios, generadores de señales y otro hardware para probar placas de circuitos.
- 3) Un sistema de análisis de movimiento basado en cámara (VICON), plataformas de fuerza (AMTI) y un sistema de grabación EMG (Cometa Systems).
- 4) Un dispositivo Lokomat Pro (Hocoma AG, Suiza) desde 2006.
- 5) Un ArmeoSpring y un ArmeoBoom (Hocoma AG, Suiza). ArmeoSpring es un sistema robótico para la rehabilitación de extremidades superiores que integra un exoesqueleto con retroalimentación aumentada proporcionada a través de videojuegos. ArmeoBoom es también un sistema para la rehabilitación de extremidades superiores que aprovecha el feedback proporcionados a través de videojuegos. El soporte para la extremidad superior es proporcionado por un cabestrillo en lugar de un exoesqueleto, como es el caso en el ArmeoSpring.

Clínica: el MAL incluye un área especializada para el examen del paciente.

Ordenadores: el MAL está equipado con aproximadamente veinte estaciones de trabajo y un servidor NT. Dos estaciones de trabajo están equipadas para la adquisición de datos de movimiento utilizando un sistema basado en cámara (VICON, Oxford Metrics Group, Oxford, Reino Unido) y un sistema EMG (Cometa Systems, Cisliano, IT). Las computadoras en el laboratorio están equipadas con un paquete completo de software de análisis. Estos paquetes de software están diseñados para analizar el movimiento utilizando modelos biomecánicos y conjuntos de marcadores. Los paquetes de software Labview (National Instruments, Austin, TX), STATA (Stata Inc, College Station, TX, E.E. U.U.) y MATLAB (The Mathworks, Natick, MA) están disponibles para el análisis de datos.

Red de rehabilitación de Spaulding Rehabilitation Hospital: el MAL se encuentra en el Spaulding Rehabilitation Hospital Boston, el hospital insignia de la red de rehabilitación de Spaulding. Fundado en 1970, este hospital es el mayor proveedor de rehabilitación en Nueva Inglaterra. La misión de Spaulding Rehabilitation Network es mejorar la calidad de vida de personas que sufren enfermedades, lesiones o discapacidades. La red de rehabilitación de Spaulding ofrece una atención continua y completa en materia de tratamiento y atención en rehabilitación; aporta nuevos conocimientos y enfoques de tratamiento a través de la investigación; educa a futuros especialistas en rehabilitación; aboga por las personas con discapacidades; y colabora con otros proveedores de atención médica para brindar la mejor atención posible. La red incluye cuatro hospitales, 23 centros de tratamiento ambulatorio y dos centros de enfermería especializada. Como hospital docente de la Harvard Medical School, Spaulding Boston está formando y entrenando a la próxima generación de proveedores de rehabilitación. Cada año desde 1995, Spaulding Boston ha sido nombrado por los U.S. News & World Report como uno de los mejores hospitales de rehabilitación en la nación. Actualmente, Spaulding Boston ocupa el puesto número dos en los EE. UU.



# Resultados







## 4. Resultados

### 4.1 Descripción de la Población

Un total de 46 sujetos fueron evaluados para el estudio. Dieciocho de estos sujetos cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión del estudio y fueron reclutados. Quince de ellos completaron todos los procedimientos del estudio. Los tres sujetos que, no completaron los procedimientos del estudio, se retiraron durante la etapa temprana del mismo. Uno resultó no ser elegible para el estudio, otro no colaboró con las pruebas iniciales y uno de ellos tuvo que mudarse de manera inesperada de ciudad. La Figura 17 muestra una representación esquemática de los procedimientos de reclutamiento (diagrama de flujo), donde RGT es el entrenamiento de la marcha asistido por robot.

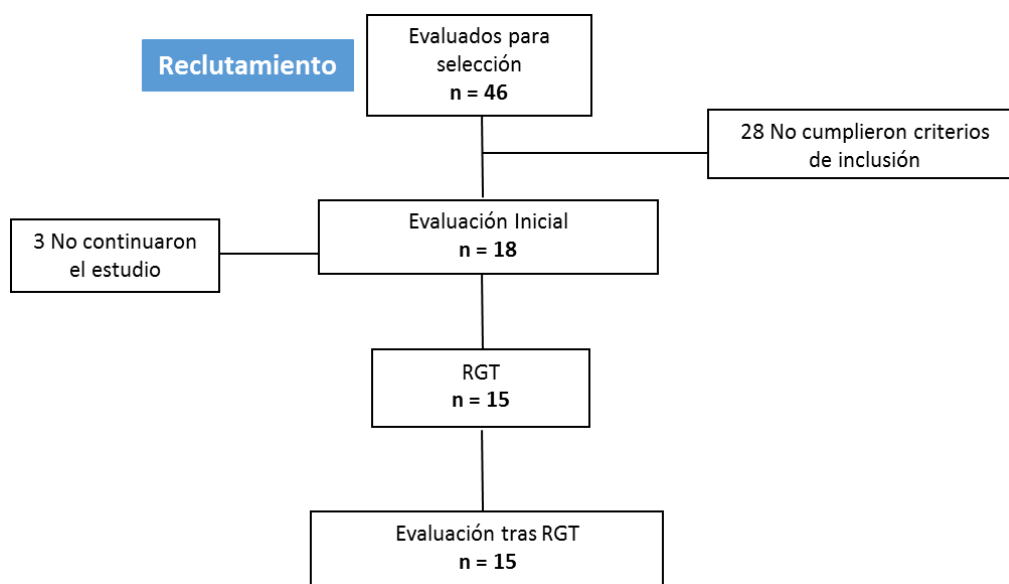


Figura 17: Diagrama de flujo del estudio de investigación.

Se recopilaron datos demográficos, antropométricos y clínicos al inicio del estudio. Los datos se resumen en la Tabla 3.

Los participantes del estudio tenían  $13,6 \pm 3,4$  años (media  $\pm$  desviación estándar) y estaban distribuidos casi por igual entre los dos géneros (7 hombres y 8 mujeres). Su peso fue de  $41,0 \pm 12,1$  kg. Su altura era de  $148,2 \pm 16,7$  cm. La mayoría de los sujetos eran blancos (67%) y de origen étnico no hispano (87%). Catorce de los sujetos fueron diagnosticados de PC. Un sujeto tuvo cuadriplejía debido a múltiples ictus. Nueve sujetos tenían diplejía, cuatro sujetos tenían cuadriplejía, uno triplejía y otro hemiplejía.

La población se dividió de acuerdo con los niveles del Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (GMFCS) de la siguiente manera: 2 sujetos de nivel I, 5 de nivel II, 5 de nivel III y 3 de nivel IV. Al inicio del estudio, su puntuación en la medida de la función motora Gruesa GMFM fue de  $23 \pm 13$

puntos para la sección D (dimensión de pie) y de  $35 \pm 21$  puntos para la sección E (dimensión de caminar, correr y saltar). La prueba de la marcha de los 10 metros, que sirve para evaluar la velocidad al caminar (10 MWT) fue de  $13,8 \pm 13,7$  s y la prueba de la marcha de los 6 minutos, que sirve para evaluar la capacidad de ejercicio al caminar (6 MWT), fue de  $277 \pm 120$  m.

<b>CARACTERISTICAS INICIALES DE LOS SUJETOS</b>	
<b>Edad</b> (años) – media $\pm$ DE	13.6 $\pm$ 3.4
<b>Género</b> – n (%)	
Varones	7 (46.6%)
Mujeres	8 (53.3%)
<b>Raza</b> – n (%)	
Caucásica	10 (66.6%)
Negra	1 (6.7%)
Asiática	2 (13.4%)
Más de una raza	2 (13.4%)
<b>Etnia</b> – n (%)	
Hispana	1 (6.7%)
No-Hispana	13 (86.6%)
Desconocida	1 (6.7%)
<b>Peso</b> (kg) – media $\pm$ DE	41 $\pm$ 12
<b>Talla</b> (cm) – media $\pm$ DE	148 $\pm$ 17
<b>Diagnóstico</b> – n (%)	
PC	14 (93.3%)
Ictus Múltiple	1 (6.7%)
<b>Región afectada</b> – n (%)	
Hemiplejía	1 (6.7%)
Diplejía	9 (60%)
Triplejía	1 (6.7%)
Tetraplejía	4 (26.6%)
<b>GMFCS</b> – n (%)	
Nivel I	2 (13.4%)
Nivel II	5 (33.3%)
Nivel III	5 (33.3%)
Nivel IV	3 (20%)
<b>GMFM D – De pie</b> (0 – 39 puntos) – media $\pm$ DE	23.2 $\pm$ 13
<b>GMFM E – Caminando, corriendo, saltando</b> (0 – 72 puntos) – media $\pm$ SD	35 $\pm$ 20.7
<b>10 MWT</b> (segundos) - media $\pm$ DE	13.8 $\pm$ 13.7
<b>6 MWT</b> (metros) - media $\pm$ DE	277.4 $\pm$ 119.7

Variables continuas: los valores proporcionados son media  $\pm$  desviación estándar. Variables Categóricas: los valores proporcionados son frecuencia absoluta y entre paréntesis las frecuencias relativas

**Tabla 3: Datos demográficos, antropométricos y clínicos del grupo al inicio del estudio.**

**CARACTERÍSTICAS INICIALES INDIVIDUALES**

Paciente	Identificador	Edad (años)	Género	Diagnóstico	Clasificación topográfica	GMFCS	Dominancia	Lado más afectado	Ortesis/ Ayudas para la marcha	Otras deficiencias / diagnósticos
1	CPMS01	11	M	PC espástica	Diplejía	2	Dcha.	Izqdo.	SMO bilateral	-
2	CPMS02	18	M	PC espástica	Diplejía	3	Dcha.	Izqdo.	AFO bilateral, 2 muletas	-
3	CPMS03	15	F	PC espástica	Diplejía	2	Dcha.	Dcho.	AFO (izquierdo)	-
4	CPMS04	8	F	PC espástica	Tetraplejía	2	Izqda.	Dcho.	AFO bilateral	-
5	CPMS05	14	F	PC espástica	Diplejía	3	Dcha.	Izqdo.	2 muletas	-
6	CPMS07	12	F	PC espástica	Diplejía	2	Dcha.	Izqdo.	AFO bilateral, 1 bastón	-
7	CPMS09	6	F	PC espástica	Diplejía	3	Dcha.	Dcho.	Ayuda de una persona	Déficit auditivo, y cognitivo
8	CPMS10	15	M	Ictus múltiples	Tetraplejía	4	Dcha.	Izqdo.	Andador posterior / Silla de ruedas manual	-
9	CPMS11	18	M	PC espástica	Tetraplejía	4	Dcha.	Izqdo.	AFO bilateral, Entrenador de marcha / Silla de ruedas eléctrica	-
10	CPMS12	15	M	PC espástica	Diplejía	2	Dcha.	Dcho.	AFO bilateral	-
11	CPMS13	14	F	PC espástica	Diplejía	1	Izqda.	Izqdo.	Plantillas	-
12	CPMS14	13	M	PC espástica	Hemiplejía	1	Dcha.	Izqdo.	AFO de fibra de carbono (izqdo.)	Autismo, tinnitus
13	CPMS15	17	F	PC espástica	Tetraplejía	4	Izqda.	Izqdo.	AFO bilateral, Andador posterior / Silla de ruedas manual	Ansiedad
14	CPMS17	12	F	PC espástica	Triplejía	3	Dcha.	Izqdo.	AFO bilateral, Andador posterior	-
15	CPMS18	16	M	PC espástica	Diplejía	3	Izqda.	Izqdo.	AFO bilateral, 2 muletas	Déficit visual cortical

M: Masculino; F: Femenino; Dcha.: derecha; Izqda.: izquierda; Dcho.: derecho; Izqdo.: izquierdo; SMO: Ortesis Supramaleolar; AFO: Ortesis de pie y tobillo.

**Tabla 4: Datos demográficos, antropométricos y clínicos individuales al inicio del estudio.**

Los datos individuales recogidos al inicio del estudio se muestran en la Tabla 4. Todos los sujetos utilizaron una ortesis y/o un dispositivo de ayuda a la movilidad (por ejemplo, muletas) durante la marcha. Las ortesis usadas por los participantes del estudio incluían plantillas y alzas, ortesis supramaleolares (SMO's), y diferentes tipos de ortesis de tobillo-pie (AFO's). Los dispositivos de asistencia utilizados por los participantes del estudio incluyeron bastones, muletas bilaterales, andadores posteriores y entrenadores de la marcha. Un sujeto dependía de la ayuda del cuidador durante la marcha (es decir, el sujeto caminaba de la mano del cuidador). Uno de los sujetos presentaba deficiencias cognitivas y pérdida de audición que requería un implante coclear, relacionadas con la PC. Otras condiciones que afectaron a algunos de los participantes del estudio fueron: trastorno autista, tinnitus, ansiedad severa y discapacidad visual cortical.

## 4.2 Datos del Entrenamiento

La mayoría de los sujetos participaron en 18 sesiones del RGT, pero cuatro participaron en 17 sesiones y uno de ellos participó solo en 12 sesiones. En total, se realizaron 260 sesiones de RGT durante el estudio, con un total de casi 130 horas de RGT durante las cuales los sujetos caminaron un total de 225,9 km. Los sujetos recibieron  $8.6 \pm 0.7$  horas de RGT y caminaron un total de  $15.1 \pm 2.3$  km. En la Tabla 5 se muestra un resumen de los datos del entrenamiento. No se registraron efectos adversos durante el estudio.

DATOS INDIVIDUALES DEL ENTRENAMIENTO DE LA MARCHA ASISTIDO POR ROBOT						
Paciente	Número de sesiones de RGT	Tiempo total de RGT (horas)	Distancia total de RGT (Km.)	Tiempo medio (Min.)	Distancia media (m)	Velocidad media de marcha (m/s)
1	12	6.2	11.2	31	930	0.51
2	18	9.2	19.6	30.6	1088	0.6
3	18	8.4	14.0	28.1	779	0.47
4	18	9.1	13.6	30.4	756	0.42
5	17	8.6	13.5	30.4	792	0.44
6	18	8.4	12.4	29.7	728	0.42
7	17	9.2	14.7	30.6	815	0.45
8	18	8.9	15.3	29.8	848	0.5
9	18	8.9	13.8	29.8	767	0.43
10	17	8.6	18.1	30.3	1062	0.6
11	18	8.6	14.3	28.7	793	0.46
12	18	8.9	16.8	29.7	933	0.53
13	17	8.5	14.0	30.1	825	0.46
14	18	9.0	18.2	30.2	1010	0.56
15	18	9.0	16.4	30.2	908	0.5
<b>Media <math>\pm</math> DE</b>	<b>17.3 <math>\pm</math> 1.5</b>	<b>8.7 <math>\pm</math> 0.7</b>	<b>15.1 <math>\pm</math> 2.3</b>	<b>30.0 <math>\pm</math> 0.7</b>	<b>869 <math>\pm</math> 114</b>	<b>0.49 <math>\pm</math> 0.06</b>

Min.: minutos; Km.: kilómetros; m: metros; m/s: metros por segundo

Tabla 5: Datos del entrenamiento de la marcha asistido por robot paciente por paciente

### 4.3 Medidas Clínicas de Resultados

La Tabla 6 muestra un resumen de las medidas de resultado clínico recogidas antes y después, tales como el GMFM-88 distinguiéndose entre el GMFM-88 dimensión D (pie) y E (caminar, correr y saltar), el GMFM-66 (como puntuación total para las funciones de caminar y estar de pie), el 10 MWT y el 6MWT. La Tabla 6 también muestra los resultados de las comparaciones estadísticas de los datos anteriores y posteriores al RGT. Esta comparación se llevó a cabo utilizando una prueba t de student para muestras apareadas o una prueba equivalente no paramétrica, es decir, la prueba de rangos con signos de Wilcoxon. Esta última prueba se utilizó cuando se descubrió que los datos no se distribuían normalmente (es decir, no encajaban en una distribución gaussiana). La normalidad de la distribución se comprobó utilizando la prueba Shapiro-Wilk.

Se encontró que los datos GMFM-88 E pre-RGT, GMFM-66 pre- y post-RGT se distribuían normalmente ( $p=0,60$ ,  $0,54$  y  $0,76$ , respectivamente). Por otro lado, se observó que los datos del GMFM-88 E post-RGT y GMFM-88 D pre- y post-RGT no se distribuían normalmente ( $p=0,04$ ,  $0,02$  y  $0,03$ , respectivamente). Por ello, los datos del GMFM-88 D y del GMFM-88 E recopilados antes y después del RGT se compararon utilizando la prueba de rangos con signos de Wilcoxon. Los datos del GMFM-66 recogidos antes y después de la prueba RGT se compararon utilizando la prueba t de student para datos apareados. También se realizaron comparaciones para los 10 MWT y los 6 MWT. La prueba Shapiro-Wilk mostró que los datos de la 10 MWT no se distribuían normalmente ( $p < 0.001$  pre-RGT y  $p < 0.001$  post-RGT) y que los datos de la 6 MWT se distribuían normalmente ( $p = 0,87$  pre-RGT y  $p = 0,91$  post-RGT). Por ello, se compararon los datos anteriores y posteriores para las 10 MWT utilizando la prueba de rangos con signos de Wilcoxon y los datos para las 6 MWT utilizando la prueba de t de student para datos apareados. Vale la pena destacar que la Tabla 6 muestra la mediana y los valores de rango intercuartílico, así como la media y los valores de desviación estándar para todas las medidas de resultado clínico recogidas antes y después del RGT. Los datos son relevantes porque la prueba de rangos con signos de Wilcoxon tiene como objetivo identificar diferencias significativas entre las medianas de dos conjuntos de datos, mientras que la prueba t de student para datos apareados tiene como objetivo identificar diferencias significativas entre los valores medios de dos conjuntos de datos.

	Inicial	Post-RGT	Test estadístico	p valor
<b>GMFM-88 D (De Pie) (puntos)</b>	28 [12, 32]	28 [14, 34]	Rangos con signos de Wilcoxon	p = 0.26
	23.2 ± 13.1	25.2 ± 11.2		
<b>GMFM-88 E (Caminar) (puntos)</b>	36 [12, 54]	49 [14,59]	Rangos con signos de Wilcoxon	<b>p &lt; 0.01</b>
	35.0 ± 20.7	42.4 ± 22.4		
<b>GMFM-66 (De pie y caminar) (puntos)</b>	63.6 [55.2, 70.0]	68.1 [56.6, 74.2]		
	62.5 ± 11.5	66.5 ± 11.9	T student datos apareados	<b>p &lt; 0.01</b>
<b>10MWT (segundos)</b>	8.7 [6.9, 14.8]	8.7 [6.1, 14.0]	Rangos con signos de Wilcoxon	p = 1.0
	13.8 ± 13.7	13.3 ± 16.1		
<b>6MWT (metros)</b>	296 [187, 374]	304 [220, 410]		
	277.4 ± 119.7	326.1 ± 140.1	T student datos apareados	<b>p = 0.02</b>

GMFM: Prueba de la función motora gruesa; GMFM-88 D: Dimensión “de pie”; GMFM-88 E: Dimensión “caminando, corriendo, saltando”; 10 MWT: Prueba de la marcha de los 10 metros; 6 MWT: Prueba de la marcha de los 6 minutos.

**Tabla 6: Medidas clínicas de resultados pre y post RGT del grupo y resultados de los test estadísticos.**

Las comparaciones estadísticas arriba resumidas demostraron una mejora significativa en la puntuación media del GMFM-66 (como una puntuación agregada que incluye tanto la función de estar de pie como la de caminar) de alrededor del 6,4% (en comparación con el valor inicial) en respuesta al RGT. El análisis de las puntuaciones del GMFM-88 para las funciones de caminar (dimensión E) y estar de pie (dimensión D) sugirió que el cambio en la puntuación del GMFM-66 se debió principalmente a una mejora en la función de caminar. De hecho, el análisis estadístico mostró una mejora significativa en la puntuación media de la dimensión E de la escala GMFM-88 de 13 puntos (es decir, el 36% del valor de referencia), pero ninguna mejora estadísticamente significativa en la puntuación media de la dimensión D de la escala. Debido a que la respuesta al RGT pareció tener un efecto específico sobre la función de caminar, pero no (al menos a nivel de grupo) sobre la función de estar de pie, en los análisis que siguen, se decidió centrarse principalmente en las puntuaciones del GMFM-88 para las secciones individuales que capturan las funciones de caminar (dimensión E) y de pie (dimensión D) e incluir las puntuaciones del GMFM-66 sólo en los análisis secundarios. Los resultados resumidos en la Tabla 6 también mostraron una mejora estadísticamente significativa en la 6 MWT. La distancia media caminada durante los 6 minutos después del RGT fue aproximadamente 18% mayor que la distancia media caminada al inicio del estudio. No se encontró ninguna mejoría en la velocidad de marcha medida mediante la 10 MWT.

El siguiente paso del análisis de los datos se centró en si las mejoras descritas anteriormente a nivel de grupo no sólo eran estadísticamente significativas, sino también clínicamente importantes. El trabajo de Oeffinger et al<sup>54</sup> sirvió como referencia para evaluar la importancia clínica de los cambios en las puntuaciones del GMFM. Las puntuaciones de mínima diferencia clínicamente importante

(MCID) utilizados, tanto en general, como específicos para los niveles GMFCS I, II y III, calculados para obtener un tamaño del efecto medio o grande, son los siguientes:

- GMFM-88 D = General - 1.2/1.8; GMFCS I - 2.4/3.8; GMFCS II - 3.3/5.3; GMFCS III - 1.5/2.4<sup>54</sup>
- GMFM-88 E = General - 1.6/2.6; GMFCS I - 4.0/6.5; GMFCS II - 2.8/4.5; GMFCS III - 1.8/3.0<sup>54</sup>
- GMFM- 66 = General - 0.8/1.3; GMFCS I - 1.7/2.7; GMFCS II - 1.0/1.5; GMFCS III - 0.7/1.2<sup>54</sup>

Se llevó a cabo un análisis similar para evaluar la relevancia clínica de los cambios en las pruebas de 10 MWT y 6 MWT. El estudio de Thompson et al<sup>50</sup> proporcionó valores de referencia para ser comparados con los cambios observados en las puntuaciones clínicas. Los valores de mínimo cambio detectable (MDC<sub>95</sub>) utilizados tanto en general, como específicos para los niveles GMFCS I, II y III, son los siguientes:

- 10 MWT (s) = General - 12.2; GMFCS I - 1.7; GMFCS II - 4.3; GMFCS III - 17.7<sup>50</sup>
- 6 MWT (m) = General - 54.9; GMFCS I - 61.9; GMFCS II - 64.0; GMFCS III - 47.4<sup>50</sup>

Esta observación sugiere una gran variabilidad entre los sujetos en los resultados del RGT. Las Tablas 7 y 8 proporcionan datos individuales y, por lo tanto, la oportunidad de explorar las diferencias en la capacidad de respuesta al RGT entre los participantes del estudio. Se puede observar una importante variabilidad en la capacidad de respuesta al RGT a través de la inspección de estas tablas. Los cambios en las puntuaciones del GMFM antes y después de RGT oscilaron entre -3 y 7 puntos para la dimensión D del GMFM-88, entre 0 y 27 puntos para la dimensión E del GMFM-88, y entre 0,3 y 9,1 puntos para el GMFM-66. De manera similar, se puede observar un amplio rango de diferencias en los valores pre- y post-RGT en los resultados de 10 MWT y 6 MWT. Los valores de los resultados oscilaron entre -18,1 y 10,7 s para las 10 MWT y entre -25 y 231 m para las 6 MWT. La Tabla 8 muestra también los diversos dispositivos de asistencia utilizados por los sujetos durante las pruebas y enumera las deficiencias cognitivas que podrían afectar a los resultados de la prueba.

DATOS INDIVIDUALES DE FUNCION MOTORA GRUESA										
Paciente	GMFCS	GMFM-88 D – Pre (puntos)	GMFM-88 D – Post (puntos)	Diferencia GMFM-88 D Post-Pre	GMFM-88 E – Pre (puntos)	GMFM-88 E – Post (puntos)	Diferencia GMFM-88 E Post-Pre	GMFM-66 Pre (%)	GMFM-66 Post (%)	Diferencia GMFM – 66 Post- Pre
1	2	31	28	-3	42	56	14	66.0	70.4	4.4
2	3	29	28	-1	31	40	9	63.0	68.1	5.1
3	2	29	34	5	54	58	4	70.0	74.2	4.2
4	2	34	36	2	60	64	4	74.8	80.0	5.2
5	3	28	28	0	36	49	13	63.6	67.0	3.4
6	2	32	35	3	47	59	12	68.1	74.2	6.1
7	3	6	12	6	12	14	2	49.2	56.6	7.4
8	4	24	23	-1	30	39	9	62.7	63.0	0.3
9	4	0	1	1	3	3	0	40.4	41.4	1
10	2	28	33	5	44	45	1	67.0	68.1	1.1
11	1	32	32	0	57	65	8	73.1	72.2	0.9
12	1	38	37	-1	68	69	1	80.9	88.0	7.1
13	4	3	8	5	4	8	4	42.9	49.2	6.3
14	3	22	29	7	25	52	27	60.1	69.2	9.1
15	3	12	14	2	12	12	0	55.2	56.2	1
<b>Media ± DE</b>		23.2 ± 13.1	25.2 ± 11.2		35 ± 20.7	42.4 ± 22.4		62.5 ± 11.5	66.5 ± 11.9	
<b>Mediana [P25, P75]</b>		28 [12, 32]	28 [14, 34]		36 [12, 54]	49 [14,59]		63.6 [55.2, 70.0]	68.1 [56.6, 74.2]	

GMFM: Función motora gruesa; DE: Desviación estándar; [P25, P75]: Rango intercuartílico; Resaltado en Amarillo: mejoría clínicamente significativa

Tabla 7: Comparación de la función motora gruesa pre y post-RGT paciente por paciente



**DATOS DE VELOCIDAD (10MWT) Y CAPACIDAD DE EJERCICIO (6MWT) INDIVIDUALES**

Paciente	GMF CS	Equipamiento usado	10MWT Pre (segundos)	10MWT Post (segundos)	Diferencia Post-Pre 10MWT	6MWT Pre (metros)	6MWT Post (metros)	Diferencia Post-Pre 6MWT
1	2	-	8.5	8.6	0.1	275	310	35
2	3	10MWT: AFOs 6MWT: AFOs + 2 muletas	10.4	7.6	-2.8	332	410	78
3	2	-	10.8	10.5	-0.3	301	276	-25
4	2	-	6.0	6.7	0.7	505	540	35
5	3	10MWT: - 6MWT: 2 muletas	10.8	14	3.2	403	395	-8
6	2	10 MWT: AFOs 6 MWT: AFOs + 1 baston	8.7	4.6	-4.1	298	300	2
7	3	Ambos: AFOs + ayuda de 1 persona	7.7*	12.9*	5.2*	244*	192*	-52*
8	4	10 MWT: ayuda de 2 personas 6 MWT: andador posterior	27.3	9.2	-18.1	89	232	143
9	4	Ambos: AFOs + gait trainer+ ayuda de 1 persona	6.2*	6.1*	-0.1*	274*	304*	30*
10	2	-	14.8	15.3	0.5	187	211	24
11	1	-	6.9	5.5	-1.4	374	390	16
12	1	-	6.6	5.6	-1	376	607	231
13	4	Ambas AFOs + andador posterior	59	69.7	10.7	57.3	68	10.7
14	3	Ambas: AFOs + andador posterior	7.0	6.4	-0.6	296	437	141
15	3	Ambas: AFOs + 2 muletas	16.3	16.6	0.3	150	220	70
<b>Media ± DE</b>			13.8 ± 13.7	13.3 ± 16.1		277.4 ± 119.7	326.1 ± 140	
<b>Mediana [P25, P75]</b>			8.7 [6.9, 14.8]	8.6 [6.1, 14.0]		296 [187, 374]	304 [220, 410]	

10MWT: Prueba de la marcha de los 10 metros; 6MWT: Prueba de la marcha de los 6 minutos; AFO: Ortesis de tobillo y pie; Resaltado en Amarillo: mejoría clínicamente significativa

**Tabla 8: Comparación de velocidad y capacidad de ejercicio pre y post RGT paciente a paciente.**

Los resultados que muestran una mejoría clínicamente significativa entre pre- y post-RGT están resaltados en amarillo en las Tablas 7 y 8. Se utilizaron como referencia los valores MCID calculados por Oeffinger et al<sup>54</sup> para todos los participantes del estudio para las puntuaciones GMFM y los valores MDC95 calculados por Thompson et al<sup>50</sup> para cada grupo GMFCS para las 10 MWT y las 6 MWT. Ocho de los 15 participantes del estudio mostraron una mejoría clínicamente significativa en la dimensión D del GMFM-88 (es decir, la función de pie). Once sujetos mostraron una mejoría en la dimensión E del GMFM-88 (es decir, la función de caminar). Cinco sujetos mostraron una mejoría clínicamente significativa en la capacidad de ejercicio. Un sujeto mostró una mejoría clínicamente significativa en la velocidad al caminar medida por la 10 MWT. Curiosamente, los 15 sujetos mostraron algunos avances clínicos, aunque en diferentes dimensiones. Debe enfatizarse que las Tablas 7 y 8 también demuestran algunas de las limitaciones asociadas con el ajuste de los valores de "umbral estricto" de MCID y MDC95 para determinar mejoras clínicamente significativas. Por ejemplo, el sujeto 6 mostró una mejora notable en la 10 MWT de 8.7 s a 4.6 s (una mejora de 47% comparado con la inicial). Sin embargo, el valor MDC95 para los sujetos GMFCS nivel II para la 10 MWT es de 4.3 s. Por lo tanto, a pesar de la notable mejoría en 10 MWT mostrada por este sujeto, la mejoría (de acuerdo con Thompson et al<sup>50</sup>) no debe ser considerada clínicamente significativa. Esta observación proporciona una motivación adicional para utilizar los valores MCID derivados por Oeffinger et al<sup>54</sup> y los valores MDC95 descritos por Thompson et al<sup>50</sup> como números de referencia brutos en lugar de "umbrales estrictos".

#### 4.4 Análisis Visual Estructurado de la Marcha

Los detalles sobre la escala Edinburgh Visual Gait Score (EVGS) y su aplicación a las grabaciones de vídeo realizadas durante las sesiones de evaluación de la marcha se proporcionan en el Anexo 5. La Tabla 9 muestra el análisis de grupo que se realizó sobre los datos del EVGS. Debido a que las pruebas de Shapiro-Wilk mostraron que los datos del EVGS antes y después del RGT se distribuían normalmente ( $p = 0,63$  para los datos anteriores al RGT y  $p = 0,80$  para los datos posteriores al RGT), se utilizó una prueba t de student de muestras apareadas para evaluar si las puntuaciones del EVGS después del RGT eran significativamente diferentes de las puntuaciones al inicio del estudio. En la Tabla 9 se muestra una mejora estadísticamente significativa de 2,1 puntos.

	Inicial (Media ± DE)	Post-RGT (Media ± DE)	Test estadístico	P valor
Puntuación visual de Edinburgh de la marcha (EVGS)	13 ± 4	11 ± 3.5	T student datos apareados	p < 0.01

DE: Desviación Estándar

**Tabla 9: Comparación del EVGS pre y post RGT del grupo**

Para comprobar si las mejorías de EVGS eran clínicamente significativas, se utilizó el trabajo reciente de Robinson et al<sup>65</sup> para determinar la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) en la EVGS.

COMPARACION INDIVIDUAL EVGS PRE Y POST RGT				
Paciente	GMFCS	Puntuación visual de Edinburgh de la marcha Pre RGT	Puntuación visual de Edinburgh de la marcha Post RGT	Diferencia Puntuación visual de Edinburgh de la marcha
1	2	12.5	10	-2.5
2	3	17.5	12	-5.5
3	2	10	8.5	-1.5
4	2	9	7.5	-1.5
5	3	11	11.5	0.5
6	2	14	10	-4.0
7	3	19	17	-2.0
8	4	12	13	1.0
9	4	14.5	12.5	-2.0
10	2	11	11	0
11	1	9.5	6	-3.5
12	1	5.5	4.5	-1.0
13	4	14	13.5	-0.5
14	3	17.5	11.5	-6.0
15	3	19	17	-2.0
Media ± DE		13.06 ± 3.96	11.03 ± 3.52	
Mediana [P25, P75]		12.5 [10.5, 16.0]	11.5 [9.25, 12.75]	

Resaltado en Amarillo: diferencia > 1,9 puntos; En Naranja claro: diferencia > 2,4 puntos

**Tabla 10: Comparación individual de la EVGS pre y post RGT.**

Cuando se utilizan los valores umbrales de MICD descritos por Robinson et al<sup>65</sup> (es decir, el umbral de 1,9 puntos -las celdas de la Tabla 10 resaltadas en amarillo- y el umbral de 2,4 puntos con celdas de la Tabla 10 resaltadas en naranja claro) para examinar los cambios pre vs post-RGT en las puntuaciones de EVGS sobre una base individual, es evidente que más del 50% de los sujetos que se someten a RGT muestran una mejora clínicamente significativa en la biomecánica de la marcha.

#### 4.5 Análisis Instrumentado de la Marcha

Los datos recogidos mediante un sistema de captura de movimiento basado en cámaras se utilizaron para revisar las puntuaciones del EVGS generadas mediante la observación visual de las grabaciones de vídeo recogidas durante las pruebas de marcha, como ya se ha indicado antes. Las estimaciones de la cinemática del movimiento (por ejemplo, ángulos de articulación) se utilizaron como “gold standard”. La Tabla 11 muestra los resultados individuales para las medidas de resultado clínicas y las puntuaciones EVGS (originales y revisadas) recogidas antes y después del RGT.

Subj#	GMFCS	ID	GMFM-88 D	GMFM-88 E	10 MWT	6 MWT	EVGS	EVGS Revisado
1	2	CPMS01	31-28	42-56	8.5-8.7	275-310	12.5-10	11.5-9.5
2	3	CPMS02	29-28	31-40	10.4-7.6	332-410	17.5-12	16.5-12.5
3	2	CPMS03	29-34	54-58	10.8-10.4	301-276	10-8.5	9.5-8.5
4	2	CPMS04	34-36	60-64	5.9-6.7	505-540	9-7.5	8-6.5
5	3	CPMS05	28-28	36-49	10.8-14.3	403-395	11-11.5	11-11.5
6	2	CPMS07	32-35	47-59	8.7-4.6	298-300	14-10	12.5-9
7	3	CPMS09	6-12	12-14	7.7-12.8	244-192	19-17	13-13.5
8	4	CPMS10	24-23	30-39	27.3-9.15	89-232	12-13	12-13.5
9	4	CPMS11	0-1	3-3	6.2-6.1	274-304	14.5-12.5	/
10	2	CPMS12	28-33	44-45	14.8-15.3	187-211	11-11	11-11
11	1	CPMS13	32-32	57-65	6.9-5.5	374-390	9.5-6	9.0-4.5
12	1	CPMS14	38-37	68-69	6.6-5.9	376-607	5.5-4.5	5-4
13	4	CPMS15	3-8	4-8	59.0-69.7	57-68	14-13.5	14.5-13.5
14	3	CPMS17	22-29	25-52	6.9-6.4	296-437	17.5-11.5	16.5-10.5
15	3	CPMS18	12-14	12-12	16.3-16.5	150-220	19-17	17-16.5

Tabla 11: Resultados individuales clínicos, EVGS y EVGS revisado pre y post-RGT.

La Tabla 11 muestra que no fue necesario revisar el EVGS sólo en 2 sujetos. Las puntuaciones revisadas a veces diferían sustancialmente de las puntuaciones generadas por la inspección visual de las grabaciones de vídeo, recogidas durante los ensayos sobre la marcha (por ejemplo, el sujeto nº 7). Sin embargo, las diferencias en las puntuaciones de la EVGS antes y después del RGT no fueron muy diferentes para las puntuaciones originales frente a las puntuaciones revisadas de la EVGS para la mayoría de los sujetos (la diferencia media fue de 0,4 puntos con una desviación estándar igual a 0,9 puntos). Cabe señalar que no se disponía de datos basados en cámaras para el sujeto 9. Por lo tanto, los datos de vídeo fueron revisados varias veces por dos expertos en marcha y las puntuaciones generadas a través de la inspección visual de las grabaciones de vídeo se utilizaron en el resto del análisis de datos.

Se realizaron análisis secundarios de los datos recogidos, utilizando el sistema de captura de movimiento basado en cámaras, para evaluar los cambios en los parámetros espaciotemporales y la cinemática de la marcha. Los análisis de grupo mostraron que los resultados del proyecto eran consistentes con estudios previos que habían identificado - por ejemplo - mejoras en la longitud del paso y de la zancada en respuesta al RGT. Los resultados se pueden observar en la Tabla 12.

	Pre-RGT	Post-RGT	Diferencia Pre/Post	p valor
	Media ± DE	Media±DE		
<b>Cadencia (pasos/Min.)</b>	91.95 ± 21.70	95.34 ± 21.55	3.38	0.365
<b>Fase de apoyo (%)</b>	67.77 ± 5.04	67.99 ± 4.68	0.21	0.735
<b>Longitud del paso (m)</b>	0.40 ± 0.12	0.42 ± 0.13	0.02	0.016
<b>Tiempo de paso (Seg.)</b>	0.71 ± 0.25	0.67 ± 0.14	-0.05	0.356
<b>Ancho del paso (m)</b>	0.12 ± 0.06	0.13 ± 0.05	0.01	0.261
<b>Longitud de zancada (m)</b>	0.80 ± 0.24	0.84 ± 0.27	0.04	0.021
<b>Tiempo de zancada (Seg)</b>	1.43 ± 0.51	1.34 ± 0.29	-0.10	0.361
<b>Velocidad marcha (m/s)</b>	0.63 ± 0.27	0.69 ± 0.31	0.06	0.094

**Tabla 12: Resultados de parámetros espacio-temporales grupales de ambos miembros inferiores pre y post-RGT.**

#### **4.6 Análisis Clínicos y de EVGS por Niveles de GMFCS**

Para explorar si se observan diferencias en los resultados del RGT en niños con PC con capacidades funcionales diferentes, los datos de la Tabla 11 han sido ordenados de acuerdo con los niveles del GMFCS como se muestra en la Tabla 13. Además, los elementos (es decir, las celdas) de la tabla se han codificado por colores de acuerdo con la magnitud de las mejorías motoras observadas. Se utilizaron diferentes colores para representar la magnitud de los cambios observados cuando se alcanzó la significación clínica. Específicamente, se utilizaron los colores verde claro, verde oliva y verde oscuro para representar cambios "moderados", "grandes" y "muy grandes", respectivamente, en las medidas de resultado utilizadas en el estudio.

Subj#	GMFCS	ID	GMFM-88 D	GMFM-88 E	10 MWT	6 MWT	EVGS Revisado
<b>11</b>	1	CPMS13	32-32	57-65	6.9-5.5	374-390	9.0-4.5
<b>12</b>	1	CPMS14	38-37	68-69	6.6-5.9	376-607	5-4
<b>1</b>	2	CPMS01	31-28	42-56	8.5-8.7	275-310	11.5-9.5
<b>3</b>	2	CPMS03	29-34	54-58	10.8-10.4	301-276	9.5-8.5
<b>4</b>	2	CPMS04	34-36	60-64	5.9-6.7	505-540	8-6.5
<b>6</b>	2	CPMS07	32-35	47-59	8.7-4.6	298-300	12.5-9
<b>10</b>	2	CPMS12	28-33	44-45	14.8-15.3	187-211	11-11
<b>2</b>	3	CPMS02	29-28	31-40	10.4-7.6	332-410	16.5-12.5
<b>5</b>	3	CPMS05	28-28	36-49	10.8-14.3	403-395	11-11.5
<b>7</b>	3	CPMS09	6-12	12-14	7.7-12.8	244-192	13-13.5
<b>14</b>	3	CPMS17	22-29	25-52	6.9-6.4	296-437	16.5-10.5
<b>15</b>	3	CPMS18	12-14	12-12	16.3-16.5	150-220	17-16.5
<b>8</b>	4	CPMS10	24-23	30-39	27.3-9.15	89-232	12-13.5
<b>9</b>	4	CPMS11	0-1	3-3	6.2-6.1	274-304	14.5-12.5
<b>13</b>	4	CPMS15	3-8	4-8	59.0-69.7	57-68	14.5-13.5

**Tabla 13: Resultados individuales clínicos, EVGS y EVGS revisado pre y post-RGT con mejorías clínicas significativas.**

Para la dimensión D del GMFM-88, se utilizó un umbral de 1,2 puntos para determinar si se había logrado una mejoría clínica significativa en la función de bipedestación. Desde un punto de vista práctico, eso correspondía a identificar cuando el cambio pre vs post-RGT en el resultado de la escala era  $\geq 2$  puntos. Esto se debe a que la salida de la escala consiste en números enteros (por lo tanto, el valor umbral de 1,2 puntos tuvo que ser redondeado a 2 puntos). Cabe destacar que el valor umbral elegido para el estudio es coherente con el valor umbral de MCID derivado por Oeffinger et al<sup>54</sup>. El rango de valores de mejoría motora (es decir, los cambios en las puntuaciones anteriores y posteriores al RGT para la dimensión D del GMFM-88) que superan el umbral MCID se dividieron en tres intervalos iguales. Los datos que caen en tales intervalos fueron etiquetados como mejorías motoras "moderadas", "grandes" y "muy grandes", respectivamente. Las puntuaciones de la sección E del GMFM-88 se analizaron de forma similar. Los cambios en las puntuaciones anteriores y posteriores al RGT se consideraron clínicamente significativos si eran superiores a 1,6 puntos. Esto es consistente con las recomendaciones desarrolladas por Oeffinger et al<sup>54</sup>. Desde un punto de vista práctico, los cambios en las puntuaciones  $\geq 2$  puntos se consideraron asociados con mejorías clínicamente significativas en la función de la marcha. Una vez más, esto se debe a que los valores de la escala son en números enteros. Además, el rango de mejorías motoras (excediendo la significación clínica) observadas en el estudio fue dividido en tres intervalos iguales y los cambios en las puntuaciones clínicas fueron etiquetados como "moderados", "grandes" y "muy grandes" de acuerdo con su magnitud.

Se adoptó un enfoque ligeramente diferente para captar los cambios en las 10 MWT y las 6 MWT. La significación clínica se determinó sobre la base de los valores umbral MDC95 propuestos por Thompson et al<sup>50</sup>. Por consiguiente, se utilizaron diferentes valores umbrales para los datos recogidos de niños con diferentes niveles de GMFCS. Para los datos de 10 MWT, se utilizaron los

siguientes valores umbral: 1,7 s para los datos recogidos de niños de nivel I, 4,3 s para los datos recogidos de niños de nivel II y 17,7 s para los datos recogidos de niños de nivel III. Para los datos de 6 MWT, se utilizaron los siguientes valores umbral: 61,9 m para los datos recogidos de niños de nivel I, 64,0 m para los datos recogidos de niños de nivel II y 47,4 m para los datos recogidos de niños de nivel III. Además, las tendencias en la velocidad al caminar (medida usando las 10 MWT) y en la capacidad de ejercicio al caminar (medida usando las 6 MWT) fueron etiquetadas y resaltadas identificando cambios pre vs post-RGT en las puntuaciones de 10 MWT y 6 MWT de la siguiente manera: los cambios entre el 10% y el 30% de la puntuación de la línea de base de 10 MWT/6 MWT fueron identificados y etiquetados como "moderados"; los cambios entre el 30 y el 50% de la puntuación de la línea de base fueron identificados y etiquetados como "grandes"; los cambios que excedían el 50% de la puntuación de la línea de base fueron identificados y etiquetados como "muy grandes". Los valores correspondientes (es decir, las celdas) en la Tabla 12 fueron resaltados usando el código de color arriba descrito.

Finalmente, las puntuaciones de EVGS fueron analizadas usando un umbral MCID = 1.9 puntos. Este valor es consistente con el trabajo previo de Del Pilar Duque Orozco et al<sup>64</sup>. El rango de cambios en la puntuación EVGS que exceden el valor umbral MCID se dividió en tres intervalos iguales como se describe anteriormente para las puntuaciones GMFM. El mismo esquema de código de color utilizado para las puntuaciones del GMFM se utilizó para resaltar las mejoras "moderadas", "grandes" y "muy grandes" en las puntuaciones del EVGS.

La Tabla 13 proporciona una rápida visión general de la respuesta a la RGT de cada participante del estudio. El código de colores muestra la variabilidad en el nivel de respuesta al RGT entre individuos. Más importante aún, la Tabla 13 muestra muy claramente que, todos los sujetos responden al RGT, pero lo hacen a través de diferentes dimensiones clínicas.

#### **4.7 Análisis de las Sinergias Musculares**

La Tabla 14 muestra el número de sinergias musculares (última columna de la tabla) observadas en cada sujeto que participó en el estudio. La tabla tiene el propósito de servir para explorar la relación potencial entre las mejorías motoras y el número de sinergias musculares al inicio del estudio. Muestra las medidas de resultado clínico y las puntuaciones de EVGS discutidas en la sección anterior, así como el número de sinergias musculares que se obtuvieron de los datos EMG registrados de las extremidades inferiores de cada sujeto. Los sujetos típicamente mostraron el mismo número de sinergias musculares para la extremidad inferior más afectada y la menos afectada. Además, también en forma típica, mostraron el mismo número de sinergias musculares antes y después del RGT. El sujeto #14 es el único que mostró un cambio en el número de sinergias musculares en respuesta al RGT. Por lo tanto, la Tabla 14 muestra los resultados antes y después del RGT para este sujeto.

Subj #	GMFCS	ID	GMFM 88 D	GMFM 88 E	10 MWT	6 MWT	EVGS	Sinergias #
11	1	CPMS13	32-32	57-65	6.9-5.5	374-390	9.0-4.5	3-3
12	1	CPMS14	38-37	68-69	6.6-5.9	376-607	5-4	3-4
1	2	CPMS01	31-28	42-56	8.5-8.7	275-310	11.5-9.5	3-3
3	2	CPMS03	29-34	54-58	10.8-10.4	301-276	9.5-8.5	3-3
4	2	CPMS04	34-36	60-64	5.9-6.7	505-540	8-6.5	3-3
6	2	CPMS07	32-35	47-59	8.7-4.6	298-300	12.5-9	3-3
10	2	CPMS12	28-33	44-45	14.8-15.3	187-211	11-11	3-3
2	3	CPMS02	29-28	31-40	10.4-7.6	332-410	16.5-12.5	3-3
5	3	CPMS05	28-28	36-49	10.8-14.3	403-395	11-11.5	2-2
7	3	CPMS09	6-12	12-14	7.7-12.8	244-192	13-13.5	3-3
14	3	CPMS17	22-29	25-52	6.9-6.4	296-437	16.5-10.5	2-2 (pre) 3-3 (post)
15	3	CPMS18	12-14	12-12	16.3-16.5	150-220	17-16.5	3-3
8	4	CPMS10	24-23	30-39	27.3-9.15	89-232	12-13.5	3-3
9	4	CPMS11	0-1	3-3	6.2-6.1	274-304	14.5-12.5	-
13	4	CPMS15	3-8	4-8	59.0-69.7	57-68	14.5-13.5	3-3

**Tabla 14: Número de sinergias musculares para el miembro inferior más afectado y el contralateral, así como, resultados individuales clínicos, EVGS y EVGS revisado pre y post-RGT.**

A partir de la inspección visual de la Tabla 14, en primer lugar, se puede identificar a los que responden y a los no responden, si se examinara cada medida de resultado por separado. Sin embargo, cuando uno observa las medidas de resultado del estudio como un todo, está claro que todos los participantes del estudio respondieron a la intervención, aunque de diferentes maneras. En segundo lugar, casi todos los sujetos mostraron tres sinergias musculares tanto antes como después del RGT. Sólo dos sujetos mostraron dos sinergias musculares antes del RGT. Uno de estos sujetos mantuvo dos sinergias después del RGT, mientras que el segundo sujeto reclutó una sinergia muscular adicional en respuesta al RGT.

El sujeto # 12 es el único niño en el estudio que mostró cuatro sinergias musculares. La Figura 18 muestra los resultados del análisis EMG para el miembro inferior derecho (el menos afectado) de este sujeto. Los gráficos de la izquierda (con las barras azules) muestran las composiciones de las cuatro sinergias musculares previas al RGT. Las gráficas en el centro (con las barras rojas) muestran las composiciones de las sinergias musculares post-RGT. Se utilizaron barras grises en este tipo de gráficos cuando la calidad del registro EMG no era suficiente para permitir extraer las sinergias musculares asociadas con el canal EMG correspondiente. Los gráficos de la derecha muestran las activaciones temporales antes y después del RGT (en azul y rojo, respectivamente).



SUBJ #12 - CPMS14  
(right side)

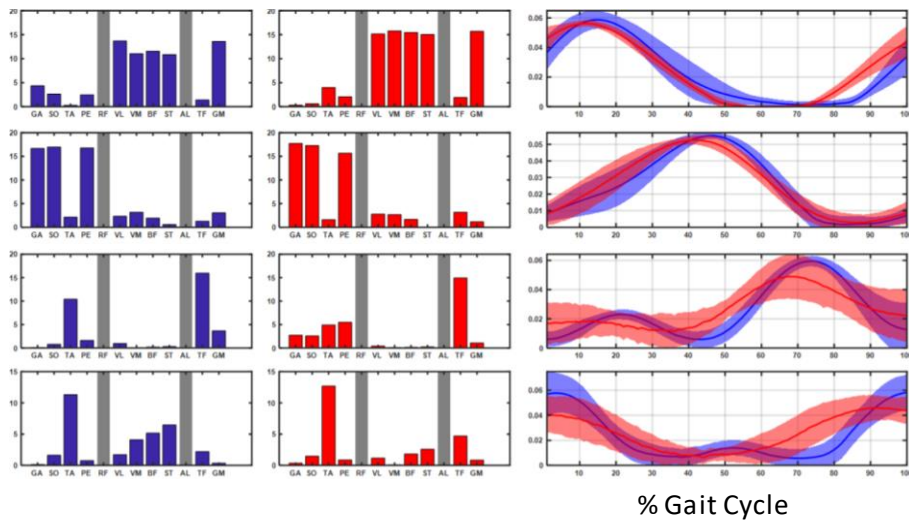
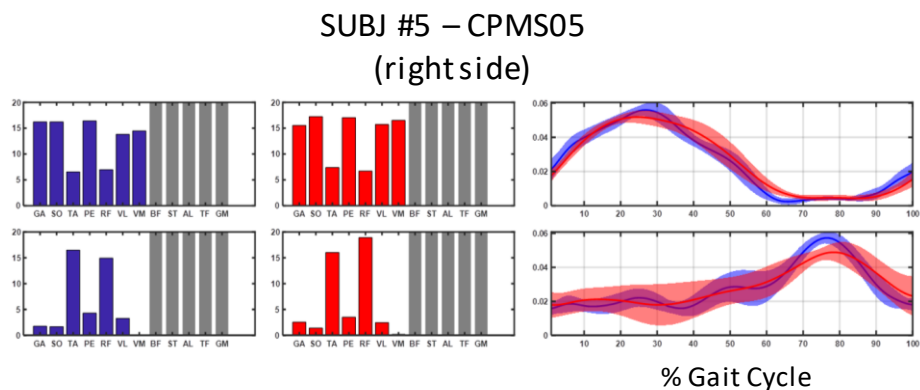


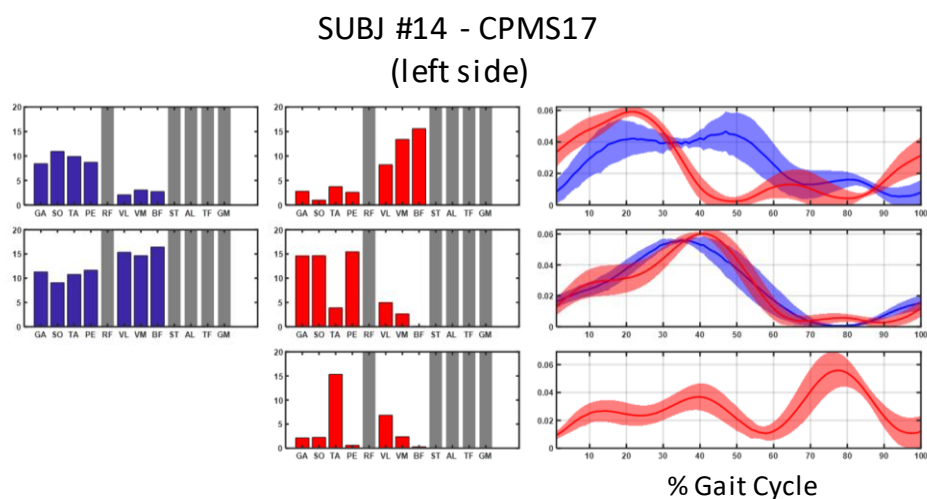
Figura 18: Sinergias musculares durante la marcha del miembro inferior menos afectado de un sujeto del nivel I del GMFCS.

Dos sujetos mostraron dos sinergias musculares antes del RGT. La Figura 19 muestra las sinergias musculares para el primero de estos sujetos (sujeto #5) mientras que la Figura 20 muestra las sinergias musculares para el segundo de estos sujetos (sujeto #14). El sujeto #5 mostró dos sinergias tanto antes como después del RGT. Curiosamente, éste es el único sujeto que mostró una mejoría en sólo una (GMF88 dimensión E para la función de caminar) de las medidas de resultado utilizadas para evaluar la respuesta al RGT. El sujeto # 14 también mostró sólo dos sinergias al inicio del estudio. Sin embargo, este sujeto mostró tres sinergias después del RGT. Este es un cambio llamativo comparado con el inicio del estudio. Curiosamente, este es el sujeto que mostró la respuesta más notable al RGT. El sujeto mostró un cambio "muy grande" en respuesta al RGT en tres de las cinco medidas de resultado, más concretamente, en las dimensiones D y E del GMF88 y en la puntuación del EVGS. La 6 MWT también mostró una mejora considerable (de 296 a 437 m). La 10 MWT no mostró una mejoría clínicamente significativa, pero aun así el aumento en la velocidad al caminar detectada usando la 10 MWT fue de alrededor del 7%, lo que sugiere una tendencia hacia el logro de una mejoría clínicamente significativa con el tiempo.

Estas observaciones indican que, los sujetos que muestran dos sinergias musculares mantienen dos sinergias después del RGT y muestran mejorías motoras limitadas o nulas en respuesta a la intervención o aprenden a reclutar una sinergia muscular adicional durante el RGT y, por lo tanto, muestran una respuesta excepcional a la intervención.



**Figura 19: Sinergias musculares durante la marcha del miembro inferior menos afectado de un sujeto del nivel III del GMFCS, el cual respondió mínimamente al RGT.**

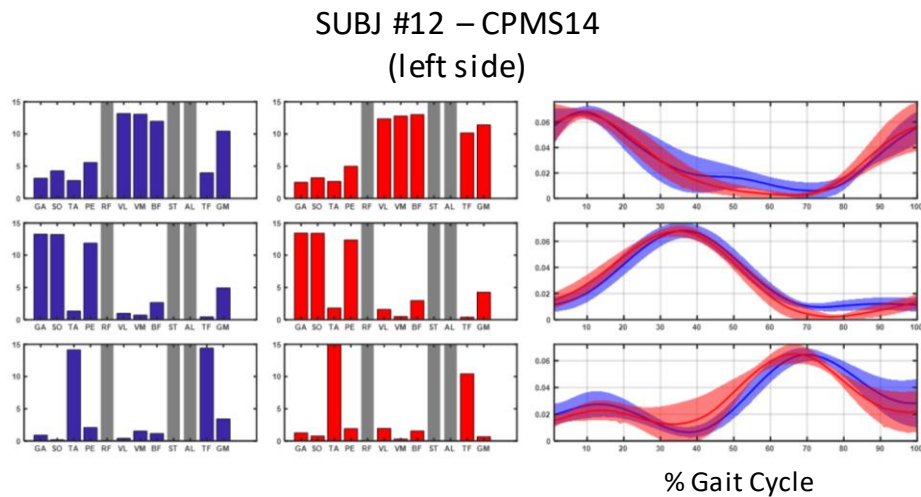


**Figura 20 : Sinergias musculares durante la marcha del miembro inferior menos afectado de un sujeto del nivel III del GMFCS, el cual respondió enormemente al RGT.**

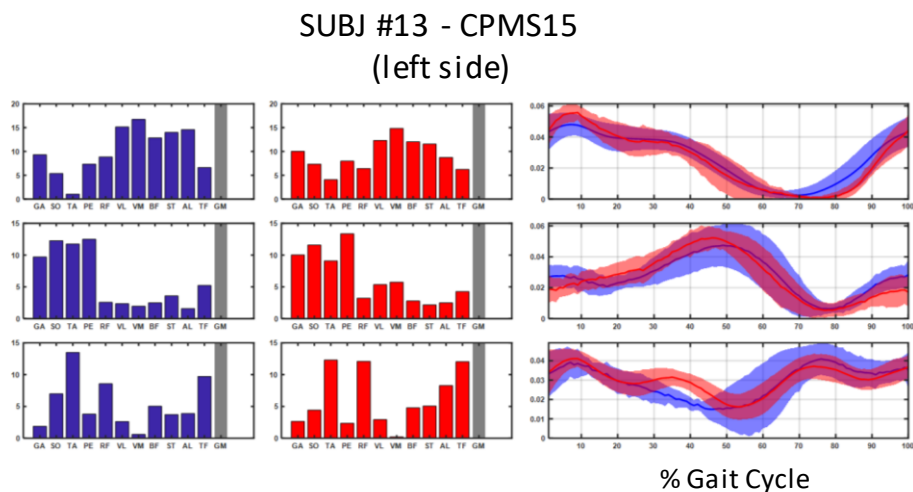
Todos los otros datos EMG analizados en el estudio mostraron que tres sinergias musculares marcaron la actividad de los músculos de los miembros inferiores durante la marcha. Dos de las sinergias musculares (es decir, la "sinergia de empuje" y la "sinergia de despeje del pie") mostraron características similares a las sinergias detectadas en sujetos sin deficiencias motoras. La tercera sinergia, en cambio, parecía ser el resultado de la fusión de la "sinergia de aceptación del peso corporal" y la "sinergia de deceleración de la pierna". Esto es particularmente claro en el sujeto #12, el cual mostró cuatro sinergias para los registros EMG de la pierna derecha (Figura 18) y tres sinergias para los registros EMG de la pierna izquierda (Figura 21).

Se ha debatido si las características de las sinergias musculares cambian con el nivel del GMFCS. Las figuras 21 y 22 muestran las tendencias generales observadas en nuestro estudio. Estas cifras permiten la comparación de las sinergias musculares en el sujeto 12, un niño del nivel I con PC que mostró mejorías en la velocidad y capacidad de ejercicio al caminar en respuesta al RGT, y las sinergias musculares en el sujeto 13, un niño del nivel IV que mostró mejorías en las puntuaciones del GMFM (tanto para las funciones de estar de pie, como al caminar) y en la capacidad de ejercicio

al caminar. La comparación de los datos de estos dos sujetos resalta el hecho de que tanto, las composiciones de las sinergias musculares, como sus activaciones temporales, cambiaron con el nivel funcional del sujeto. Específicamente, los sujetos más funcionales (siendo el sujeto #12 uno de ellos) mostraron sinergias musculares con menos músculos en su composición y activaciones temporales más suaves que los sujetos menos funcionales (sujeto #13).



**Figura 21: Sinergias musculares durante la marcha del miembro inferior más afectado de un sujeto del nivel I del GMFCS.**



**Figura 22: Sinergias musculares durante la marcha del miembro inferior más afectado de un sujeto del nivel IV del GMFCS.**

Las diferencias significativas en las características de las sinergias musculares observadas entre los sujetos, hicieron que se plantease la pregunta sobre si sería posible utilizar los resultados del análisis de sinergia muscular al inicio del estudio para predecir el tipo y la magnitud de la respuesta individual al RGT. Para empezar a explorar esta posibilidad, se consideraron en primer lugar los patrones en los datos de sujetos con características de movilidad similares, capturados por los

niveles del GMFCS. Estos análisis son puramente cualitativos debido al pequeño tamaño de la muestra para cada nivel de GMFCS que marca este estudio y que no permite sacar conclusiones más definitivas. No obstante, las consideraciones derivadas de estas observaciones preliminares podrían tener una importancia crítica en el diseño de futuros estudios.

Dos sujetos del GMFCS nivel I (#11 y 12) participaron en el estudio. Tres sinergias modelaron con precisión las grabaciones del EMG del sujeto 11 y para el miembro inferior más afectado (izquierdo) del sujeto #12. Se necesitaron cuatro sinergias para modelar los registros del EMG recogidos del miembro inferior menos afectado del sujeto #12. En el anexo 5 se ofrecen detalles al respecto.

El Sujeto #11 mostró una mejoría "muy grande" (50%) en la puntuación EVGS y una mejoría "grande" (14%) en la sección E del GMFM-88 (función de caminar). La primera sinergia muscular se asoció principalmente con la actividad de los músculos proximales (como se esperaba en condiciones fisiológicas). Esta sinergia se consideró como el resultado de la fusión de las sinergias de "aceptación del peso corporal" y "desaceleración de pierna". La sinergia "empuje" se caracterizó por las contribuciones dominantes de flexores plantares del tobillo y de los músculos flexores de la rodilla. La sinergia del "despeje del pie" incluía al músculo tibial anterior como su principal contribuyente. Los componentes más pequeños se asociaron con la actividad del recto femoral, el bíceps femoral y el músculo peroneo lateral largo. La activación temporal de todas las sinergias mostró patrones casi fisiológicos. Sin embargo, la sinergia de "empuje" se caracterizó por una actividad prolongada y una asimetría significativa (es decir, activación temporal de la sinergia de "empuje" del miembro derecho frente a la del izquierdo). Se observaron ligeros cambios en las características de la sinergia muscular antes y después del RGT, pero con un impacto significativo en la función y la calidad del movimiento (según lo medido por el EVGS).

Se observaron sinergias casi fisiológicas en el sujeto 12, con cambios leves que tuvieron un impacto muy modesto en las medidas de resultado clínico, excepto para la capacidad de ejercicio al caminar (6 MWT), el cual mostró una mejoría del 61%. Vale la pena mencionar que virtualmente todas las medidas de resultado habían casi "saturado" la escala (es decir, alcanzado el valor máximo de la escala). Por lo tanto, la aparente falta de respuesta al RGT de este sujeto puede deberse probablemente un "efecto techo" de las escalas clínicas utilizadas en el estudio, más que a una falta real de mejoría en la función o calidad del movimiento en respuesta al RGT.

En general, los datos para los dos sujetos del GMFCS nivel I que participaron en el estudio sugieren que los niños en este grupo muestran sinergias casi fisiológicas, a veces igualando el número de sinergias (es decir, cuatro) observadas en individuos sin discapacidades motoras. Los pequeños cambios en las sinergias musculares observados en este grupo de sujetos parecen tener un impacto significativo en la función y la calidad del movimiento. Sin embargo, es posible que algunos de estos cambios no se detecten debido al efecto de límite superior asociado con el uso de escalas clínicas con sujetos de funcionamiento relativamente alto.

Cinco sujetos del GMFCS nivel II (#1, 3, 4, 6, y 10) participaron en el estudio. Los sujetos # 1 y 6 mostraron las mayores mejorías motoras en respuesta al RGT, con mejorías tanto en la función de caminar (es decir, mejorías "grandes" en la sección E del GMFM-88), como en la calidad de la marcha (es decir, puntuaciones EVGS). Los sujetos # 3 y 4 mostraron mejorías más modestas (es decir, "moderadas") en la función de caminar. El sujeto # 10 no mostró mejorías en ninguna de estas dos dimensiones. Se utilizaron tres sinergias musculares para modelar los datos del EMG para todos los sujetos de este grupo. Se observaron cambios más grandes en las composiciones de la sinergia muscular y las activaciones temporales en respuesta al RGT en sujetos con GMFCS nivel II en comparación con sujetos con GMFCS nivel I. De hecho, se observaron anomalías más obvias en la composición de la sinergia y en las características de activación temporal en este grupo, en comparación con el grupo GMFCS nivel I. Dentro del grupo de sujetos con GMFCS nivel II, se observaron cambios más sustanciales hacia el logro de patrones fisiológicos en la composición de las

sinergias y la activación temporal en los individuos que mostraron una buena respuesta al RGT (es decir, los sujetos # 1 y 6) en comparación con los sujetos que mostraron una respuesta más modesta al RGT (es decir, los sujetos 3 y 4 y - aún más - el sujeto # 10).

Dentro de este grupo, las observaciones comunes al inicio del estudio de composiciones de sinergias y activaciones temporales anormales fueron las siguientes:

1) La presencia de componentes aberrantes que contribuyen a la primera sinergia (que resultó de una combinación de las sinergias de "aceptación del peso corporal" y "desaceleración de la pierna"). Aquí nos referimos como "aberrantes" a los elementos de la composición de la sinergia muscular que están presentes a pesar de que no contribuyan a esa sinergia específica. Para la primera sinergia, se observaron dichos componentes aberrantes asociados con la actividad de músculos distales (flexores plantares y dorsiflexores de tobillo) en prácticamente todos los sujetos. Rara vez se observó una mejoría (es decir, una disminución en la magnitud de los componentes aberrantes) después del RGT.

2) La presencia de componentes aberrantes que contribuyen a la segunda sinergia (la sinergia "empuje"), es decir, componentes distintos de los músculos flexores plantares. Entre otros, el tibial anterior y el vasto medial y lateral contribuyeron ocasionalmente a esta sinergia. Este fenómeno también se observó ampliamente dentro de este grupo. Se observaron mejorías en este comportamiento aberrante en respuesta al RGT en el sujeto #6 (para el miembro inferior derecho - menos afectado) y parcialmente en el sujeto #4 (para el miembro inferior izquierdo - menos afectado).

3) La presencia de componentes aberrantes que contribuyen a la sinergia de la "despeje del pie", es decir, componentes distintos del tibial anterior, el recto femoral y el tensor de la fascia lata. Esto se observó, por ejemplo, en el sujeto # 6 pre-RGT como un gran componente aberrante asociado con la actividad del semitendinoso. Este comportamiento fue mejorado después del RGT (es decir, se observó una gran disminución en la contribución del semitendinoso a esta sinergia).

4) Activación temporal aberrante de las sinergias musculares. Esto se observó en todas las sinergias musculares. A menudo, se observaron cambios importantes en la activación temporal de las sinergias musculares en respuesta al RGT. Además, los patrones de activación temporal en este grupo (sujetos GMFCS nivel II) estuvieron típicamente marcados por una mayor variabilidad que los patrones de activación temporal en el primer grupo (sujetos GMFCS nivel I). A menudo se observó una disminución de la variabilidad en respuesta al RGT.

En general, las observaciones anteriormente resumidas, sugieren que los datos del EMG recogidos en los sujetos del GMFCS nivel II pueden ser modelados por tres sinergias. Estas sinergias muestran patrones aberrantes que afectan, tanto a las composiciones de sinergia muscular, como a sus activaciones temporales. Las mejorías en la función de la marcha y la calidad del movimiento parecen estar asociadas con mejorías en las composiciones de las sinergias musculares y sus activaciones temporales que, por lo tanto, muestran patrones más cercanos a los fisiológicos después del RGT.

Cinco sujetos del GMFCS nivel III (#2, 5, 7, 14, y 15) participaron en el estudio. La presencia de componentes de sinergia muscular aberrantes y activaciones temporales en este grupo fue aún más evidente que en el grupo anterior. Curiosamente, dos de los sujetos de este grupo mostraron sólo dos sinergias previas a la realización del RGT. Uno de estos sujetos (el número 5) no respondió a la intervención, observándose dos sinergias musculares después del RGT y sin presentar mejorías clínicas importantes en comparación con la evaluación inicial. Por el contrario, el sujeto # 14 respondió muy notablemente al RGT, observándose tres sinergias en este sujeto después del RGT en asociación con mejorías "muy grandes" en las puntuaciones del GMFM (para las dimensiones D y E)

y en la puntuación del EVGS, así como una mejoría "grande" en la capacidad de ejercicio al caminar. Por lo demás, se observaron tendencias similares a las discutidas para el grupo de sujetos de nivel II del GMFCS. Consideraciones similares a las resumidas anteriormente para el grupo de sujetos del GMFCS nivel II se aplican a los datos observados para el grupo de sujetos del GMFCS nivel III en conjunto.

Finalmente, se observó un profundo desajuste de los componentes de sinergia muscular y sus activaciones temporales en los tres sujetos GMFCS nivel IV (#8, 9 y 13) que participaron en el estudio. Resulta interesante que los sujetos de este grupo también mostraran mejorías notables en respuesta al RGT, más acentuadas en el sujeto #8 que en los otros dos sujetos. Coincidentemente, el sujeto #8 mostró un desajuste menos dramático de los componentes de sinergias musculares y sus activaciones temporales que los otros dos sujetos, así como una puntuación más alta en la sección E del GMFM-88.

# Discusión







## 5. Discusión

Los resultados del trabajo aquí presentado muestran que el RGT en niños con PC produce beneficios clínicos significativos. A nivel de grupo, se observaron mejorías estadísticamente significativas en varias medidas de resultado. Específicamente, observamos mejoras estadísticamente significativas en la dimensión E del GMFM-88, en el GMFM-66 y en los 6 MWT. El examen de los resultados a nivel individual mostró mejorías clínicas en respuesta al RGT en cada uno de los participantes del estudio. Notablemente, se observaron mejoras significativas en respuesta al RGT en todos los niveles del GMFCS. Sin embargo, también observamos una gran variabilidad en la forma en que los niños con PC respondieron al RGT. Esta variabilidad no sólo se produjo en la magnitud de la respuesta asociada a dimensiones clínicas específicas, sino también en las dimensiones clínicas que mostraron mejoras en respuesta al RGT en diferentes individuos. En otras palabras, las mejorías clínicas en respuesta al RGT fueron capturadas por distintas medidas de resultado en diferentes participantes del estudio. Esta observación destaca la relevancia de elegir medidas de resultado que midan o determinen varias dimensiones clínicas cuando se evalúa la respuesta al RGT en niños con PC.

A nuestro leal saber y entender, este es el primer estudio que explora las sinergias musculares de manera prospectiva para evaluar la efectividad del RGT. Se necesitaron menos sinergias (es decir, de 2 a 3) que en los niños típicamente desarrollados para modelar la actividad EMG de los músculos de cada pierna para prácticamente todos los participantes del estudio. En niños típicamente desarrollados, se requieren 4 sinergias para modelar las grabaciones EMGs. Para nuestros sujetos, la variabilidad en la respuesta al RGT no mostró ninguna relación aparente con las características clínicas o sinergias musculares observadas al inicio del estudio. Sin embargo, la composición de las sinergias musculares mostró un aumento en la presencia y magnitud de elementos aberrantes con el nivel del GMFCS. Además, los coeficientes temporales mostraron un aumento en la variabilidad con el nivel del GMFCS.

### 5.8 Estudios previos se han centrado en una muestra similar

Los estudios previos con enfoque en el RGT en niños con PC incluyeron sujetos con diferentes niveles de GMFCS. En nuestro estudio se incluyeron niños con PC niveles I a IV, los mismos a los que se dirigen algunos de los estudios como los realizados por Meyer-Heim<sup>126</sup>, Borggraefe<sup>123,131,132</sup>, Smania<sup>136</sup>, Klobucka<sup>141</sup> y Schroeder<sup>141</sup>. Véase la Tabla 15 para más detalles.

No nos centramos en un tipo específico de implicación topográfica de la PC. Esto está en línea con la mayoría de los estudios publicados sobre este tema que, de hecho, incluían pacientes con diferentes tipos de implicación topográfica. Sin embargo, algunos estudios -como el publicado por Druzicki en 2013<sup>137</sup> y el publicado por Llorente en 2014<sup>143</sup>- se limitaron únicamente a un tipo específico de implicación topográfica de la PC (diplejía y hemiplejía, respectivamente).

La edad media de los niños de nuestro estudio fue de 13,6±3,4 años, con un rango de edad de 6 a 18 años. De manera similar, a otros estudios de investigación que evaluaron los efectos del RGT en la PC, nuestro estudio se centró en niños con PC. Sin embargo, debe mencionarse que algunos de los estudios previos incluyeron adultos. Por ejemplo, el estudio de Klobucka et al<sup>141</sup> reclutó sujetos con un rango de edad de hasta 27 años. El informe del caso publicado por Patrìtti se basó en observaciones recogidas de una mujer de 52 años con PC<sup>165</sup>.

## 5. Discusión

Autor, Año	Diseño del Estudio	Pacientes	Tamaño Muestral	Dispositivo Robótico	Medida de Resultados	Medida de Resultados Individuales
<b>Meyer-Heim, 2007</b> <sup>126</sup>	Pre/post	PC GMFCS nivel I-II-III-IV	19	Lokomat	Tiempo, distancia caminada, 10 MWT, 6 MWT, GMFM-66 (D y E), FAC	-
<b>Borggraefe, 2008</b> <sup>127</sup>	Pre/post	PC GMFCS III	1	Lokomat	10 MWT, 6 MWT, GMFM-66 (D y E)	Ídem
<b>Meyer-Heim, 2009</b> <sup>113</sup>	Pre/post	PC GMFCS II-IV	22	Lokomat	10 MWT, 6 MWT, GMFM 66 (D y E), FAC	10MWT, 6MWT, GMFM 66 (D y E)
<b>Patritti, 2009</b> <sup>128</sup>	Pre/post	PC	20	Lokomat	10 MWT, 6 MWT, Marcha 3D, GMFM-66 (D y E)	-
<b>Sicari, 2009</b> <sup>129</sup>	Pre/post	PC GMFCS II-III	4	Lokomat	10 MWT, 6 MWT, Marcha 3D, GMFM-66 (D and E)	Ídem
<b>Patritti, 2010</b> <sup>152</sup>	Serie de Casos	CP GMFCSII-III	4	Lokomat	10 MWT, 6 MWT, 3D Gait, GMFM-66 (D y E)	Ídem
<b>Borggraefe, 2010</b> <sup>123</sup>	Pre/post	PC GMFCS I-II-III-IV	14 total (13 PC)	Lokomat	10 MWT, 6 MWT, GMFM 66 (D y E)	Ídem
<b>Borggraefe, 2010</b> <sup>132</sup>	Pre/post	PC	58	Lokomat	Efectos adversos	-
<b>Borggraefe, 2010</b> <sup>131</sup>	Pre/post	PC GMFCS I-IV	20	Lokomat	GMFM-66 (D y E)	-
<b>Brutsch, 2010</b> <sup>133</sup>	Estudio Cruzado	Diversos trastornos neurológicos de la marcha, incluido PC y sujetos sanos	18 trastornos neurológicos (5 PC) y 8 sanos	Lokomat	Movimiento articular (valores de biofeedback) y Compromiso (cuestionario de diseño propio)	-
<b>Druzbecki, 2010</b> <sup>135</sup>	Ensayo Clínico Aleatorio	PC GMFCS II-IV diplejia	18	Lokomat	Equilibrio (plataforma)	-
<b>Brutsch, 2011</b> <sup>134</sup>	Estudio Cruzado	Diversos trastornos neurológicos de la marcha incluido PC y sujetos sanos GMFCS II-III-IV	10 trastornos neurológicos (5 PC) y 14 sanos	Lokomat	Movimiento articular (valores de biofeedback) y Compromiso (cuestionario de diseño propio)	-
<b>Smania, 2011</b> <sup>136</sup>	Ensayo Clínico Aleatorio	PC GMFCS I-IV	18 (9 RGT)	Gait Trainer GT I	10 MWT, 6 MWT, Marcha 3D, WeeFIM	10 MWT, 6 MWT, WeeFIM
<b>Druzbecki, 2013</b> <sup>137</sup>	Ensayo Clínico Aleatorio	PC GMFCS II and III	52	Lokomat	Marcha 3D	-

<b>Arellano-Martínez, 2013</b> <sup>138</sup>	Ensayo Clínico Aleatorio	PC GMFCS II	14	Lokomat	MAS, GMFCS, Marcha 3D	-
<b>Romei, 2013</b> <sup>139</sup>	Ensayo Clínico Aleatorio	PC	19	Lokomat	Marcha 3D	-
<b>Klobucka, 2013</b> <sup>141</sup>	Pre/Post	PC GMFCS I-IV	51	Lokomat	GMFM-88 10 MWT, 6 MWT, FAC	-
<b>Verazaluze-Rodríguez, 2014</b> <sup>142</sup>	Pre/Post	PC GMFCS II-III	33	Lokomat	Independencia en marcha, GMFCS	-
<b>Llorente, 2014</b> <sup>143</sup>	Pre/Post	PC Hemiplejía GMFCS I y II	20	Lokomat	Marcha 3D	-
<b>Schroeder, 2014</b> <sup>144</sup>	Serie de Casos	PC GMFCS I-IV	18	Lokomat	10 MWT, 6 MWT, GMFM-66 (total, D y E), COPM	-
<b>Shroeder, 2014</b> <sup>145</sup>	Pre/post	PC GMFCS I-V	83	Lokomat	GMFM-66 (total, D y E)	-
<b>Wright, 2014</b> <sup>166</sup>	Pre/Post	PC GMFCS II-III	12	Lokomat	COPM, GAS	-
<b>Bayon, 2016</b> <sup>146</sup>	Pre/post	PC GMFCS II-III	2	CP Walker	Marcha 3D, rango de movimiento (tronco y caderas)	Ídem
<b>Van-Hedel, 2016</b> <sup>49</sup>	Pre/post retrospectivo	PC GMFCS II-IV	67	Lokomat	FAC, WeeFIM, 10 MWT, 6 MWT, GMFM-66 (D y E)	-
<b>Wallard, 2017</b> <sup>148</sup>	Ensayo Clínico Aleatorio	PC GMFCS II	30 (14 RGT)	Lokomat	Marcha 3D (cinemática), GMFM-66 (D y E)	-
<b>Wallard, 2018</b> <sup>149</sup>	Ensayo Clínico Aleatorio	PC GMFCS II	30 (14 RGT)	Lokomat	Marcha 3D (cinética), GMFM-66 (D y E)	-

**Tabla 15: Resumen de la revisión bibliográfica sobre estudios que incluyen RGT en niños con parálisis cerebral.**

La población seleccionada para nuestro estudio incluyó a un niño con cuadriplejía espástica debido a múltiples accidentes cerebrovasculares. Los estudios previos incluyeron niños con diferentes anomalías neurológicas de la marcha<sup>133,134</sup>, pero ningún otro estudio sobre el uso de RGT en niños que se revisó, incluyó sujetos pediátricos que tuvieron ictus.

## 5.9 Estudios previos se basaron típicamente en menos sesiones de RGT

Se utilizó el mismo dispositivo robótico usado en la mayoría de los estudios que hasta ahora exploraron los beneficios del RGT en niños con PC. De hecho, 24 de 26 de estos estudios utilizaron el sistema robótico Lokomat de Hocoma AG. Esta elección fue motivada por el hecho de que este

dispositivo es el sistema más fácilmente disponible para el RGT en la población pediátrica. Por lo tanto, nuestros resultados tienen una fuerte aplicabilidad clínica.

Nuestro estudio fue diseñado para probar los efectos del RGT de alta intensidad. El número medio de sesiones por asignatura fue de 17,3. En contraste, los estudios previos se basaron en menos sesiones de entrenamiento (típicamente 12 sesiones), aunque la literatura incluye estudios con tan sólo 1<sup>133</sup> y hasta 40<sup>142</sup> sesiones. Las sesiones de entrenamiento de nuestro estudio se llevaron a cabo utilizando un protocolo que habíamos utilizado en estudios previos en nuestro laboratorio<sup>128-130</sup>. Anteriormente habíamos demostrado que este protocolo proporciona beneficios clínicos a nivel de grupo. Sin embargo, no se habían realizado análisis individuales de los resultados clínicos. Lo que es más importante, en estudios anteriores, no habíamos recopilado datos EMG ni exploramos las características de las sinergias musculares y su relación potencial con los resultados clínicos.

El tiempo medio de entrenamiento (es decir, el tiempo durante el cual los participantes del estudio caminaron) durante las sesiones de estudio fue de 30 minutos. Esto está en línea con estudios anteriores en los que el tiempo de entrenamiento por sesión variaba de 20 minutos (Verazaluce-Rodríguez<sup>142</sup>) a 60 min (Meyer-Heim<sup>113</sup> sólo en el grupo de pacientes que no estaban ingresados). Debe enfatizarse que el tiempo de entrenamiento es distinto del tiempo de la sesión. Este último era típicamente de 45-60 minutos. También hay que señalar que algunos de los manuscritos publicados anteriormente que se centraban en el RGT en niños con PC no informaron sobre el tiempo real de entrenamiento.

### 5.10 Estudios previos usaron menos medidas de resultados

El interés por explorar los posibles beneficios del RGT en niños con PC ha ido en aumento durante los últimos diez años. Los estudios previos que se centraron en la rehabilitación de la marcha de los niños con PC mostraron que se podían lograr buenos beneficios motores a través del RGT a nivel grupal. La mayoría de los estudios encontrados en la literatura reportaron que el RGT fue beneficioso para los niños con PC, usando algunas de las mismas medidas de resultado clínico reportadas en esta tesis (GMFM sección D y E, 10 MWT y 6 MWT). Por ejemplo, el trabajo fundamental de Meyer-Heim et al<sup>113</sup> sobre el RGT mostró grandes mejoras en los 10 MWT y en la sección D de la escala GMFM en respuesta a la intervención. Otros estudios del mismo grupo (Borggraefe et al<sup>131</sup>) mostraron cambios significativos tanto en la sección D como en la sección E del GMFM. Más tarde, Smania et al<sup>136</sup> encontraron mejoras en los 10 MWT y los 6 MWT en respuesta al RGT. Estos y otros estudios fueron revisados en detalle en la sección "1.5.1.2 Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot en Parálisis Cerebral" de esta tesis.

Se encontraron mejorías estadísticamente significativas en GMFM-66 (62,5±11,5 antes y 66,5±11,9 después del RGT). También se encontró un aumento estadísticamente significativo en la dimensión E (Caminar) del GMFM-88 (de 35.0 ± 20.7 a 42.4 ± 22.4). Otros investigadores también encontraron resultados similares después del RGT. Por ejemplo, Patrìtti<sup>128</sup>, Sicari<sup>129</sup>, Schroeder<sup>145</sup> y Wallard<sup>148</sup> mostraron mejorías motoras similares en respuesta al RGT.

Se observaron mejorías significativas en la resistencia no sólo en nuestro estudio, donde vimos un cambio de 277,4±119,7 a 326,1±140,1 m para los 6 MWT, sino también en estudios previos de Meyer-Heim<sup>126</sup>, Borggraefe<sup>127</sup>, Patrìtti<sup>128</sup> y Sicari<sup>129</sup>.

No se observaron mejorías significativas en el GMFM D (23.2 ± 13.1 antes y 25.2 ± 11.2 después del RGT). En contraste, algunos de los estudios anteriores mostraron mejorías significativas en el GMFM D después del RGT, como en los de Meyer-Heim<sup>126</sup>, Patrìtti<sup>128</sup>, Sicari<sup>129</sup> y Meyer-Heim<sup>113</sup>.

No se observaron mejorías estadísticamente significativas en la velocidad al caminar (es decir, 10 MWT) en nuestro estudio ( $13.8 \pm 13.7$  antes y  $13.3 \pm 16.1$  después), pero se informaron en otros estudios como los realizados por Meyer-Heim<sup>113,126</sup>, Patrìtti<sup>128</sup> y Sicari<sup>129</sup>.

A nivel de grupo, este trabajo muestra que el RGT permite a los médicos obtener mejorías en las funciones de estar de pie y caminar, así como en la velocidad y capacidad de caminar. Sin embargo, una mirada más cercana a los resultados publicados por otros grupos de investigación que reportan datos individuales<sup>113,123,127,129,136,146,152</sup>, y un análisis de nuestros propios datos, muestran una considerable variabilidad en la magnitud de las mejorías motoras logradas entre los sujetos en respuesta al RGT. Los detalles sobre los estudios que reportan datos individuales se pueden encontrar en la Tabla 15. De hecho, los médicos a menudo comentan que algunos pacientes respondieron bien al RGT (es decir, "respondedores" al RGT) mientras que otros no (es decir, "no respondedores" al RGT).

Los resultados presentados en esta tesis son consistentes con la observación clínica de que una gran variabilidad marca la respuesta al RGT entre individuos. Sin embargo, estos mismos resultados también demuestran que la opinión de que algunos sujetos responden al RGT (es decir, son "respondedores") y otros no (es decir, son "no respondedores") es demasiado simplista. De hecho, más bien parece ser que todos los sujetos responden al RGT, pero lo hacen de maneras muy diferentes. La respuesta al RGT de diferentes individuos está marcada por una magnitud diferente de las mejorías motoras observadas, pero también -y lo que es más importante- por mejoras en diferentes dimensiones clínicas que son captadas por diferentes medidas de resultado. En otras palabras, mientras que algunos sujetos - por ejemplo - pueden mostrar grandes mejorías en la velocidad y capacidad de ejercicio al caminar, pero modestas mejorías en las funciones de caminar y estar de pie, otros sujetos pueden mostrar el tipo opuesto de respuesta, es decir, grandes mejorías en las funciones de caminar y estar de pie y prácticamente ninguna mejoría en la capacidad de ejercicio al caminar y en la velocidad al caminar. Queda por determinar, si alguna de las características clínicas de los sujetos antes del RGT, puede permitir predecir la magnitud y el tipo de respuesta al RGT de forma individual. Sin embargo, los datos recogidos usando escalas clínicas en nuestro estudio, no parecieron correlacionarse con la respuesta al RGT observada en los participantes del estudio.

Es esencial que se adopten medidas de resultado clínico que capten diferentes dimensiones clínicas. Se seleccionaron las medidas de resultado clínicas sobre la base de las que se utilizaron con mayor frecuencia en la bibliografía, con atención a su capacidad para captar diversas deficiencias y limitaciones funcionales. A pesar de que la mayoría de los estudios realizaron las mismas pruebas clínicas que hicimos en nuestro estudio, algunos estudios incluyeron medidas de resultado adicionales como el FAC<sup>113,126,141,167</sup>, WeeFIM<sup>136</sup>, la independencia al caminar<sup>142</sup>, la Escala de Logro de Metas (GAS)<sup>166</sup> o la Medida de Desempeño Ocupacional Canadiense (COPM)<sup>144,166</sup> que deberían ser consideradas en estudios futuros.

El siguiente paso del análisis de los datos se centró en si las mejoras descritas anteriormente a nivel de grupo no sólo eran estadísticamente significativas, sino también clínicamente importantes. El trabajo seminal de Oeffinger et al<sup>54</sup> sirvió como referencia para evaluar la importancia clínica de los cambios en las puntuaciones del GMFM. Los autores recopilaron datos de un total de 381 niños con PC<sup>54</sup>. Recogieron datos iniciales y de nuevo alrededor de un año después de la primera sesión. Ellos calcularon la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) de la puntuación media del cambio, que es el producto entre el tamaño del efecto deseado y la desviación estándar de la puntuación del cambio. Esta definición se basa en el supuesto de que la puntuación media de cambio necesaria para obtener un tamaño de efecto mediano o grande es clínicamente significativa. Los valores MCID de 1,2 y 1,8 puntos se asociaron con un tamaño de efecto mediano y grande, respectivamente, para la dimensión D de la puntuación del GMFM-88. Para la dimensión E de la escala GMFM-88 se

obtuvieron valores MCID de 1,6 puntos (para efectos de tamaño medio) y 2,6 puntos (para efectos de tamaño grande). Para la escala GMFM-66 se obtuvieron valores de MCID de 0,8 puntos (para efectos de tamaño medio) y 1,3 puntos (para efectos de tamaño grande).

La magnitud de los valores de MCID derivados por Oeffinger et al<sup>54</sup> para la escala GMFM es pequeña comparada con los cambios reportados en la Tabla 6. Incluso el cambio en el valor medio de la dimensión D de la escala GMFM 88 (es decir, 2 puntos) supera el valor MCID a pesar de que el análisis estadístico (es decir, la prueba de rangos con signos de Wilcoxon) no identificó una diferencia significativa entre las puntuaciones anteriores y posteriores al RGT. Entonces es lógico preguntarse cuántos sujetos dentro del grupo de estudio mostraron cambios en las puntuaciones del GMFM que excedieron el valor del MCID. Los sujetos para los cuales se observaron cambios de tal magnitud se considerarían "sensibles" al RGT. Vale la pena destacar que Oeffinger et al<sup>54</sup> también calcularon valores MCID para los niveles de GMFCS de I a III. En otras palabras, se recomendaron los valores umbrales de MCID indicados anteriormente para cada escala (es decir, la dimensión D del GMFM 88, la dimensión E del GMFM-88 y el GMFM-66) para sujetos de tres de los niveles del GMFCS.

Sin embargo, los autores también proporcionaron valores umbral MCID para los tres primeros niveles GMFCS de forma individual. Por ejemplo, para la dimensión E de la escala GMFM-88, Oeffinger et al<sup>54</sup> concluyeron que los valores de MCID de 4,0, 2,8 y 1,8 deberían utilizarse para evaluar la importancia clínica de los cambios en las puntuaciones de los niños en el GMFCS nivel I, II y III, respectivamente (para un tamaño del efecto medio). Cabe destacar que estos valores son mayores que el valor MCID calculado para todo el grupo (es decir, 1,6 puntos). Parece que esto se debe a la interacción entre la varianza en la puntuación del cambio de toda la población y la varianza asociada con cada uno de los grupos marcados por un nivel determinado de GMFCS. Además, debe notarse que Oeffinger et al<sup>54</sup> investigaron también la relación entre los cambios en las puntuaciones del GMFM y los cambios en el nivel del GMFCS. Por ejemplo, ellos identificaron que un cambio en la puntuación del GMFM de  $3,9 \pm 9,4$  puntos para la dimensión E de la escala GMFM-88, de  $3,6 \pm 4,8$  puntos para la dimensión D de la escala GMFM-88, y de  $1,4 \pm 2,4$  puntos de la escala GMFM 66 correspondía a un cambio de un nivel en el GMFCS. Este es un cambio muy significativo en el nivel de movilidad de los niños con PC. Aun así, corresponde a cambios relativamente modestos en las puntuaciones del GMFM. Sin embargo, los grandes valores de las desviaciones estándares mostrados arriba deben servir como advertencia de que los valores medios reportados arriba no deben ser usados como "umbrales estrictos" para evaluar la importancia clínica de los cambios en las puntuaciones del GMFM. Por último, cabe destacar que todas las consideraciones enumeradas anteriormente se derivan de los análisis de grupo y, por lo tanto, deben aplicarse a los datos de grupo y utilizarse para evaluar los cambios en las puntuaciones clínicas individuales sólo como "valores de referencia brutos".

Se llevó a cabo un análisis similar para evaluar la relevancia clínica de los cambios en las pruebas de 10 MWT y 6MWT. El estudio de Thompson et al<sup>50</sup> proporcionó valores de referencia para ser comparados con los cambios observados en las puntuaciones clínicas. Los autores evaluaron a 31 niños con PC para obtener estimaciones del cambio mínimo detectable (MDC95) en los resultados de 10 MWT y 6 MWT. El MDC95 se extrajo del error de medida estándar (SEM) como  $MDC_{95} = 1,96 \sqrt{2 SEM}$ . El MDC95 representa la magnitud del cambio en la puntuación clínica que puede considerarse genuino (es decir, un cambio verdadero frente a un cambio que puede explicarse por la variabilidad en la producción de la prueba cuando ésta se repite varias veces). El análisis de los resultados de su estudio permitió a Thompson et al<sup>50</sup> calcular el MDC95 para las pruebas de 10 MWT y 6 MWT para el grupo de estudio en su conjunto y para los subgrupos determinados sobre la base del nivel de GMFCS de cada niño. Para todo el grupo de estudio, el MDC95 de los 10 MWT fue de 12,2 s y el MDC95 de los 6 MWT fue de 54,9 m. Los valores del MDC95

para el GMFCS nivel I, II y III fueron de 1,7 s, 4,3 s y 17,7 s en la 10 MWT y de 61,9 m, 64,0 m y 47,4 m para la 6 MWT.

Es interesante que el cambio en el valor medio de las 10 MWT pre vs. post-RGT mostrados en la Tabla 6, no sólo no es significativo, sino que también es pequeño comparado con el valor MDC95 reportado por Thompson et al<sup>50</sup>. En contraste, el cambio en el valor medio de las 6 MWT pre vs. post-RGT es comparable con el valor del MDC95 para esta escala. Al igual que para el análisis de la MCID del GMFM, los valores MDC95 para las 10 MWT y las 6 MWT deben aplicarse a los datos de grupo y utilizarse para evaluar los cambios en las puntuaciones clínicas individuales sólo como "números de referencia brutos". Este es el caso, en particular, de la 10 MWT, dado el coeficiente de correlación intraclase relativamente bajo (ICC = 0,81) comunicado por Thompson et al<sup>50</sup>.

Otra observación interesante, que se puede deducir de la Tabla 6, son los grandes valores de desviación estándar asociados con los resultados clínicos utilizados en el estudio. Los valores de desviación estándar se aproximan en magnitud y a veces exceden el valor medio de la medida de resultado en cuestión. Esta observación sugiere una gran variabilidad entre los sujetos en los resultados del RGT.

## 5.11 Ventajas del uso del análisis estructurado de la marcha

Este es el primer estudio que utilizó el EVGS para evaluar la efectividad del RGT en niños con PC.

¿Qué determina los diferentes niveles de respuesta de los participantes del estudio al RGT? ¿Los cambios en la biomecánica de la marcha en respuesta al RGT se correlacionan con las mejorías clínicas resumidas en las Tablas 7 y 8? En otras palabras, ¿la capacidad de los sujetos para "procesar" la retroalimentación háptica generada por el robot para mejorar sus patrones de marcha mostraría una correlación con las mejorías clínicas?. La escala Edinburgh Visual Gait Score (EVGS) proporciona datos útiles para probar esta hipótesis.

Se observaron mejorías significativas en la EVGS después del RGT (2,1 puntos). ¿Es esta mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de EVGS también clínicamente significativa?. Para responder a esta pregunta, se aprovechó el trabajo reciente de Robinson et al<sup>65</sup> para determinar la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) en la EVGS. Los autores reclutaron 151 niños con PC y evaluaron las correlaciones entre las puntuaciones del EVGS y el GMFCS, así como entre el EVGS y el Functional Assessment Questionnaire (FAQ). Se demostró que un cambio promedio de 3,8 puntos (con un intervalo de confianza del 95% que oscila entre 2,9 y 4,7 puntos) en la escala de EVGS correspondía a un nivel de GMFCS. También, se demostró que un cambio promedio de 1,9 puntos (con un intervalo de confianza del 95% que oscila entre 1,3 y 2,4 puntos) correspondía a un punto de la escala de preguntas frecuentes. Por lo tanto, los autores recomendaron establecer un valor umbral de MCID de 2,4 puntos para la escala EVGS, que corresponde al límite superior del intervalo de confianza para la línea de regresión que se ajusta a la relación entre las escalas EVGS y FAQ.

Basado en estas consideraciones, el cambio estadísticamente significativo en la media del EVGS mostrado en la Tabla 9 no debe ser considerado clínicamente significativo. Sin embargo, por las mismas razones por las que los valores MCID y MDC95 calculados por Oeffinger et al<sup>54</sup> para las puntuaciones GMFM y por Thompson et al<sup>50</sup> para las 10 MWT y las 6 MWT no deberían utilizarse como "umbrales estrictos" sino más bien como "valores de referencia brutos", el valor de umbral MCID recomendado por Robinson et al<sup>65</sup> debería utilizarse como "umbral muy estricto y seguro". Además, se podría argumentar que el cambio medio de 1,9 puntos (correspondiente en promedio a un punto de la escala FAQ) debería utilizarse como valor MCID para las puntuaciones del EVGS en

lugar del valor de 2,4 puntos correspondiente al límite superior del intervalo de confianza para la línea de regresión que se ajusta a la relación entre el EVGS y las escalas FAQ. Esto parece razonable, sobre todo si se tiene en cuenta que un cambio medio de 3,8 puntos corresponde a un cambio de un nivel de GMFCS, un cambio importante en la capacidad funcional del individuo.

Los resultados biomecánicos observados, aumento de la longitud del paso y de la zancada ( $0,40\pm 0,12$  a  $0,42\pm 0,13$  y  $0,80\pm 0,24$  a  $0,84\pm 0,27$ , respectivamente), también fueron reportados por Sicari<sup>129</sup> y Patrìtti<sup>128</sup> respectivamente. Además, Smania<sup>136</sup> informó de un aumento en la longitud de los pasos, pero en el estudio se utilizó el Gait Trainer GT I, en lugar del Lokomat.

### 5.12 Los resultados muestran mejoras motoras en todos los niveles del GMFCS

Estudios previos desarrollados por nuestro equipo<sup>152</sup> y otros<sup>131</sup> parecen sugerir una relación entre las mejoras motoras observadas como respuesta al RGT y el nivel GMFCS del niño. Entre otros, Klobucka<sup>141</sup> informó de mejoras significativas en respuesta al RGT en varias secciones de la escala del GMFM en niños de nivel III y IV del GMFCS. En un estudio retrospectivo reciente publicado por van Hedel<sup>147</sup>, los autores observaron aumentos para los niños de nivel IV y una respuesta a la dosis de RGT en niños de nivel III y IV. Algunos estudios han mostrado mejoras motoras en respuesta al RGT en niños con GMFCS nivel I y II. Por ejemplo, Klobucka encontró mejores resultados en los niños de nivel I y II del GMFCS en comparación con los niños de nivel III y IV en las dimensiones D y E del GMFM. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas<sup>141</sup>. En general, los resultados de estudios anteriores parecen estar en línea con el punto de vista de los médicos de que el RGT debe ser la intervención de elección para los niños con PC afectados por deficiencias motoras moderadas a graves. El fundamento de este punto de vista clínico es que los sujetos con deficiencias leves a moderadas, tienen habilidades motoras que les permiten lograr patrones de marcha "casi fisiológicos" con una asistencia mínima por parte de un fisioterapeuta. Para tales pacientes, las sesiones individuales con un fisioterapeuta pueden ser adecuadas para facilitar la generación de patrones fisiológicos de marcha que finalmente logren mejoras en la función de la marcha. Por el contrario, los sujetos con deficiencias de moderadas a graves sólo pueden lograr patrones fisiológicos de marcha con un nivel de asistencia significativo. Por lo tanto, el uso de un robot puede ser preferible a la asistencia manual.

De acuerdo con el enfoque resumido anterior, uno esperaría observar diferencias en los resultados del RGT en niños con PC con capacidades funcionales diferentes. La Tabla 12 muestra muy claramente que, contrariamente a la "creencia común" de que una parte de la población no responde al RGT, todos los sujetos responden al RGT, pero lo hacen a través de diferentes dimensiones clínicas. Interesantemente, la variabilidad en el tipo de mejoras motoras observadas entre los participantes del estudio parece ser comparable con la variabilidad a través de los niveles de GMFCS. En otras palabras, no parece haber una tendencia obvia en los datos que se explique por el nivel funcional del niño. Esto es cierto, excepto por el hecho de que prácticamente todas las mejoras motoras que etiquetamos como "muy grandes" se observaron en niños de nivel III y IV. No obstante, también se detectaron avances significativos en respuesta al RGT en niños de nivel I y II. Esta es una observación importante porque indica que el RGT debe prescribirse a niños con parálisis cerebral con una amplia gama de limitaciones funcionales.

Cabe destacar que los niveles del GMFCS proporcionan una evaluación burda de las limitaciones de movilidad que afectan a una persona. Es posible que la falta de asociaciones claras entre las mejoras motoras y los niveles de movilidad, medidos por el GMFCS, se deba a la falta de resolución que marca los niveles del GMFCS. También debe reconocerse que no todas las medidas de resultado



utilizadas en el estudio están marcadas por un nivel deseable de fiabilidad. Por ejemplo, el EVGS proporciona un marco muy útil para evaluar la gravedad de los patrones de marcha aberrantes en niños con parálisis cerebral.

Sin embargo, se sabe que esta escala se caracteriza por una fiabilidad limitada. Esto se debe a que la escala se basa en observaciones visuales más que en medidas instrumentales. En el estudio aquí presentado, se abordó la fiabilidad limitada del EVGS confirmando (o corrigiendo) las observaciones visuales realizadas por expertos clínicos con datos recogidos usando un sistema de captura de movimiento basado en cámaras. Además, se sabe que los 10 MWT y 6 MWT están marcados por una fiabilidad relativamente pobre.

A pesar de las limitaciones de las escalas clínicas disponibles, todos los participantes del estudio mostraron una respuesta significativa al RGT. Individualmente, los sujetos mostraron gran variabilidad en la magnitud y tipo de ganancias motoras mostradas. Esta marcada variabilidad en las características de la respuesta al RGT no mostró ninguna relación aparente con las características clínicas de los participantes del estudio observadas al inicio del estudio. Por lo tanto, se exploró si las sinergias musculares podrían explicar algunas de las diferencias en la respuesta al RGT observadas entre los participantes del estudio.

### 5.13 Esclarecimiento de los mecanismos subyacentes al control de la locomoción mediante el análisis de las sinergias musculares

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que utilizó sinergias musculares para evaluar la efectividad del RGT en niños con PC.

La literatura que se centra en las sinergias musculares en niños con PC sigue siendo muy escasa. Sólo se han publicado doce artículos sobre este tema, uno de los cuales aún está pendiente de publicación. Zwaan et al fueron los primeros en publicar los resultados de su estudio, incluyendo a 39 niños con PC que se sometieron a rizotomía dorsal selectiva, resaltando el valor de las grabaciones electromiográficas (EMG) para capturar el control motor aberrante en niños con PC<sup>87</sup>. Algunos de los estudios compararon las sinergias musculares de los niños con PC y la de los niños con desarrollo típico<sup>87,90,93</sup> encontrando que los niños con PC tenían menos sinergias que sus compañeros. No muchos estudios han explorado el uso de la técnica de sinergias musculares antes y después de la intervención. Un estudio (Loma-Ossorio García et al) examinó las sinergias musculares antes y después de la cirugía multinivel en cinco niños con PC, observando aumento en el número de sinergias sólo en dos miembros inferiores (los datos de cada miembro inferior se analizaron por separado)<sup>91,91</sup>. Van der Krogt y cols. publicaron un artículo más técnico en el que informaban de un aumento del índice de control motor dinámico tras la inyección de BoNT-A en 68 niños con PC, pero sólo cuando se utilizaban filtros de alta frecuencia<sup>92</sup>. Los detalles sobre los estudios se incluyen en la Tabla 16, excepto para el artículo de Zwaan.

Mención especial merece el trabajo de Steele y su equipo. El grupo ha publicado cinco artículos que exploran las sinergias musculares en niños con PC<sup>83,85,89,168,169</sup>. Analizaron retrospectivamente los datos EMG de niños con PC y niños típicamente desarrollados. Utilizaron un índice específico llamado índice de control motor dinámico durante la marcha (walk-DMC) para medir la complejidad de la actividad muscular. Los análisis que este grupo ha realizado incluyen el efecto de la velocidad al caminar sobre las características de las sinergias musculares<sup>85</sup>.

Basándonos en una pequeña investigación piloto que efectuamos antes de la realización del estudio aquí expuesto, planteamos la hipótesis de que los sujetos que mostraban dos sinergias musculares durante la marcha no mostrarían mejorías motoras significativas en respuesta al RGT, mientras que los sujetos que mostraban un mayor número de sinergias durante la marcha presentarían una respuesta significativa al RGT. Estas hipótesis las formulamos a partir de nuestras propias observaciones preliminares<sup>170</sup>, así como de estudios realizados previamente por otros<sup>83</sup>.

En nuestros análisis, la actividad EMG de los músculos de cada pierna fue modelada usando un número de sinergias que iban de 2 a 4, aunque la mayoría de los participantes del estudio mostraron 3 sinergias musculares. Esto es coherente con estudios anteriores, que indican que se necesitan menos sinergias musculares que para los individuos con desarrollo típico<sup>83,85,86,89-91</sup>. Sin embargo, observamos un comportamiento en respuesta al RGT diferente al que esperábamos basado en la hipótesis anterior.

A partir de la inspección visual de la Tabla 13, se puede concluir claramente que la hipótesis subyacente al diseño del estudio representa una sobresimplificación del complejo problema clínico de predecir la capacidad de respuesta al RGT de cada individuo a partir de sus datos iniciales. En primer lugar, se identificaría a los “respondedores” y a los “no respondedores” si se examinara cada medida de resultado por separado. Sin embargo, cuando uno observa las medidas de resultado del estudio como un todo, está claro que todos los participantes del estudio respondieron a la

intervención, aunque de diferentes maneras. En segundo lugar, casi todos los participantes mostraron tres sinergias musculares tanto antes como después del RGT. Sólo dos sujetos mostraron dos sinergias musculares antes del RGT. Uno de estos sujetos mantuvo dos sinergias después del RGT, pero el segundo sujeto reclutó una sinergia muscular adicional en respuesta al RGT. Estas observaciones no coinciden con los supuestos subyacentes a la hipótesis original del estudio.

Autor, Año	Diseño del Estudio	Objetivos	Pacientes	Tamaño Muestral	Características del análisis	Resultados
<b>Li, 2013</b> <sup>86</sup>	Transversal	Explorar las sinergias musculares de las extremidades inferiores en niños con PC	PC y adultos sanos	8 PC 5 adultos	NNMF 8 músculos Similitud entre las piernas y los pacientes usando coeficiente de correlación de Pearson	Menos sinergias en la PC (4-5 para los adultos y 2,3 ó 4 para la PC) Sinergias únicas en PC Asimetría en las sinergias en la PC
<b>Torricelli, 2014</b> <sup>88</sup>	Transversal	Proporcionar una descripción preliminar de la forma, el momento y el peso de las sinergias en 3 niños con PC y marcha agachada	PC Bilateral espástica y marcha agachada	3	NNMF 8 músculos 3 ciclos de la marcha/niño/pierna	2 sinergias Sinergia 1: tibial anterior y recto femoral (oscilación) Sinergia 2: el resto de los músculos
<b>Schwartz, 2014</b> <sup>89</sup>	Transversal	Explorar si se necesitarán menos sinergias para describir la actividad muscular durante la marcha en la PC	PC y niños TD	532 PC 83 TD	NNMF 5 músculos	63% TD: > 3 sinergias 88% CP: 1 ó 2 sinergias
<b>Tang, 2015</b> <sup>90</sup>	Transversal	Explorar el mecanismo de la disfunción de las extremidades inferiores en la PC utilizando sinergias musculares	PC, adultos y niños TD	12 PC 10 adultos 8 TD	NNMF 8 músculos Similitud entre las piernas y los pacientes usando coeficiente de correlación de Pearson Evaluación integral de sinergias	Menos sinergias y más anomalías y asimetrías También sinergias específicas en la PC Sinergias musculares + evaluación integral de las mismas para evaluar cuantitativamente la disfunción motora de las extremidades inferiores en la PC
<b>Steele, 2015</b> <sup>83</sup>	Retrospective	Evaluar si y cómo las sinergias en los niños con PC difieren de las de los TD y si las sinergias se correlacionan con la capacidad funcional,	PC y niños TD	549 PC 84 TD	NNMF 5 músculos Un ciclo de la marcha aleatorio Índice de control motor dinámico al caminar (walk-DMC)	Menos sinergias en PC Walk-DMC disminuyó con GMFCS y FAQ Walk-DMC se correlaciona con la fuerza, el control motor selectivo y la espasticidad

		los resultados clínicos y el tipo de PC				
<b>Loma-Ossorio Garcia, 2015</b> <sup>91</sup>	Pre/Post	Describir el número de sinergias en los niños con PC pre y post cirugía multinivel	PC	5	NNFM 8 músculos	Mejoras en el número de sinergias en 2 miembros inferiores, 1 empeoró y no hubo diferencias en 7
<b>Shuman, 2016</b> <sup>85</sup>	Retrospectivo	Evaluar la repetibilidad de la complejidad y estructura de la sinergia en niños TD y con PC	PC y niños TD	5 PC 6 TD	NNMF 5 músculos Diferentes velocidades	Las sinergias fueron repetibles entre días en TD y PC
<b>Van der Krogt, 2016</b> <sup>92</sup>	Retrospectivo	Explorar el efecto de las diferentes opciones en el análisis EMG sobre el resultado del análisis de sinergia en la PC y cómo esto puede afectar la comparación de sinergias antes y después del tratamiento con BoNT-A	PC (GMFCS niveles I-IV) que recibieron BoNT-A	68	NNFM	VAF aumenta después del tratamiento con BoNT, pero sólo cuando se utilizan frecuencias de filtro más altas
<b>Shuman, 2017</b> <sup>169</sup>	Retrospectivo	Examinar cómo el procesamiento de EMG afecta el análisis de sinergia en la TD infantil y con PC	PC y niños TD	73 PC 113 TD	NNMF 5 músculos Diferentes frecuencias de filtrado Índice de control motor dinámico al caminar (walk-DMC) Varianza de las unidades	Los resultados del impacto del procesamiento de la señal EMG de las sinergias y las medidas de z-scores son útiles para informar y comparar los resultados de los estudios de investigación

<b>Hashiguchi, 2018</b> <sup>93</sup>	Transversal	Comparar el número de sinergias durante la marcha entre niños con parálisis cerebral y DT y aclarar si los parámetros clínicos y de marcha específicos difieren según el número de sinergias en niños con PC	PC y niños TD	15 PC 10 TD	NNFM 8 músculos 5 ciclos de la marcha Medidas de resultados: MAS, mT-SMC, Alineamiento de la columna, ROM, PEDI, velocidad de la marcha, dCOP	CP menos sinergias que TD. MAS y dCOP difieren en función del número de sinergias
<b>Shuman, 2018</b>	Retrospectivo	Investigar si el DMC con marcha está asociado con los resultados del tratamiento (después de SDR, cirugías o PT) en dos centros	PC y niños TD	473 PC 84 TD	NNMF 4 o 8 músculos Lado más afectado Índice de control motor dinámico al caminar (walk-DMC)	Walk-DMC se asoció con cambios de velocidad y cinemática en ambos centros

NNMF: Factorización de matriz no negativa; PC: Parálisis Cerebral; TD: típicamente desarrollado; VAF: Varianza explicada por sinergia; Walk-DMC: Índice de control motor dinámico durante la marcha; MAS: Escala Ashworth modificada, mT-SMC: prueba Trost modificada de control motor selectivo; ROM: rango de movimiento; PEDI: Evaluación pediátrica del inventario de discapacidad; dCOP: Desplazamiento del centro de presión

**Tabla 16: Resumen de la revisión bibliográfica sobre estudios que incluyen análisis de sinergias musculares en niños con parálisis cerebral.**

Vale la pena reiterar que los sujetos sin discapacidades motoras típicamente muestran cuatro sinergias musculares. La primera de estas sinergias proporciona estabilización alrededor del contacto con el pie. Esta sinergia es reclutada durante la oscilación final al prepararse para el contacto con el pie y durante el apoyo inicial, para permitir la aceptación del peso. Por lo tanto, esta sinergia se conoce típicamente como "sinergia de aceptación del peso corporal". Los flexores/extensores de cadera y los flexores/extensores de rodilla contribuyen en gran medida a esta sinergia. Entre los músculos de los que recogimos datos EMG, los siguientes son los principales contribuyentes a esta sinergia: glúteo mayor, recto femoral, vasto medial, vasto lateral, bíceps femoral y semitendinoso.

La segunda sinergia muscular comúnmente observada durante la marcha proporciona propulsión hacia adelante e iniciación de la oscilación. Se encuentra activa en la fase de apoyo final. Se denomina "sinergia de empuje". Los principales músculos que contribuyen a esta sinergia son los músculos flexores plantares, incluyendo los gemelos y el sóleo, cuya actividad se registró en el estudio (específicamente, el gemelo lateral).

La tercera sinergia muscular asociada con la marcha fisiológica está activa durante el inicio y el apoyo medio y durante la oscilación media. Permite la progresión de la tibia durante las fases iniciales del apoyo y el despeje del pie durante la oscilación. Debido a su función, esta sinergia se denomina "sinergia de despeje del pie". Los músculos principales que contribuyen a esta sinergia incluyen el tibial anterior y el recto femoral.

La cuarta y última sinergia observada en sujetos sanos está activa durante el apoyo inicial y la oscilación final. Propulsa el cuerpo durante el apoyo inicial y desacelera la pierna durante la oscilación final. Por su función, esta sinergia se denomina "sinergia de deceleración de la pierna". El bíceps femoral y los músculos semitendinosos son los principales contribuyentes a esta sinergia.

Nuestras observaciones indican que, aunque las hipótesis que formaron la base del estudio no captaron completamente la complejidad del problema en cuestión, son válidas en aquellos casos en los que los sujetos muestran dos sinergias previas al RGT. Los sujetos que muestran dos sinergias musculares, o mantienen las dos sinergias después del RGT y muestran mejorías motoras limitadas o nulas en respuesta a la intervención, o aprenden a reclutar una sinergia muscular adicional durante el RGT y, por lo tanto, muestran una respuesta excepcional a la intervención.

Se ha debatido si las características de las sinergias musculares cambian con el nivel del GMFCS, pero sólo un estudio publicó que cualitativamente los niveles más bajos del GMFCS reclutaron más sinergias<sup>90</sup>.

Sólo 2 de los 15 sujetos que participaron en nuestro estudio mostraron dos sinergias musculares durante la marcha. Curiosamente, uno de estos dos sujetos mostró una respuesta mínima al RGT. En este participante, no hubo cambios en el número de sinergias musculares durante la marcha antes y después del RGT. Por el contrario, el otro sujeto que mostró dos sinergias al inicio mostró mejorías motoras grandes en respuesta al RGT y un cambio muy dramático en sus patrones de actividad muscular. De hecho, el sujeto mostró 3 sinergias musculares durante la marcha post-RGT. Ambos pacientes eran GMFCS nivel III. Estos resultados muestran que las hipótesis que habíamos formulado antes de iniciar el estudio tenían una sólida base científica. Sin embargo, capturaron un comportamiento que marcó a una pequeña porción de la población de estudio.

Prácticamente todos los demás sujetos mostraron 3 sinergias musculares durante la marcha. La composición y activación temporal de las sinergias musculares mostró un aumento en la presencia/magnitud de elementos aberrantes con la severidad de las limitaciones de movilidad que afectaban a los participantes del estudio. Esto está en línea con el estudio de Tang, que indicó que las sinergias musculares en niños con PC tenían una estructura alterada<sup>90</sup>. El estudio también mostró

que la respuesta al RGT parecía estar marcada por cambios en la presencia y magnitud de elementos aberrantes y la complejidad de la activación temporal de las sinergias musculares. Es decir, los sujetos mostraron una disminución de los elementos aberrantes y la complejidad de la activación temporal de las sinergias musculares durante la marcha.

Esta es una observación importante porque sugiere que la presencia y magnitud de elementos aberrantes y la complejidad de la activación temporal podrían utilizarse para rastrear longitudinalmente la respuesta al RGT durante intervenciones a largo plazo. Es particularmente relevante en el contexto del reciente interés por las intervenciones de dosis altas es decir, intervenciones marcadas por un gran número de sesiones de rehabilitación (por ejemplo, 70 a 80 sesiones durante un período de 4 a 6 meses), durante las cuales el entrenamiento se lleva a cabo con alta intensidad, es decir, para lograr un gran número de repeticiones de movimientos por sesión. Los resultados de nuestro estudio sugieren que las sinergias musculares podrían ser usadas para monitorizar la respuesta de un individuo al RGT y para informar de cambios potenciales en la estrategia de rehabilitación cuando sea necesario.

### 5.14 Limitaciones del estudio

Dadas las características de los pacientes incluidos en el estudio, niños con PC que se ofrecen voluntariamente para asistir a la terapia 3 veces por semana, se reconocen dos limitaciones. Por un lado, existe un sesgo de selección ya que los sujetos incluidos en el estudio eran voluntarios. Por otro lado, no tenemos un gran tamaño de muestra. Aunque el tamaño de la muestra parece ser pequeño, vale la pena mencionar que de los 26 estudios publicados que incluyen niños con PC y RGT, 9 de ellos tienen un tamaño de muestra más pequeño, y en los 3 ensayos clínicos aleatorios, los grupos que recibieron RGT incluyeron sólo 9, 14 y 14 sujetos con PC, respectivamente. Además, seis de los estudios transversales y prospectivos desarrollados para explorar las sinergias musculares en niños con PC tienen aproximadamente el mismo número de sujetos o menos participantes con parálisis cerebral.

La mayoría de los participantes realizaron las 18 sesiones, pero algunos de ellos no pudieron completarlas todas. Cuatro de ellos sólo faltaron a una sesión y 1 sólo completó 12 sesiones por razones independientes del estudio.

Las escalas clínicas y las pruebas utilizadas en el estudio tienen sus limitaciones. Con el fin de abordarlas, todas fueron administradas por médicos con experiencia.

Algunos de los sujetos necesitaron ayuda para caminar (dispositivos o la ayuda de una persona). Es posible que este hecho afectara a las sinergias musculares que cada uno de ellos reclutó al caminar. Debido al gran nivel de asistencia proporcionado a uno de los sujetos, no fue posible analizar ni las características biomecánicas ni las sinergias musculares.

La falta de algunos de los datos EMG de algunos músculos es otra limitación del estudio. En algunos casos, se debió a la presencia de artefactos. Los artefactos grandes afectan el análisis de las sinergias musculares. Por lo tanto, los canales de EMG afectados por grandes artefactos no fueron incluidos en el análisis de sinergias musculares. La diafonía que afecta a las señales EMG también podría haber afectado a algunos de los análisis.



## 5.15 Investigaciones futuras propuestas

La variabilidad de las medidas recogidas a través de las escalas clínicas utilizadas en esta tesis sugiere que se debería considerar la recolección de datos longitudinalmente durante el período del RGT. Por ejemplo, durante una intervención de seis semanas, como la implementada en nuestro estudio, se debe considerar la recogida de datos de los 10 MWT y 6 MWT semanalmente. La recogida de datos longitudinalmente durante el período de intervención permitiría a los médicos e investigadores examinar las tendencias en las medidas de resultado a través de estimaciones basadas en la regresión, que serían menos sensibles a la variabilidad a través de las sesiones, que el enfoque utilizado en nuestro estudio, que se basó en la realización de estas evaluaciones antes y después de la intervención.

Una consideración adicional basada en los resultados de este estudio es que los investigadores deben explorar la relación entre las medidas de resultado clínico utilizadas en el estudio y la composición de las sinergias musculares. Este enfoque aumentaría la probabilidad de asociar las características de sinergia muscular y las deficiencias y limitaciones funcionales de los sujetos individuales. Por consiguiente, se debería considerar explorar asociaciones basadas sólo en los ítems de las escalas clínicas utilizadas en el estudio que pueden estar directamente relacionadas con la composición de las sinergias musculares. Por ejemplo, podrían seleccionarse los elementos del GMFM que pueden asociarse directamente con los patrones de marcha, y los elementos del EVGS que están directamente asociados con la actividad de los músculos de las extremidades inferiores, excluyendo así, por ejemplo, los elementos que están asociados con el control del tronco.

Se necesitan nuevas medidas cuantitativas o índices de la presencia y magnitud de elementos aberrantes en las sinergias musculares observadas durante la marcha. También se necesitan medidas cuantitativas para capturar las características de las activaciones temporales. Algunas de las técnicas que podrían utilizarse son los índices de similitud propuestos anteriormente para estudiar la fusión y fragmentación de las sinergias musculares<sup>71</sup> y el walk-DMC propuesto por Steele et al para comparar las características de sinergia muscular antes y después de la intervención<sup>83</sup>. El uso de estas medidas proporcionaría a los médicos formas prácticas de monitorizar los cambios en las sinergias musculares que tienen lugar en respuesta al RGT.

Otra área que requiere mayor investigación es la relación entre las características de las sinergias musculares observadas durante la marcha y los déficits de control motor selectivo que afectan a los niños con PC sometidos a RGT. De hecho, cabría esperar una correlación significativa entre la gravedad de los déficits de control motor selectivo y la presencia y magnitud de elementos aberrantes en las sinergias musculares, debido al aumento de la activación simultánea de músculos que estarían "desacoplados" en condiciones fisiológicas. Sería de suma importancia evaluar, paciente por paciente, si la presencia y magnitud de elementos aberrantes en las sinergias musculares se deben -total o principalmente- a déficits de control motor selectivo o, están simplemente asociados con las estrategias biomecánicas utilizadas por los sujetos para mantener aspectos fundamentales de la marcha, como la estabilidad y la propulsión hacia adelante. La recogida de datos EMG durante la realización de diversas actividades en lugar de sólo durante la marcha podría proporcionar una mejor comprensión del origen de la actividad muscular aberrante observada durante la marcha e informar el diseño de intervenciones específicas del sujeto. Este enfoque ayudaría a los investigadores a identificar mejor las causas de las desviaciones de la marcha observadas al inicio y permitiría potencialmente a los investigadores el desarrollo de enfoques de intervención apropiados para su manejo.

El conjunto de técnicas utilizadas en este estudio para evaluar la capacidad de respuesta de los niños al RGT es de gran interés en la perspectiva de estudios futuros centrados en intervenciones de RGT a

largo plazo y en dosis altas. Las métricas clínicas y basadas en la instrumentación utilizadas en este estudio para evaluar a los individuos antes y después de la intervención podrían utilizarse para evaluaciones longitudinales en estudios futuros destinados a desarrollar técnicas para ajustar de manera óptima la estrategia de intervención en función de las tendencias identificadas en las medidas de resultados. Estos ajustes de la estrategia de intervención estarían diseñados para abordar los déficits que podrían obstaculizar el éxito de la intervención. El análisis de las sinergias musculares tiene un gran potencial en este contexto. Por ejemplo, los investigadores podrían usar el resultado del análisis de sinergia muscular para identificar el acoplamiento aberrante entre los músculos que controlan las diferentes articulaciones que podría ser necesario abordar mediante la prescripción de ejercicios centrados en el control aislado de cada articulación. Otra aplicación potencial del enfoque de la sinergia muscular es la identificación de los músculos a tratar mediante inyecciones de toxina botulínica, para inhibir su actividad en caso de que causen una alteración grave de la composición de las sinergias musculares, y su contribución a las sinergias musculares fisiológicas resultara algo redundante. Finalmente, las sinergias musculares podrían ser utilizadas para identificar los músculos que son silenciosos en intervalos de tiempo durante los cuales su actividad sería necesaria. Estos músculos podrían ser tratados mediante estimulación eléctrica funcional, así como mediante terapia de ejercicio dirigida a restablecer los patrones fisiológicos de la actividad EMG.

# Conclusiones





## 6. Conclusiones

1. Las características de las sinergias musculares de las extremidades inferiores antes del entrenamiento de la marcha asistido por robot (RGT) no parecen permitir predecir la respuesta individual a la intervención. Sin embargo, se observaron patrones claros en sus cambios, en respuesta al RGT. Por lo tanto, se puede concluir que el análisis de las sinergias musculares se puede utilizar para obtener biomarcadores que permitan el fenotipado motor de los pacientes y la monitorización longitudinal de la respuesta al RGT durante intervenciones a largo plazo. Estos biomarcadores tienen potencial para permitir el desarrollo de intervenciones de rehabilitación específicas para cada paciente. (Conclusiones referidas al objetivo general de la tesis).
2. Se completó la intervención de RGT en 15 niños con parálisis cerebral (PC) sin eventos adversos y sin dificultades para implementar los procedimientos experimentales. Esta observación apoya la amplia aplicabilidad en la práctica clínica de los resultados obtenidos en esta tesis. No hay datos que sugieran la necesidad de limitar la población diana. Por el contrario, los resultados indicaron que los niños clasificados en todos los niveles sistema de clasificación de la función motora gruesa (GMFCS) podrían beneficiarse del RGT. (Conclusión referida al objetivo específico número 1 de la tesis).
3. El estudio mostró que la recopilación de medidas de resultado clínicas (por ejemplo, la Medida de la Función Motora Gruesa, la prueba de marcha de 6 minutos y la prueba de marcha de 10 metros), así como de datos biomecánicos y electromiográficos dinámicos - al inicio y después del RGT - es factible en niños con PC. (Conclusión referida al objetivo específico número 2 de la tesis).
4. Los participantes del estudio mostraron mejorías motoras importantes en respuesta al RGT, independientemente de sus habilidades funcionales al inicio del estudio. Se observó una considerable variabilidad en la magnitud y el tipo de respuesta entre los sujetos. Esta variabilidad pareció no estar relacionada con las características clínicas iniciales de los participantes del estudio. Esta observación enfatiza la necesidad de identificar un amplio espectro de medidas de resultado apropiadas, que permitan evaluar adecuadamente la respuesta al RGT en diferentes dimensiones clínicas (por ejemplo, deterioro versus mejoras funcionales en respuesta al RGT). (Conclusiones referidas al objetivo específico número 3 de la tesis).
5. La composición de las sinergias musculares mostró un aumento en la presencia y magnitud de las características aberrantes y en la variabilidad de los patrones de activación temporal con los niveles del GMFCS. El número de sinergias musculares observadas inicialmente en los participantes del estudio no cambió después del RGT, excepto en un individuo. (Conclusiones referidas al objetivo específico número 4 de la tesis).



# Bibliografía







## 7. Bibliografía

1. Pakula AT, Van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Cerebral Palsy: Classification and Epidemiology. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2009;20(3):425–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2009.06.001>
2. Kavčič A, Vodusek DB. A historical perspective on cerebral palsy as a concept and a diagnosis. *Eur J Neurol*. 2005;12(8):582–7.
3. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109(April):8–14.
4. Rethlefsen SA, Ryan DD, Kay RM. Classification systems in cerebral palsy. *Orthop Clin North Am* [Internet]. 2010;41(4):457–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ocl.2010.06.005>
5. Sanger TD, Chen D, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW. Definition and Classification of Negative Motor Signs in Childhood. *Pediatrics* [Internet]. 2006;118(5):2159–67. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2005-3016>
6. Rose J. Selective motor control in spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2009;1–2. Available from: <papers2://publication/uuid/D636393A-7578-40CE-ACB9-A79A30D75634>
7. Fowler EG, Goldberg EJ. The effect of lower extremity selective voluntary motor control on interjoint coordination during gait in children with spastic diplegic cerebral palsy. *Gait Posture*. 2009;29(1):102–7.
8. Fowler EG, Staudt LA, Greenberg MB. Lower-extremity selective voluntary motor control in patients with spastic cerebral palsy: Increased distal motor impairment. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(3):264–9.
9. Gormley M.E. J. Treatment of neuromuscular and musculoskeletal problems in cerebral palsy. *Pediatr Rehabil*. 2001;4(1):5–16.
10. Berker N, Yalçın S. *The HELP Guide to Cerebral Palsy*. First Edit. Istanbul, Turkey: Avrupa Medical Bookshop Co. Ltd. & Global-HELP Organization; 2005.
11. A. AM, Matthews DJ, editors. *Pediatric Rehabilitation: Principles and Practice*. Fourth Edi. New York: demos Medical; 2010.
12. Camacho-Salas A, Pallás-Alonso CR, De La Cruz-Bértolo J, Simón-De Las Heras R, Mateos-Beato F. Parálisis cerebral: Concepto y registros de base poblacional. *Rev Neurol*. 2007;45(8):503–8.
13. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: Incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil*. 2006;28(4):183–91.

14. Christensen D, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, Maenner MJ, Arneson CL, Durkin MS, et al. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(1):59–65.
15. Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O. Cerebral Palsy—Trends in Epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention. *Front Pediatr* [Internet]. 2017;5(February):1–10. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2017.00021/full>
16. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):509–19.
17. Van Naarden Braun K, Doernberg N, Schieve L, Christensen D, Goodman A, Yeargin-Allsopp M. Birth Prevalence of Cerebral Palsy: A Population-Based Study. *Pediatrics* [Internet]. 2016;137(1):e20152872. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2015-2872>
18. Germany L, Ehlinger V, Klapouszczak D, Delobel M, Hollódy K, Sellier E, et al. Trends in prevalence and characteristics of post-neonatal cerebral palsy cases: A European registry-based study. *Res Dev Disabil*. 2013;34(5):1669–77.
19. Armour BS, Courtney-Long EA, Fox MH, Fredine H, Cahill A. Prevalence and Causes of Paralysis—United States, 2013. *Am J Public Health* [Internet]. 2016;106(10):1855–7. Available from: <http://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2016.303270>
20. Madrigal Muñoz A. Familias ante la parálisis cerebral [The family and the cerebral palsy]. *Interv Psicosoc*. 2007;16(1):55–68.
21. Gómez-Conesa A, Suarez-Serrano C. Parálisis cerebral infantil. Panorama de su prevalencia en España. *Fisioterapia*. 2017;39(5):186–186.
22. Wu YW, Xing G, Fuentes-Afflick E, Danielson B, Smith LH, Gilbert WM. Racial, ethnic, and socioeconomic disparities in the prevalence of cerebral palsy. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;127(3):674–81.
23. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(10):744–50.
24. Paulson A, Vargus-adams J. Overview of Four Functional Classification Systems Commonly Used in Cerebral Palsy. *Children* [Internet]. 2017;4:30. Available from: <http://www.mdpi.com/2227-9067/4/4/30>
25. Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston M, Walter S, Russell D, et al. Gross Motor Function Classification System Expanded and Revised. *Ref Dev Med Child Neurol*. 1997;39:214–23.
26. Hurtado IL. La parálisis cerebral . Actualización del concepto , diagnóstico y tratamiento. *Pediatr Integr*. 2007;XI(8):687–98.

27. Frontera WR. DeLisa's Physical Medicine & Rehabilitation. Principles and Practice. Volumen I. Fifth Edit. Wolters Kluwer. Lippincott Williams &Wilkins; 2013. 2432 p.
28. Lara-Romero MF, Perales López L. Influence of drug treatment for spasticity in physiotherapy of cerebral palsy. *Rev Iberoam Fisioter y Kinesiol.* 2011;13(2):69–76.
29. Steven J. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, Potchen MJ, Paneth N. A Systematic Review of Neuroimaging for Cerebral Palsy. *J Child Neurol.* 2008;23(February 2008):216–27.
30. Perry J. Gait Analysis. Normal and Pathological Function. Thorofare, NJ, USA: SLACK Incorporated; 1992.
31. Kuo AD, Donelan JM. Dynamic Principles of Gait and Their Clinical Implications. *Phys Ther* [Internet]. 2010 Feb 1;90(2):157–74. Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article-lookup/doi/10.2522/ptj.20090125>
32. Tachdjian MO. Pediatric Orthopedics. Second Edi. Philadelphia, PA, US: Saunders; 1990.
33. Armand S, Decoulon G, Bonnefoy-Mazure A. Gait analysis in children with cerebral palsy. *EFORT Open Rev* [Internet]. 2016 Dec;1:448–60. Available from: <http://www.efortopenreviews.org/lookup/doi/10.1302/2058-5241.1.000052>
34. Rodda J, Graham HK. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. *Eur J Neurol* [Internet]. 2001;8(Suppl. 5):98–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11851738>
35. Rodda JM, Graham HK, Carson L, Galea MP, Wolfe R. Sagittal gait patterns in spastic diplegia. *J Bone Jt Surg* [Internet]. 2004;86–B(2):251–8. Available from: <http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/cgi/doi/10.1302/0301-620X.86B2.13878>
36. Liao H-F, Jeng S-F, Lai J-S, Cheng C-K, Hu M-H. The relation between standing balance and walking function in children with spastic diplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:106–12.
37. Massaad F. Influence of gait pattern on the body ' s centre of mass displacement in children with cerebral palsy. *Neurology.* 2004;46:674–80.
38. Rose J, Wolff DR, Jones VK, Bloch DA, Oehlert JW, Gamble JG. Postural balance in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2002;44:58–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1017/S0012162201001669>
39. World Health Organization (Organización Mundial de la Salud). Clasificación de la Salud de la Salud, Funcionamiento y Discapacidad :CIF: Versión abreviada. [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, editor. Ginebra; 2001. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43360>
40. Rosenbaum P, Eliasson AC, Hidecker MJC, Palisano RJ. Classification in childhood disability: Focusing on function in the 21st century. *J Child Neurol.* 2014;29(8):1036–45.
41. Eliasson AA-C, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Ohrvall A-M, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale

- development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2006;48:549–54. Available from: [http://journals.cambridge.org/abstract\\_S0012162206001162](http://journals.cambridge.org/abstract_S0012162206001162)
42. Eliasson AC, Ullenhag A, Wahlström U, Krumlinde-Sundholm L. Mini-MACS: development of the Manual Ability Classification System for children younger than 4 years of age with signs of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59:72–8.
  43. Hidecker MJC, Paneth N, Rosenbaum PL, Kent RD, Lillie J, Eulenberg JB, et al. Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:704–10.
  44. Sellers D, Mandy A, Pennington L, Hankins M, Morris C. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56:245–51.
  45. Haley SM, Coster WI, Kao YC, Dumas HM, Fragala-Pinkham MA, Kramer JM, et al. Lessons from Use of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory: Where Do We Go from Here? *Pediatr Phys Ther*. 2010;22:69–75.
  46. Segovia López S, Ortiz Ortega E. Evaluación del desempeño funcional de pacientes con parálisis cerebral severa con el instrumento WeeFIM en el CRIT Estado de México. *Rev Mex Med Física y Rehabil*. 2005;54(17):54–9.
  47. Barrón-garza F, Riquelme-heras HM, Ibarra-rodríguez MC, Onofre AC, Covarrubias-contreras LB, Vázquez-rodríguez DA. Evaluación funcional de pacientes con parálisis cerebral con el índice de habilidades. *Rev Mex Pediatr*. 2015;82(3):87–92.
  48. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
  49. Graser J V., Letsch C, van Hedel HJA. Reliability of timed walking tests and temporo-spatial gait parameters in youths with neurological gait disorders. *BMC Neurol* [Internet]. 2016;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-016-0538-y>
  50. Thompson P, Beath T, Bell J, Jacobson G, Phair T, Salbach NM, et al. Test-retest reliability of the 10-metre fast walk test and 6-minute walk test in ambulatory school-aged children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2008 May;50(5):370–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-8749.2008.02048.x>
  51. Russell DJ, Rosenbaum PL, Marilyn W, Avery LM. Gross Motor Function Measure (GMFM-66 and GMFM-88) User's Manual, 2nd Edition. 2nd Editio. London: Mac Keith Press; 2013. 304 p.
  52. Robles-Pérez de Azpillaga A, Rodríguez Piñero-Durán M, Zarco-Periñán MJ, Rendón-Fernández B, Mesa-López C, Echevarría-Ruiz de Vargas C. Versión española de la Gross Motor Function Measure (GMFM): fase inicial de su adaptación transcultural. *Rehabilitacion*. 2009;43(5):197–203.
  53. Narayanan UG. Management of children with ambulatory cerebral palsy: An evidence-based review. *J Pediatr Orthop*. 2012;32(SUPPL. 2):172–81.

54. Oeffinger D, Bagley A, Rogers S, Gorton G, Kryscio R, Abel M, et al. Outcome tools used for ambulatory children with cerebral palsy: responsiveness and minimum clinically important differences. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(12):918–25.
55. Turriago C, Ortiz Corredor F, Baquero M, Arbeláez Huertas F. Percepción del médico y la familia de los resultados de las cirugías ortopédicas múltiples en niños con parálisis cerebral. *Rev Salud Pública* [Internet]. 2017;19(2):177–81. Available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/35596>
56. Klepper SE. Measures of pediatric function: Child Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale (JAFAS), Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI), and Activities Scale for Kids (ASK). *Arthritis Care Res*. 2011;63(SUPPL. 11):371–82.
57. Graham H, Harvey A, Rodda J, Natrass G, Pirpiris M. The Functional Mobility Scale (FMS): Responsiveness to change. *J Pediatr Orthop*. 2006;24(5):514–20.
58. Rathinam C, Bateman A, Peirson J, Skinner J. Observational gait assessment tools in paediatrics--a systematic review. *Gait Posture* [Internet]. 2014;40:279–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798609>
59. Ferrarello F, Bianchi VAM, Baccini M, Rubbieri G, Mossello E, Cavallini MC, et al. Tools for Observational Gait Analysis in Patients With Stroke: A Systematic Review. *Phys Ther*. 2013;93(12):1673–86.
60. Toro B, Nester CJ, Farren PC. The Development and Validity of the Salford Gait Tool: An Observation-Based Clinical Gait Assessment Tool. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:321–7.
61. Koman LA, Money III JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of Spasticity in Cerebral Palsy with Botulinum-A Toxin: Report of a Preliminary, Randomized, Double-Blind Trial. *J Pediatr Orthop*. 1994;14:299–303.
62. Kawamura CM, de Morais Filho MC, Barreto MM, de Paula Asa SK, Juliano Y, Novo NF. Comparison between visual and three-dimensional gait analysis in patients with spastic diplegic cerebral palsy. *Gait Posture*. 2007;25:18–24.
63. Read HS, Hazlewood ME, Hillman SJ, Prescott RJ, Robb JE. Edinburgh visual gait score for use in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 2003;23(3):296–301.
64. del Pilar Duque Orozco M, Abousamra O, Church C, Lennon N, Henley J, Rogers KJ, et al. Reliability and validity of Edinburgh visual gait score as an evaluation tool for children with cerebral palsy. *Gait Posture* [Internet]. 2016;49(2016):14–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.06.017>
65. Robinson LW, Clement ND, Herman J, Gaston MS. The Edinburgh visual gait score – The minimal clinically important difference. *Gait Posture* [Internet]. 2017;53(2017):25–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.12.030>
66. Haro M. Laboratorio de análisis de marcha y movimiento. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2014;25(2):237–47. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864014700343>

67. Vidal Ruiz CA, Calzada Vázquez Vela C, Morales Pirela MG, Iturbide Siles P. Tratamiento en pacientes con parálisis cerebral infantil de acuerdo con el análisis clínico de la marcha y la postura. *Rev Mex Ortop Pediátrica*. 2016;Vol. 18(1):46–50.
68. Dan B, Rosenbloom L, Paneth N, Mayston M. *Cerebral Palsy: Science and Clinical Practice*. London, UK: Mac Keith Press; 2014.
69. Hermens HJ. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol*. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol Off J Int Soc Electrophysiol Kinesiol* [Internet]. 2000;10:361–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018445>
70. Lacquaniti F, Grasso R, Zago M. Motor Patterns in Walking. *News Physiol Sci*. 2018;14(August 1999):168–74.
71. Cheung VCK, Turolla A, Agostini M, Silvoni S, Bennis C, Kasi P, et al. Muscle synergy patterns as physiological markers of motor cortical damage. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2012;109(36):14652–6. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1212056109>
72. McMorland AJC, Runnalls KD, Byblow WD. A Neuroanatomical Framework for Upper Limb Synergies after Stroke. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2015 Feb 16;9(February):1–6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnhum.2015.00082/abstract>
73. Tresch MC, Cheung VCK, D'Avella A. Matrix Factorization Algorithms for the Identification of Muscle Synergies: Evaluation on Simulated and Experimental Data Sets. *J Neurophysiol* [Internet]. 2006;95:2199–212. Available from: <http://jn.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jn.00222.2005>
74. Ivanenko YP, Poppele RE, Lacquaniti F. Motor control programs and walking. *Neuroscientist*. 2006;12(4):339–48.
75. Singh RE, Iqbal K, White G, Hutchinson TE. A Systematic Review on Muscle Synergies: From Building Blocks of Motor Behavior to a Neurorehabilitation Tool. *Appl Bionics Biomech* [Internet]. 2018;2018(501):1–15. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/abb/2018/3615368/>
76. Neptune RR, Clark DJ, Kautz SA. Modular control of human walking: A simulation study. *J Biomech*. 2009;42:1282–7.
77. Ivanenko YP, Poppele RE, Lacquaniti F. Five basic muscle activation patterns account for muscle activity during human locomotion. *J Physiol*. 2004;556(1):267–82.
78. Ting LH, McKay JL. Neuromechanics of muscle synergies for posture and movement. *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17:622–8.
79. Ivanenko YP. Coordination of Locomotion with Voluntary Movements in Humans. *J Neurosci* [Internet]. 2005;25(31):7238–53. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.1327-05.2005>
80. Clark DJ, Ting LH, Zajac FE, Neptune RR, Kautz SA. Merging of Healthy Motor Modules

- Predicts Reduced Locomotor Performance and Muscle Coordination Complexity Post-Stroke. *J Neurophysiol* [Internet]. 2010;103(2):844–57. Available from: <http://jn.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jn.00825.2009>
81. Ferrante S, Bejarano NC, Ambrosini E, Nardone A, Turcato AM, Monticone M, et al. A personalized multi-channel FES controller based on muscle synergies to support gait rehabilitation after stroke. *Front Neurosci*. 2016;10(SEP).
  82. Dominici N, Ivanenko YP, Cappellini G, D'Avella A, Mond?? V, Cicchese M, et al. Locomotor primitives in newborn babies and their development. *Science* (80- ). 2011;334(6058):997–9.
  83. Steele KM, Rozumalski A, Schwartz MH. Muscle synergies and complexity of neuromuscular control during gait in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:1176–82.
  84. Bizzi E, Cheung VCK. The neural origin of muscle synergies. *Front Comput Neurosci* [Internet]. 2013;7(April):1–6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncom.2013.00051/abstract>
  85. Shuman B, Goudriaan M, Bar-On L, Schwartz MH, Desloovere K, Steele KM. Repeatability of muscle synergies within and between days for typically developing children and children with cerebral palsy. *Gait Posture* [Internet]. 2016;45(2016):127–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.01.011>
  86. Li F, Wang Q, Cao S, Wu D, Wang Q, Chen X. Lower-limb muscle synergies in children with cerebral palsy. In: 2013 6th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER) [Internet]. IEEE; 2013. p. 1226–9. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6696161/>
  87. Zwaan E, Becher JG, Harlaar J. Synergy of EMG patterns in gait as an objective measure of muscle selectivity in children with spastic cerebral palsy. *Gait Posture* [Internet]. 2012;35:111–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.08.019>
  88. Torricelli D, Pajaro M, Lerma S, Marquez E, Martinez I, Barroso F, et al. Modular Control of Crouch Gait in Spastic Cerebral Palsy. In 2014. p. 1718–21. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-00846-2\\_424](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-00846-2_424)
  89. Schwartz MH, Rozumalski A, Steele KM. Muscle synergy complexity is related to selective motor control in cerebral palsy. *Gait Posture* [Internet]. 2014;39(2014):S40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966636214003488>
  90. Tang L, Li F, Cao S, Zhang X, Wu D, Chen X. Muscle synergy analysis in children with cerebral palsy. *J Neural Eng*. 2015;12(4).
  91. Loma-Ossorio García M, Torricelli D, Moral Saiz B, Parra Mussin EM, Martín Lorenzo T, Barroso F, et al. Changes in modular control of gait following SEMLS in children with cerebral palsy. *Gait Posture* [Internet]. 2015;42, Supple:S56. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966636215006074>
  92. Krogt M Van Der, Oudenhoven L, Buizer A, Dallmeijer A, Dominici N, Harlaar J. The effect of EMG processing choices on muscle synergies before and after BoNT-A treatment in cerebral palsy. *Gait Posture* [Internet]. 2016;49(2016):31. Available from:

- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966636216302326>
93. Hashiguchi Y, Ohata K, Osako S, Kitatani R, Aga Y, Masaki M, et al. Number of Synergies Is Dependent on Spasticity and Gait Kinetics in Children with Cerebral Palsy. *Pediatr Phys Ther*. 2018;30(1):34–8.
  94. Tang L, Chen X, Cao S, Wu D, Zhao G, Zhang X. Assessment of Upper Limb Motor Dysfunction for Children with Cerebral Palsy Based on Muscle Synergy Analysis. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2017;11(March):1–13. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2017.00130/full>
  95. King S, Teplicky R, King G, Rosenbaum P. Family-Centered Service for Children with Cerebral Palsy and Their Families: A Review of the Literature. *Semin Pediatr Neurol*. 2004;11(1):78–86.
  96. Anttila H, Autti-Rämö I, Suoranta J, Mäkelä M, Malmivaara A. Effectiveness of physical therapy interventions for children with cerebral palsy: A systematic review. *BMC Pediatr* [Internet]. 2008 Dec 24;8(14). Available from: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-8-14>
  97. Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, van de Nes JC, Lambregts BL, van den Ende CH. Occupational therapy for children with cerebral palsy: a systematic review. *Clin Rehabil* [Internet]. 2004;18:1–14. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0269215504cr697oa>
  98. Pennington L, Goldbart J, Marshall J. Speech and language therapy to improve the communication skills of children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2004 Apr 19; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003466.pub2>
  99. Varni JW, TM B, SA S. Health-related quality of life of children and adolescents with cerebral palsy: hearing the voices of the children. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(9):592–7.
  100. Maher CA, Toohey M, Ferguson M. Physical activity predicts quality of life and happiness in children and adolescents with cerebral palsy. *Disabil Rehabil*. 2016;38(9):865–9.
  101. Tilton AH. Evidence-based review of safety and efficacy in cerebral palsy. *Toxicol* [Internet]. 2015 Dec;107:105–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010115300799>
  102. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*. 2013;306:124–46.
  103. Delgado M, Hirtz D, Aise M, Aswal S, Fehlings D, McLaughlin J, et al. Practice Parameter: Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). *Neurology* [Internet]. 2010 Aug 17;74:336–43. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181ec670b>
  104. Yoon YK, Lee KC, Cho HE, Chae M, Chang JW, Chang WS, et al. Outcomes of intrathecal baclofen therapy in patients with cerebral palsy and acquired brain injury. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Aug;96(34):e7472. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201708250-00005>



105. Graham D, Aquilina K, Cawker S, Paget S, Wimalasundera N. Single-level selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy. *J Spine Surg* [Internet]. 2016 Sep;2(3):195–201. Available from: <http://jss.osspress.com/article/view/3610/4319>
106. Vindell-Sánchez B, Pérez-Flores E. Protocolo de rehabilitación postquirúrgica en parálisis cerebral: Experiencia de manejo en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Baja California Sur. *Investig en Discapac* [Internet]. 2014;3(4):162–7. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/invd/ir-2014/ir144b.pdf>
107. Damiano DL, Abel MF. Functional outcomes of strength training in spastic cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:119–25.
108. Franki I, Desloovere K, De Cat J, Feys H, Molenaers G, Calders P, et al. The evidence-base for basic physical therapy techniques targeting lower limb function in children with cerebral palsy: A systematic review using the international classification of functioning, disability and health as a conceptual framework. *J Rehabil Med*. 2012;44:385–95.
109. Maltais D, Bar-Or O, Pierrynowski M, Galea V. Repeated treadmill walks affect physiologic responses in children with cerebral palsy. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(10):1653–61.
110. Schindl MR, Forstner C, Kern H, Hesse S. Treadmill training with partial body weight support in nonambulatory patients with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81:301–6.
111. McNevin NH, Coraci L, Schafer J. Gait in adolescent cerebral palsy: The effect of partial unweighting. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81:525–8.
112. Barbeau H. Locomotor training in neurorehabilitation: Emerging rehabilitation concepts. *Neurorehabil Neural Repair*. 2003;17:3–11.
113. Meyer-Heim A, Ammann-Reiffer C, Schmartz A, Schäfer J, Sennhauser FH, Heinen F, et al. Improvement of walking abilities after robotic-assisted locomotion training in children with cerebral palsy. *Arch Dis Child*. 2009;94(8):615–20.
114. Schwartz I, Meiner Z. Robotic-Assisted Gait Training in Neurological Patients: Who May Benefit? *Ann Biomed Eng*. 2015;43(5):1260–9.
115. Esquenazi A, Packel A. Robotic-assisted gait training and restoration. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(11 SUPPL):217–31.
116. Esquenazi A, Lee S, Wikoff A, Packel A, Toczylowski T, Feeley J. A Comparison of Locomotor Therapy Interventions: Partial-Body Weight-Supported Treadmill, Lokomat, and G-EO Training in People With Traumatic Brain Injury. *PM&R* [Internet]. 2017 Sep;9:839–46. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1934148217300308>
117. Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L, Pelosin E. Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Park Relat Disord*. 2016;22:S60–4.
118. Galli M, Cimolin V, De Pandis MF, Domenica LP, Sova I, Albertini G, et al. Robot-assisted gait training versus treadmill training in patients with Parkinson's disease: a kinematic evaluation with gait profile score. *Funct Neurol* [Internet]. 2016;31(3):163–70. Available from: <http://www.functionalneurology.com/common/php/portiere.php?ID=f5113eb13fb145beb16>

- d34acadfd9ff9
119. Cheung EYY, Ng TKW, Yu KKK, Kwan RLC, Cheing GLY. Robot-Assisted Training for People With Spinal Cord Injury: A Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98:2320–2331.e12.
  120. Nam KY, Kim HJ, Kwon BS, Park J-W, Lee HJ, Yoo A. Robot-assisted gait training (Lokomat) improves walking function and activity in people with spinal cord injury: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2017 Dec 23;14(24). Available from: <http://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12984-017-0232-3>
  121. Straudi S, Manfredini F, Lamberti N, Zamboni P, Bernardi F, Marchetti G, et al. The effectiveness of Robot-Assisted Gait Training versus conventional therapy on mobility in severely disabled progressive Multiple sclerosis patients (RAGTIME): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(88).
  122. Lefmann S, Russo R, Hillier S. The effectiveness of robotic-assisted gait training for paediatric gait disorders: Systematic review. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2017;14(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12984-016-0214-x>
  123. Borggraefe I, Kiwull L, Schaefer J, Koerte I, Blascheck A, Meyer-Heim A, et al. Sustainability of motor performance after robotic-assisted treadmill therapy in children: an open, non-randomized baseline-treatment study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010;46:125–31.
  124. Bayon C, Raya R. Robotic Therapies for Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Transl Biomed* [Internet]. 2016;7(1):1–10. Available from: <http://www.transbiomedicine.com/translational-biomedicine/robotic-therapies-for-children-with-cerebral-palsy-a-systematic-review.php?aid=8788>
  125. Smania N, Gandolfi M, Marconi V, Calanca A, Geroi C, Piazza S, et al. Applicability of a new robotic walking aid in a patient with cerebral palsy. Case report. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012;48(1):147–53.
  126. Meyer-Heim A, Borggraefe I, Ammann-Reiffer C, Berweck S, Sennhauser F, Knecht B, et al. Feasibility of robotic- assisted locomotor training in children with central gait impairment. *Develo*. 2007;49:900–6.
  127. Borggraefe I, Meyer-Heim A, Kumar A, Schaefer JS, Berweck S, Heinen F. Improved gait parameters after robotic-assisted locomotor treadmill therapy in a 6-year-old child with cerebral palsy. *Mov Disord*. 2008;23(2):280–3.
  128. Patrìtti B, Romaguer F, Deming L, Mirelman A, Pelliccio M, Nimec D, et al. Enhancement and Retention of Locomotor Function in Children with Cerebral Palsy after Lokomat Training. In: 8th Meeting of the European Society of Movement Analysis for Adults and Children. London, UK; 2009.
  129. Sicari M, Patrìtti BL, Deming L, Romaguera F, Pelliccio M, Nimec D, et al. Robotic gait training in children with cerebral palsy: A case series. *Gait Posture* [Internet]. 2009 Oct;30:S2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966636209002057>
  130. Patrìtti B, Sicari M, Deming L, Romaguera F, Pelliccio M, Benedetti MG, et al. Enhancing robotic gait training via augmented feedback. In: 2010 Annual International Conference of

- the IEEE Engineering in Medicine and Biology [Internet]. IEEE; 2010. p. 2271–4. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-78650829847&partnerID=40&md5=014542807eee73186668ab0c418f694b>
131. Borggraefe I, Schaefer JS, Klaiber M, Dabrowski E, Ammann-Reiffer C, Knecht B, et al. Robotic-assisted treadmill therapy improves walking and standing performance in children and adolescents with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2010;14(6):496–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.01.002>
  132. Borggraefe I, Klaiber M, Schuler T, Warken B, Schroeder SA, Heinen F, et al. Safety of robotic-assisted treadmill therapy in children and adolescents with gait impairment: A bi-centre survey. *Dev Neurorehabil*. 2010;13(2):114–9.
  133. Brüttsch K, Schuler T, Koenig A, Zimmerli L, (-Koenike) S, Lünenburger L, et al. Influence of virtual reality soccer game on walking performance in robotic assisted gait training for children. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2010;7:15. Available from: <http://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-0003-7-15>
  134. Brüttsch K, Koenig A, Zimmerli L, Mérillat-Koenike S, Riener R, Jäncke L, et al. Virtual reality for enhancement of robot-assisted gait training in children with neurological gait disorders. *J Rehabil Med*. 2011;43(6):493–9.
  135. Druzbecki M, Rusek W, Szczepanik M, Dudek J, Snela S. Assessment of the impact of orthotic gait training on balance in children with cerebral palsy. *Acta Bioeng Biomech* [Internet]. 2010;12(3):53–8. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=21243970>
  136. Smania N, Bonetti P, Gandolfi M, Cosentino A, Waldner A, Hesse S, et al. Improved Gait After Repetitive Locomotor Training in Children with Cerebral Palsy. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2011;90(2):137–49. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002060-201102000-00007>
  137. Druzbecki M, Rusek W, Snela S, Dudek J, Szczepanik M, Zak E, et al. Functional effects of robotic-assisted locomotor treadmill therapy in children with cerebral palsy. *J Rehabil Med*. 2013;45(4):358–63.
  138. Arellano-martínez IT, Rodríguez-reyes G, Quiñones-uriostegui I, Arellano-saldaña ME. Spatial-temporal analysis and clinical gait findings: comparison of two treatment modalities in children with cerebral palsy–spastic hemiplegia. Preliminary report. 2013;14–9.
  139. Romei M, Montinaro A, Piccinini L, Maghini C, Turconi AC. Robotic assisted gait training and gait pattern in children affected with cerebral palsy. *Gait Posture* [Internet]. 2013;38:S37. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966636213003998>
  140. Romei M, Montinaro A, Piccinini L, Maghini C, Germiniasi C, Bo I, et al. Efficacy of robotic-assisted gait training compared with intensive task-oriented physiotherapy for children with Cerebral Palsy. In: *The Fourth IEEE RAS/EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics*. Roma, Italy; 2012. p. 1890–4.

141. Klobucka S, Kováč M, Ziaková E, Klobucky R. Effect of Robot-Assisted Treadmill Training on Motor Functions Depending on Severity of Impairment in Patients with Bilateral Spastic Cerebral Palsy. *J ...* [Internet]. 2013;1:71–81. Available from: <http://www.synergypublishers.com/jms/index.php/jrr/article/view/131>
142. Verazaluce-Rodríguez PR, Rodríguez-Martínez P, Neri-Gámez S, Hernández-Aquino RM. Evolución de la marcha en pacientes con parálisis cerebral y desplazamiento asistido, mediante su entrenamiento con equipo de asistencia robótica\rEvolution of gait in patients with cerebral palsy and assisted movement by training with robotic help equipm. *Rehabil.* 2017;48(1):3–8.
143. Llorente L, Robles C K. Experiencia de la Terapia con Lokomat en Pacientes Portadores de Parálisis Cerebral Y Síndromes Atáxicos, Instituto De Rehabilitación Infantil Teletón Lokomat Concepcion - Chile. *Rev Med Clin Condes.* 2014;25(2):249–54.
144. Schroeder AS, Homburg M, Warken B, Auffermann H, Koerte I, Berweck S, et al. Prospective controlled cohort study to evaluate changes of function, activity and participation in patients with bilateral spastic cerebral palsy after Robot-enhanced repetitive treadmill therapy. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2014;18(4):502–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.04.012>
145. Schroeder AS, Von Kries R, Riedel C, Homburg M, Auffermann H, Blaschek A, et al. Patient-specific determinants of responsiveness to robot-enhanced treadmill therapy in children and adolescents with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(12):1172–9.
146. Bayon C, Ramirez O, Velasco M, Serrano JI, Lara SL, Martinez-Caballero I, et al. Pilot study of a novel robotic platform for gait rehabilitation in children with cerebral palsy. 2016 6th IEEE Int Conf Biomed Robot Biomechatronics [Internet]. 2016;882–7. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7523739/>
147. van Hedel HJA, Meyer-Heim A, Rüschoetz C. Robot-assisted gait training might be beneficial for more severely affected children with cerebral palsy. *Dev Neurorehabil.* 2016;19(6):410–5.
148. Wallard L, Dietrich G, Kerlirzin Y, Bredin J. Robotic-assisted gait training improves walking abilities in diplegic children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2017 May;21(3):557–64. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379817300727>
149. Wallard L, Dietrich G, Kerlirzin Y, Bredin J. Effect of robotic-assisted gait rehabilitation on dynamic equilibrium control in the gait of children with cerebral palsy. *Gait Posture* [Internet]. 2018 Feb;60(April 2017):55–60. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096663621730992X>
150. Wiart L, Rosychuk RJ, Wright FV. Evaluation of the effectiveness of robotic gait training and gait-focused physical therapy programs for children and youth with cerebral palsy: A mixed methods RCT. *BMC Neurol* [Internet]. 2016;16(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-016-0582-7>
151. Aurich T, Warken B, Graser J V., Ulrich T, Borggraefe I, Heinen F, et al. Practical Recommendations for Robot-Assisted Treadmill Therapy (Lokomat) in Children with Cerebral Palsy: Indications, Goal Setting, and Clinical Implementation within the WHO-ICF Framework.

- Neuropediatrics. 2015;46(4):248–60.
152. Patriitti BL, Sicari M, Deming LC, Romaguera F, Pelliccio MM, Kasi P, et al. The role of augmented feedback in pediatric robotic-assisted gait training: A case series. *Technol Disabil.* 2010;22(4):215–27.
  153. Pakula AT, Van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Cerebral Palsy: Classification and Epidemiology. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009;20(3):425–52.
  154. Kirby RS, Wingate MS, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, Arneson CL, Benedict RE, et al. Prevalence and functioning of children with cerebral palsy in four areas of the United States in 2006: A report from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Res Dev Disabil.* 2011;32:462–9.
  155. Rose J. Selective motor control in spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2009;51:575–9. Available from: [papers2://publication/uuid/D636393A-7578-40CE-ACB9-A79A30D75634](http://papers2://publication/uuid/D636393A-7578-40CE-ACB9-A79A30D75634)
  156. Fowler EG, Staudt LA, Greenberg MB. Lower-extremity selective voluntary motor control in patients with spastic cerebral palsy: Increased distal motor impairment. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:264–9.
  157. Lungu C, Hirtz D, Damiano D, Mink JW. Report of a workshop on research gaps in the treatment of cerebral palsy. *Neurology.* 2016;87:1293–8.
  158. Damiano DL, Abel MF, DI AD, Mf A. Functional Outcomes of Strength Training in Spastic Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79:119–25.
  159. Koenig A, Wellner M, Koneke S, Meyer-Heim A, Lunenburger L. Virtual gait training for children with cerebral palsy using the Lokomat gait orthosis. *Stud Health Technol Inform* [Internet]. 2008;204–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=18391287>
  160. Labruyère R, Gerber CN, Birrer-Brütsch K, Meyer-Heim A, van Hedel HJA. Requirements for and impact of a serious game for neuro-pediatric robot-assisted gait training. *Res Dev Disabil.* 2013;34:3906–15.
  161. Schuler T, Brütsch K, Müller R, Van Hedel HJA, Meyer-Heim A. Virtual realities as motivational tools for robotic assisted gait training in children: A surface electromyography study. *NeuroRehabilitation.* 2011;28(4):401–11.
  162. Cheung VCK, Piron L, Agostini M, Silvoni S, Turolla A, Bizzi E. Stability of muscle synergies for voluntary actions after cortical stroke in humans. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2009;106(46):19563–8. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0910114106>
  163. Tropea P, Monaco V, Coscia M, Posteraro F, Micera S. Effects of early and intensive neuro-rehabilitative treatment on muscle synergies in acute post-stroke patients: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2013;10(1):103. Available from: *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*

164. Davis Iii RB, Öunpuu S, Tyburski D, Gage JR. A gait analysis data collection and reduction technique [Internet]. Vol. 10, Human Movement Science. 1991. p. 575–87. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016794579190046Z>
165. Patriitti BL, Straudi S, Deming LC, Benedetti MG, Nimec DL, Bonato P. Robotic Gait Training in an Adult With Cerebral Palsy: A Case Report. PM&R [Internet]. 2010 Jan;2(1):71–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2009.10.012>
166. Wright V, Lee G, Luff E. Individualized Goal Attainment Associated With a Robotic Gait Training Intervention for Children With Cerebral Palsy. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 2014;95(10):e104. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999314008491>
167. Grunt S, van Kampen PJ, van der Krogt MM, Brehm MA, Doorenbosch CAM, Becher JG. Reproducibility and validity of video screen measurements of gait in children with spastic cerebral palsy. Gait Posture. 2010;31(4):489–94.
168. Shuman BR, Goudriaan M, Desloovere K, Schwartz MH, Steele KM. Associations between muscle synergies and treatment outcomes in cerebral palsy are robust across clinical centers. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 2018; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999318302132>
169. Shuman BR, Schwartz MH, Steele KM. Electromyography Data Processing Impacts Muscle Synergies during Gait for Unimpaired Children and Children with Cerebral Palsy. Front Comput Neurosci [Internet]. 2017;11(June):1–9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncom.2017.00050/full>
170. Pitteloud I. Effect of Robotic Gait Training on the Organization of Muscular Activity in Children with Cerebral Palsy. Ecole Polytechnique Federale de Lausanne; 2015.

# Anexos







## **8. Anexos**

### **8.1 Anexo 1: Documentacion del Comité de Ética (Institutional Review Board)**





## **Initial Review: Notification of IRB Approval/Activation**

**Protocol #: 2015P001482/SRH**

Date: October 8, 2015

To: Paolo Bonato, Ph.D  
SRH  
Dept of Physical Med and Rehab

From: Spaulding Rehabilitation Network Research  
Institute 79/96 Thirteenth Street  
Charlestown Navy Yard  
Charlestown, MA 02129

Title of Protocol: Mucle Synergies during the gait in children with cerebral palsy undergoing robotic-assisted gait therapy  
Version Date: 9/25/2015  
Sponsor/Funding Support: PEABODY FOUNDATION, INC  
IRB Review Type: Full  
IRB Approval Date: 9/14/2015  
Approval Activation Date: 10/8/2015  
IRB Expiration Date: 9/14/2016

This project has been reviewed by SRH IRB . During the review of this project, the IRB specifically considered (i) the risks and anticipated benefits, if any, to subjects; (ii) the selection of subjects; (iii) the procedures for obtaining and documenting informed consent; (iv) the safety of subjects; and (v) the privacy of subjects and confidentiality of the data.

Please note that if an IRB member had a conflict of interest with regard to the review of this project, consistent with IRB policies and procedures, the member was required to leave the room during the discussion and vote on this project except to provide information requested by the IRB.

### Approved Documents:

Protocol Summary - Version Date: July 14,  
2015 Detailed Protocol - Version Date: July  
10, 2015 Consent Form - Version Date:  
September 24, 2014 Assent Form - Version  
Date: September 25, 2015 Flyer  
Phone Screen

Information Generated from the Partners Human Research Committee Database  
10/08/2015 08:10 AM  
Sheet



[www.spauldingrehab.org](http://www.spauldingrehab.org)

Screening Sheet  
Thank You  
Letter Clinical  
Score Sheet

As Principal Investigator, you are responsible for ensuring that this project is conducted in compliance with all applicable federal, state and local laws and regulations, institutional policies, and requirements of the IRB, which include, but are not limited to, the following:

1. Submission of any and all proposed changes to this project (e.g., protocol, recruitment materials, consent form, status of the study, etc.) to the IRB for review and approval prior to initiation of the change(s), except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to the subject(s). Changes made to eliminate apparent immediate hazards to subjects must be reported to the IRB as an unanticipated problem.
2. Submission of continuing review submissions for re-approval of the project prior to expiration of IRB approval and a final continuing review submission when the project has been completed.
3. Submission of any and all unanticipated problems, including adverse event(s) in accordance with the IRB's policy on reporting unanticipated problems including adverse events.
4. Obtaining informed consent from subjects or their legally authorized representative prior to initiation of research procedures when and as required by the IRB and, when applicable, documenting informed consent using the current IRB approved consent form(s) with the IRB-approval stamp in the document footer.
5. Informing all investigators and study staff listed on the project of changes and unanticipated problems, including adverse events, involving risks to subjects or others.
6. When investigator financial disclosure forms are required, updating your financial interests in Insight and for informing all site responsible investigators, co-investigators and any other members of the study staff identified by you as being responsible for the design, conduct, or reporting of this research study of their obligation to update their financial interest disclosures in Insight if (a) they have acquired new financial interests related to the study and/or (b) any of their previously reported financial interests related to the study have changed.

**The IRB has the authority to terminate projects that are not in compliance with these requirements.**

Questions related to this project may be directed to Catherine E Sutherland, CSUTHERLAND1@PARTNERS.ORG, 617-952-6182.

CC: Ryan McIntosh, SRH - Dept of Physical Med and Rehab, Non-Study Staff



# Continuing Review: Notification of IRB Approval/Activation Protocol #: 2015P001482/SRH

Date: November 7, 2016

To: Paolo Bonato, Ph.D  
SRH  
Dept of Physical Med and Rehab

From: Spaulding Rehabilitation Network Research  
Institute 79/96 Thirteenth Street  
Charlestown Navy Yard  
Charlestown, MA 02129

Title of Protocol: Mucle Synergies during the gait in children with cerebral palsy undergoin  
g robotic-assisted gait therapy

Version Date: 2/9/2016

Sponsor/Funding Support: Name: PEABODY FOUNDATION, INC

IRB Continuing Review #: 1  
IRB Review Type: Full  
IRB Approval Date: 10/17/2016  
Approval Activation Date: 11/7/2016  
IRB Expiration Date: 10/17/2017

This project has been reviewed by SRH IRB . During the review of this project, the IRB specifically considered  
(i) the risks and anticipated benefits, if any, to subjects; (ii) the selection of subjects; (iii) the procedures for obtaining and documenting informed consent; (iv) the safety of subjects; and (v) the privacy of subjects and confidentiality of the data.

Please note that if an IRB member had a conflict of interest with regard to the review of this project, consistent with IRB policies and procedures, the member was required to leave the room during the discussion and vote on this project except to provide information requested by the IRB.

### Approved Documents:

Protocol Summary - Version Date: February 9,  
2016 Detailed Protocol - Version Date: February  
9th, 2016 Consent Form - Version Date:  
February 9, 2016 Assent Form - Version Date:  
February 9, 2016



[www.spauldingrehab.org](http://www.spauldingrehab.org)

- Flyer
- Phone Screener
- Information
- Sheet Screening
- Sheet Thank You
- Letter Clinical
- Score Sheet
- Adverse Event Tracking Log

As Principal Investigator, you are responsible for ensuring that this project is conducted in compliance with all applicable federal, state and local laws and regulations, institutional policies, and requirements of the IRB, which include, but are not limited to, the following:

1. Submission of any and all proposed changes to this project (e.g., protocol, recruitment materials, consent form, status of the study, etc.) to the IRB for review and approval prior to initiation of the change(s), except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to the subject(s). Changes made to eliminate apparent immediate hazards to subjects must be reported to the IRB as an unanticipated problem.
2. Submission of continuing review submissions for re-approval of the project prior to expiration of IRB approval and a final continuing review submission when the project has been completed.
3. Submission of any and all unanticipated problems, including adverse event(s) in accordance with the IRB's policy on reporting unanticipated problems including adverse events.
4. Obtaining informed consent from subjects or their legally authorized representative prior to initiation of research procedures when and as required by the IRB and, when applicable, documenting informed consent using the current IRB approved consent form(s) with the IRB-approval stamp in the document footer.
5. Informing all investigators and study staff listed on the project of changes and unanticipated problems, including adverse events, involving risks to subjects or others.
6. When investigator financial disclosure forms are required, updating your financial interests in Insight and for informing all site responsible investigators, co-investigators and any other members of the study staff identified by you as being responsible for the design, conduct, or reporting of this research study of their obligation to update their financial interest disclosures in Insight if (a) they have acquired new financial interests related to the study and/or (b) any of their previously reported financial interests related to the study have changed.

**The IRB has the authority to terminate projects that are not in compliance with these requirements.**

Questions related to this project may be directed to Catherine E Sutherland, CSUTHERLAND1@PARTNERS.ORG, 617-952-6182.

CC: Ryan McIntosh, SRH - Dept of Physical Med and Rehab, Non-Study Staff  
Ryan McIntosh, SRH - Dept of Physical Med and Rehab, Non-Study Staff



FOUNDED BY BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL  
AND MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

Partners Human Research Committee  
399 Revolution Drive, Suite 710  
Somerville, MA 02145  
Tel: (857) 282-1900  
Fax: (857) 282-5693

## Continuing Review: Notification of IRB Approval/Activation Protocol #: 2015P001482/PHS

Date: October 20, 2017

To: Paolo Bonato, Ph.D  
SRH  
Dept of Physical Med and Rehab

From: Partners Human Research Committee  
399 Revolution Drive, Suite 710  
Somerville, MA 02145

Title of Protocol: Mucle Synergies during the gait in children with cerebral palsy undergoing  
robotic-assisted gait therapy

Version Date: 8/18/2017

Sponsor/Funding Support: Name: PEABODY FOUNDATION, INC

---

IRB Continuing Review #: 2  
IRB Review Type: Full  
IRB Approval Date: 10/12/2017  
Approval Activation Date: 10/20/2017  
IRB Expiration Date: 10/17/2018

This project has been reviewed by PHS IRB . During the review of this project, the IRB specifically considered (i) the risks and anticipated benefits, if any, to subjects; (ii) the selection of subjects; (iii) the procedures for obtaining and documenting informed consent; (iv) the safety of subjects; and (v) the privacy of subjects and confidentiality of the data.

Please note that if an IRB member had a conflict of interest with regard to the review of this project, consistent with IRB policies and procedures, the member was required to leave the room during the discussion and vote on this project except to provide information requested by the IRB.

*The following protocol documents have been approved and supporting documents noted by the*

*IRB: Protocol Summary (10/17/17)*

*Detailed Protocol*

*(08/18/17) Recruitment*

*Postcard Consent Form*

*Assent Form*

*Advertiseme*

*nt Flyer*

*Recruitment*

*Letters (2)*

*Telephone Script*

*InfoSheet*



FOUNDED BY BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL  
AND MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

Partners Human Research Committee  
399 Revolution Drive, Suite 710  
Somerville, MA 02145  
Tel: (857) 282-1900  
Fax: (857) 282-5693

*Scale*  
*Research March Contact*  
*Message GMFCS*  
*Classification*  
*Screening*  
*Sheet Letter to*  
*IRB Clinical*  
*Score Sheet*  
*Thank You*  
*Letter Adverse*  
*Event Log*

As Principal Investigator, you are responsible for ensuring that this project is conducted in compliance with all applicable federal, state and local laws and regulations, institutional policies, and requirements of the IRB, which include, but are not limited to, the following:

1. Submission of any and all proposed changes to this project (e.g., protocol, recruitment materials, consent form, status of the study, etc.) to the IRB for review and approval prior to initiation of the change(s), except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to the subject(s). Changes made to eliminate apparent immediate hazards to subjects must be reported to the IRB as an unanticipated problem.
2. Submission of continuing review submissions for re-approval of the project prior to expiration of IRB approval and a final continuing review submission when the project has been completed.
3. Submission of any and all unanticipated problems, including adverse event(s) in accordance with the IRB's policy on reporting unanticipated problems including adverse events.
4. Obtaining informed consent from subjects or their legally authorized representative prior to initiation of research procedures when and as required by the IRB and, when applicable, documenting informed consent using the current IRB approved consent form(s) with the IRB-approval stamp in the document footer.
5. Informing all investigators and study staff listed on the project of changes and unanticipated problems, including adverse events, involving risks to subjects or others.
6. When investigator financial disclosure forms are required, updating your financial interests in Insight and for informing all site responsible investigators, co-investigators and any other members of the study staff identified by you as being responsible for the design, conduct, or reporting of this research study of their obligation to update their financial interest disclosures in Insight if (a) they have acquired new financial interests related to the study and/or (b) any of their previously reported financial interests related to the study have changed.

**The IRB has the authority to terminate projects that are not in compliance with these requirements.**

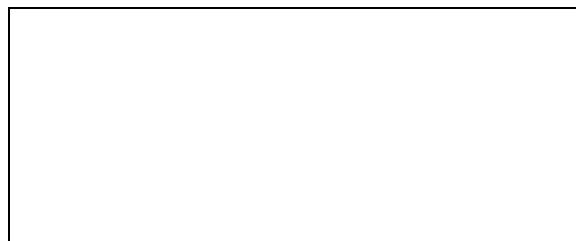
Questions related to this project may be directed to Line J Papin, [lpapin@partners.org](mailto:lpapin@partners.org), 857-282-1908.

CC: Ryan McIntosh, SRH - Dept of Physical Med and Rehab, Non-Study Staff  
Staff Ryan McIntosh, SRH - Dept of Physical Med and Rehab, Non-Study Staff  
Catherine P. Adans-Dester, PT, SRH - Dept of Physical Med and Rehab, Research Assistant



## 8.2 Anexo 2: Consentimiento Informado





Subject Identification

**Parent Template**

**Version Date: October 2014**

Protocol Title: Muscle synergies during the gait in children with cerebral palsy undergoing robotic-assisted gait therapy.

Principal Investigator: Paolo Bonato, PhD

Site Principal Investigator: Paolo Bonato, PhD

Description of Subject Population: Children aged 6 to 18 years of age and diagnosed with bilateral spastic CP

### **About this consent form**

Please read this form carefully. It tells you important information about a research study. A member of our research team will also talk to you about giving permission for your child to take part in this research study. People who agree to take part in research studies are called “subjects.” This term will be used throughout this consent form.

Partners HealthCare System is made up of Partners hospitals, health care providers, and researchers. In the rest of this consent form, we refer to the Partners system simply as “Partners.”

If you have any questions about the research or about this form, please ask us. Taking part in this research study is up to you and your child. If you decide to give permission for your child to take part in this research study, you must sign this form to show that you want him/her to take part. We will give you a signed copy of this form to keep.

### **Why is this research study being done?**

We expect to enroll about 30 children with cerebral palsy for this study. We are asking you to give permission for your child to take part in this study because your child is between 6-18 years of age, has been diagnosed with cerebral palsy, and is able to walk 50 feet without the assistance of a person, and/or with the use of crutches or a walker. Your child is medically stable and is able to understand and follow simple instructions. Your child does not suffer from lower limb fractures, severe fixed contractures in the lower limbs that interfere with their standing or skin lesions on the legs that would not allow him/her to volunteer for the study.

Subject Identification
------------------------

Parent Template

Version Date: October 2014

## How long will my child take part in this research study?

We will ask your child to take part in this study for about 2 months. During the 2 months we will ask your child to make 20 study visits to the hospital. During 2 of the visits we will test how your child walks. These visits will take about 2-2.5 hours. During the remaining 18 visits your child will train with the robot. We will ask your child to make up to 4 visits per week within a maximum of 7 weeks for the training. Each training visit will last about 1 hour.

## What will happen in this research study?

We will test your child 2 times – before and after training with the robot. Each time we will test how strong their muscles are, the movement of their joints, and how well they stand and walk. We will also ask your child to train with the robot. All the testing and training will be done at Spaulding Rehabilitation Hospital.

### Balance and Walking Tests:

The type of tests will be the same for the 2 visits to the hospital, and will include:

- A test called the *Gross Motor Function Measure (GMFM)*. This is a series of 15 simple standing and walking tests specially designed for children with cerebral palsy. The tests will tell us how well your child can balance and walk.
- A test called the *10-meter walk test*. We will use this to see how fast your child can walk when walking at their normal, comfortable speed. We will do this by measuring how long it takes them to walk 10 meters. If your child normally uses crutches or a frame when walking we will ask them to use it each time they do the test. We may ask your child to do this test 3-5 times.
- A test called the *6-minute walk test*. We will use this to test how your child copes with walking for a long time. We will do this by measuring how far they can walk in 6 minutes. We will walk next to your child and encourage them and make sure they are safe.
- A test called the *SCALE*. This is a series of simple movements of each joint of the lower-limbs specially designed for children with cerebral palsy. The tests will tell us how well your child can move each segment of his/her legs.

# Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification
------------------------

Parent Template

Version Date: October 2014

- A test called a *Gait Evaluation*. We will use this test to get detailed measures of how well your child walks. The measures we will collect will include the movements of your child's legs while they walk. We will do this by attaching small reflective markers to your child's arms, legs and trunk and asking them to walk. Special cameras in the room will film the movement of the markers. We will also make normal videotapes of your child while we test their walking. Only the people involved with the study will see the videos. The videos will tell us if the measurements have been taken correctly. We will also test how your child's muscles are working turn on and off while they are walking. We will do this by attaching special sensors to their legs and trunk. The sensors will tell us when their muscles turn on and off. We will attach the markers and sensors using stickers. The stickers do not hurt. We may also use elastic bandages to keep the sensors in place. We will use bandages that will not cause an allergy.

We will also ask you to allow us access to your child's electronic medical records. This will enable us to better interpret the outcomes of the current study.

This study is being funded by the Peabody Foundation, Inc.

## Walking Training with the Robot:

We will ask your child to train with the robot 18 times —up to 4 times per week within 7 weeks. The training will be done with a physical therapist. We will help your child stretch their muscles before working with the robot. During the training sessions with the robot we will ask your child to wear a harness around their waist. We will attach cables hanging from above to the harness. These will help your child stand up on the treadmill. The cables will support a lot of your child's weight. We will attach the harness and your child's legs to the robot with straps. Your child's feet will also be supported with elastic straps fitted around their shoes. The legs of the robot will be lined up with your child's legs. The robot will also help your child stand up on the treadmill. The weight of the robot will be supported by a big spring at the back. We will ask your child to walk with the robot on the treadmill. The robot will help move your child's legs while they walk on the treadmill. The speed of the robot will be matched with the treadmill.

Each training session will last about 1 hour. This will include about 20 minutes for stretching, setup, and warm-up. We will ask your child to walk for 10 minutes before we give them a rest for 5 minutes. We will ask them to walk again for 10 minutes, then rest and then walk one more time for 10 minutes. All together we will ask your child to walk 3 times for 10 minutes each time. We will encourage your child to walk during the 10 minutes and ask them to work with the robot. As training progresses we will decrease the amount of support given by the harness, and increase the speed of the treadmill to encourage your child to walk faster.

# Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification
------------------------

Parent Template

Version Date: October 2014

Rest breaks should be requested whenever needed. Study staff will closely monitor and spot your child while testing.

## Videotaping

We may videotape and/or photograph your child testing sessions so we can look at how he/she moves during the session. We will destroy the videotapes/photos after 7 years from the date we close the study. This is the policy of Partners Healthcare System.

- Initials:\_\_\_ I agree to my child be videotaped and photographed during his/her during the study.
- Initials:\_\_\_I agree to let photographs of my child be published in articles about this research study.
- Initials:\_\_\_I agree to let videos and photos of my child used presentations of this study to other researchers.

We can hide your child face so that people outside the lab can't recognize him/her in the videotapes or photos.

Please check one of the boxes:

- Initials:\_\_\_I want he/she to be anonymous.
- Initials:\_\_\_I do not want he/she to be anonymous.

## What are the risks and possible discomforts from being in this research study?

You can discuss these with the investigator and with your regular doctor if you choose.

The tests we will use in this study are tests that we commonly use in the hospital. The tests will be done by a physical therapist and staff experienced in working with children with cerebral palsy. The risks to your child are similar to those they may experience while walking around home. Children with cerebral palsy may have a higher than normal risk for falling while standing or walking. Your child will be under constant watch. Trained staff will be nearby to help in case your child has difficulty keeping their balance or need assistance during the testing and training.

Your child may experience an allergic reaction to the tape and elastic bandages used to attach markers and sensors to their skin. We will have latex-free bandages which we will use if your child has a latex allergy. The procedures to clean their skin before attaching the sensors may irritate their skin. There may be other risks or side effects that are not known at this time.

Subject Identification
------------------------

Parent Template

Version Date: October 2014

Your child may stand for about one hour during the testing. This may irritate the skin on the soles of your feet. Their feet may be a little red after the study.

There is the risk your child will feel tired or become fatigued during the testing and the training. Your child will be given regular rest breaks during the testing and training. If your child needs extra breaks the testing or training will be stopped until they are rested and ready to start again. Your child's muscles may be a little sore after the training. We will stretch their muscles before the training to reduce any soreness. The harness and straps of the robot may rub against your child's skin. We will ask your child to wear long cotton pants so the straps are not in direct contact with their skin. This should minimize any rubbing. We will also use padded foams and sponges with the harness and straps of the robot to reduce pressure on their skin.

### **What are the possible benefits from being in this research study?**

The possible benefits of this study are that your child may be able to walk better and with less assistance. Information gained from this study will also be useful in determining the potential benefits of this treatment for children with CP.

### **What other treatments or procedures are available for my child's condition?**

Treatments for children with cerebral palsy to improve their walking usually include strengthening their muscles and improving their balance. These help to reduce the effects of weakness, contractures and spasticity. Training by walking on a treadmill is also helpful. The Lokomat robot training is an advanced version of training on a treadmill. It is not the current standard of care. If you do not want your child to participate in this study, alternative treatments can be found. You should consult your physician or a physical therapist about alternative treatments that may help your child to walk better.

### **Can my child still get medical care within Partners if s/he doesn't take part in this research study, or if s/he stops taking part?**

Yes. Your decision won't change the medical care your child gets within Partners now or in the future. There will be no penalty, and you won't lose any benefits your child receives now or has a right to receive.

**Partners HealthCare System  
Research Consent Form**

Subject Identification
------------------------

Parent Template

Version Date: October 2014

Taking part in this research study is up to you. You can decide not to permit your child to take part. If you decide to permit him/her to take part now, you can change your mind and have him/her drop out later. We will tell you if we learn new information that could make you change your mind about your child taking part in this research study.

**What should I do if I want my child to stop taking part in the study?**

If your child takes part in this research study, and you want him/her to drop out, you should tell us. We will make sure that your child stops the study safely. We will also talk to you about follow-up care for your child, if needed.

Also, it is possible that we will have to ask your child to drop out of the study before s/he finishes it. If this happens, we will tell you why. We will also help arrange other care for your child, if needed.

**Will my child or I be paid to take part in this research study?**

We will pay your child \$35 for each of the 2 testing sessions they complete. We will also pay your child \$15 for each of the 18 training sessions they complete. If your child comes to all the testing and training sessions they will be paid a total amount of \$340. If you drive to the hospital and park at the hospital we will reimburse you for the parking costs of each visit. If you/your child decides to stop taking part in the study we will pay your child based on the number of study visits they attended.

**What will I have to pay for if my child takes part in this research study?**

You may incur costs of travel to and from Spaulding Rehabilitation Hospital.

**What happens if my child is injured as a result of taking part in this research study?**

We will offer your child the care needed to treat any injury that directly results from taking part in this research study. We reserve the right to bill your insurance company or other third parties, if appropriate, for the care your child gets for the injury. We will try to have these



# Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification
------------------------

Parent Template

Version Date: October 2014

costs paid for, but you may be responsible for some of them. For example, if the care is billed to your insurer, you will be responsible for payment of any deductibles and co-payments required by your insurer.

If your child is injured as a direct result of taking part in this research study, we will assist your child in obtaining the medical care needed to treat the injury. This means arranging for (but not paying for) transportation to an acute care center for treatment of the injury. McLean Hospital is a psychiatric care facility and does not provide general health care services.

The care provider may bill your insurance company or other third parties, if appropriate, for the care your child gets for the injury. We will try to have these costs paid for, but you may be responsible for some of them. For example, if the care is billed to your insurer, you will be responsible for payment of any deductibles and co-payments required by your insurer.

Injuries sometimes happen in research even when no one is at fault. There are no plans to pay you or your child or give you other compensation for an injury, should one occur. However, you or your child are not giving up any of your legal rights by signing this form.

If you think your child has been injured or has experienced a medical problem as a result of taking part in this research study, tell the person in charge of this study as soon as possible. The researcher's name and phone number are listed in the next section of this consent form.

## **If I have questions or concerns about this research study, whom can I call?**

You can call us with your questions or concerns. Our telephone numbers are listed below. Ask questions as often as you want.

Paolo Bonato, PhD is the person in charge of this research study. You can call him at 617-9526319 (M-F 9-5). You can also call Catherine Adans-Dester at 617-952-6319 (M-F 9-5) with questions about this research study.

If you have questions about the scheduling of appointments or study visits, call Catherine AdansDester at 617-952-6321.

If you want to speak with someone **not** directly involved in this research study, please contact the Partners Human Research Committee office. You can call them at 617-424-4100.

# Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification
------------------------

Parent Template

Version Date: October 2014

You can talk to them about:

- Your child's rights as a research subject
- Your concerns about the research
- A complaint about the research

Also, if you feel pressured to give permission for your child to take part in this research study, or to continue with it, they want to know and can help.

## **If my child takes part in this research study, how will you protect my child's privacy?**

During this research, identifiable information about your child's health will be collected. In the rest of this section, we refer to this information simply as "health information." In general, under federal law, health information is private. However, there are exceptions to this rule, and you should know who may be able to see, use, and share your child's health information for research and why they may need to do so.

### **In this study, we may collect health information about your child**

- **from:** Past, present, and future medical records
- Research procedures, including research office visits, tests, interviews, and questionnaires

### **Who may see, use, and share your child's identifiable health information and why they may need to do so:**

- Partners research staff involved in this study
- The sponsor(s) of this study, and the people or groups it hires to help perform this research
- Other researchers and medical centers that are part of this study and their ethics boards
- A group that oversees the data (study information) and safety of this research

Non-research staff within Partners who need this information to do their jobs (such as for treatment, payment (billing), or health care operations)

- The Partners ethics board that oversees the research and the Partners research quality improvement programs
- People from organizations that provide independent accreditation and oversight of hospitals and research

# Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification
------------------------

Parent Template

Version Date: October 2014

- People or groups that we hire to do work for us, such as data storage companies, insurers, and lawyers
- Federal and state agencies (such as the Food and Drug Administration, the Department of Health and Human Services, the National Institutes of Health, and other US or foreign government bodies that oversee or review research)
- Public health and safety authorities (for example, if we learn information that could mean harm to your child or others, we may need to report this, as required by law)
- Other:

Some people or groups who get your child's health information might not have to follow the same privacy rules that we follow and might use or share your child's health information without your permission in ways that are not described in this form. For example, we understand that the sponsor of this study may use your child's health information to perform additional research on various products or conditions, to obtain regulatory approval of its products, to propose new products, and to oversee and improve its products' performance. We share your child's health information only when we must, and we ask anyone who receives it from us to take measures to protect your child's privacy. The sponsor has agreed that it will not contact your child without your permission and will not use or share your child's information for any mailing or marketing list. However, once your child's information is shared outside Partners, we cannot control all the ways that others use or share it and cannot promise that it will remain private.

Because research is an ongoing process, we cannot give you an exact date when we will either destroy or stop using or sharing your child's health information.

The results of this research study may be published in a medical book or journal, or used to teach others. However, your child's name or other identifying information **will not** be used for these purposes without your specific permission.

## Your Child's Privacy Rights

You have the right **not** to sign this form that allows us to use and share your child's health information for research; however, if you don't sign it, your child can't take part in this research study.

You have the right to withdraw your permission for us to use or share your child's health information for this research study. If you want to withdraw your permission, you must notify the person in charge of this research study in writing. Once permission is withdrawn, your child cannot continue to take part in the study.

**Partners HealthCare System  
Research Consent Form**

Subject Identification
------------------------

Parent Template

Version Date: October 2014

If you withdraw your permission, we will not be able to take back information that has already been used or shared with others.

You have the right to see and get a copy of your child’s health information that is used or shared for treatment or for payment. To ask for this information, please contact the person in charge of this research study. You may only get such information after the research is finished.

## **Informed Consent and Authorization**

### **Statement of Person Giving Informed Consent and Authorization**

- I have read this consent form.
- This research study has been explained to me, including risks and possible benefits (if any), other possible treatments or procedures, and other important things about the study.
- I have had the opportunity to ask questions.
- I understand the information given to me.

### **Signature of Parent(s)/Guardian for Child:**

I give my consent for my child to take part in this research study and agree to allow his/her health information to be used and shared as described above.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## **Assent**

### **Statement of Person Giving Assent**

- This research study has been explained to me, including risks and possible benefits (if any), other possible treatments or procedures, and other important things about the study.
- I have had the opportunity to ask questions, and my questions have been answered.

Signature of Child:

**Partners HealthCare System  
Research Consent Form**

Subject Identification
------------------------

Parent Template

Version Date: October 2014

I agree to take part in this research study and agree to allow my health information to be used and shared as described above.

\_\_\_\_\_  
Child, Ages 14-17

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Time (optional)

**Signature of Study Doctor or Person Obtaining Consent:**

**Statement of Study Doctor or Person Obtaining Consent**

- I have explained the research to the parent(s)/guardian and child.
- I have answered all questions about this research study to the best of my ability.

\_\_\_\_\_  
Study Doctor or Person Obtaining Consent

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Time (optional)

**Subject Advocate**

In certain situations, the Partners Human Research Committee (PHRC) will require that a subject advocate also be involved in the consent process. The subject advocate is a person who looks out for the interests of the study subject. This person is not directly involved in carrying out the research. By signing and dating below, the subject advocate represents (or “says”) that the parent(s)/guardian have given meaningful consent to take part in the research study.

**Statement of Subject Advocate**

I represent that the parent(s)/guardian signing above have given meaningful consent.

\_\_\_\_\_  
Subject Advocate (when required)

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Time (optional)

**Consent of Non-English Speaking Subjects Using the “Short Form” in the**

**Partners HealthCare System  
Research Consent Form**

Subject Identification
------------------------

Parent Template

Version Date: October 2014

**Subject's Spoken Language**

**Statement of Hospital Medical Interpreter**

As someone who understands both English and the language spoken by the parent(s)/guardian, I interpreted, in the parent(s)/guardian's language, the researcher's presentation of the English consent form. The parent(s)/guardian was given the opportunity to ask questions.

\_\_\_\_\_

Hospital Medical Interpreter

\_\_\_\_\_

Date

\_\_\_\_\_

Time (optional)

**OR**

**Statement of Other Individual (Non-Interpreter)**

As someone who understands both English and the language spoken by the parent(s)/guardian, I represent that the English version of the consent form was presented orally to the parent(s)/guardian in the parent(s)/guardian's own language, and that the parent(s)/guardian was given the opportunity to ask questions.

\_\_\_\_\_

Name

\_\_\_\_\_

Date

\_\_\_\_\_

Time (optional)

Consent Form Version Date: August 18, 2017

### 8.3 Anexo 3: Protocolo clínico de recogida de datos

#### Muscle synergies during the gait in children with cerebral palsy

#### undergoing robotic-assisted gait therapy

#### Clinical Score Sheet

Subject ID#: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Staff Name (print): \_\_\_\_\_

Staff Name (signature): \_\_\_\_\_

1. Age: \_\_\_\_\_ (6-18 years old)
2. Diagnostic of Cerebral Palsy:
  - Yes
  - No
3. Characteristics of Cerebral Palsy:
  - Spastic
  - Dystonic
  - Spastic
  - Dystonic
4. Segmental Topographic Compromise:
  - Hemiparesis
  - Monoparesis
  - Diparesis
  - Triparesis
  - Tetraparesis
5. Motor Function Classification System (GMFCS):
  - I
  - II
  - III
  - IV
  - V
6. Locomotion of Participant:
  - Independent Walking
  - Assisted Walking (crutches, cane, etc.)
7. Use of technical aids:  
Specify \_\_\_\_\_
8. Other diagnosis:
  - \_\_\_\_\_
  - \_\_\_\_\_
  - \_\_\_\_\_

**PHYSICAL EXAMINATION:**

Weight: \_\_\_\_\_ kg      Height: \_\_\_\_\_ cm

Femur length: \_\_\_\_\_ (210-350mm)

**ROM:**

<b>HIP</b>	<b>RIGHT</b>	<b>LEFT</b>
- Flexion		
- Abduction		
- Adduction		
- Internal Rotation		
- External Rotation		
<b>KNEE:</b>		
- Flexion		
- Extension		
<b>ANKLE:</b>		
- Dorsiflexion		
- Plantar flexion		

**ASHWORTH MODIFIED SCALE (MAS):**

<b>HIP</b>		<b>KNEE</b>		<b>ANKLE</b>	
Right Abduction		Right Flexion		Right Dorsiflexion	
Right Adduction		Right Extension		Right Plantar flexion	
Left Abduction		Left Flexion		Left Dorsiflexion	
Left Adduction		Left Extension		Left Plantar flexion	

<b>Grade</b>	<b>Description</b>
<b>0</b>	No increase in muscle tone
<b>1</b>	Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release, or by minimal resistance at the end of the range of motion when the affected part(s) is moved in flexion or extension
<b>1+</b>	Slight increase in muscle tone, manifested by a catch, followed by minimal resistance throughout the remainder (less than half) of the range of movement (ROM)
<b>2</b>	More marked increase in muscle tone through most of ROM, but affected part(s) easily moved
<b>3</b>	Considerable increase in muscle tone, passive movement difficult
<b>4</b>	Affected part(s) rigid in flexion and extension



**GROSS MOTOR FUNCTION MEASURE (GMFM):**

**SCORING KEY:** 0 = does not initiate  
1 = initiates  
2 = partially completes  
3 = completes  
NT = Not tested

**Item D: STANDING SCORE NT**

	(circle)
52. ON THE FLOOR: PULLS TO STD AT LARGE BENCH .....	0 1 2 3 NT
53. STD: MAINTAINS, ARMS FREE, 3 SECONDS.....	0 1 2 3 NT
54. STD: HOLDING ON TO LARGE BENCH WITH ONE HAND, LIFTS R FOOT, 3 SECONDS.....	0 1 2 3 NT
55. STD: HOLDING ON TO LARGE BENCH WITH ONE HAND, LIFTS L FOOT, 3 SECONDS.....	0 1 2 3 NT
56. STD: MAINTAINS, ARMS FREE, 20 SECONDS.....	0 1 2 3 NT
57. STD: LIFTS L FOOT, ARMS FREE, 10 SECONDS.....	0 1 2 3 NT
58. STD: LIFTS R FOOT, ARMS FREE, 10 SECONDS.....	0 1 2 3 NT
59. SIT ON SMALL BENCH: ATTAINS STD WITHOUT USING ARMS	0 1 2 3 NT
60. HIGH KN: ATTAINS STD THROUGH HALF KN ON R KNEE, WITHOUT USING ARMS .....	0 1 2 3 NT
61. HIGH KN: ATTAINS STD THROUGH HALF KN ON L KNEE, WITHOUT USING ARMS.....	0 1 2 3 NT
62. STD: LOWERS TO SIT ON FLOOR WITH CONTROL, ARMS FREE	0 1 2 3 NT
63. STD: ATTAINS SQUAT, ARMS FREE .....	0 1 2 3 NT
64. STD: PICKS UP OBJECT FROM FLOOR, ARMS FREE, RETURNS TO STAND.....	0 1 2 3 NT

Sum total: \_\_\_\_\_

**Item E: WALKING, RUNNING & JUMPING SCORE NT**

	(circle)
65. STD, 2 HANDS ON LARGE BENCH: CRUISES 5 STEPS TO R	0 1 2 3 NT
66. STD, 2 HANDS ON LARGE BENCH: CRUISES 5 STEPS TO L	0 1 2 3 NT
67. STD, 2 HANDS HELD: WALKS FORWARD 10 STEPS.....	0 1 2 3 NT
68. STD, 1 HAND HELD: WALKS FORWARD 10 STEPS .....	0 1 2 3 NT
69. STD: WALKS FORWARD 10 STEPS.....	0 1 2 3 NT
70. STD: WALKS FORWARD 10 STEPS, STOPS, TURNS 180°, RETURNS	0 1 2 3 NT
71. STD: WALKS BACKWARD 10 STEPS .....	0 1 2 3 NT
72. STD: WALKS FORWARD 10 STEPS, CARRYING A LARGE OBJECT WITH 2 HANDS .....	0 1 2 3 NT
73. STD: WALKS FORWARD 10 CONSECUTIVE STEPS BETWEEN PARALLEL LINES 20cm (8") APART.....	0 1 2 3 NT
74. STD: WALKS FORWARD 10 CONSECUTIVE STEPS ON A STRAIGHT LINE 2cm (3/4") WIDE.....	0 1 2 3 NT
75. STD: STEPS OVER STICK AT KNEE LEVEL, R FOOT LEADING	0 1 2 3 NT
76. STD: STEPS OVER STICK AT KNEE LEVEL, L FOOT LEADING	0 1 2 3 NT
77. STD: RUNS 4.5m (15'), STOPS & RETURNS.....	0 1 2 3 NT
78. STD: KICKS BALL WITH R FOOT .....	0 1 2 3 NT
79. STD: KICKS BALL WITH L FOOT .....	0 1 2 3 NT
80. STD: JUMPS 30cm (12") HIGH, BOTH FEET SIMULTANEOUSLY.....	0 1 2 3 NT
81. STD: JUMPS FORWARD 30 cm (12"), BOTH FEET SIMULTANEOUSLY.....	0 1 2 3 NT
82. STD ON R FOOT: HOPS ON R FOOT 10 TIMES WITHIN A 60cm (24") CIRCLE .....	0 1 2 3 NT
83. STD ON L FOOT: HOPS ON L FOOT 10 TIMES WITHIN A 60cm (24") CIRCLE .....	0 1 2 3 NT
84. STD, HOLDING 1 RAIL: WALKS UP 4 STEPS, ALTERNATING FEET.....	0 1 2 3 NT
85. STD, HOLDING 1 RAIL: WALKS DOWN 4 STEPS, ALTERNATING FEET .....	0 1 2 3 NT
86. STD: WALKS UP 4 STEPS, ALTERNATING FEET .....	0 1 2 3 NT
87. STD: WALKS DOWN 4 STEPS, ALTERNATING FEET.....	0 1 2 3 NT
88. STD ON 15cm (6") STEP: JUMPS OFF, BOTH FEET SIMULTANEOUSLY.....	0 1 2 3 NT

Sum total: \_\_\_\_\_

**WALKING SPEED (10 meter walking test):**

INSTRUCTIONS: Please walk with your comfortable speed from the beginning to the end of the marked walkway. (Marked walkway 14 meters, time the middle 10 meters)

Trial 1: \_\_\_\_\_s,                      Trial 2: \_\_\_\_\_s,                      Trial 3: \_\_\_\_\_s,

Average Time: \_\_\_\_\_ s

Average Speed: \_\_\_\_\_ m/s

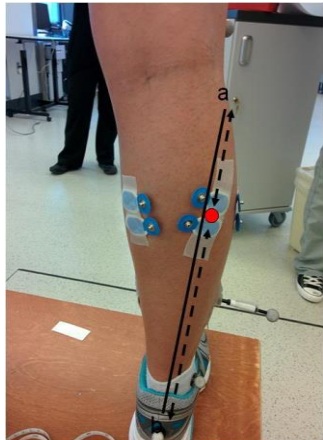
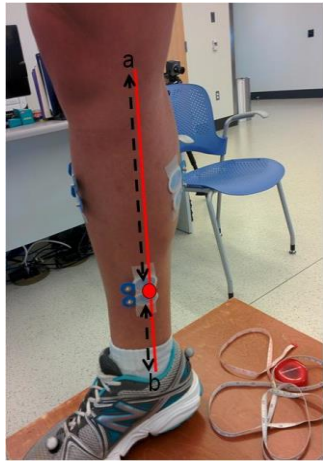
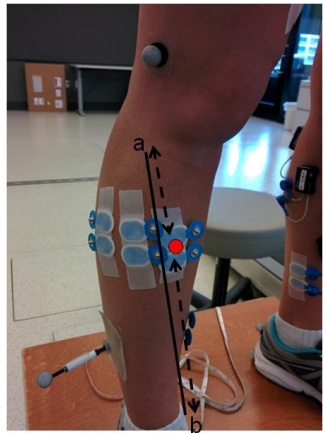
**TIMED WALKED (6 minute walk test):**

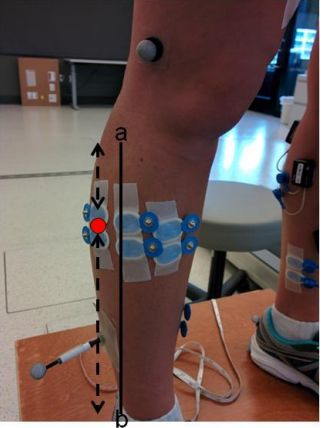

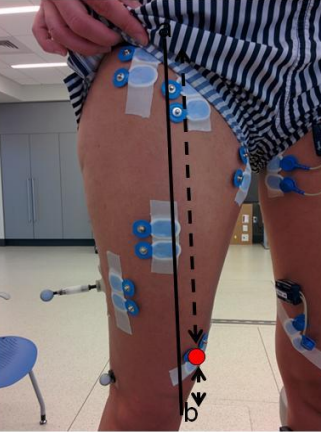
INSTRUCTIONS: Please walk to the end of the hall and back as many times as you can at your normal walking speed. You may take breaks as needed or sit down in the chairs as needed. Begin walking when you are ready.

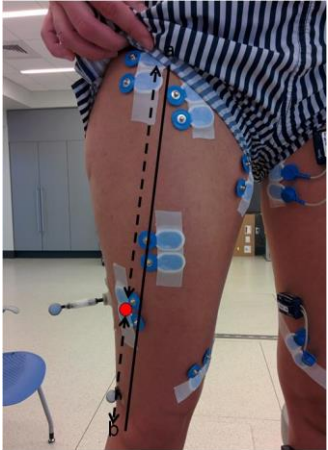
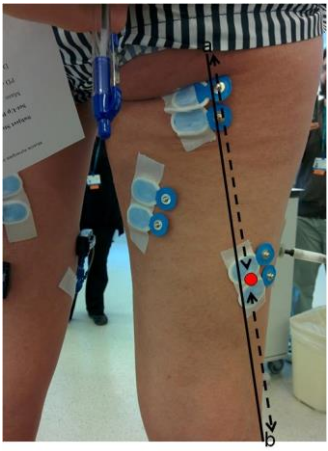
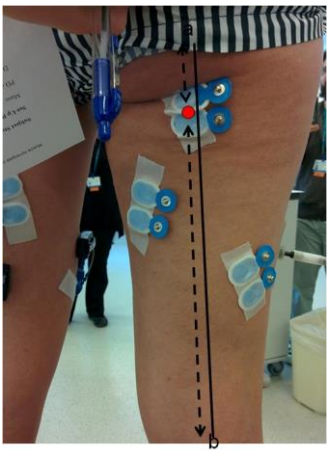
Total distance walked: \_\_\_\_\_

---

## 8.4 Anexo 4: Instrucciones para la colocación de los EMG

INSTRUCCIONES PARA COLOCAR LOS ELECTRODOS - ELECTROMIOGRAFÍA INALÁMBRICA			
MÚSCULO	LOCALIZACIÓN	ORIENTACIÓN	FOTO
<b>Gemelo Lateral</b>	Los electrodos deben colocarse 1/3 de la línea entre la cabeza del peroné y el talón	En la dirección de la línea entre la cabeza del peroné y el talón	
<b>Soleo</b>	Los electrodos deben colocarse 2/3 de la línea entre los cóndilos medial del fémur y el maléolo medial	En la dirección de la línea entre los cóndilos medial al maléolo medial	
<b>Tibial Anterior</b>	Los electrodos deben colocarse a 1/3 de la línea entre la punta del peroné y la punta del maléolo medial	En la dirección de la línea entre la punta del peroné y la punta del maléolo medial	

<p><b>Peroneo Largo</b></p>	<p>Los electrodos deben colocarse a <math>\frac{1}{4}</math> de la línea que hay entre la punta de la cabeza del peroné y la punta del maléolo lateral</p>	<p>En la dirección de la línea entre la punta de la cabeza del peroné hasta la punta del maléolo lateral</p>	
<p><b>Recto Femoral</b></p>	<p>Los electrodos deben colocarse a <math>\frac{1}{2}</math> en la línea desde la espina iliaca anterior superior a la parte superior de la rótula</p>	<p>En la dirección de la línea desde la espina iliaca anterior superior a la parte superior de la rótula</p>	
<p><b>Vasto Medial</b></p>	<p>Los electrodos deben colocarse a <math>\frac{4}{5}</math> en la línea entre la espina iliaca superior anterior y el espacio articular enfrente del borde anterior del ligamento medial</p>	<p>Casi perpendicular a la línea entre la espina iliaca anterior superior y el espacio articular en frente del borde anterior del ligamento medial</p>	

<p><b>Vasto Lateral</b></p>	<p>Los electrodos deben colocarse a 2/3 de la línea desde la espina iliaca anterior superior al lateral de la rótula</p>	<p>En la dirección de las fibras musculares</p>	
<p><b>Bíceps Femoral</b></p>	<p>Los electrodos deben colocarse a 1/2 en la línea entre la tuberosidad isquiática y el epicóndilo lateral de la tibia</p>	<p>En la dirección de la línea entre la tuberosidad isquiática y el epicóndilo lateral de la tibia</p>	
<p><b>Semitendinoso</b></p>	<p>Los electrodos deben colocarse a 1/5 de la línea entre la tuberosidad isquiática y la fosa poplítea</p>	<p>En la dirección de la línea entre la tuberosidad isquiática y la fosa poplítea</p>	



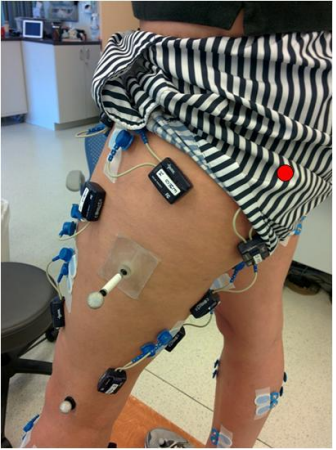
<p><b>Aductor Largo</b></p>	<p>Los electrodos deben colocarse en la mayor protuberancia muscular cuando los sujetos realizan una aducción</p>	<p>En la dirección de las fibras musculares</p>	
<p><b>Tensor de la Fascia Lata</b></p>	<p>Los electrodos deben colocarse a 1/6 de la línea desde la espina iliaca anterior superior al cóndilo femoral lateral</p>	<p>En la dirección de la línea desde la espina iliaca anterior superior al cóndilo femoral lateral</p>	
<p><b>Glúteo Mayor</b></p>	<p>Los electrodos deben colocarse a la mitad de la línea entre la vértebra sacra y el trocánter mayor</p>	<p>En la dirección de la línea desde la espina iliaca posterior superior a la mitad de la cara posterior del muslo</p>	

Tabla 17: Colocación de los electrodos EMG siguiendo las Recomendaciones del SENIAM.

## 8.5 Anexo 5: Datos individuales de cada paciente

Subject 1 - CPMS01 .....	169
Subject 2 - CPMS02 .....	174
Subject 3 - CPMS03 .....	179
Subject 4 - CPMS04 .....	184
Subject 5 - CPMS05 .....	190
Subject 6 - CPMS07 .....	196
Subject 7 - CPMS09 .....	202
Subject 8 - CPMS10 .....	208
Subject 9 - CPMS11 .....	214
Subject 10 - CPMS12 .....	216
Subject 11 - CPMS13 .....	221
Subject 12 - CPMS14 .....	226
Subject 13 - CPMS15 .....	231
Subject 14 - CPMS17 .....	237
Subject 15 - CPMS18 .....	242



## Subject 1 - CPMS01

11 years old male with spastic diplegia, GMFCS level II. He only underwent 12 RGT sessions. We considered the left as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	12
<b>Total Time of Training (hours)</b>	6.21
<b>Mean Walking Time</b>	1861.83 ± 89.9
<b>Total Walking Distance (m)</b>	1117
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	930.83 ± 43.21
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.51 ± 0.04

### Clinical Outcomes

Clinically, we observed improvements in GMFM-88 walking section (E) of 19.45%, GMFM-66 of 4.41% and 6 MWT of 12.73% (35 meters, from 275 to 310 meters). The scores in GMFM-88 standing got worse, -7.7% and 10 MWT remains approximately the same (-0.16 seconds).

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	31	28	-3
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	79.49%	71.79%	-7.70%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	42	56	14
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	58.33%	77.78%	19.45%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	65.98	71.69	5.71
<b>10 MWT (Seconds)</b>	8.5	8.66	0.16s (1.88%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	1.18	1.15	-0.02m/s (-1.85%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	275	310	35m (12.73%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

In the systematic evaluation of the gait using the Edinburgh Visual Gait Scale, we didn't observe any differences between pre and post in the left lower limb (12 points). In the right side, we observed some improvements in the Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing, Peak Knee Flexion in Swing, Peak Hip Extension in Stance and Obliquity at Mid-Stance items, resulting in a decrease of 5 points in the score.

<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)</b>	13	8	-5
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)</b>	12	12	0

## Edinburgh Visual Gait Score

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance	x				
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance	x				
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift			x		
Edinburgh Visual Gait Score			13		

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance	x				
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift			x		
Edinburgh Visual Gait Score			8		

Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance	x				
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
Edinburgh Visual Gait Score			12		

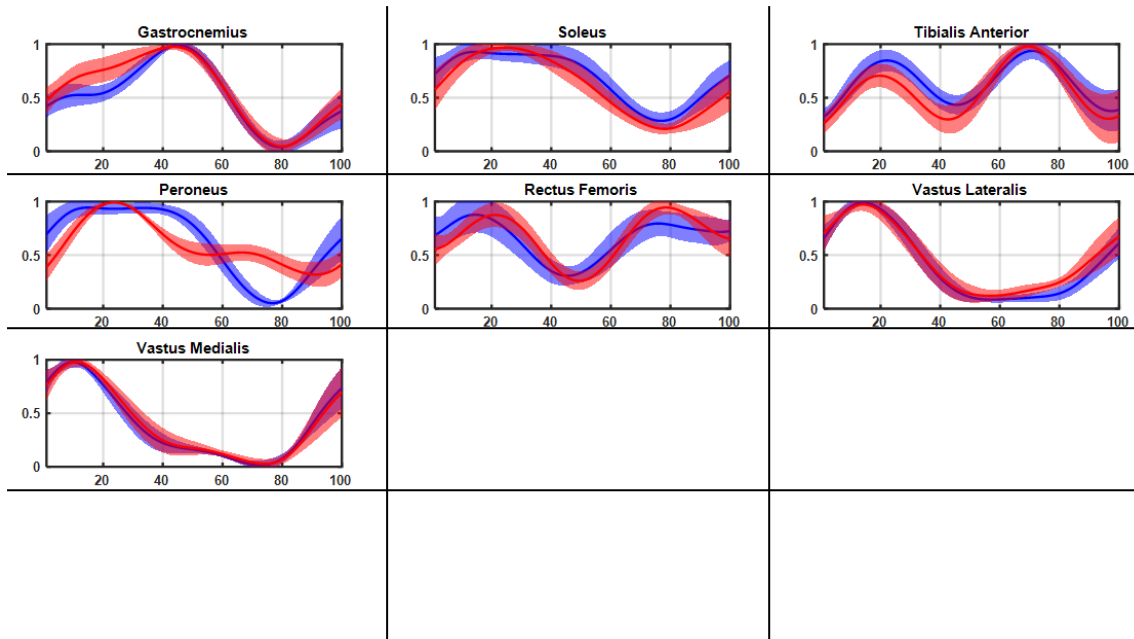
Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance	x				
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
Edinburgh Visual Gait Score			12		

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement); Grey: not changes

## Muscle Synergies Analysis

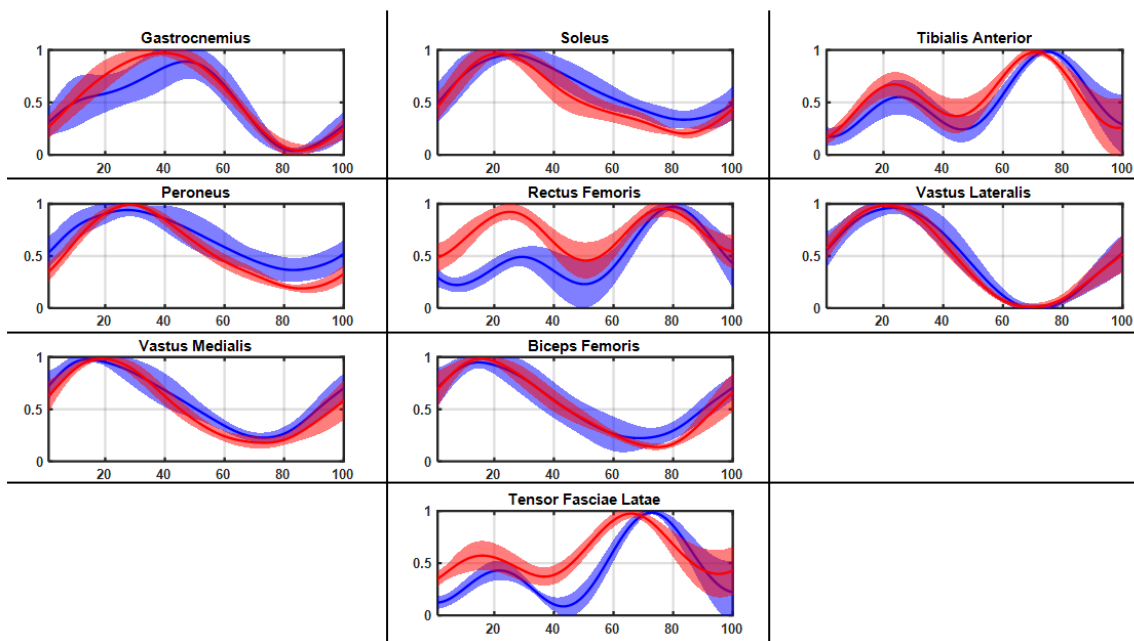
After detailed observation of the EMG signal, we decided 7 of them were good and we included them in the muscle synergies analysis for the left side and 9 for the right. The muscles included were the following:

- Most Affected Side (Left): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis and Vastus Medialis.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

- Contralateral (Right): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis and Vastus Medialis, Biceps Femoris and Tensor Fascia Latae.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

We identified 3 muscle synergies during gait in each of the lower limb.

**Most Affected:** The envelopes show prolonged activation of plantar flexor muscles (soleus and peroneus) than the physiological patterns, a delay in the first peak of activation of the tibialis anterior (20%) and two clear peaks and a long period of activation seen in the rectus femoris. After

RGT, we observed a change in the shape of the peroneus longus envelope consisting in an early decrease of activation (around 30% of the cycle) with a second peak of activation between the terminal stance to the terminal swing.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

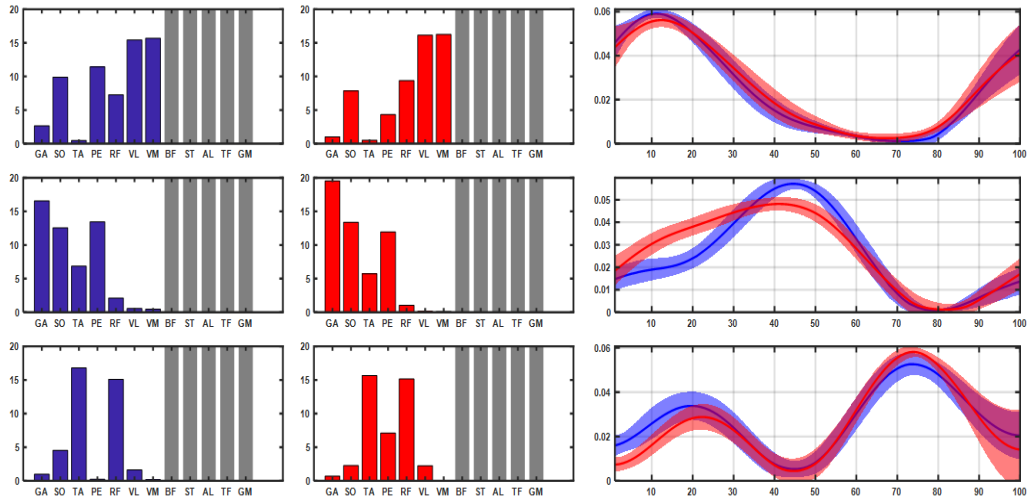
- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and early stance (with peak around 10% of the cycle) becoming negligible at 40% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis (Knee extensors). The presence in this synergy of soleus and peroneus is due to the pathological early and prolonged activation observed in the envelopes. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 changes in the coefficients of plantarflexors (decrease in soleus and peroneus) becoming closer to physiological.
- Muscle synergy 2 was primarily active in late stance with peak around 45% of the cycle) and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 changes in the coefficient of gastrocnemius and in temporal activation with more activation during early stance, less during mid stance and the peak around 35% of the cycle, due to the small change in gastrocnemius.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peak at 75% of the cycle) and small peak in mid stance (20%); and consisted mainly in tibialis anterior and rectus femoris. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes in the coefficient of plantarflexors (increase of peroneus and decrease of soleus).

**Contralateral:** The envelopes show a delay in the first peak of activation of the tibialis anterior (20%), and two clear peaks and a long period of activation seen in the rectus femoris and more activation of tensor fasciae latae during the swing phase. After RGT, we observed a change in the shape of the rectus femoris envelope consisting a double activation, the first one around 25% of the cycle and the other one during swing and a shift of 5% of the cycle to the left of the tensor fasciae latae.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

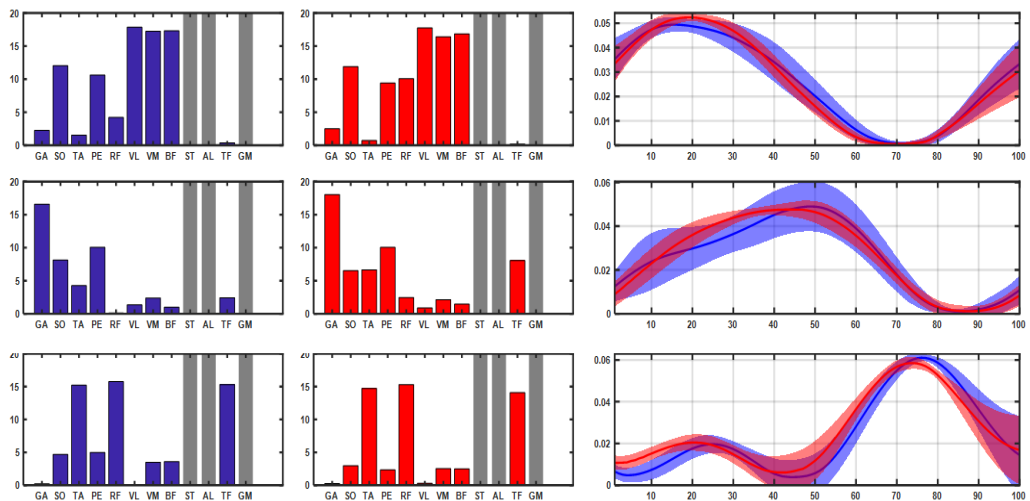
- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and early stance (with peak around 20% of the cycle) becoming negligible at 50% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis and plantarflexors (soleus and peroneus). Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 doesn't present major changes, except an increase in the coefficient of the rectus femoris.
- Muscle synergy 2 was primarily active in late stance with peak around 50% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 doesn't change.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peak at 75% of the cycle) and small peak during mid stance (20%); and consisted mainly in tibialis anterior, rectus femoris and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 doesn't change.

### Muscle Synergies Most Affected Side (Left)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

### Muscle Synergies Contralateral Side (Right)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 2 - CPMS02

18 years old male with spastic diplegia, GMFCS level III. He underwent 18 RGT sessions. We considered the left as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	18
<b>Total Time of Training (hours)</b>	9.19
<b>Mean Walking Time</b>	1837.82 ± 93.9
<b>Total Walking Distance (m)</b>	19591
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	1088.39 ± 116.95
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.6 ± 0.05

### Clinical Outcomes

Clinically, we observed improvements in GMFM-88 walking section (E) of 15.27%, GMFM-66 of 5.15%, 10 MWT 2.78 seconds and 6 MWT 23.49% of improvement (78 meters, from 332 to 410 meters). The scores in GMFM-88 standing got worse (-2.57%).

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	29	28	-1
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	74.36%	71.79%	-2.57%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	31	42	11
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	43.06%	58.33%	15.27%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	62.95	68.1	5.15
<b>10 MWT (Seconds)</b>	10.43	7.65	-2.78s (-26.65%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	0.96	1.31	0.35m/s (36.34%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	332	410	78m (23.49%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

In the systematic evaluation of the gait using the Edinburgh Visual Gait Scale, we observed some improvements in the left side in the following items: the Clearance in Swing, Knee Progression Angle in Mid-STANCE, Peak Knee Flexion in Swing, Peak Hip Extension in Stance and Peak Sagittal Position in Stance, resulting in a decrease of 5 points in the score. In the right side, we observed improvements in Clearance in Swing, Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing, Peak Knee Flexion in Swing, Peak Hip Extension in Stance, Pelvic Rotation at Mid-STANCE, Peak Sagittal Position in Stance and Maximum Lateral Shift, while the Obliquity at Mid-STANCE got worse, resulting in a decrease of 6 points.

Edinburgh Visual Gait Score	Pre	Post	Difference
Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)	19	13	-6
Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)	16	11	-5

### Edinburgh Visual Gait Score

Pre						
Right	2	1	0	1	2	
1.Initial contact in stance			x			
2.Heel lift in Stance		x				
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x			
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance	x					
5.Foot Rotation in Stance		x				
6.Clearance in Swing				x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance		x				
9.Peak Extension Stance	x					
10.Terminal Swing Position	x					
11.Peak Knee Flexion in Swing				x		
12.Peak Hip Extension in Stance	x					
13.Peak Hip Flexion during Swing			x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance	x					
16.Peak Sagittal Position in Stance	x					
17.Maximum Lateral Shift				x		
Edinburgh Visual Gait Score	19					

Post						
Right	2	1	0	1	2	
1.Initial contact in stance			x			
2.Heel lift in Stance		x				
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x			
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance	x					
5.Foot Rotation in Stance		x				
6.Clearance in Swing			x			
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x			
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance		x				
9.Peak Extension Stance	x					
10.Terminal Swing Position	x					
11.Peak Knee Flexion in Swing			x			
12.Peak Hip Extension in Stance		x				
13.Peak Hip Flexion during Swing			x			
14.Obliquity at Mid-Stance					x	
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance		x				
16.Peak Sagittal Position in Stance		x				
17.Maximum Lateral Shift			x			
Edinburgh Visual Gait Score	13					

Pre						
Left	2	1	0	1	2	
1.Initial contact in stance			x			
2.Heel lift in Stance		x				
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x			
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance	x					
5.Foot Rotation in Stance		x				
6.Clearance in Swing				x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x			
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance		x				
9.Peak Extension Stance	x					
10.Terminal Swing Position	x					
11.Peak Knee Flexion in Swing				x		
12.Peak Hip Extension in Stance	x					
13.Peak Hip Flexion during Swing			x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance		x				
16.Peak Sagittal Position in Stance	x					
17.Maximum Lateral Shift			x			
Edinburgh Visual Gait Score	16					

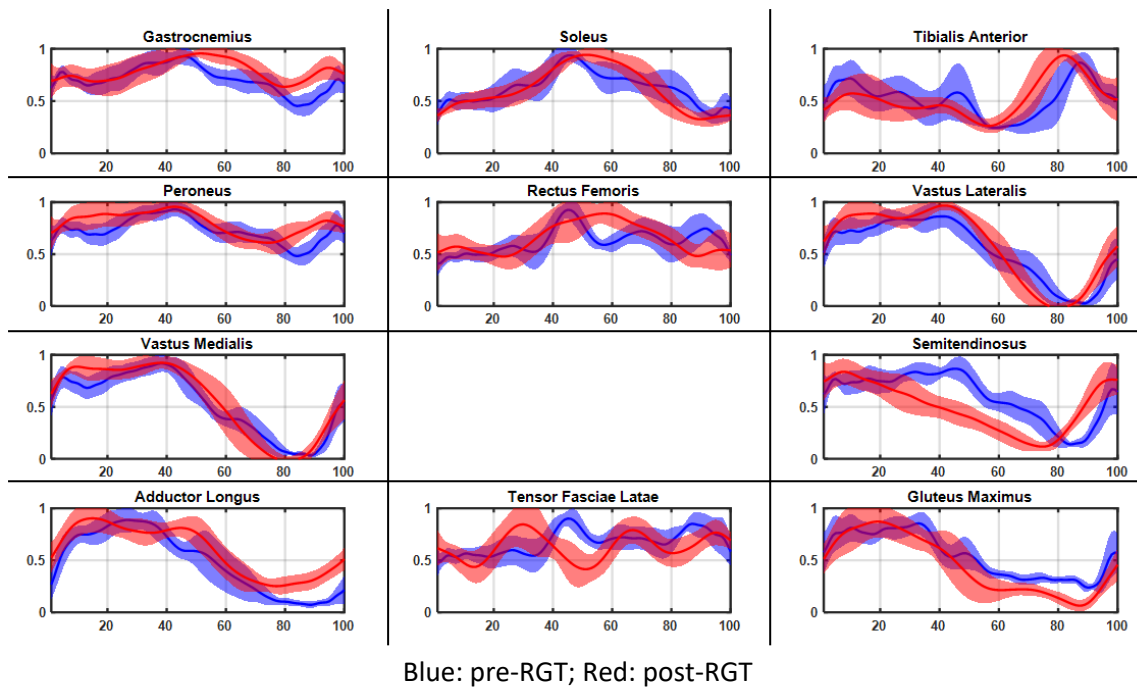
Post						
Left	2	1	0	1	2	
1.Initial contact in stance			x			
2.Heel lift in Stance		x				
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x			
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance	x					
5.Foot Rotation in Stance		x				
6.Clearance in Swing			x			
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x			
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance		x				
9.Peak Extension Stance	x					
10.Terminal Swing Position	x					
11.Peak Knee Flexion in Swing			x			
12.Peak Hip Extension in Stance		x				
13.Peak Hip Flexion during Swing			x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance		x				
16.Peak Sagittal Position in Stance		x				
17.Maximum Lateral Shift			x			
Edinburgh Visual Gait Score	11					

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

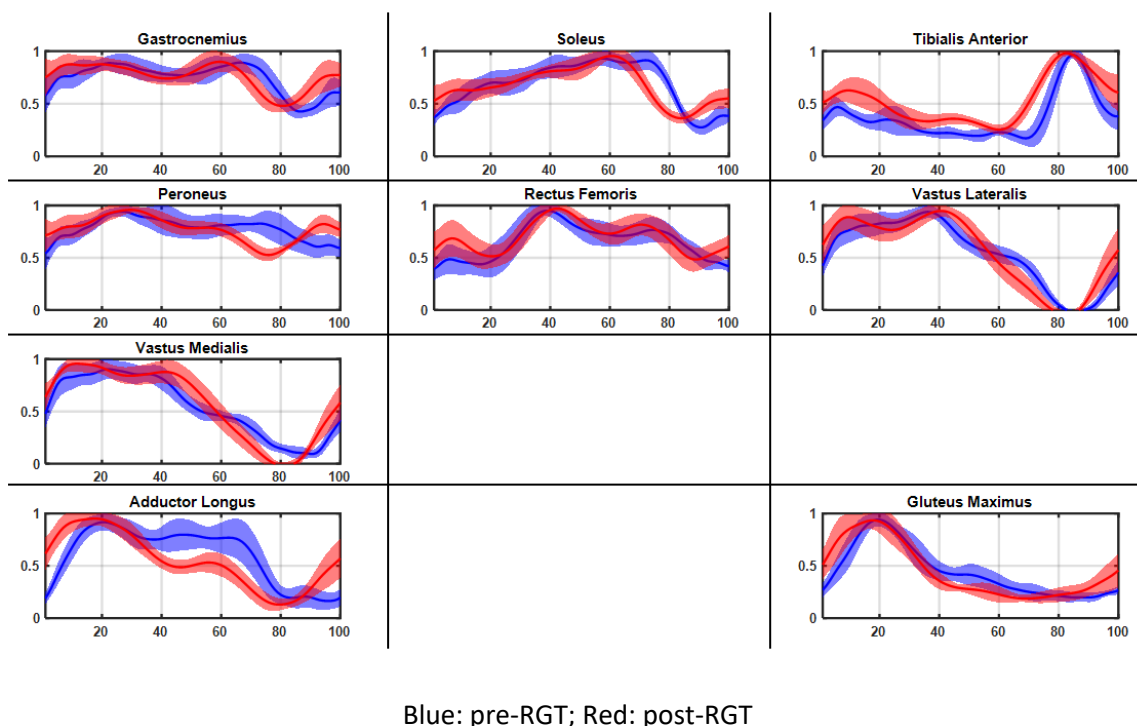
## Muscle Synergies Analysis

During observation of the EMG signal, we observed good quality in the channels but with very little modulation. After detailed observation of the EMG signal, we decided 10 of them were good in the left limb and 9 in the right side and we included them in the muscle synergies analysis. The muscles included were the following:

Most Affected Side (Left): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Semitendinosus, Adductor Longus and Gluteus Maximus.



Contralateral (Right): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Adductor Longus and Gluteus Maximus.



We identified 3 muscle synergies during gait in each lower limb.

**Most Affected:** Here, the envelopes show that the plantarflexors (gastrocnemius lateralis, soleus and peroneus longus) are active for the length of the gait cycle; as well as the rectus femoris and tensor fasciae latae and more prolonged activation of vastus lateralis and medialis, semitendinosus and gluteus maximus. After RGT, we observed earlier activation of the tibialis anterior (around 10%)



during the swing; the thigh muscles decreased earlier (around 10%) due to prior toe off and a decrease in the activation of the semitendinosus during mid and terminal stance.

This subject had 3 muscle synergies in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and stance (with peak around 35% of the cycle) becoming negligible at 65% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis, semitendinosus, adductor longus and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 changes in the temporal activation with an earlier decrease of activation (around 10%).
- Muscle synergy 2 was primarily active in late stance with peak around 45% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus. Muscle synergy 2 seems to contribute to swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 changes temporal coefficient with an earlier decrease of activation (around 10%).
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peaks at 85% of the cycle) and consisted mainly in tibialis anterior and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes in the temporal coefficient with an earlier decrease of activation (around 10%).

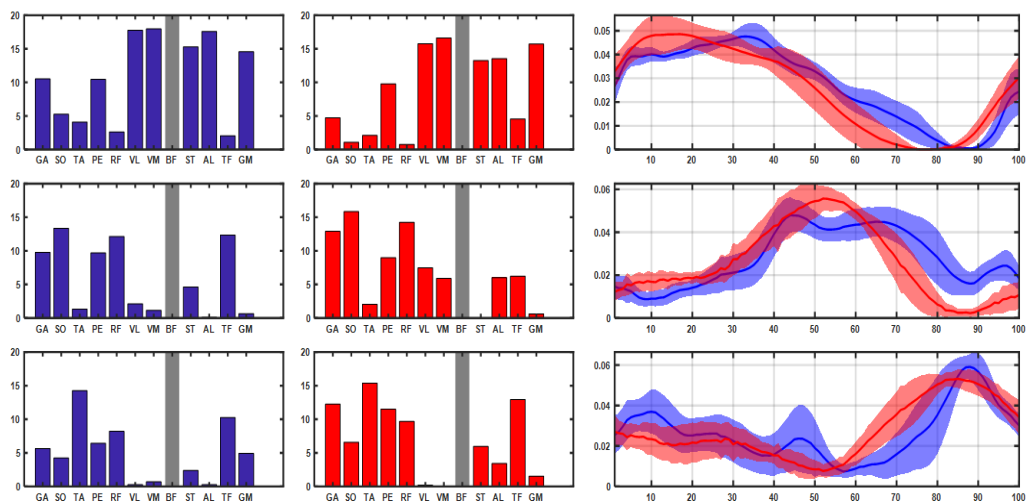
**Contralateral:** The envelopes show prolonged activation of gastrocnemius lateralis and soleus but we can observe a decrease of the activation during swing; peroneus and rectus femoris are active for the length of the gait cycle; prolonged activation of vastus lateralis, vastus medialis, semitendinosus and gluteus maximus; and the adductor longus is active during most of the stance phase. After RGT, we observed an earlier decrease of the activation from 85% to 75% to prior toe off and a decrease of the adductor longus during mid and terminal stance.

This subject had 3 muscle synergies in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and stance (with peak around 20% of the cycle) becoming negligible at 70% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis, adductor longus and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 changes in the temporal coefficient with an earlier decrease of activation (around 10%).
- Muscle synergy 2 was primarily active in late stance with a plateau from 40 to 70% of the cycle) and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus and rectus femoris. Muscle synergy 2 seems to contribute to swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 changes temporal coefficient with an earlier decrease of activation (around 10%).

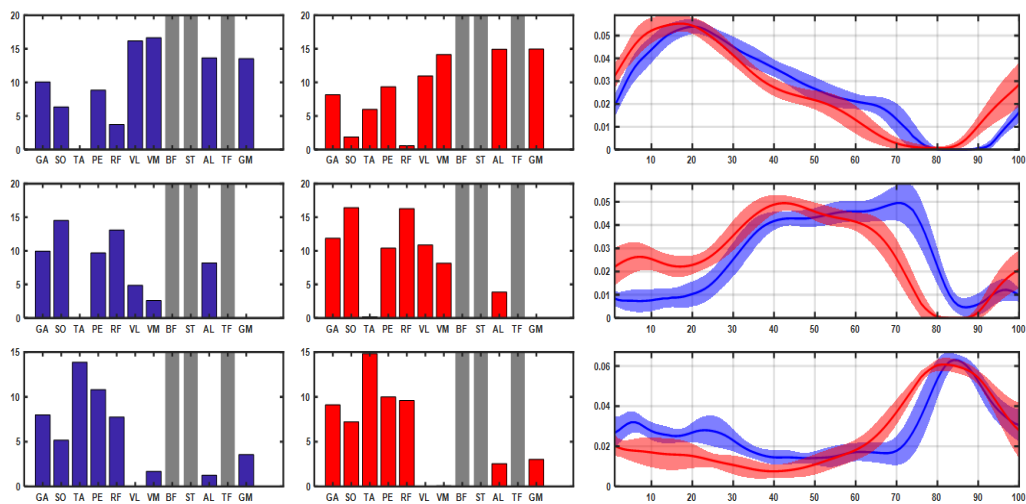
Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peaks at 85% of the cycle) and consisted mainly in tibialis anterior, rectus femoris and plantarflexors (gastrocnemius, soleus and peroneus). We observe simultaneous activation of plantar and dorsiflexors during swing. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changed in the temporal coefficient with an earlier decrease of activation (around 10%).

**Muscle Synergies Most Affected Side (Left)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

**Muscle Synergies Contralateral Side (Right)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 3 - CPMS03

15 years old female with spastic diplegia, GMFCS level II. She underwent 18 RGT sessions. We considered the right as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	18
<b>Total Time of Training (hours)</b>	8.43
<b>Mean Walking Time</b>	1687.03 ± 329.23
<b>Total Walking Distance (m)</b>	14026
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	779.22 ± 207.11
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.47 ± 0.06

### Clinical Outcomes

Clinically, she shown improvements in all the clinical outcomes but in the 6MWT, in which she walked 8.31% less (from 301 to 276 meters, 25 meters) during the post RGT evaluation. We observed improvements in GMFM-88 standing section (D) of 12.82%, GMGM-88 walking section (E) of 6.94%, GMFM-66 of 4.12% and 10 MWT of 0.36 seconds.

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	29	34	5
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	74.36%	87.18%	12.82%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	54	58	4
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	75.00%	81.94%	6.94%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	70.04	74.16	4.12
<b>10 MWT (Seconds)</b>	10.81	10.45	-0.36s (-3.33%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	0.93	0.96	0.03m/s (3.44%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	301	276	-25m (-8.31%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

We didn't observe many differences in the EVGS on the right lower limb. She only improved on the Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing. On the left, she improved in Foot Rotation in Stance, Knee Progression Angle in Mid-Stance and Obliquity at Mid-Stance while the Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing deviated from normal. She decreased 1 point and 2, in right and left respectively.

<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)</b>	9	8	-1
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)</b>	11	9	-2

**Edinburgh Visual Gait Score**

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance				x	
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>9</b>				

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance				x	
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>8</b>				

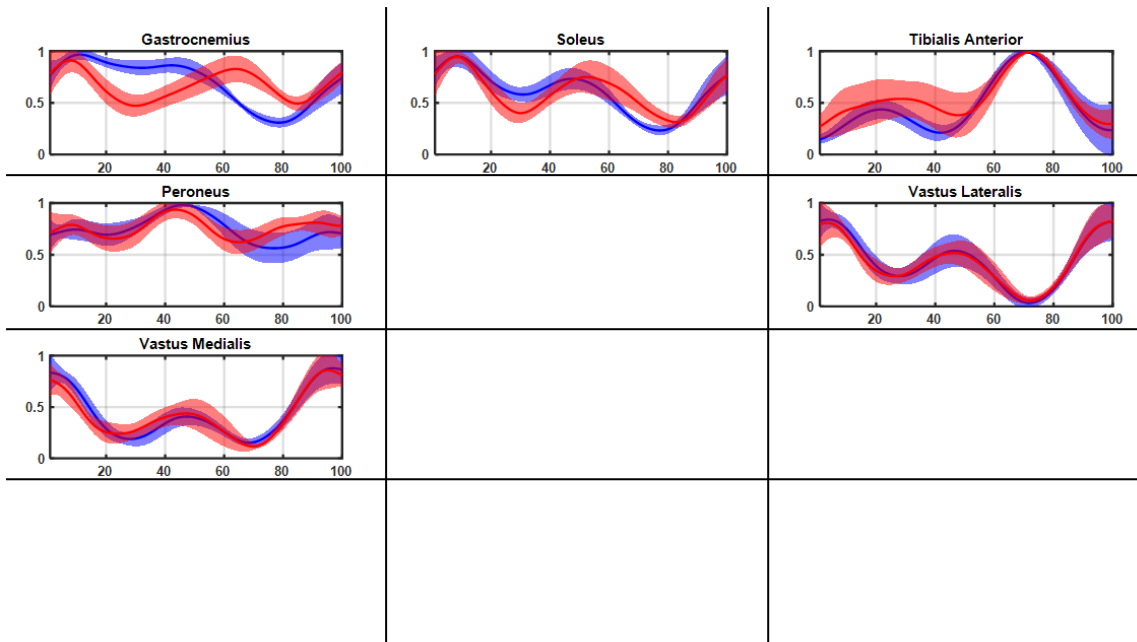
Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance				x	
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance		x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>11</b>				

Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>9</b>				

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

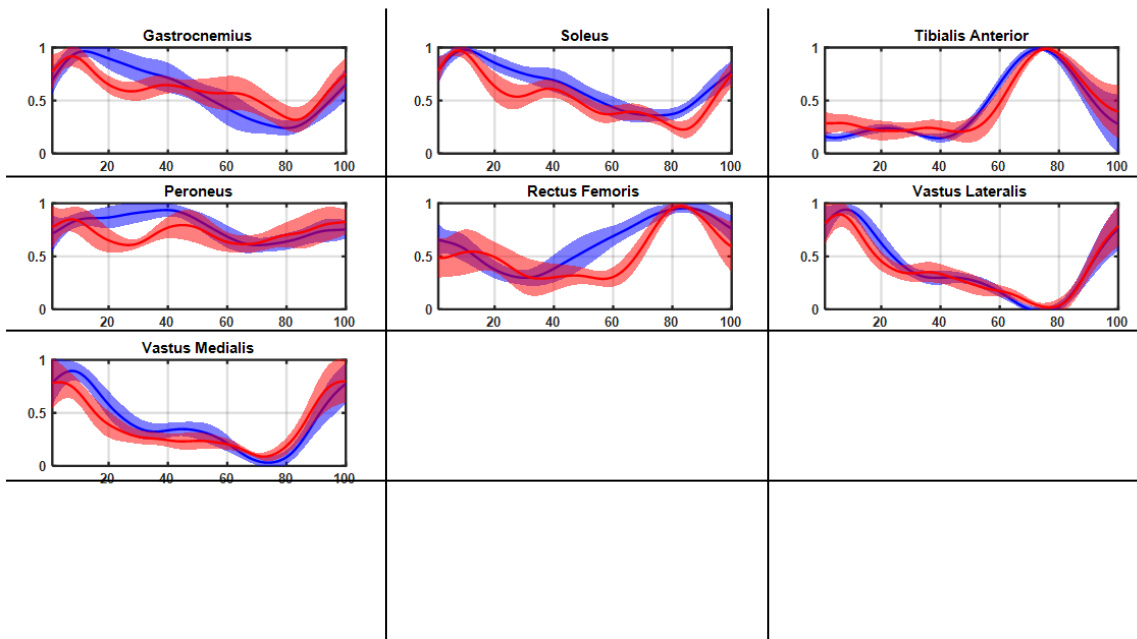
### Muscle Synergies Analysis

During observation of the EMG signal the most affected side, we observed very bad quality in 6 of the channels and not a lot of modulation in the Peroneus Longus. We could keep only 6 channels. The muscles included were the following: Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Vastus Lateralis and Vastus Medialis.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

After detailed observation of the EMG signal of the contralateral EMG, we decided 7 of them were good and we included them in the muscle synergies analysis. The muscles included were the following: Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis and Vastus Medialis.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

We identified 3 muscle synergies during gait in each lower limb.

**Most Affected:** The envelopes show prolonged activation of plantar flexor muscles (gastrocnemius and peroneus) than the physiological patterns, a delay in the first peak of activation of the tibialis anterior (20%) and two peaks of activation seen in the vastus lateralis and vastus medialis. After RGT, we observed a change in the shape of the gastrocnemius lateralis envelope consisting in a decrease of activation (around 30% of the cycle) with a second peak of activation around 65% of the cycle.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and early stance with a second peak around 45% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis. The presence in this synergy of soleus and peroneus is due to the pathological early and prolonged activation observed in the envelopes. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 changes in the coefficient of plantarflexors (decrease in gastrocnemius and soleus and increase in peroneus).
- Muscle synergy 2 was primarily active through the stance phase and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 changes in the coefficient of peroneus (decrease) and in temporal activation with activation during loading response with a second peak in late stance with peak around 45% of the cycle
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peak at 75% of the cycle) and small peak in mid stance (25%) consisting mainly of tibialis anterior and rectus femoris. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes temporal activation with a higher activation during stance and delay in the peak (around 30%) and in the coefficient of plantarflexors (increase of gastrocnemius, soleus and peroneus).

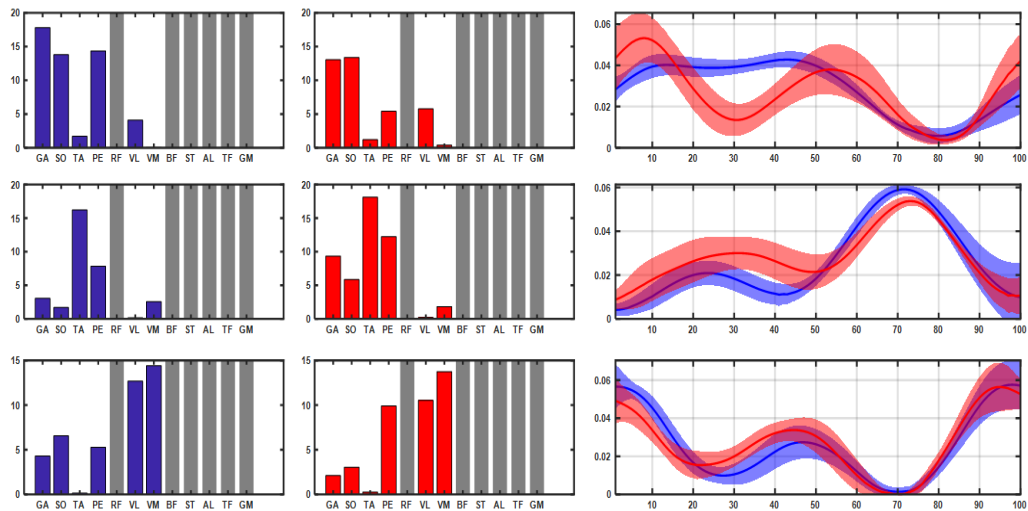
**Contralateral:** The envelopes show no first peak of activation of the tibialis anterior, and two clear peaks and an activation throughout the cycle seen in the peroneus. After RGT, we observed an earlier decrease of the activation during stance in gastrocnemius, soleus and vastus lateralis and medialis.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and early stance (with peak around 10% of the cycle) becoming negligible at 50% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis and plantarflexors (gastrocnemius, soleus and peroneus). Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 doesn't present major changes, except a general decrease in coefficients, more evident in the plantarflexors.
- Muscle synergy 2 was primarily active in late stance with peak around 35% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 changes in temporal activation, being active since loading response and becoming negligible at 75% of the cycle.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peak 75% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior and rectus femoris. Muscle synergy 3 likely contributes to

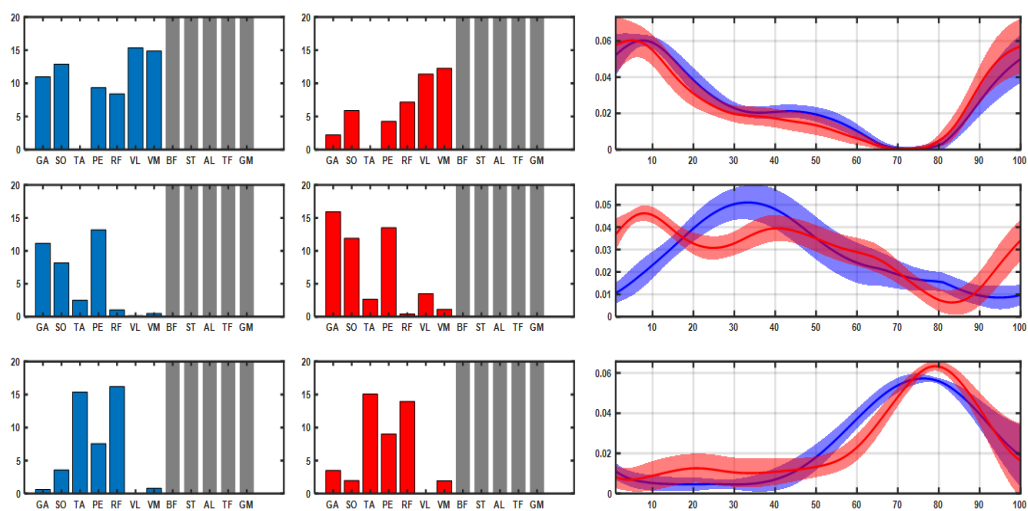
ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes in a delay in the peak of 5% of the cycle.

### Muscle Synergies Most Affected Side (Right)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

### Muscle Synergies Contralateral Side (Left)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 4 - CPMS04

8 years old female with spastic quadriplegia, GMFCS level II. She underwent 18 RGT sessions. We considered the right as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	18
<b>Total Time of Training (hours)</b>	9.13
<b>Mean Walking Time</b>	1826.7 ± 14.22
<b>Total Walking Distance (m)</b>	13623
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	756.83 ± 56.4
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.43 ± 0.03

### Clinical Outcomes

Clinically, she showed some improvements in all the clinical outcomes evaluated, except 10 MWT. We observed improvements in GMFM-88 standing section (D) of 5.13%, GMFM-88 walking section (E) of 5.56%, GMFM-66 of 5.24% and 6 MWT of 6.93% (from 505 to 540 meters, 35 meters), instead the 10 MWT got worse in 0.72 seconds.

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	34	36	2
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	87.18%	92.31%	5.13%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	60	64	4
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	83.33%	88.89%	5.56%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	74.75	79.99	5.24
<b>10 MWT (Seconds)</b>	5.96	6.68	0.72s (12.08%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	1.68	1.50	-0.18m/s (-10.78%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	505	540	35m (6.93%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

We observed differences in the EVGS on the right lower limb. She improved on the Initial contact in Stance, Foot Rotation in Stance, Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing and Peak Hip Flexion during Swing. She worsened in the following items: Terminal Swing Position and Peak Hip Extension in Stance. On the left, she improved in Initial contact in Stance, Heel lift in Stance and Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing while the Peak Extension Stance and Pelvic Rotation at Mid-Stance deviated from normal. She decreased 1 point and 2, in right and left respectively.



<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)	12	10	-2
Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)	6	5	-1

### Edinburgh Visual Gait Score

<b>Pre</b>					
<b>Right</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance	x				
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance				x	
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift			x		
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>12</b>				

<b>Post</b>					
<b>Right</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
1.Initial contact in stance			x		
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance				x	
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift			x		
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>10</b>				

<b>Pre</b>					
<b>Left</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift			x		
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>6</b>				

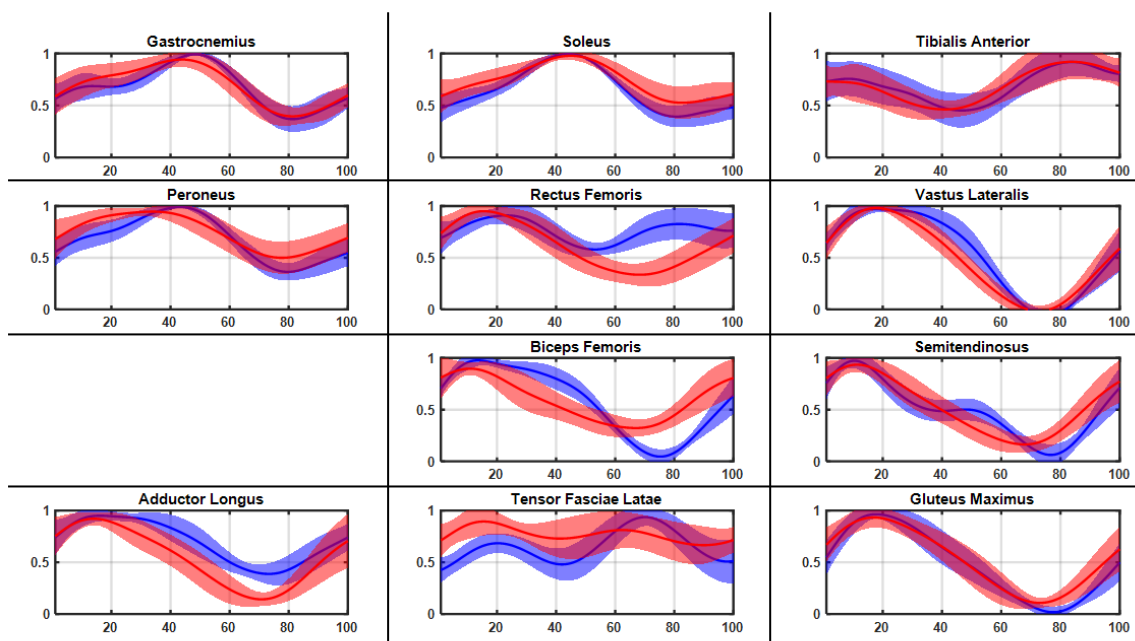
<b>Post</b>					
<b>Left</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
1.Initial contact in stance			x		
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance		x			
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift			x		
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>5</b>				

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

## Muscle Synergies Analysis

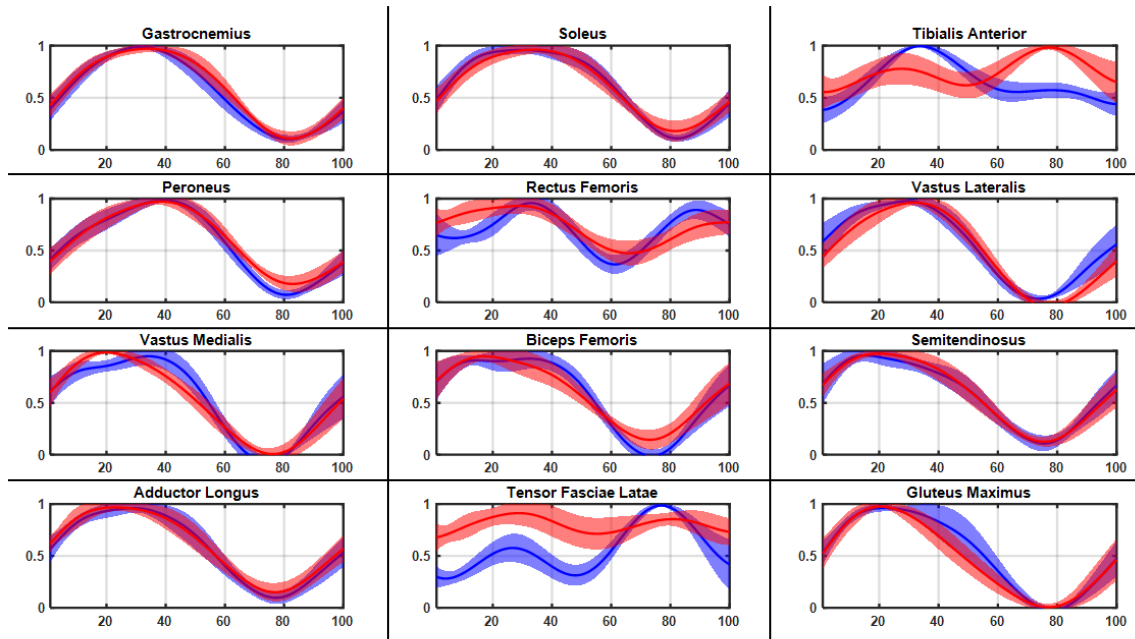
After detailed observation of the EMG signal, we decided 11 of them were good and we included them in the muscle synergies analysis for the right side and 12 for the left. The muscles included were the following:

- Most Affected Side (Right): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Biceps Femoris, Semitendinosus, Adductor Longus, Tensor Fasciae Latae and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

- Contralateral (Left): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Semitendinosus, Adductor Longus, Tensor Fasciae Latae and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

The subject had 3 muscle synergies in the each lower limb.

**Most Affected:** The envelopes show high activation of plantar flexor muscles (gastrocnemius, soleus and peroneus), tibialis anterior, rectus femoris and tensor fasciae latae, two peaks of activation seen in the biceps femoris and tensor fasciae latae and activation of the adductor longus during stance. After RGT, we observed a change in the shape of the rectus femoris envelope consisting in only one peak during stance, an earlier decrease of activation in vastus lateralis, biceps femoris, semitendinosus, adductor, also a higher level of activation of tensor fasciae latae with low level of modulation.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and early stance (with peak around 15% of the cycle) becoming negligible at 60% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus lateralis, biceps femoris, semitendinosus, adductor longus and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 changes in the coefficient of rectus femoris (increase).
- Muscle synergy 2 was primarily active late stance with peak around 45% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 doesn't change.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peak at 80% of the cycle) and small peak in mid stance (20%); and consisted mainly in tibialis anterior and rectus femoris and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes temporal activation with an earlier first peak during stance (around 10%) and in the coefficient of rectus femoris (decrease).

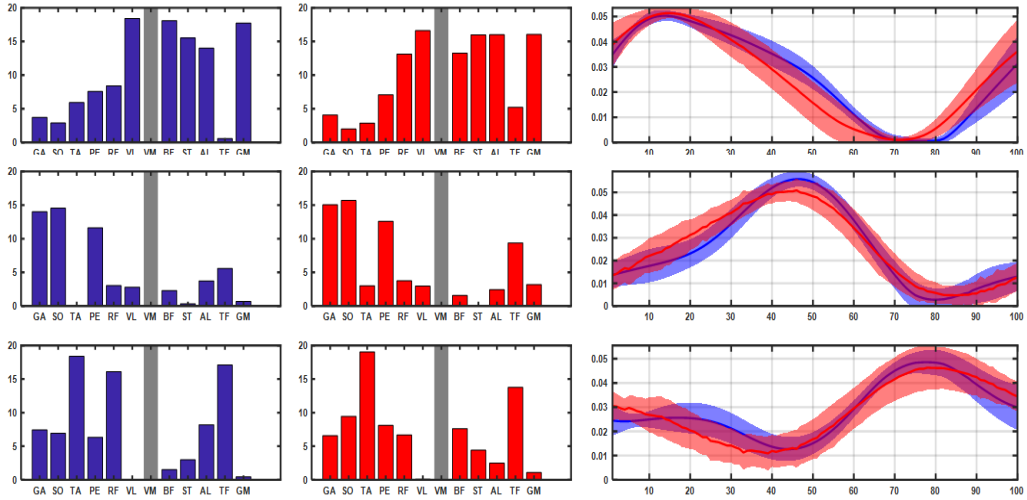
**Contralateral:** The envelopes show no second peak of activation of the tibialis anterior; a prolonged activation of vastus lateralis, mediales, biceps femoris and semitendinosus; activation of the

adductor longus during stance and two peaks in tensor fasciae latae. After RGT, we observed a second peak of activation in the tibialis anterior around 75% of the cycle and a higher level of activation of tensor fascia latae with not modulation.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

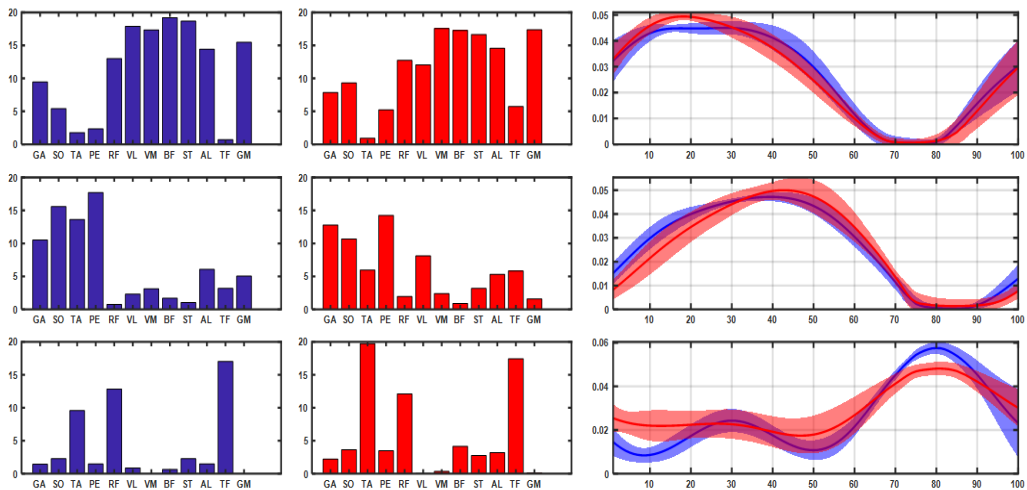
- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and early stance (with peak around 25% of the cycle) becoming negligible at 60% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus lateralis and medialis, rectus femoris, biceps femoris, semitendinosus, adductor longus and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 doesn't change.
- Muscle synergy 2 was primarily active during late stance, with a peak at around 40% of the cycle, and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus and tibialis anterior. We observed coactivation of plantar and dorsiflexors. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 changes in coefficients, mostly we observed a decrease in tibialis anterior coefficient and increase in the vastus lateralis.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peak at 80% of the cycle) and a small peak in between mid and terminal stance (30%); and consisted mainly in tibialis anterior and rectus femoris and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes temporal activation with a constant activation during stance phase and in coefficients we observed an increase in tibialis anterior coefficient.

### Muscle Synergies Most Affected Side (Right)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

### Muscle Synergies Contralateral Side (Left)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 5 - CPMS05

14 years old female with spastic diplegia, GMFCS level III. She underwent 17 RGT sessions. We considered the left as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	17
<b>Total Time of Training (hours)</b>	8.61
<b>Mean Walking Time</b>	1823.03 ± 11.95
<b>Total Walking Distance (m)</b>	13478
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	792.82 ± 35.28
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.44 ± 0.02

### Clinical Outcomes

Clinically, we observed improvements in GMFM-88 walking section (E) of 18.06% and GMFM-66 of 3.41%. The scores in GMFM-88 standing was the same pre and post, and 10 MWT and 6 MWT got worse (-3.20 seconds and -1.99% (from 403 to 395 meters), respectively).

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	28	28	0
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	71.79%	71.79%	0.00%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	36	49	13
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	50.00%	68.06%	18.06%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	63.63	67.04	3.41
<b>10 MWT (Seconds)</b>	10.83	14.03	3.2s (29.55%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	0.92	0.71	-0.21m/s (-22.81%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	403	395	-8m (-1.99%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

The EVGS was the same for the right side pre and post and in the left we increased one point. The EVGS increase 1 point in the left side due to a deviation from normal or the Pelvic Rotation at Mid Stance item.

<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)</b>	12	12	0
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)</b>	10	11	1

**Edinburgh Visual Gait Score**

Pre						
Right	2	1	0	1	2	
1.Initial contact in stance				x		
2.Heel lift in Stance			x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x			
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x			
5.Foot Rotation in Stance			x			
6.Clearance in Swing		x				
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x			
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x		
9.Peak Extension Stance	x					
10.Terminal Swing Position	x					
11.Peak Knee Flexion in Swing			x			
12.Peak Hip Extension in Stance		x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x				
14.Obliquity at Mid-Stance				x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x			
16.Peak Sagittal Position in Stance		x				
17.Maximum Lateral Shift				x		
Edinburgh Visual Gait Score	12					

Post						
Right	2	1	0	1	2	
1.Initial contact in stance				x		
2.Heel lift in Stance			x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x			
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x			
5.Foot Rotation in Stance			x			
6.Clearance in Swing		x				
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x			
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x		
9.Peak Extension Stance	x					
10.Terminal Swing Position	x					
11.Peak Knee Flexion in Swing			x			
12.Peak Hip Extension in Stance		x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x				
14.Obliquity at Mid-Stance			x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x				
17.Maximum Lateral Shift				x		
Edinburgh Visual Gait Score	12					

Pre						
Left	2	1	0	1	2	
1.Initial contact in stance				x		
2.Heel lift in Stance			x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x			
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x				
5.Foot Rotation in Stance			x			
6.Clearance in Swing		x				
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x			
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x		
9.Peak Extension Stance			x			
10.Terminal Swing Position	x					
11.Peak Knee Flexion in Swing			x			
12.Peak Hip Extension in Stance		x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x				
14.Obliquity at Mid-Stance			x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x			
16.Peak Sagittal Position in Stance		x				
17.Maximum Lateral Shift		x				
Edinburgh Visual Gait Score	10					

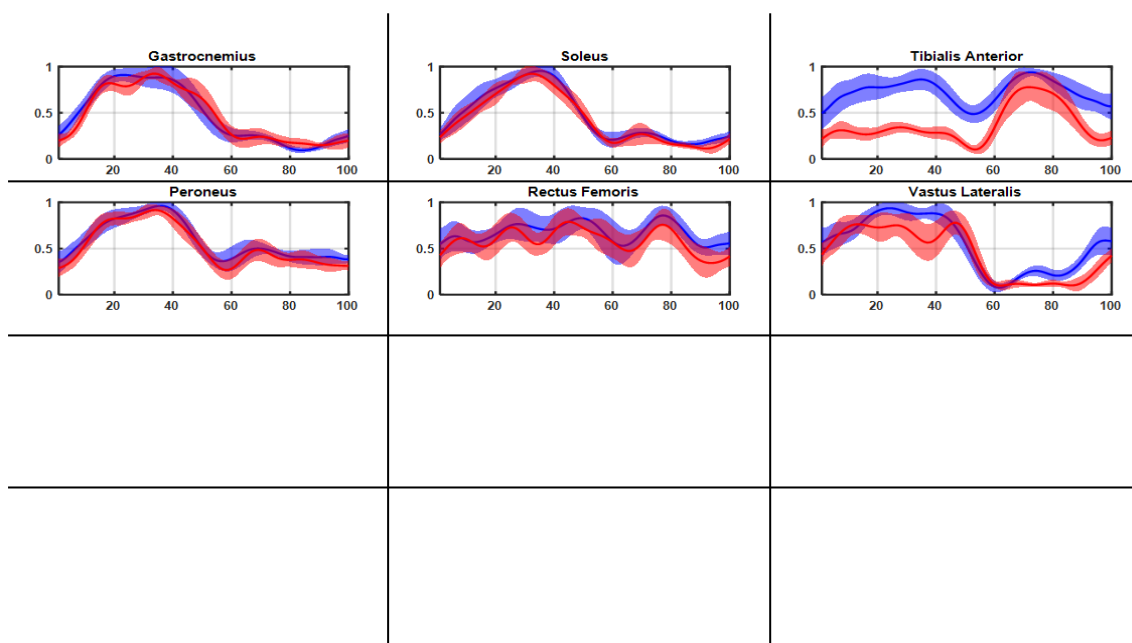
Post						
Left	2	1	0	1	2	
1.Initial contact in stance				x		
2.Heel lift in Stance			x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x			
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x				
5.Foot Rotation in Stance			x			
6.Clearance in Swing		x				
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x			
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x		
9.Peak Extension Stance			x			
10.Terminal Swing Position	x					
11.Peak Knee Flexion in Swing			x			
12.Peak Hip Extension in Stance		x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x				
14.Obliquity at Mid-Stance			x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x				
17.Maximum Lateral Shift		x				
Edinburgh Visual Gait Score	11					

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement); Grey: not changes

## Muscle Synergies Analysis

After detailed observation of the EMG signal, we decided only 6 of them were good and we included them in the muscle synergies analysis for the left side and 7 for the right. The muscles included were the following:

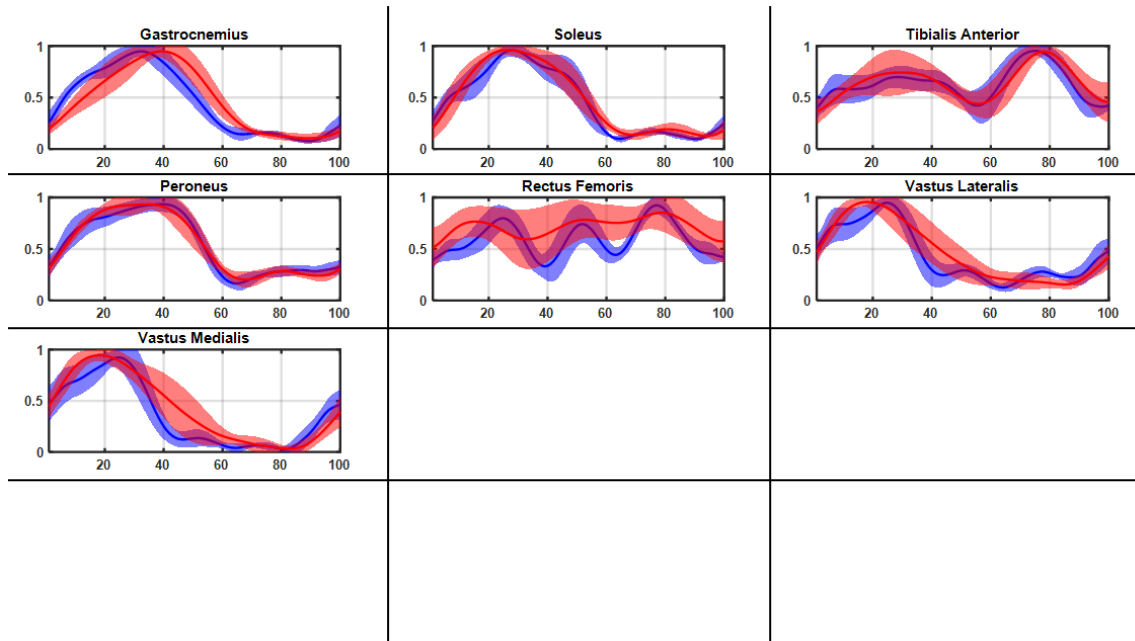
- Most Affected Side (Left): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, and Vastus Lateralis.
- Most Affected Side (Left): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Biceps Femoris, Semitendinosus, Adductor Longus, Tensor Fasciae Latae and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

- Contralateral (Right): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, and Vastus Medialis.





Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

We identified 2 muscle synergies during gait in each lower limb.

**Most Affected:** The envelopes show two peaks of activation in the tibialis anterior, one around 35% and the other around 70% of the cycle; continuous activation without modulation in the rectus femoris; and prolonged activation of vastus lateralis during stance. After RGT, we observed only a decrease in tibialis anterior activation during stance.

This subject had 2 muscle synergies in this lower limb.

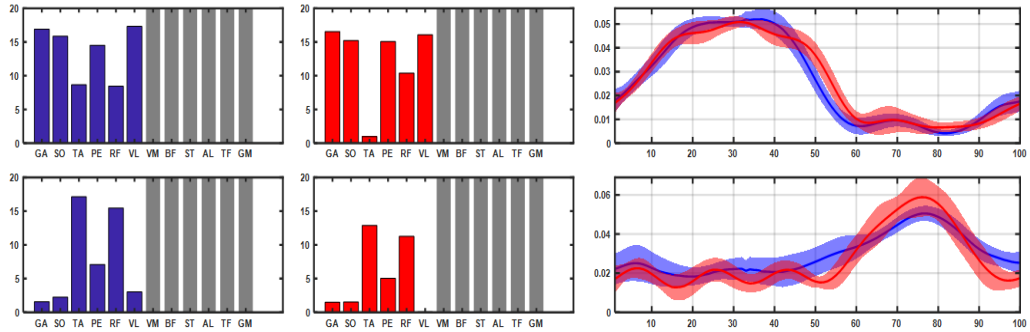
- Muscle synergy 1 was primarily active in mid and terminal stance (with peak around 30% of the cycle) becoming negligible at 55% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the all the plantarflexors, vastus lateralis, and tibialis anterior and rectus femoris. Muscle synergy 1 likely provides body support during stance and contributes to swing initiation, includes almost all the muscles for stabilization. After RGT, muscle synergy 1 changes in coefficient by decreasing the tibialis anterior.
- Muscle synergy 2 was primarily active during mid swing (peaks at 75% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior, rectus femoris and peroneus. Muscle synergy 2 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 2 doesn't change.

**Contralateral:** The envelopes show two peaks of activation in the tibialis anterior, one around 30% and the other around 70% of the cycle; and three peaks activation in the rectus femoris (25%, 45% and 75%). After RGT, we observed only a delay of 5% in the activation of the gastrocnemious, a continuous activation of the rectus femoris, and earlier peak of activations becoming negligible later during stance in the vastus lateralis and medialis.

This subject had 2 muscle synergies in this lower limb.

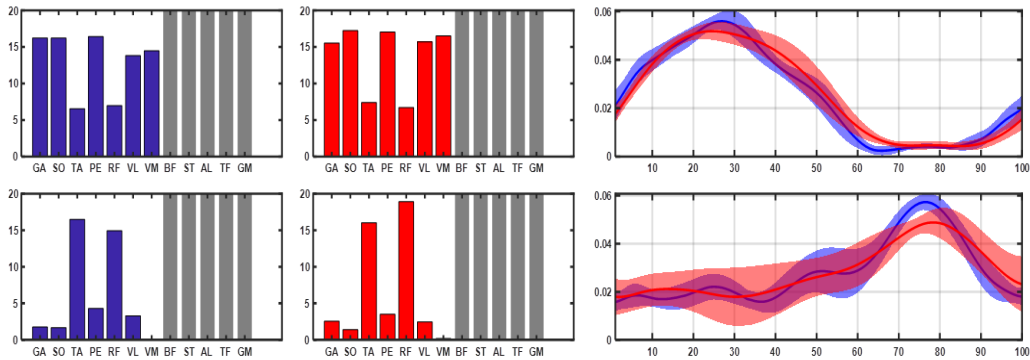
- Muscle synergy 1 was primarily active in mid and terminal stance (with peak around 30% of the cycle) becoming negligible at 55% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the all the plantarflexors, vastus lateralis, vastus medialis, and tibialis anterior and rectus femoris. Muscle synergy 1 likely provides body support during stance and contributes to swing initiation, includes almost all the muscles for stabilization. After RGT, muscle synergy 1 doesn't change.
- Muscle synergy 2 was primarily active during mid swing (peaks at 75% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior, rectus femoris and peroneus. Muscle synergy 2 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 2 doesn't change.

**Muscle Synergies Most Affected Side (Left)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

**Muscle Synergies Contralateral Side (Right)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 6 - CPMS07

12 years old female with spastic diplegia, GMFCS level II. She underwent 17 RGT sessions. We considered the left as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	17
<b>Total Time of Training (hours)</b>	8.4
<b>Mean Walking Time</b>	1779.79 ± 161.88
<b>Total Walking Distance (m)</b>	12382
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	728.35 ± 146.11
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	4.2 ± 0.6

### Clinical Outcomes

Clinically, she showed some improvements in all the clinical outcomes evaluated. She had good improvements in GMFM-88 standing section (D) of 7.69%, in GMFM-88 walking section (E) of 16.66%, GMFM-66 of 6.06% and 10 MWT of 4.12 seconds. We observed minimal improvements in the 6 MWT where she keeps the same (improvement of 0.67%).

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	32	35	3 points
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	82.05%	89.74%	7.69%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	47	59	12 points
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	65.28%	81.94%	16.66%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	68.1	74.16	6.06
<b>10 MWT (Seconds)</b>	8.68	4.56	4,12 seconds
<b>6 MWT (Meters)</b>	298	300	2 (0.67%)

Green: positive difference (improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

In the systematic evaluation of the gait using the Edinburgh Visual Gait Scale, we observed some improvements in the left side in the following items: the Hind-foot Varus/Valgus in Stance, Foot Rotation in Stance, Clearance in Swing, Peak Extension Stance and Peak Knee Flexion in Swing, while Knee Progression Angle in Mid –Stance deviated from normal, resulting in a decrease of 4 points in the score. In the right side, we observed improvements in Initial Contact in Stance, Knee Progression Angle in Mid –Stance, Peak Hip Flexion in Swing, and Pelvic Rotation at Mid-Stance, while Terminal Swing Position deviated from normal, resulting in a decrease of 4 points.

Edinburgh Visual Gait Score	Pre	Post	Difference
Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)	14	10	4
Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)	14	10	4

### Edinburgh Visual Gait Score

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance	x				
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance		x			
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing	x				
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
Edinburgh Visual Gait Score	14				

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance			x		
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance	x				
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift				x	
Edinburgh Visual Gait Score	10				

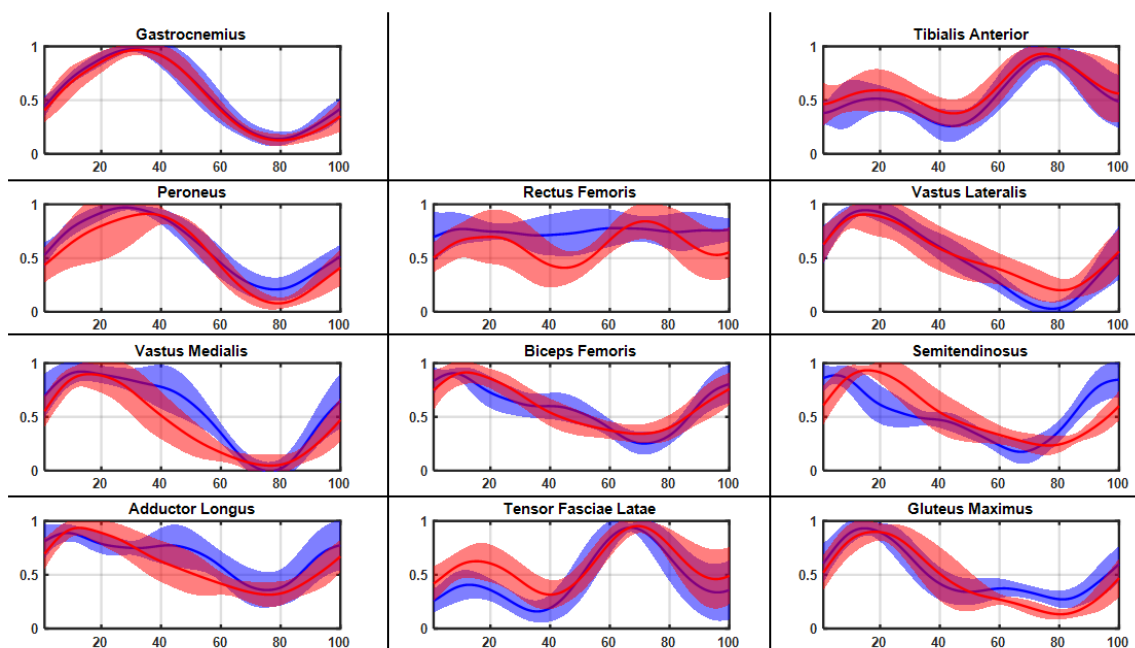
Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance				x	
6.Clearance in Swing		x			
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
Edinburgh Visual Gait Score	14				

Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
Edinburgh Visual Gait Score	10				

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

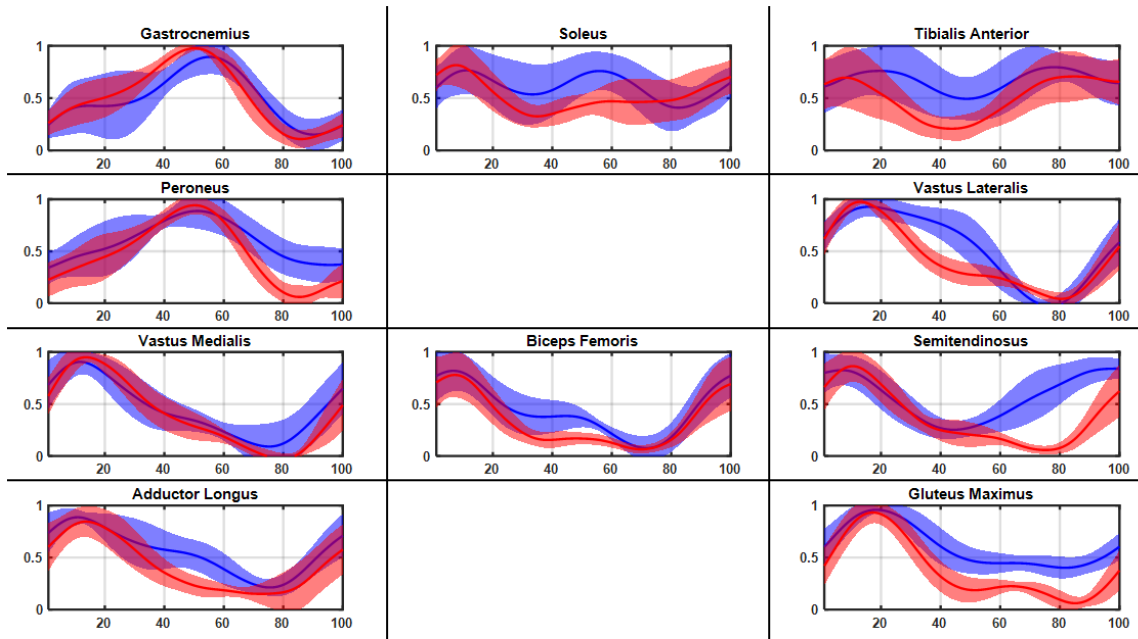
## Muscle Synergies Analysis

After detailed observation of the EMG signal, we decided 11 of them were good and we included them in the muscle synergies analysis for the left and 10 for the right. The muscles included for the most affected side (left) were the following: Gastrocnemius lateralis, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Semitendinosus, Adductor Longus, Tensor Fasciae Latae and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

For the contralateral (right): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Semitendinosus, Adductor Longus, and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

We identified 3 muscle synergies during gait in each lower limb.

**Most Affected:** The envelopes show prolonged and continuous activation of the rectus femoris; prolonged activation of the vastus medialis; activation of the adductor longus during stance and two peaks in the tensor fasciae latae (around 15% and 65% of the cycle. After RGT, we observed a change the rectus femoris with two peaks around 20% and 70% of the cycle; a decrease of the activation of vastus medialis during stance and a delay of 10% of the activation of the semitendinosus; and a small increase of the activation of the tensor fasciae latae during the first peak.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and early stance and consisted mainly of extensor activity from the biceps femoris, semitendinosus, adductor longus and vastus medialis and lateralis. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 changes in the temporal activation with a decrease of activation during loading response and a delay of the activation (peak around 15%) and in coefficients by increasing vastus lateralis, vastus medialis, biceps femoris, adductor longus and gluteus maximus.
- Muscle synergy 2 was primarily active thorough the stance phase with peak around 25 of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius and peroneus longus, also activity from vastus lateralis and medialis, biceps femoris, adductor and gluteus maximus. Muscle synergy 2 likely contributes to stabilization during stance, forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 changes in temporal activation with a decrease of activation during mid stance and delay in the peak (around 35%) and in the coefficient by decreasing the coefficients of vastus lateralis and medialis, biceps femoris, adductor and gluteus maximus.

- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peak at 70% of the cycle) and small peak in mid stance (20%); and consisted mainly in tibialis anterior, rectus femoris and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 doesn't change.

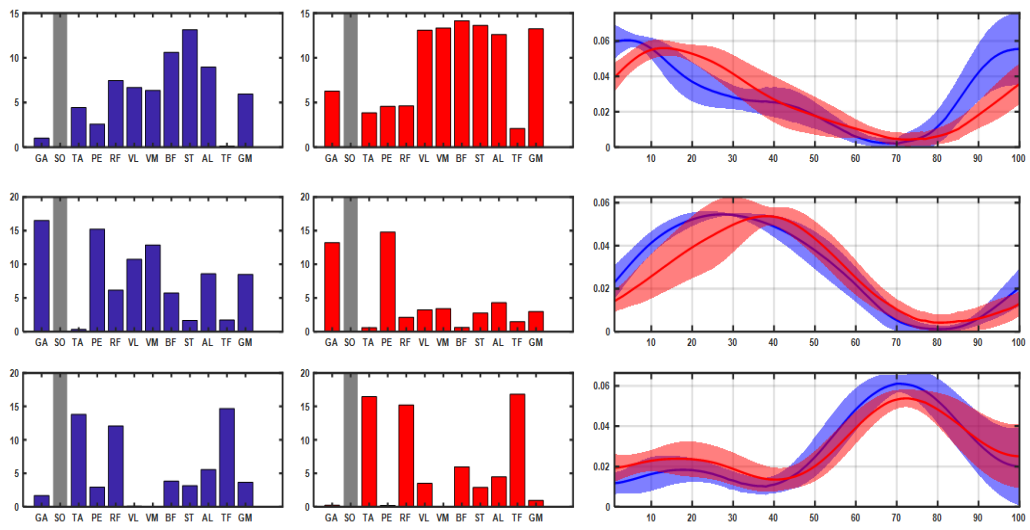
**Contralateral:** The envelopes show delay activation of gastrocnemius lateralis and peroneus (peak around 50% of the cycle); activation throughout the cycle seen in the soleus and tibialis anterior, prolonged activation of the vastus medialis; and activation of the adductor longus during stance. After RGT, we observed a clear peak of soleus during loading response; two peaks of the tibialis anterior around 10% and 80% of the cycle, an earlier decrease of the activation during stance in vastus medialis, biceps femoris, adductor longus and gluteus maximus, also a decrease of the activation of the semitendinosus during swing phase.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and during stance (with peak around 15% of the cycle) becoming negligible at 60% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus lateralis, vastus medialis, biceps femoris, adductor longus and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 changes in temporal activation with a clearer peak at 15% of the cycle and becoming negligible around 40% of the cycle and in coefficient by increasing the semitendinosus.
- Muscle synergy 2 was primarily active in late stance with peak around 55% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus, and tibialis anterior. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 changes in temporal activation, with an earlier peak around 50% of the cycle and a decrease in coefficients of soleus and tibialis anterior.
- Muscle synergy 3 was primarily active during loading response and swing (peak around 90% of the cycle and becoming negligible around 40% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior and semitendinosus. Muscle synergy 2 likely contributes to decelerate the leg at the end of swing and propel the body during stance. After RGT, muscle synergy 2 changes in temporal activation with an earlier decrease of activation during stance, becoming negligible around 30% and in coefficients decreasing semitendinosus.

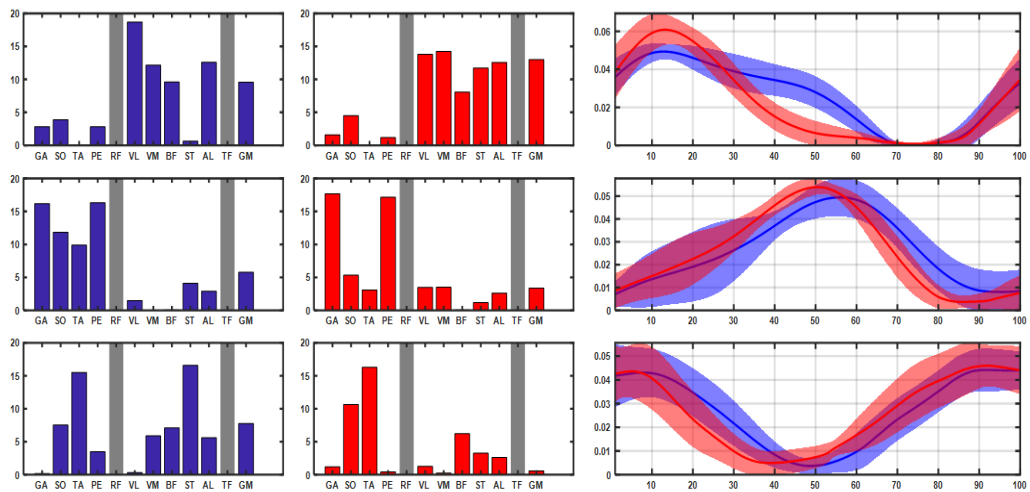


**Muscle Synergies Most Affected Side (Left)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

**Muscle Synergies Contralateral Side (Right)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 7 - CPMS09

6 years old female with spastic diplegia, GMFCS level III. She has some cognitive impairments that may difficult to evaluate the gait outcomes. She underwent 17 RGT sessions. We considered the right as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	17
<b>Total Time of Training (hours)</b>	9.17
<b>Mean Walking Time</b>	1833.82 ± 26.58
<b>Total Walking Distance (m)</b>	14682
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	815.66 ± 33.06
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.45 ± 0.02

### Clinical Outcomes

Clinically, she improves a little bit the gross motor function: 15.39% in GMFM-88 Section, 2.77% in GMFM Section E and 7.41% in GMFM-66, while she was slower in the 10 MWT by 5.15 seconds and her endurance decrease in 21.31%.

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	6	12	6
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	15.38%	30.77%	15.39%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	12	14	2
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	16.67%	19.44%	2.77%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	49.21	56.62	7.41
<b>10 MWT (Seconds)</b>	7.72	12.87	5.15s (66.71%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	1.30	0.78	-0.52m/s (-40.02%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	244	192	-52m (-21.31%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

In the EVGS, we observed an improvement of 2 points bilaterally. We observed inconsistency in the walking pattern. On the right, side she improved the following items: Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance, Clearance in Swing, Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing and Peak Knee Flexion in Swing, while she got worse in Obliquity at Mid-Stance and Peak Sagittal Position in Stance. On the left side, we also observed an improvement in the same items (Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance, Clearance in Swing, Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing and Peak Knee Flexion in Swing), and a worsening on Obliquity at Mid-Stance and Peak Sagittal Position in Stance.

Edinburgh Visual Gait Score	Pre	Post	Difference
Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)	19	17	-2
Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)	19	17	-2

### Edinburgh Visual Gait Score

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance					x
2.Heel lift in Stance					x
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing		x			
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing	x				
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance		x			
16.Peak Sagittal Position in Stance			x		
17.Maximum Lateral Shift			x		
Edinburgh Visual Gait Score	19				

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance					x
2.Heel lift in Stance					x
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance		x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance		x			
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift			x		
Edinburgh Visual Gait Score	17				

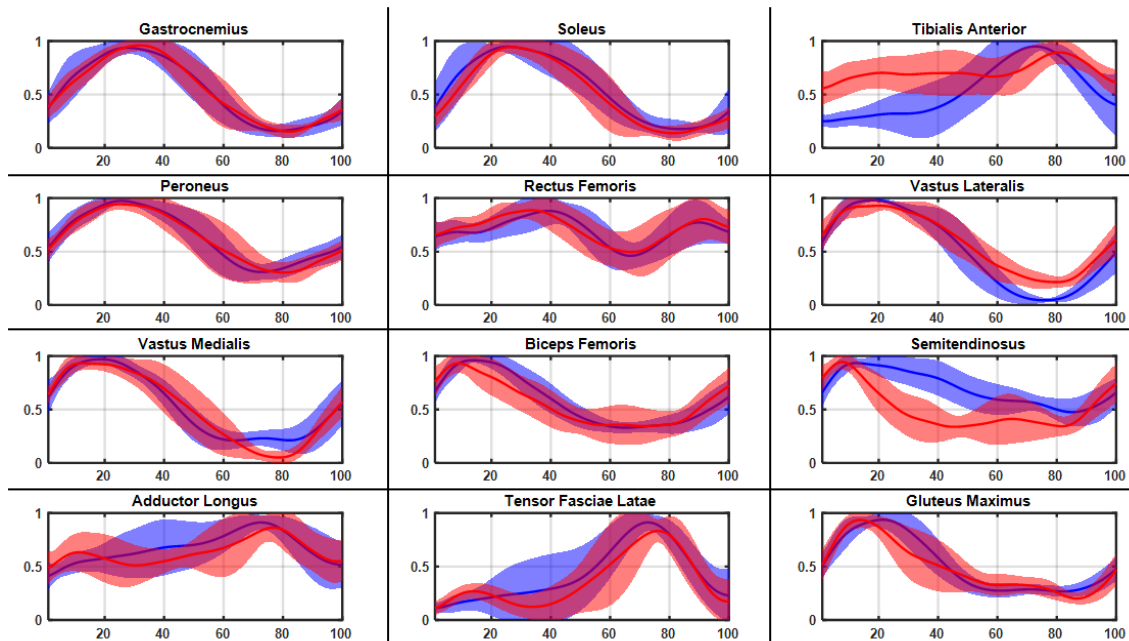
Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance					x
2.Heel lift in Stance					x
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing		x			
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing	x				
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance		x			
16.Peak Sagittal Position in Stance			x		
17.Maximum Lateral Shift			x		
Edinburgh Visual Gait Score	19				

Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance					x
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance				x	
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance		x			
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift			x		
Edinburgh Visual Gait Score	17				

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

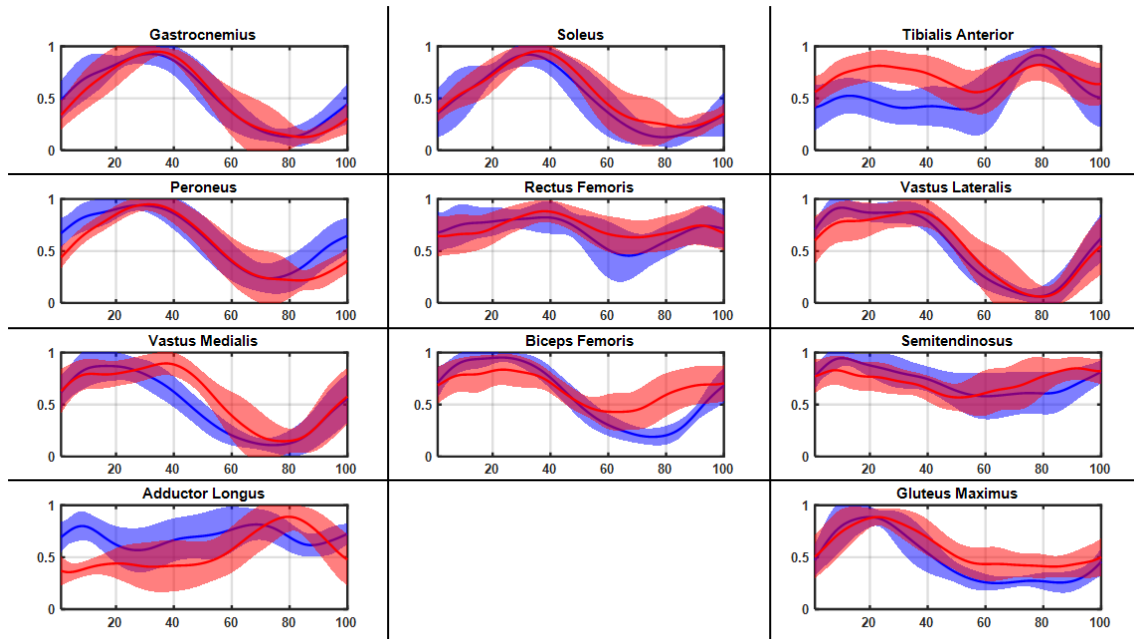
## Muscle Synergies Analysis

During observation of the EMG signal, we decided that the 12 channels had good quality for the most affected side (right) and 11 for the left. The muscles included for the right side were the following: Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Semitendinosus, Adductor Longus, Tensor Fasciae Latae and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

For the contralateral (left): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Semitendinosus, Adductor Longus, and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

We identified 3 muscle synergies during gait in each lower limb.

**Most Affected:** Here, the envelopes show higher level of variability; a prolonged activation of plantarflexors (gastrocnemious, soleus and peroneus), vastus lateralis; a high level of activation throughout the cycle of the rectus femoris (two peaks around 45% and 90%), semitendinosus, and adductor longus; and an activation of tensor fasciae latae during swing. After RGT, we observed a continuous activation of tibialis anterior during stance, and a decrease in the period of activation of the semitendinosus.

This subject had 3 muscle synergies in this lower limb.

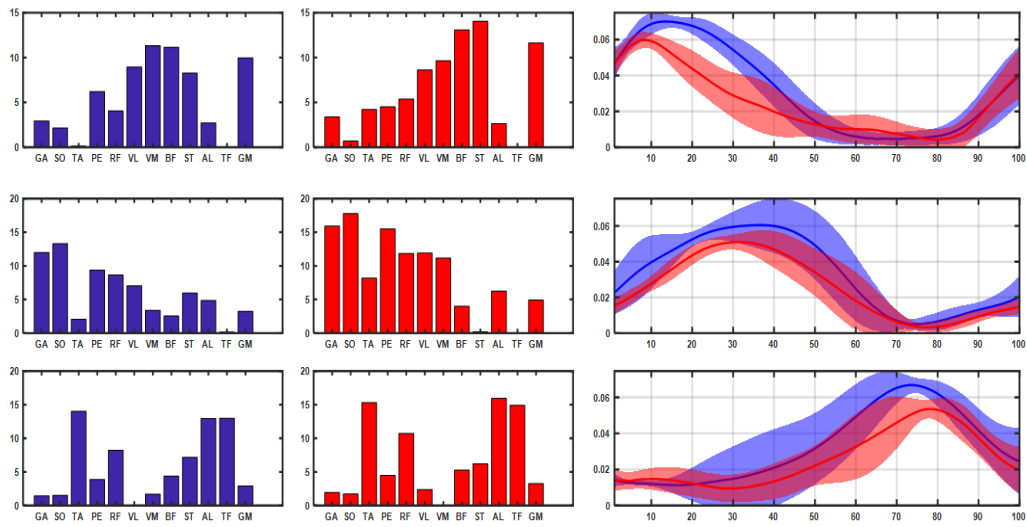
- Muscle synergy 1 was primarily active in mid stance (with peak around 15% of the cycle) becoming negligible at 50% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis, biceps femoris and gluteus maximus, but also semitendinosus and peroneus. Muscle synergy 1 likely provides body support during stance phase. After RGT, muscle synergy 1 changes in temporal activation, by an earlier peak of activation around 10% of the gait cycle.
- Muscle synergy 2 was primarily active mid stance with a peak at around 40% of the cycle, becoming negligible at around 60% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemious, soleus and peroneus longus, and rectus femoris, vastus lateralis, semitendinosus and adductor longus. Muscle synergy 2 seems to contribute to a very prolonged swing initiation. After RGT, we observed an increase in the coefficients of vastus medialis and tibialis anterior.
- Muscle Synergy 3 was primarily active during swing (peak at 75%) and consisted mainly in dorsiflexor activity from the tibialis anterior, adductor longus, and tensor fasciae latae, also biceps femoris, semitendinosus and gluteus maximus. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 doesn't change.

**Contralateral:** Here, the envelopes show higher levels of variability; a prolonged activation of plantarflexors (gastrocnemius, soleus and peroneus), vastus lateralis and medialis; a high level of activation throughout the cycle of rectus femoris, semitendinosus, and adductor longus; and an activation of tensor fasciae latae during swing. After RGT, we observed a continuous activation of the tibialis anterior during stance; a longer activation of the vastus medialis during stance, and a decrease in the activation of the adductor longus during stance.

This subject had 3 muscle synergies in this lower limb.

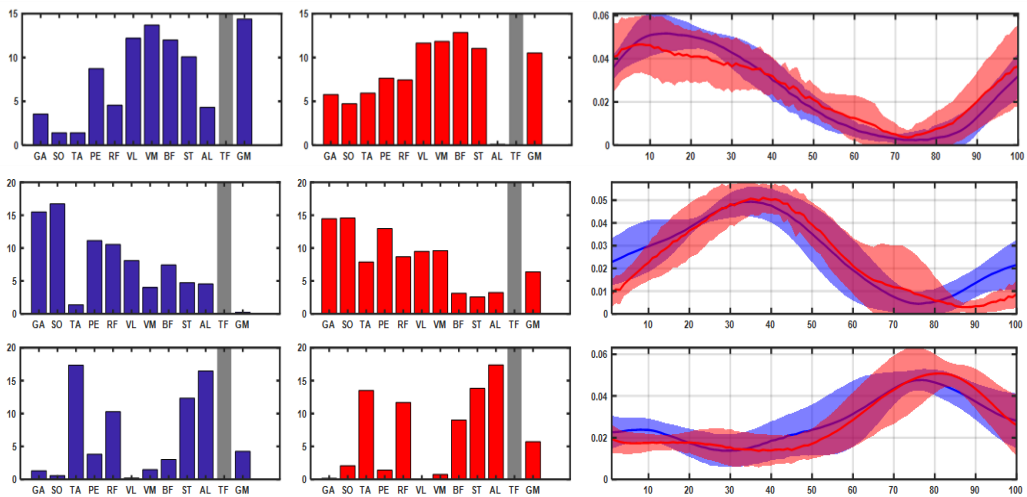
- Muscle synergy 1 was primarily active in loading response and mid stance (with peak around 10% of the cycle) becoming negligible at 60% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis, biceps femoris and gluteus maximus, but also semitendinosus and peroneus. Muscle synergy 1 likely provides body support during stance phase. After RGT, muscle synergy 1 changes in coefficients by increasing peroneus longus and tibialis anterior.
- Muscle synergy 2 was primarily active during stance with peak around 40% of the cycle, becoming negligible around 65% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus, and rectus femoris, vastus lateralis, and biceps femoris. Muscle synergy 2 seems to contribute to a very prolonged swing initiation. After RGT, by increasing vastus medialis and decreasing biceps femoris, muscle synergy 2 changed in coefficients.
- Muscle Synergy 3 was primarily active during mid swing (peaks at 75%) and consisted mainly in dorsiflexor activity from the tibialis anterior, adductor longus also rectus femoris and semitendinosus. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 doesn't change.

### Muscle Synergies Most Affected Side (Right)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

### Muscle Synergies Most Contralateral (Left)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 8 - CPMS10

15 years old male with stroke resulting in quadriplegia, GMFCS level IV. We asked for a protocol exception to include him in our research study. He underwent 18 RGT sessions. We considered the left as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	18
<b>Total Time of Training (hours)</b>	8.95
<b>Mean Walking Time</b>	1789.94 ± 151.55
<b>Total Walking Distance (m)</b>	15265
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	848.05 ± 100.23
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.48 ± 0.03

### Clinical Outcomes

Clinically, he showed improvements in some clinical outcomes evaluated. He had huge improvements in 10 MWT of 18.19 seconds and in 6 MWT of 160.67% (from 89 to 232 meters, 143 meters), good improvement in GMFM-88 walking section (E) of 12.50%, minimal improvement in GMFM-66 of 0.3% and he got worse in GMFM-88 standing section (D) of -2.57%.

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	24	23	-1
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	61.54%	58.97%	-2.57%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	30	39	9
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	41.67%	54.17%	12.50%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	62.68	62.98	0.3
<b>10 MWT (Seconds)</b>	27.34	9.15	-18.19s (-66.53%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	0.37	1.09	0.73m/s (198.8%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	89	232	143m (160.67%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

In the systematic evaluation of the gait using the Edinburgh Visual Gait Scale, we observed some improvements in the left side in the following items: Maximum ankle dorsiflexion in swing and Peak hip extension in stance. He got worse in terminal swing position, peak knee flexion in swing, obliquity at mid stance and Pelvic Rotation at Mid-Stance. In the right side, we observed improvements in Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing, Knee Progression Angle in Mid –Stance and in Peak Hip Extension in Stance. He got worse in Terminal Swing Position, Obliquity at Mid-Stance



and in Pelvic Rotation at Mid-Stance. He kept the same score pre and post for the right side and he increased 2 points on the left side.

Edinburgh Visual Gait Score	Pre	Post	Difference
Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)	12	12	0
Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)	12	14	2

### Edinburgh Visual Gait Score

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing		x			
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>12</b>				

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing		x			
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance		x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>12</b>				

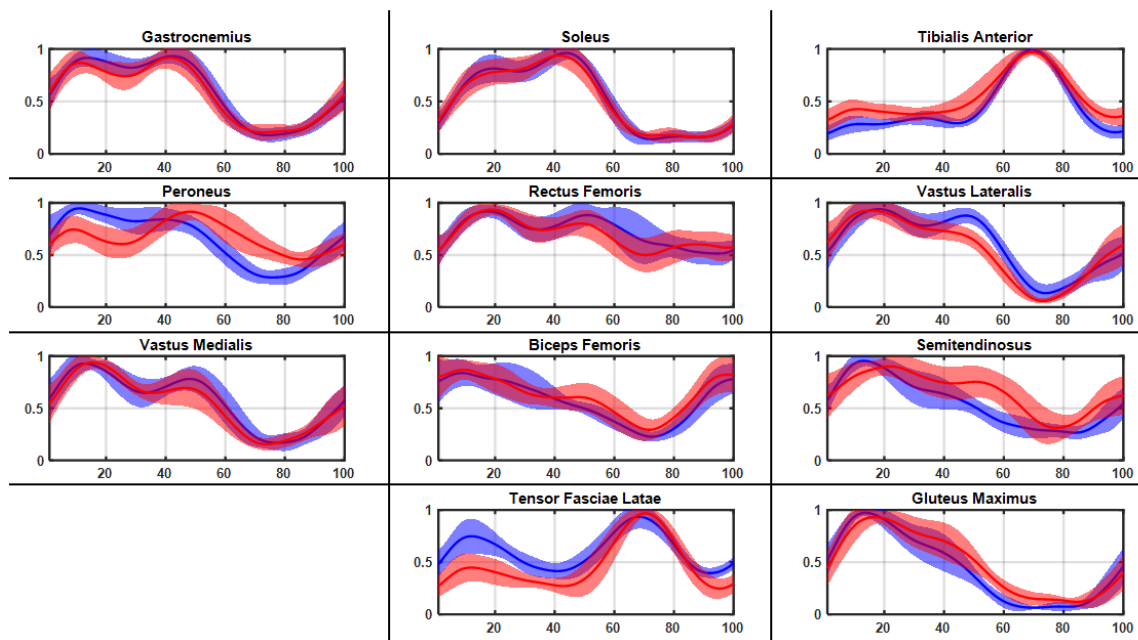
Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing		x			
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift				x	
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>12</b>				

Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing		x			
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance				x	
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift				x	
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>14</b>				

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement); Grey: not changes

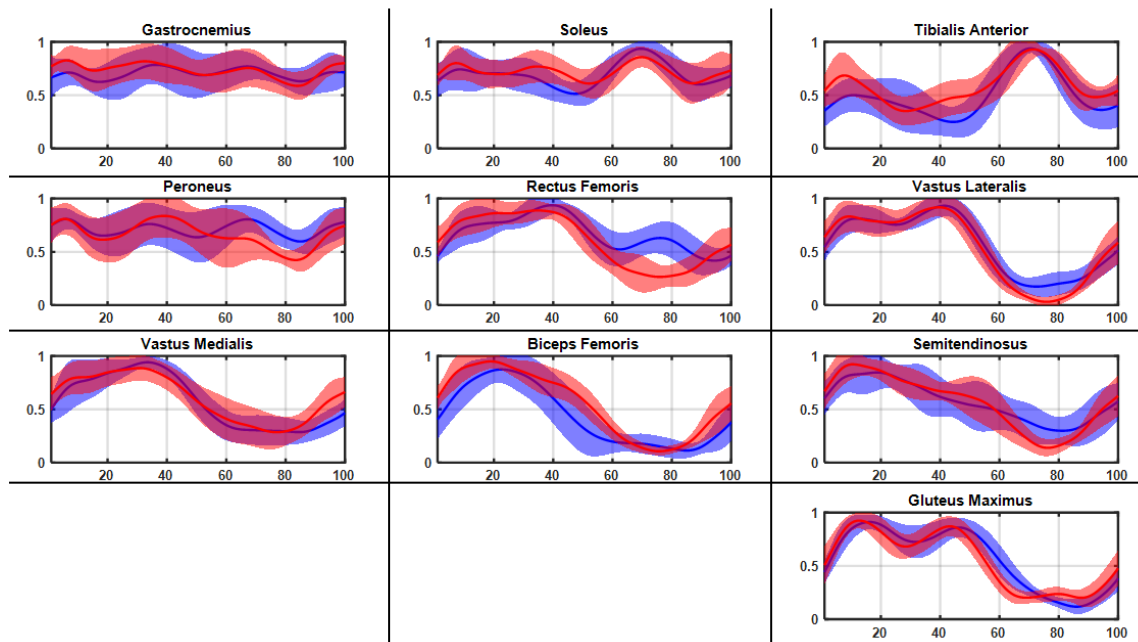
## Muscle Synergies Analysis

After detailed observation of the EMG signal, we decided 11 of them were good in the most affected side (left) and 10 for the right side. We included them in the muscle synergies analysis. The muscles included in the left side were the following: Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Semitendinosus, Tensor Fasciae Latae and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

In the contralateral side (right): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Semitendinosus, and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

We identified 3 muscle synergies during gait in each lower limb.

**Most Affected:** Here, the envelopes show prolonged activation during stance of the plantarflexors (gastrocnemius lateralis, and peroneus longus), biceps femoris and vastus lateralis and medialis; the rectus femoris are active for the length of the gait cycle; tensor fascia latae with two peaks (around 10% and 70%). After RGT, we observed a shorter activation of the vastus lateralis, a more prolonged activation of semitendinosus activation during stance, and a decrease of the activation of tensor fasciae latae during loading response.

This subject had 3 muscle synergies in this lower limb.

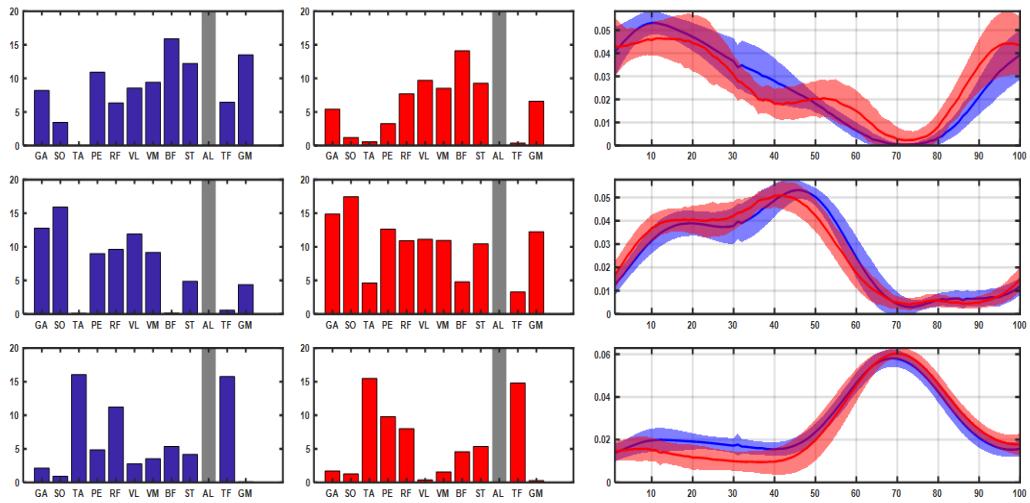
- Muscle synergy 1 was primarily active during foot contact and in the stance phase (with peak around 15% of the cycle) becoming negligible at 55% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the rectus femoris, vastus medialis and lateralis, biceps femoris, semitendinosus and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance and stance phase. After RGT, muscle synergy 1 doesn't change.
- Muscle synergy 2 was primarily active in mid and late stance with a peak at around 45% of the cycle and consisted mainly of gastrocnemius lateralis, and soleus, and peroneus longus. Muscle synergy 2 seems to contribute to swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 doesn't change.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peaks at 70% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior, rectus femoris and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 doesn't change.

**Contralateral:** The envelopes show continuous activation throughout the cycle of the plantarflexors (gastrocnemius lateralis, soleus and peroneus longus) and rectus femoris with two peaks at 40% and 80% of the cycle; prolonged activation of vastus lateralis, medialis, biceps femoris, semitendinosus and gluteus maximus. After RGT, we observed only a decrease of the activation in rectus femoris during the swing phase.

This subject had 3 muscle synergies in this lower limb.

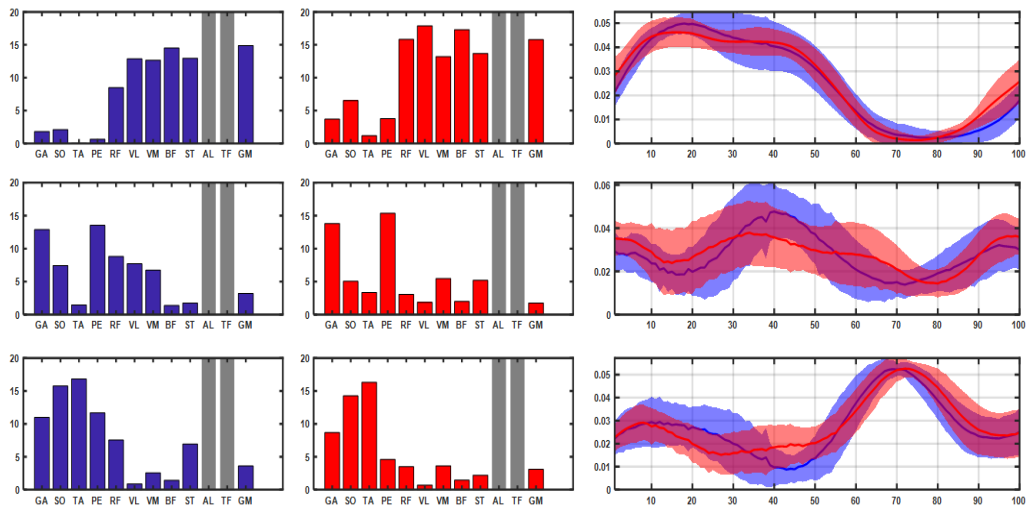
- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and stance (with peak around 15% of the cycle) becoming negligible at 60% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis, biceps femoris, semitendinosus and gluteus maximus, also rectus femoris. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance and stance phase. After RGT, muscle synergy 1 changes in coefficient increase the rectus femoris.
- Muscle synergy 2 was primarily active in late stance with peak around 40% of the cycle and consisted mainly of gastrocnemius lateralis, and soleus, and peroneus longus. Muscle synergy 2 seems to contribute to swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 doesn't change.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid stance and mid swing (peaks at 20% and 70% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior and rectus femoris, also gastrocnemius, soleus and peroneus. We observed simultaneous coactivation of agonist and antagonists. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes in coefficients by decreasing the peroneus longus.

### Muscle Synergies Most Affected Side (Left)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

### Muscle Synergies Contralateral Side (Right)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 9 - CPMS11

18 years old male with spastic quadriplegia, GMFCS level IV. He underwent 18 RGT sessions. We considered the left as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	18
<b>Total Time of Training (hours)</b>	8.94
<b>Mean Walking Time</b>	1788.23 ± 126.18
<b>Total Walking Distance (m)</b>	13809
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	767.16 ± 84.09
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.43 ± 0.03

### Clinical Outcomes

Clinically, he showed minimal improvements in GMFM-88 standing section (D) of 2.56%, in GMFM-66 of 0.94% and. He remains the same in GMFM-88 walking section (E).

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	0	1	1
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	0.00%	2.56%	2.56%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	3	3	0
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	4.17%	4.17%	0.00%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	40.44	41.38	0.94
<b>10 MWT (Seconds)</b>	6.2	6.1	-0.1s (-1.61%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	1.61	1.64	0.03m/s (1.64%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	274	304	30m (10.95%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement); Grey: not changes

### Structured Visual Gait Analysis

In the systematic evaluation of the gait using the Edinburgh Visual Gait Scale, we observed some improvements in both sides in the following items: Maximum ankle dorsiflexion in swing and Peak hip flexion during swing. He decreased 2 points the score on both sides.

<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)</b>	14	12	-2
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)</b>	15	13	-2

### Edinburgh Visual Gait Score

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance				x	
5.Foot Rotation in Stance					x
6.Clearance in Swing				x	
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing					x
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance	/	/	/	/	/
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance	/	/	/	/	/
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance	/	/	/	/	/
17.Maximum Lateral Shift	/	/	/	/	/
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>14</b>				

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance				x	
5.Foot Rotation in Stance					x
6.Clearance in Swing				x	
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance	/	/	/	/	/
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance	/	/	/	/	/
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance	/	/	/	/	/
17.Maximum Lateral Shift	/	/	/	/	/
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>12</b>				

Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance				x	
5.Foot Rotation in Stance					x
6.Clearance in Swing				x	
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing					x
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance	/	/	/	/	/
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance	/	/	/	/	/
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance	/	/	/	/	/
17.Maximum Lateral Shift	/	/	/	/	/
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>15</b>				

Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance				x	
5.Foot Rotation in Stance					x
6.Clearance in Swing				x	
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance	/	/	/	/	/
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance	/	/	/	/	/
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance	/	/	/	/	/
17.Maximum Lateral Shift	/	/	/	/	/
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>13</b>				

Green: positive difference (improvement)

Due to the interference of the walker the gap filling was extremely difficult, for that reason biomechanics and muscle synergies analysis was not performed for this subject.

## Subject 10 - CPMS12

15 years old male with spastic diplegia, GMFCS level II. He underwent 17 RGT sessions. We considered the right as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	17
<b>Total Time of Training (hours)</b>	8.58
<b>Mean Walking Time</b>	1818.9 ± 3.87
<b>Total Walking Distance (m)</b>	18066
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	1062.71 ± 60.93
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.59 ± 0.03

### Clinical Outcomes

Clinically, he improves a little bit the gross motor function: 12.83% in GMFM-88 Section D, 1.39% in GMFM Section E and 1.06% in GMFM-66 and his endurance increase by 12.83% (from 187 to 211 meters), while he was slower in the 10 MWT by -0.49 seconds.

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	28	33	5
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	71.79%	84.62%	12.83%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	44	46	2
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	61.11%	62.50%	1.39%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	67.04	68.1	1.06
<b>10 MWT (Seconds)</b>	14.84	15.33	0.49s (3.3%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	0.67	0.65	-0.02m/s (-3.2%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	187	211	24m (12.83%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

We observed minimal changes in the EVGS that didn't change the total scores (13 and 9, right and left respectively). In the right, we observed improvement in Terminal Swing Position and more deviation from normal in Obliquity at Mid-Stance. In the left, we observed improvement in Clearance in Swing and Pelvic Rotation at Mid-Stance, and new deviation from normal in Terminal Swing Position and Obliquity at Mid-Stance.

<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)</b>	13	13	0
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)</b>	9	9	0



### Edinburgh Visual Gait Score

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance				x	
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance		x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
Edinburgh Visual Gait Score	13				

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance				x	
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance	x				
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
Edinburgh Visual Gait Score	13				

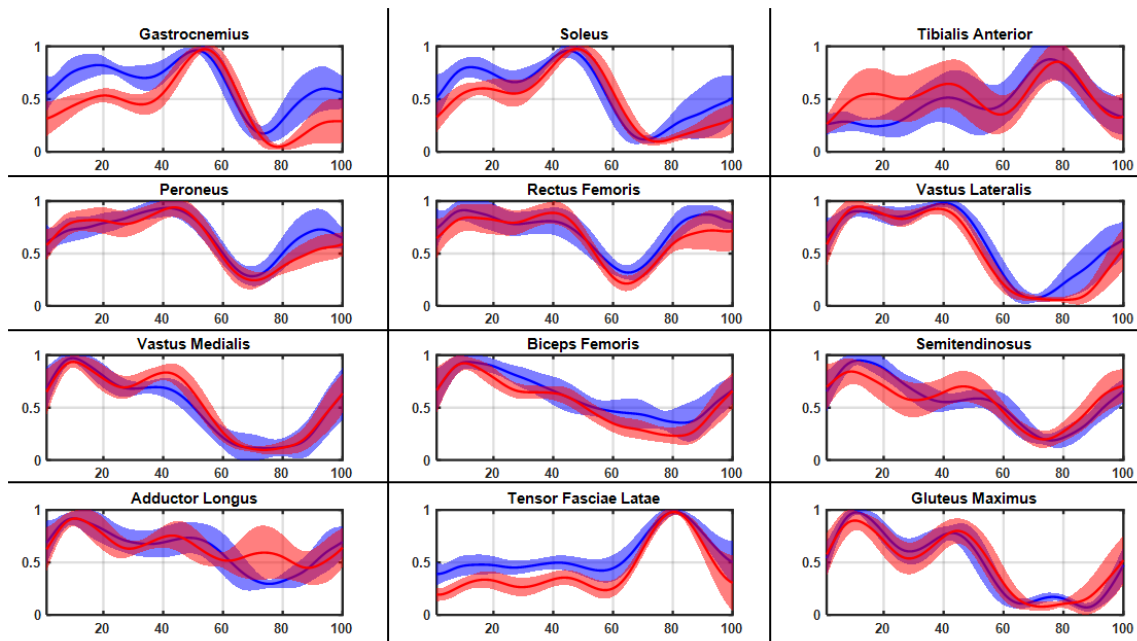
Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing		x			
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position			x		
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance		x			
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift				x	
Edinburgh Visual Gait Score	9				

Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance				x	
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift				x	
Edinburgh Visual Gait Score	9				

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement); Grey: not changes

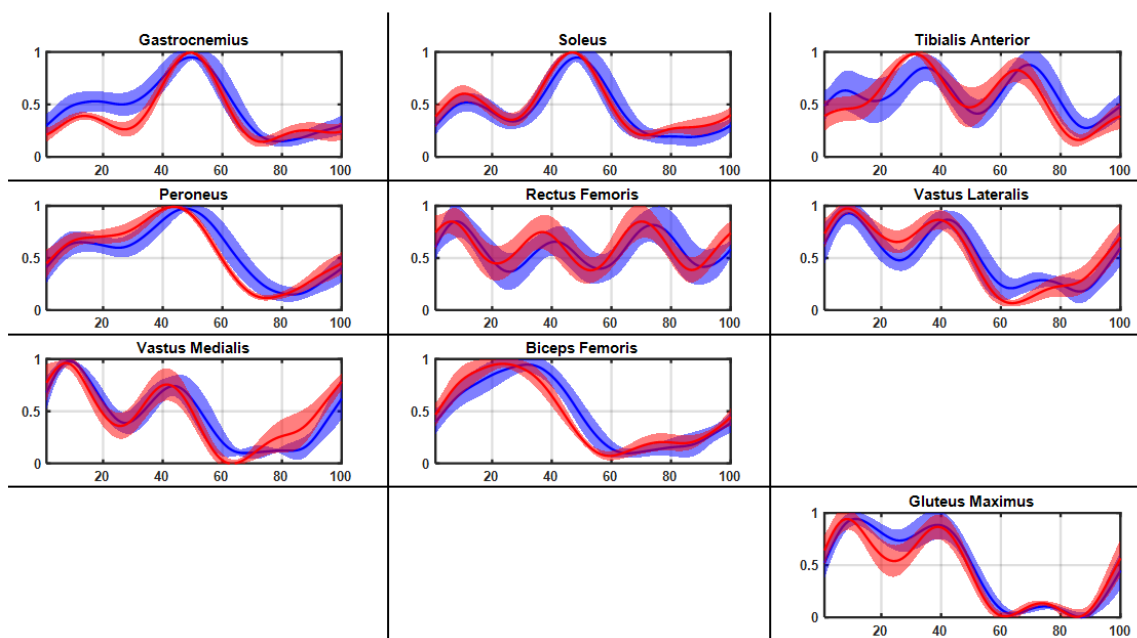
## Muscle Synergies Analysis

After detailed observation of the EMG signal, we decided 12 of them were good in the right side (most affected) and 9 in the contralateral; and we included them in the muscle synergies analysis. The muscles included for the right lower limb were the following: Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Semitendinosus, Tensor Fasciae Latae and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

The muscles included for the left lower limb (contralateral) were the following: Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

We identified 3 muscle synergies during gait in each lower limb.

**Most Affected:** The envelopes show high activation of plantar flexor muscles (gastrocnemius, soleus and peroneus), rectus femoris, vastus lateralis and gluteus maximus during stance; a delay in the first peak of tibialis anterior (around 40%) tibialis anterior, tensor fasciae latae active during swing and activation of the adductor longus during stance. After RGT, we observed a decrease in the activation of gastrocnemius and soleus during stance, an earlier initiation of the first peak of the tibialis anterior and a new peak of activation of the adductor longus during swing (around 75% of the cycle).

This subject had 3 synergies in this lower limb.

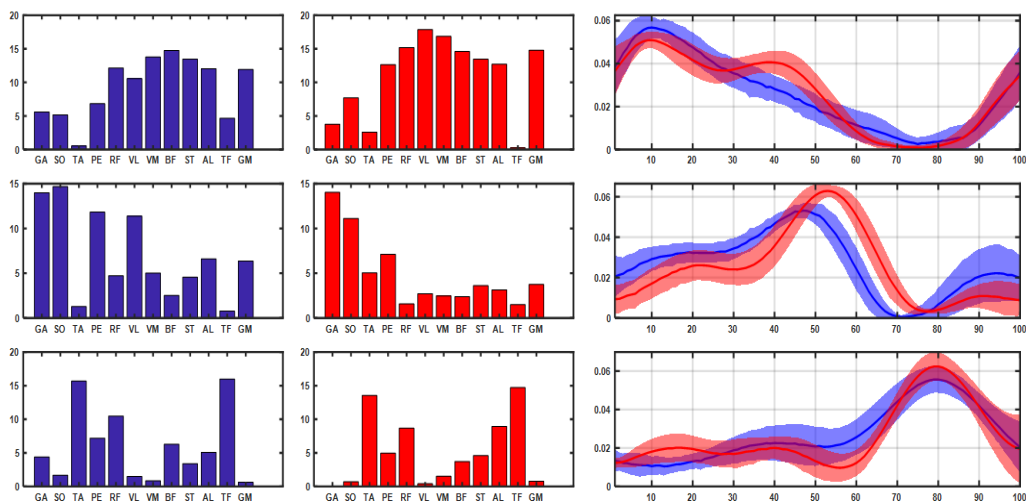
- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and early stance (with peak around 10% of the cycle) becoming negligible at 60% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus lateralis and medialis, rectus femoris, biceps femoris, semitendinosus, adductor longus and gluteus maximus, also peroneus longus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 changes only in an increase of the coefficient of vastus lateralis.
- Muscle synergy 2 was primarily active late stance with peak around 45% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus, also vastus lateralis. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 change in temporal activation by delaying the peak of activation until around 55% of the cycle and a decrease in the coefficients of peroneus and vastus lateralis.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid stance and mid swing (peaks at 40% and 80% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior, rectus femoris and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 2 changes temporal activation with an earlier first peak during stance (around 15%) and in the coefficient of adductor longus (increase).

**Contralateral:** The envelopes show a prolonged activation of vastus lateralis, medialis, biceps femoris, medialis, biceps femoris and gluteus maximus. After RGT, we didn't observe any changes.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

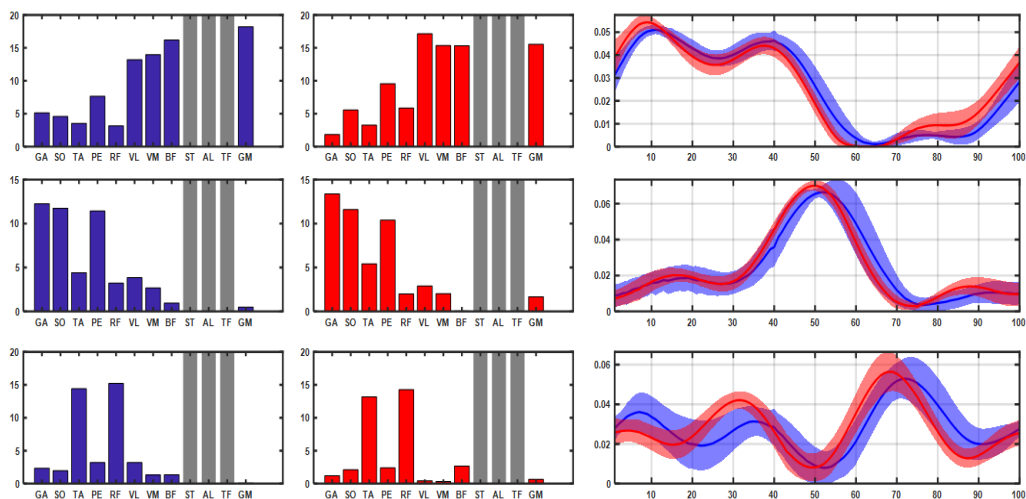
- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and stance, becoming negligible at 55% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus lateralis and medialis, biceps femoris, and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 doesn't change.
- Muscle synergy 2 was primarily active late stance with peak around 50% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 doesn't change.
- Muscle synergy 3 was primarily active during stance and mid swing (peaks at 10, 35% and 75% of the cycle) and consisted mainly in tibialis anterior and rectus femoris. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes temporal activation with only two peaks of activation, one during mid stance (around 30%) and during swing (around 68%).

**Muscle Synergies Most Affected Side (Left)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

**Muscle Synergies Contralateral Side (Right)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 11 - CPMS13

14 years old female with spastic diplegia, GMFCS level I. She underwent 18 RGT sessions. We considered the left as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	18
<b>Total Time of Training (hours)</b>	8.62
<b>Mean Walking Time</b>	1723.53 ± 314.71
<b>Total Walking Distance (m)</b>	14276
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	793.11 ± 148.78
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.46 ± 0.02

### Clinical Outcomes

Clinically, she showed some improvements in GMFM-88 walking section (E) of 2.78%, 10 MWT of 1.41 seconds and 6 MWT of 4.28% (from 374 to 390 meters). We didn't observe any variation in GMFM-88 Section D either in GMFM-66 where she decreased -0.94%.

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	32	32	0
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	82.05%	82.05%	0.00%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	61	65	4
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	84.72%	87.50%	2.78%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	73.1	72.16	-0.94
<b>10 MWT (Seconds)</b>	6.91	5.52	-1.39s (-20.12%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	1.45	1.81	0.36m/s (25.18%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	374	390	16m (4.28%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement); Grey: not changes

### Structured Visual Gait Analysis

In the systematic evaluation of the gait using the Edinburgh Visual Gait Scale, we observed some improvements in the left side in the following items: the Initial contact in Stance, Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing, Peak Hip Flexion during Swing, Obliquity at Mid-Stance, Maximum Lateral Shift while Pelvic Rotation at Mid-Stance deviated from normal, resulting in a decrease of 4 points in the score. In the right side, we observed improvements in Peak Knee Flexion in Swing, Pelvic Rotation at Mid-Stance and Maximum Lateral Shift, resulting in a decrease of 3 points.

<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)</b>	9	5	-4
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)</b>	10	7	-3

## Edinburgh Visual Gait Score

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance		x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift		x			
Edinburgh Visual Gait Score			9		

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance			x		
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift			x		
Edinburgh Visual Gait Score			5		

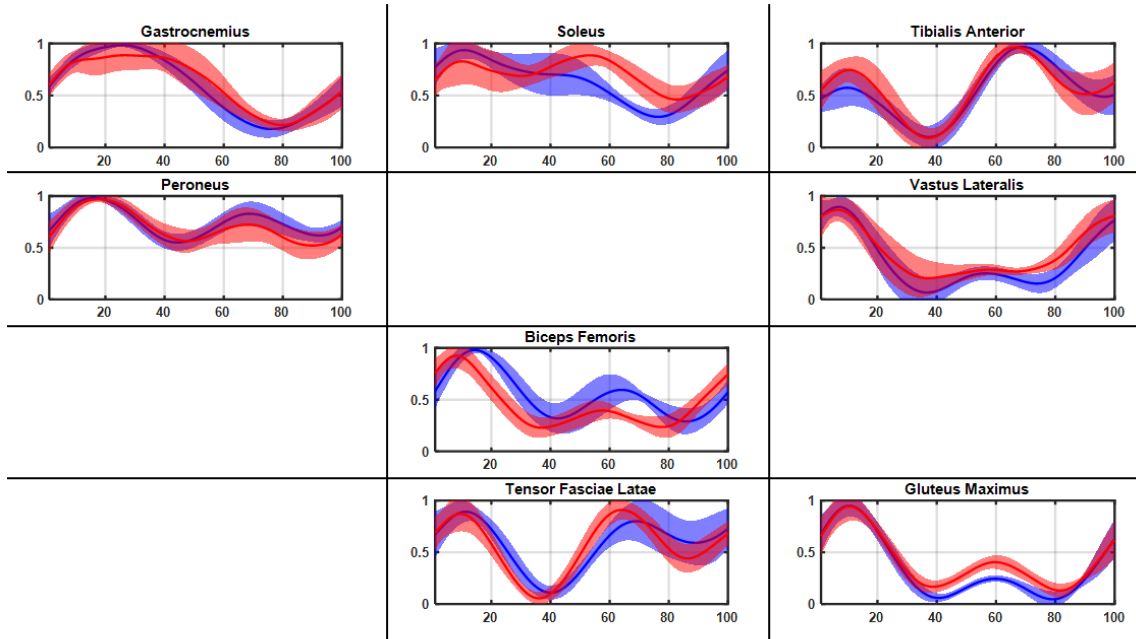
Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position			x		
11.Peak Knee Flexion in Swing					x
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance					x
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift				x	
Edinburgh Visual Gait Score			10		

Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position			x		
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance		x			
17.Maximum Lateral Shift			x		
Edinburgh Visual Gait Score			7		

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

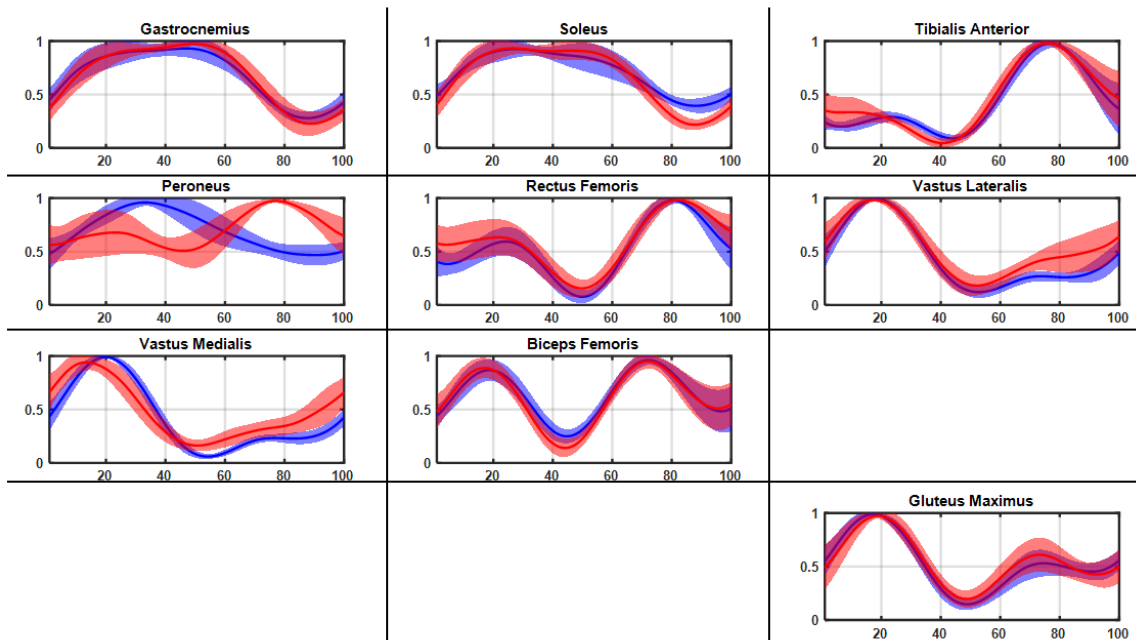
## Muscle Synergies Analysis

After detailed observation of the EMG signal, we decided 8 of them were good in the left side and we included them in the muscle synergies analysis. The muscles included were the following: Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Vastus Lateralis, Biceps Femoris, Tensor Fasciae Latae and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

Contralateral (right): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

We identified 3 muscle synergies during gait in each lower limb.

**Most Affected:** The envelopes show two peaks and a long period of activation seen in the peroneus and tensor fascia latae (both with second peak around 65% of the cycle), biceps femoris and gluteus maximus (both with second around 60%). After RGT, we observed a late decrease of activity of the soleus (around 10% later) and a change in the shape of the biceps femoris envelope consisting in a shift of around 10% of the cycle to the left and a decrease in the second peak and a shift of 5% to the left of the tensor fasciae latae.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and early stance (with peak around 10% of the cycle) becoming negligible at 25% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus lateralis, gluteus maximus, biceps femoris, soleus and peroneus and tensor fasciae latae. The presence in this synergy of soleus and peroneus is due to the pathological early and prolonged activation observed in the envelopes. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 only changes in coefficients: decrease in soleus, and tensor fasciae latae and increase of biceps femoris.
- Muscle synergy 2 was primarily active in late stance with peak around 35% of the cycle) and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 did not present major changes.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid stance and mid swing (peaks at 20% and 75% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior, peroneus, tensor fasciae latae and biceps femoris. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes in the temporal activations with a higher and earlier first peak around 10% and earlier second around 65% and in the coefficients of plantarflexors (increase of soleus and decrease of peroneus) and increase of biceps femoris and tensor fasciae latae.

**Contralateral:** The envelopes show a prolong activation of soleus, a delay in the first peak of activation of the tibialis anterior (20%), and two peaks and a long period of activation seen in the rectus femoris, biceps femoris, and gluteus maximus. After RGT, we observed a change in the shape of the peroneus longus envelope consisting a double activation, the first one around 30% of the cycle and the other one during swing.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and mid stance (with peak around 20% of the cycle) becoming negligible at 40% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis, and gluteus maximus, also plantarflexors. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 doesn't present major changes, except a decrease in the coefficient of the plantarflexors.

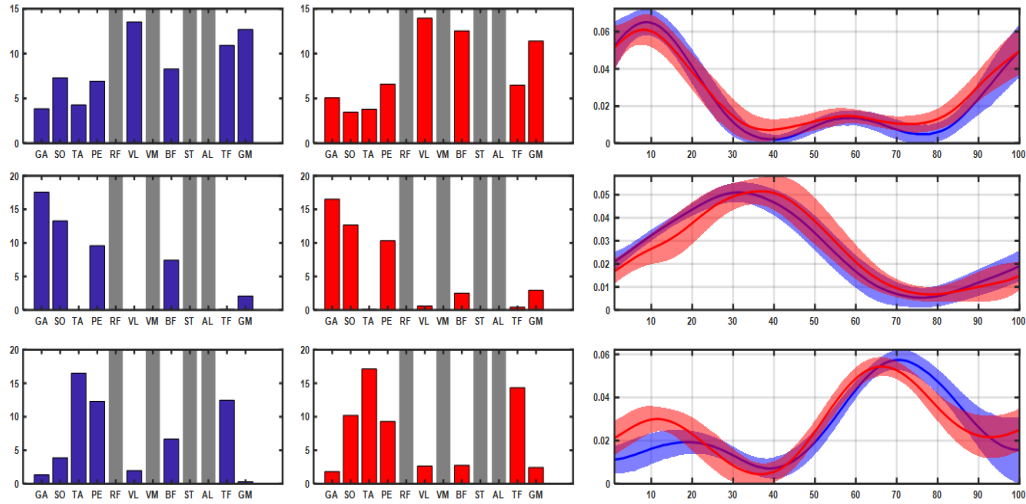
Muscle synergy 2 was primarily active in terminal stance with peak around 50% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 doesn't present major changes.

Muscle synergy 3 was primarily active during mid stance and mid swing (peaks at 25% and 75% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior, rectus femoris and biceps femoris. Muscle



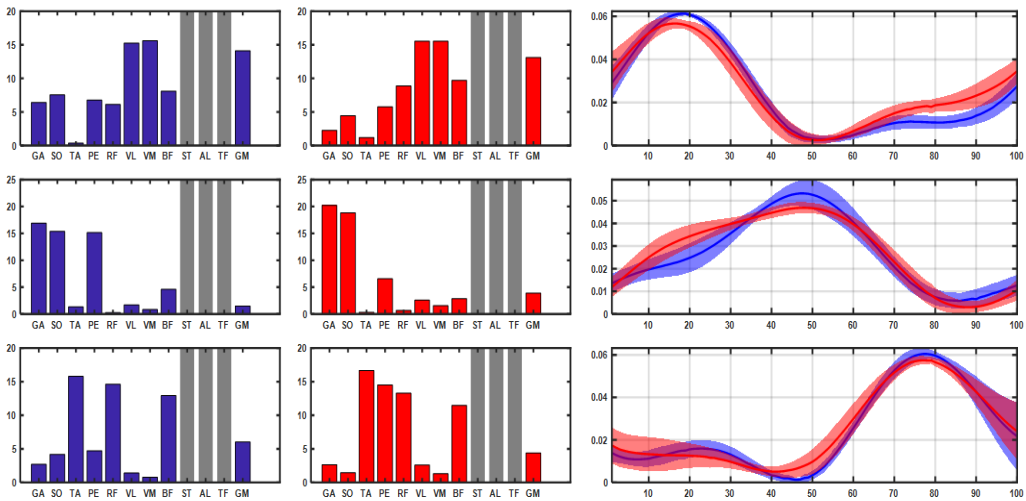
synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 doesn't present major changes, except an increase in the coefficient of the peroneus longus.

### Muscle Synergies Most Affected Side (Right)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

### Muscle Synergies Contralateral Side (Left)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 12 - CPMS14

13 years old male with left spastic hemiplegia, GMFCS level I. He underwent 18 RGT sessions.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	18
<b>Total Time of Training (hours)</b>	8.91
<b>Mean Walking Time</b>	1781.45 ± 139.63
<b>Total Walking Distance (m)</b>	16794
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	933 ± 162.32
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.53 ± 0.07

### Clinical Outcomes

Clinically, he showed some improvements in all the clinical outcomes evaluated, except in GMFM-88 Section D where he decreased in -2.57%. We observed great improvements in the 6 MWT where he improved 61.44% (from 376 to 607 meters) and he had some improvements in GMFM-88 walking section (E) of 2.78%, GMFM-66 of 7.06% and 10 MWT of 1.05 seconds.

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	38	37	-1
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	97.44%	94.87%	-2.57%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	68	69	1
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	94.44%	97.22%	2.78%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	80.93	87.99	7.06
<b>10 MWT (Seconds)</b>	6.64	5.59	-1.05s (-15.81%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	1.51	1.79	0.28m/s (18.78%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	376	607	231m (61.44%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

In the systematic evaluation of the gait using the Edinburgh Visual Gait Scale, we observed some improvements in the left side in Peak Knee Flexion in Swing, resulting in a decrease of 1 point in the score. In the right side, we observed improvements in Pelvic Rotation at Mid-STANCE, resulting in a decrease of 1 point. The score at post RGT evaluation was 4 in the left and 5 in the right.

<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)</b>	6	5	-1
<b>Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)</b>	5	4	-1

### Edinburgh Visual Gait Score

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance			x		
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance			x		
17.Maximum Lateral Shift		x			
Edinburgh Visual Gait Score	6				

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance			x		
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance		x			
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance			x		
17.Maximum Lateral Shift		x			
Edinburgh Visual Gait Score	5				

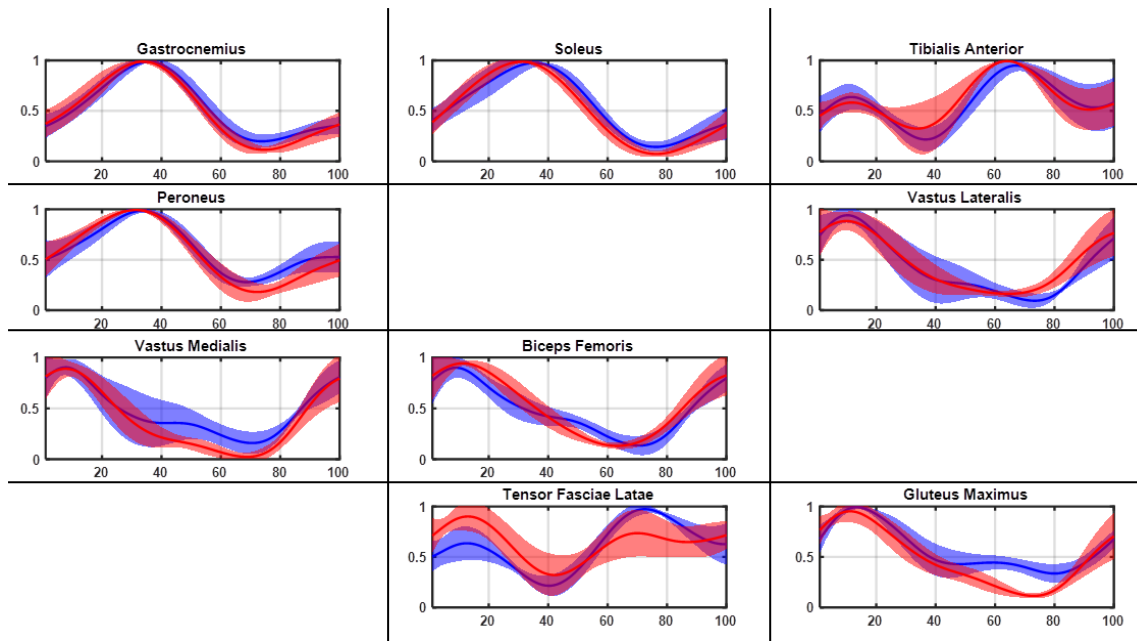
Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position			x		
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance			x		
17.Maximum Lateral Shift			x		
Edinburgh Visual Gait Score	5				

Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance			x		
10.Terminal Swing Position			x		
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance			x		
17.Maximum Lateral Shift			x		
Edinburgh Visual Gait Score	4				

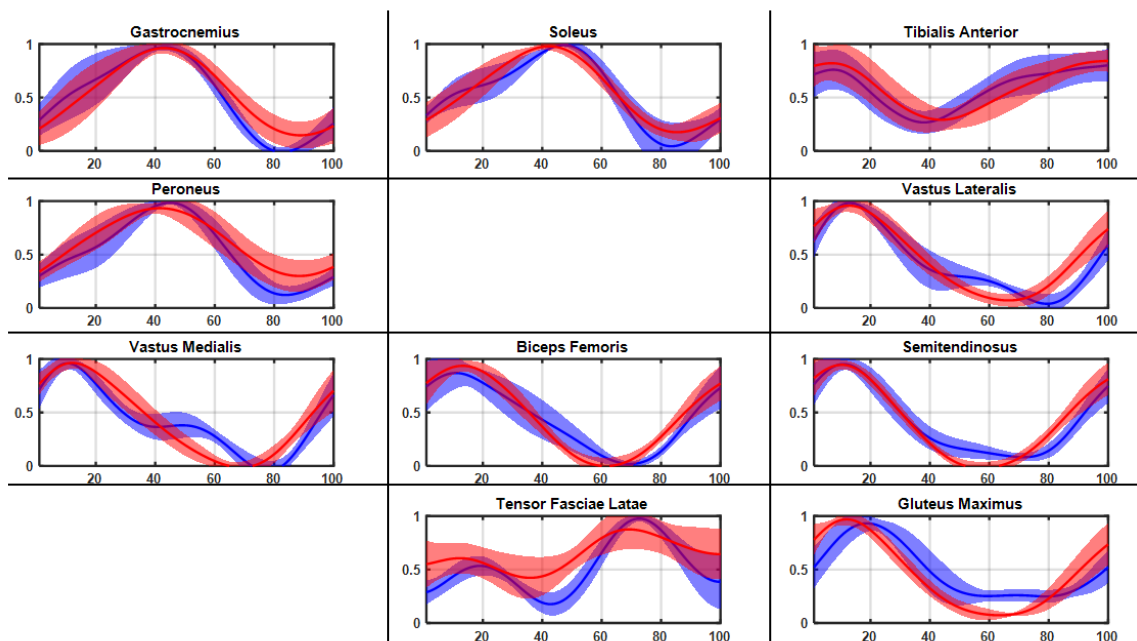
Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

## Muscle Synergies Analysis

After detailed observation of the EMG signal, we decided 9 of them were good for the left and 10 for the right and we included them in the muscle synergies analysis. The muscles included in the left were the following: Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Tensor Fasciae Latae and Gluteus Maximus.



Contralateral (right): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Tensor Fasciae Latae, Semitendinosus and Gluteus Maximus.



We identified 3 muscle synergies during gait in the left lower limb and 4 in the right.

**Most Affected:** The envelopes show two peaks and a long period of activation seen in the tensor fascia latae (around 10% and 70% of the cycle). After RGT, we observed an increase of the tensor fasciae latae during stance.

This subject had 3 synergies in this lower limb.

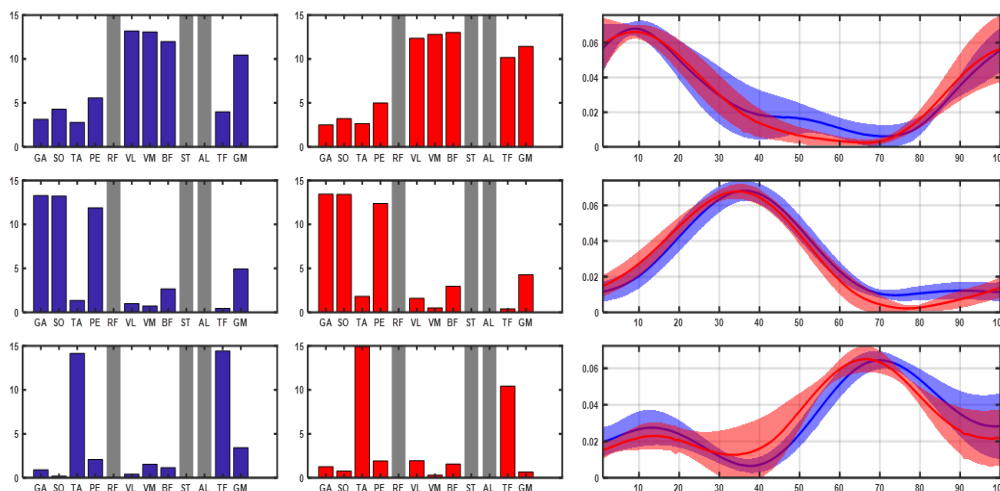
- Muscle synergy 1 was primarily active in loading response and early stance (with peak around 10% of the cycle) becoming negligible at 35% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus lateralis, vastus medialis, biceps femoris and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 only changes in coefficient of the tensor fasciae latae (increase).
- Muscle synergy 2 was primarily active in terminal stance with peak around 35% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 doesn't change.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peak at 70% of the cycle) and a small peak in mid stance (15%); and consisted mainly in tibialis anterior and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes in the temporal activation with an earlier second peak around 65%.

**Contralateral:** The envelopes show a prolong activation of biceps femoris, and two peaks and a long period of activation seen in the tensor fasciae latae. After RGT, we observed a change in the shape of the gluteus maximus envelope consisting a shift of around 10% to the left of the activation.

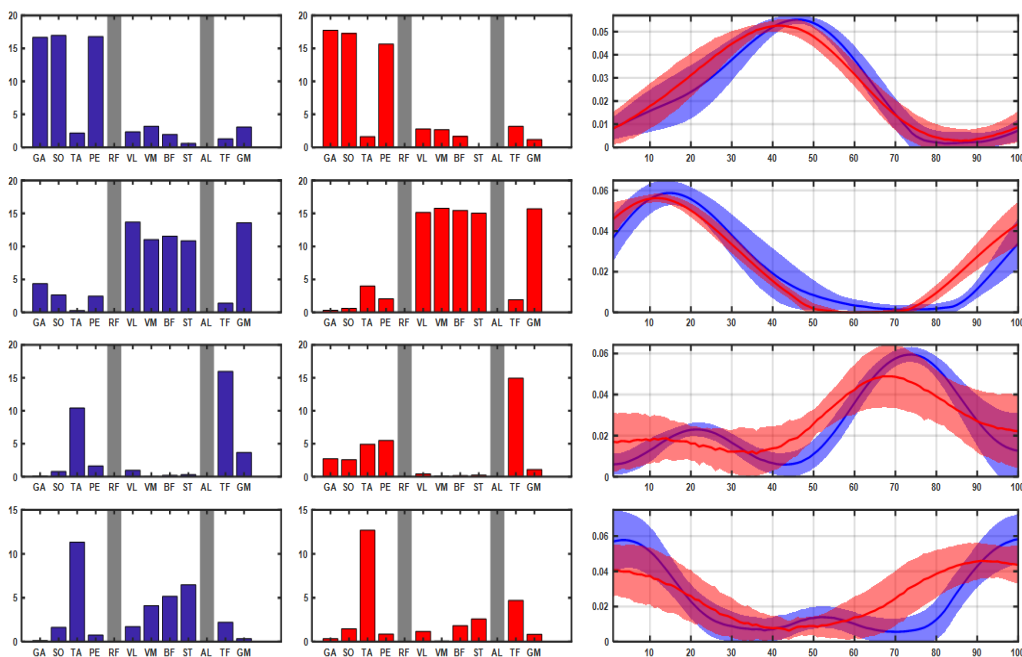
This subject had 4 synergies in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and early stance (with peak around 15% of the cycle) becoming negligible at 40% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis, rectus femoris, biceps femoris, and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance. After RGT, muscle synergy 1 doesn't present major changes, except an earlier increase of the temporal activation during swing (around 75%) and a general increase in the coefficients of the mayor muscles involved.
- Muscle synergy 2 was primarily active in terminal stance with peak around 45% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus. Muscle synergy 2 likely contributes to forward propulsion and swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 doesn't present major changes.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peak at 75% of the cycle) and a small peak in mid stance (25%) and consisted mainly in tibialis anterior and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 presents a shift to the left of around 20% of both peaks.
- Muscle synergy 4 was primarily active during late swing and early stance; and consisted mainly in tibialis anterior, biceps femoris and semitendinosus. Muscle 4 likely contributes to decelerates the leg at the end of the swing and propel the body during early stance. After RGT, muscle synergy 4 changes in temporal activation consisting in an early activation with second peak around 85% and a decrease in coefficients of biceps femoris and semitendinosus.

**Muscle Synergies Most Affected Side (Left)**



**Muscle Synergies Most Contralateral (Right)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 13 - CPMS15

17 years old female with spastic quadriplegia, GMFCS level IV. She underwent 17 RGT sessions. We considered the left as the most affected side.

### Training Data

Individual Training Data	
Number of Training Sessions	17
Total Time of Training (hours)	8.52
Mean Walking Time	1804 ± 88.13
Total Walking Distance (m)	14026
Mean Walking Distance (m)	825.05 ± 49.85
Mean Walking Velocity (m/s)	0.46 ± 0.02

### Clinical Outcomes

Clinically, she showed some improvements in GMFM-88 Standing section (D) of 12.82%, in GMFM-88 walking section (E) of 8.33%, in GMFM-66 of 6.36% and in 6 MWT of 18.67% (from 57.3 to 68 meters, 10.7 meters), while she was slower in the 10 MWT by -10.72 seconds.

Clinical Outcome Measures	Pre	Post	Difference
GMFM-88 D (Standing)	3	8	5
GMFM-88 D (Standing) %	7.69%	20.51%	12.82%
GMFM-88 E (Walking)	4	8	4
GMFM-88 E (Walking) %	5.56%	13.89%	8.33%
GMFM-66 Section D and E Score	42.85	49.21	6.36
10 MWT (Seconds)	59.01	69.73	10.72s (18.17%)
10 MWT (m/s)	0.17	0.14	-0.03m/s (-15.37%)
6 MWT (Meters)	57.3	68	10.7m (18.67%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

In the systematic evaluation of the gait using the Edinburgh Visual Gait Scale, we observed only one improvement in the left side in the peak flexion knee in swing, resulting in a decrease of 1 point.

Edinburgh Visual Gait Score	Pre	Post	Difference
Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)	14	14	0
Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)	14	13	-1

## Edinburgh Visual Gait Score

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance				x	
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance	/	/	/	/	/
17.Maximum Lateral Shift	/	/	/	/	/
Edinburgh Visual Gait Score			14		

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance				x	
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance	/	/	/	/	/
17.Maximum Lateral Shift	/	/	/	/	/
Edinburgh Visual Gait Score			14		

Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance		x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance	/	/	/	/	/
17.Maximum Lateral Shift	/	/	/	/	/
Edinburgh Visual Gait Score			14		

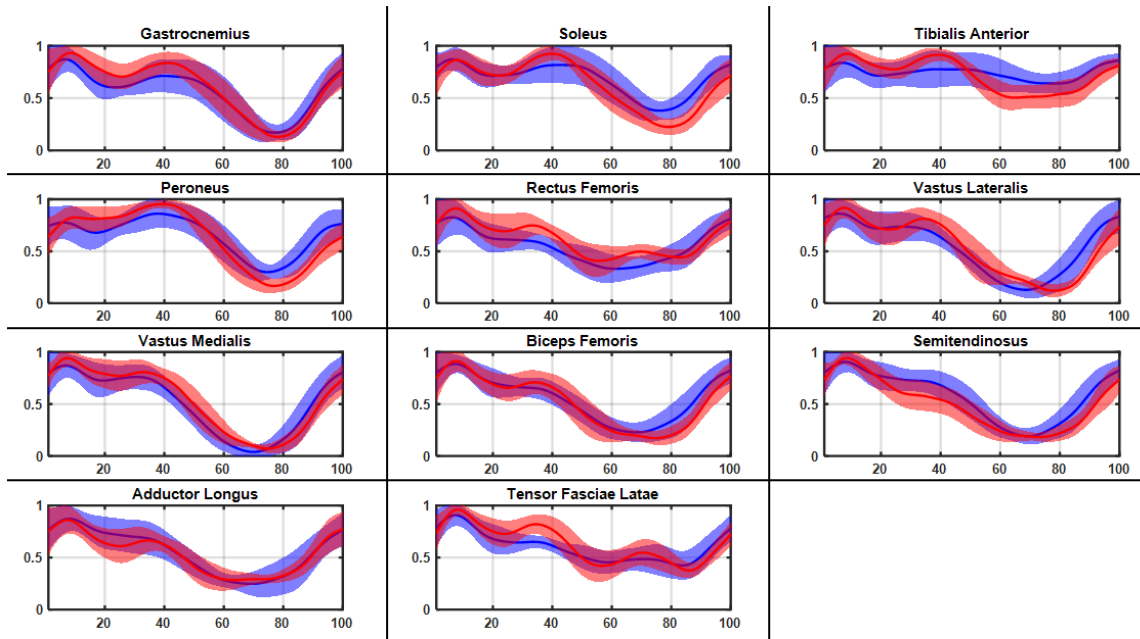
Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance			x		
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance		x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance				x	
16.Peak Sagittal Position in Stance	/	/	/	/	/
17.Maximum Lateral Shift	/	/	/	/	/
Edinburgh Visual Gait Score			13		

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement); Grey: not changes

## Muscle Synergies Analysis

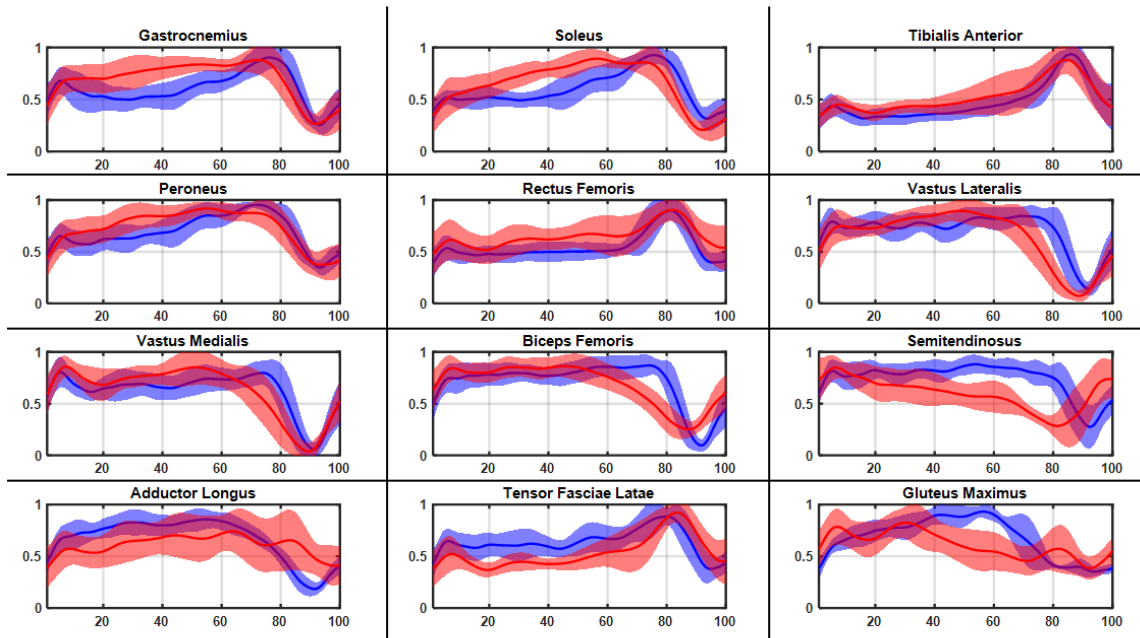
After detailed observation of the EMG signal, we decided 11 of them were good in the left lower lib and 12 for the right and we included them in the muscle synergies analysis. The muscles included in the most affected side (left) were the following: Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Semitendinosus, Adductor Longus and Tensor Fasciae Latae.





Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

For the contralateral (right), the muscles were Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Semitendinosus, Adductor Longus and Tensor Fasciae Latae, and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

We identified 3 muscle synergies during gait in each lower limb.

**Most Affected:** Here, the envelopes show prolonged activation during the stance phase of the plantarflexors (gastrocnemius lateralis, and peroneus longus) and vastus lateralis and medialis, biceps femoris; the tibialis anterior is active for the length of the gait cycle; the adductor longus is active during stance. After RGT, we don't observe any changes.

This subject had 3 muscle synergies in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active during foot contact and in stance (with peak around 10% of the cycle) becoming negligible at 55% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis, biceps femoris, semitendinosus and gluteus maximus, also rectus femoris. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance and stance phase. After RGT, muscle synergy 1 doesn't change.
- Muscle synergy 2 was primarily active in mid and late stance with peak around 50% of the cycle and consisted mainly of gastrocnemius lateralis, and soleus, and peroneus longus, and tibialis anterior. Muscle synergy 2 seems to contribute to swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 doesn't change.
- Muscle synergy 3 was primarily active during loading response and mid swing (peaks at 10 and 70% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior, rectus femoris and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes in temporal activation increasing the activation during late stance.

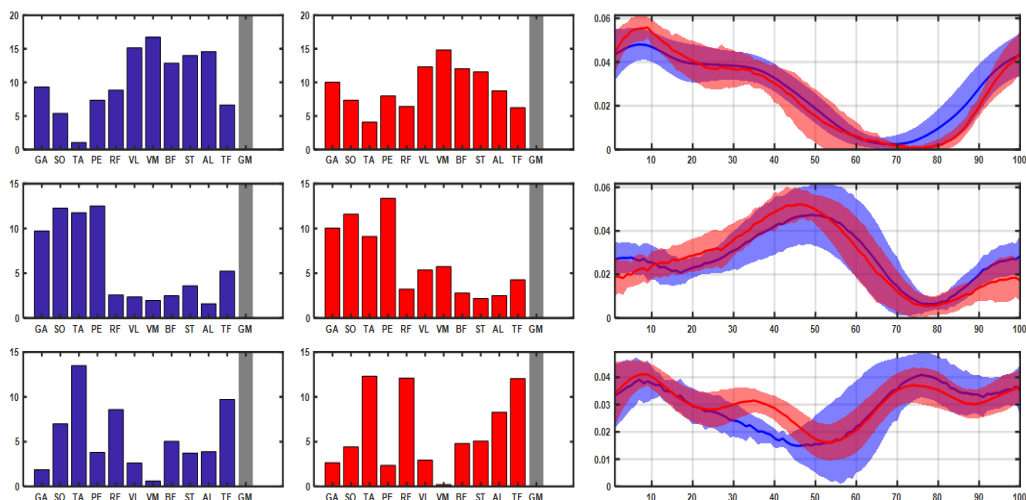
**Contralateral:** The envelopes show prolonged and delayed activation of the plantarflexors (gastrocnemius lateralis, soleus and peroneus longus) with a peak of activation around 75-80% and decrease around 90% of the cycle; a prolonged activation with peak around of the tibialis anterior, rectus femoris and tensor fasciae latae prolonged activation with decrease around 90% of the cycle of vastus lateralis, vastus medialis, biceps femoris, semitendinosus, adductor longus and gluteus maximus. After RGT, we observed an increase in activation of the plantarflexors during stance and an earlier decrease of activation of the vastus lateralis, vastus medialis, biceps femoris, semitendinosus, and gluteus maximus.

This subject had 3 muscle synergies in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in stance becoming negligible at 75% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis, biceps femoris, semitendinosus, adductor longus and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support and stabilization during the stance phase. After RGT, muscle synergy 1 changes in temporal activation with a peak around 5% of the cycle (loading response) and in coefficients by increasing semitendinosus and decreasing adductor longus.
- Muscle synergy 2 was primarily active in late stance with peak around 75% of the cycle and becoming negligible at 90% and consisted mainly of gastrocnemius lateralis, and soleus, and peroneus longus, and rectus femoris, vastus medialis and lateralis, biceps femoris, semitendinosus and adductor longus. Muscle synergy 2 seems to contribute to a very late swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 changes in temporal activation with a higher activation during mid stance and an earlier decrease becoming negligible at 80% and in coefficients by decreasing semitendinosus.

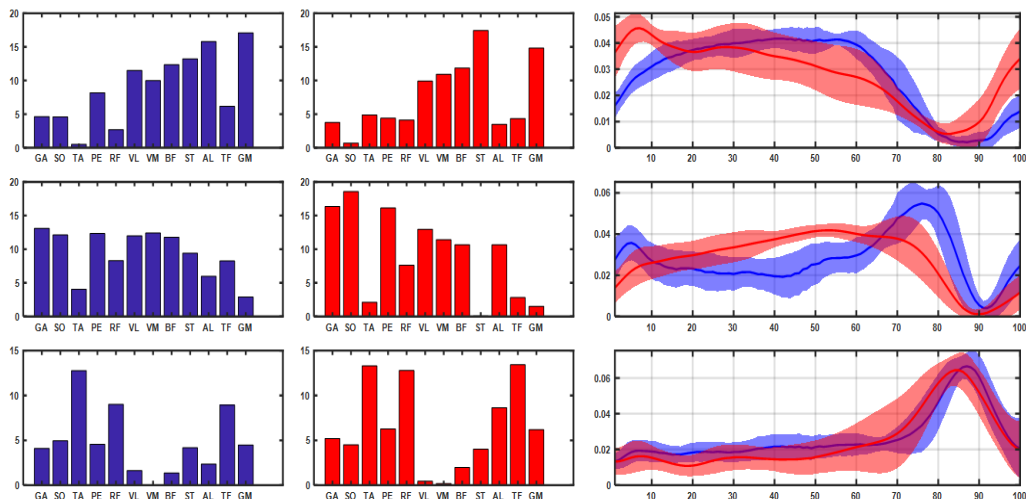
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peaks at 80% of the cycle) and consisted mainly in tibialis anterior, rectus femoris and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 changes in coefficients with increases the of rectus femoris, tensor fasciae latae, adductor longus and gluteus maximus.

**Muscle Synergies Most Affected Side (Left)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

**Muscle Synergies Contralateral Side (Right)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 14 - CPMS17

12 years old female with spastic triplegia, GMFCS level III. She underwent 18 RGT sessions. We considered the left as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	18
<b>Total Time of Training (hours)</b>	9.06
<b>Mean Walking Time</b>	1811.89 ± 69.86
<b>Total Walking Distance (m)</b>	18197
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	1010.94 ± 99.68
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.56 ± 0.04

### Clinical Outcomes

Clinically, she showed improvements in all the scores: in GMFM-88 standing section (D) of 17.95%, in GMFM-88 walking section (E) of 31.95%, in GMFM-66 of 9.13%, in 10 MWT of 0.59% and in 6 MWT of 47.64% (from 296 to 437 meters).

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	22	29	7
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	56.41%	74.36%	17.95%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	25	52	27
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	34.72%	66.67%	31.95%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	60.09	69.22	9.13
<b>10 MWT (Seconds)</b>	6.99	6.4	-0.59s (-8.44%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	1.43	1.56	0.13m/s (9.22%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	296	437	141m (47.64%)

Green: positive difference (improvement)

### Structured Visual Gait Analysis

In the systematic evaluation of the gait using the Edinburgh Visual Gait Scale, we observed some improvements in the left side in the following items: Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance, Hind-foot Varus/Valgus in Stance, Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing, Terminal swing position of the knee, peak knee flexion in swing, peak hip extension in stance and peak hip flexion in swing, she got worse only in Heel lift in Stance, resulting in a decrease of 7 points in the score. In the right side, we observed improvements in Hind-foot Varus/Valgus in Stance, Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing, peak knee flexion in swing, peak hip extension in Stance, Pelvic rotation at Mid-Stance, resulting in a decrease of 5 points.

Edinburgh Visual Gait Score	Pre	Post	Difference
Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)	17	12	-5
Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)	18	11	-7

## Edinburgh Visual Gait Score

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing					x
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance				x	
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance		x			
16.Peak Sagittal Position in Stance	x				
17.Maximum Lateral Shift	x				
Edinburgh Visual Gait Score	17				

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing					x
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance				x	
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance	x				
17.Maximum Lateral Shift	x				
Edinburgh Visual Gait Score	12				

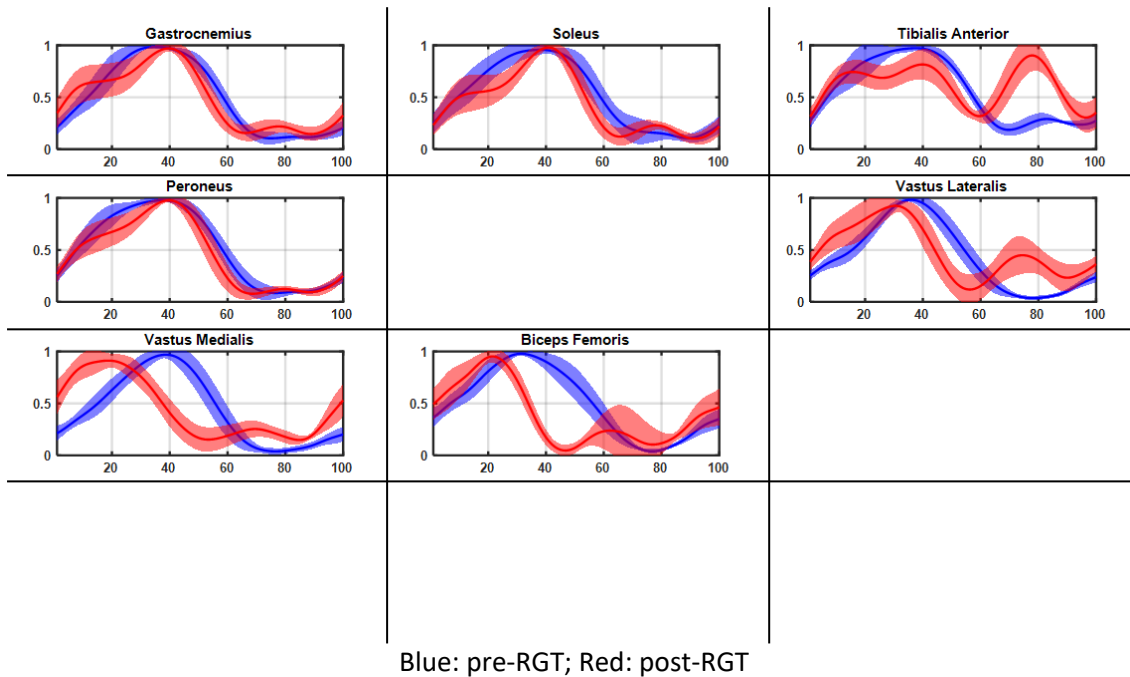
Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing					x
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance				x	
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing				x	
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance		x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance		x			
16.Peak Sagittal Position in Stance	x				
17.Maximum Lateral Shift	x				
Edinburgh Visual Gait Score	18				

Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance		x			
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance			x		
5.Foot Rotation in Stance			x		
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing					x
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance				x	
9.Peak Extension Stance				x	
10.Terminal Swing Position		x			
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance			x		
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance			x		
16.Peak Sagittal Position in Stance	x				
17.Maximum Lateral Shift	x				
Edinburgh Visual Gait Score	11				

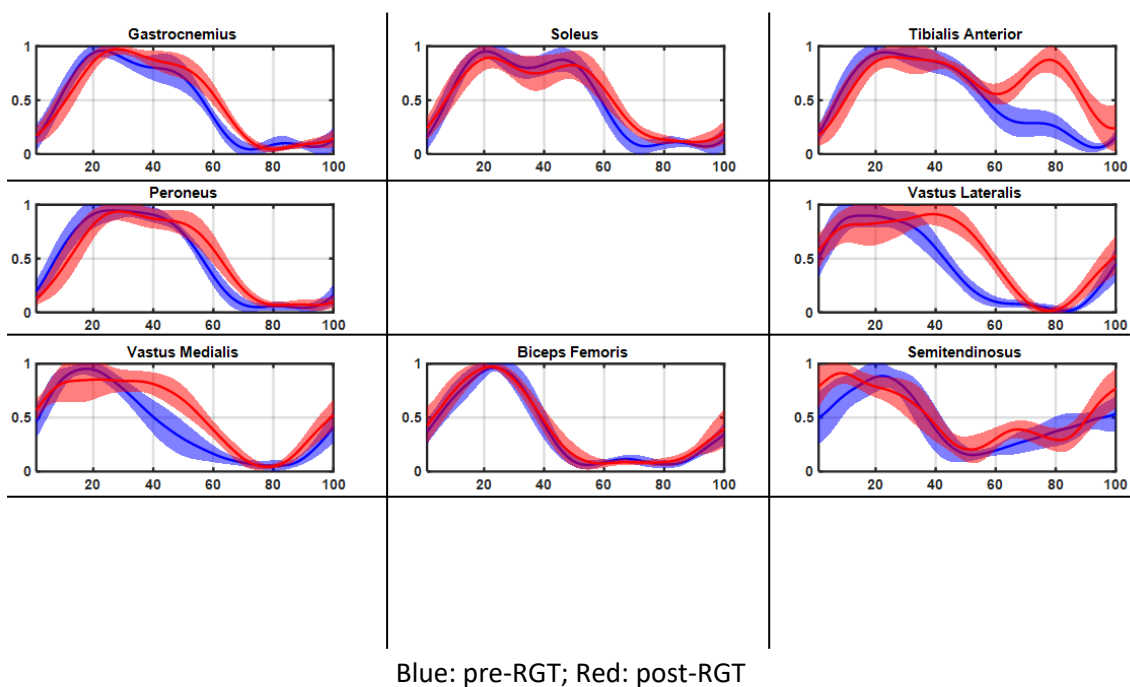
Green: positive difference (improvement)

## Muscle Synergies Analysis

After detailed observation of the EMG signal, we decided 7 of them in the left side (most affected) and 8 in the right were good and we included them in the muscle synergies analysis. The muscles included in the most affected side were the following: Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, and Biceps Femoris.



For the right side were Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris and Semitendinosus.



We identified 2 muscle synergies during gait in each lower limb pre and 3 muscles synergies in each lower limb post-RGT.

**Most Affected:** Here, the envelopes show a little bit more prolonged activation of plantarflexors (gastrocnemius, soleus and peroneus); no activation of tibialis anterior during swing phase; a late activation of vastus medialis, lateralis and biceps femoris. After RGT, we observed a decrease in the period of activation of the plantarflexors, a second peak in the tibialis anterior around 75% of the cycle and an earlier activation of vastus medialis, lateralis and biceps femoris.

This subject had 2 muscle synergies pre- and 3 muscle synergies post-RGT in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in stance (with peak around 35% of the cycle) becoming negligible at 65% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis, semitendinosus, and biceps femoris, but also plantarflexors (gastrocnemius, soleus and peroneus) and tibialis anterior. Muscle synergy 1 likely provides body support during stance phase. After RGT, muscle synergy 1 changes in temporal activation, by an earlier peak of activation around 20% of the gait cycle and a decrease in coefficients of plantarflexors and tibialis anterior.
- Muscle synergy 2 was primarily active in mid stance, and became negligible at around 70% of the cycle, and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus and tibialis anterior. Muscle synergy 2 seems to contribute to a very prolonged swing initiation and stabilization of the ankle. After RGT, we observed an increase in the coefficients of the plantarflexors.
- Muscle Synergy 3 appears after RGT, was primarily active during mid swing (peak at 75%), with a small peak in the terminal stance (around 40%), and consisted mainly in dorsiflexor activity from the tibialis anterior. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot.

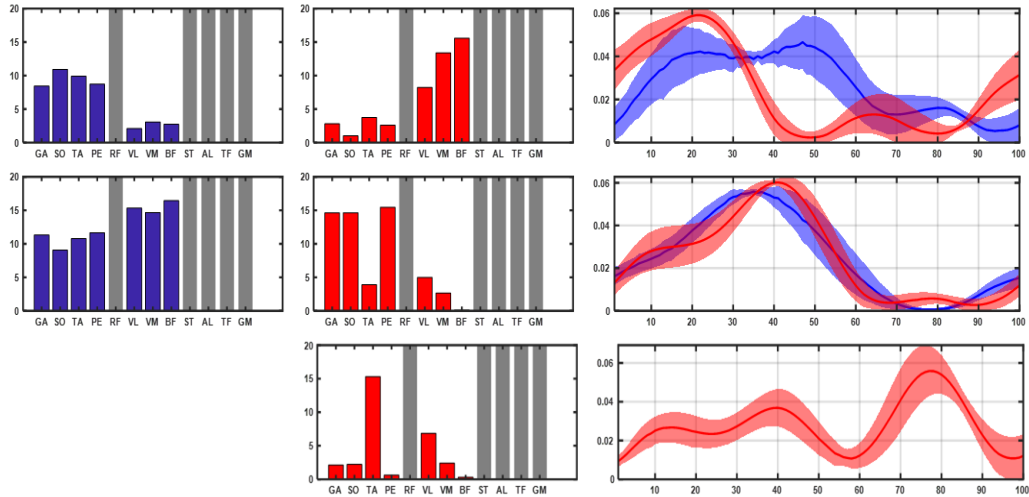
**Contralateral:** The envelopes show a prolonged activation of plantarflexors (gastrocnemius, soleus and peroneus), vastus medialis and lateralis; no activation of tibialis anterior during swing phase; a late activation of biceps femoris. After RGT, we observed a second peak in the tibialis anterior around 75% of the cycle and an earlier decrease of activation of vastus medialis and lateralis. This subject had 2 muscle synergies pre and 3 muscle synergies post RGT in this lower limb.

- Muscle synergy 1 was primarily active in stance (with peak around 15% of the cycle) becoming negligible at 45% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the vastus medialis and lateralis, semitendinosus. Muscle synergy 1 likely provides body support during stance phase. After RGT, muscle synergy 1 changes in temporal activation, by an earlier peak of activation around 10% of the gait cycle and an increase in coefficients of plantarflexors (gastrocnemius and soleus).
- Muscle synergy 2 was primarily active since mid stance becoming negligible around 65% of the cycle and consisted mainly of plantarflexor activity from gastrocnemius, soleus and peroneus longus and tibialis anterior. Muscle synergy 2 seems to contribute to a very prolonged swing initiation, also stabilization of the ankle. After RGT, we observed a change in temporal activation with peak at 45% and a decrease in the coefficients of the tibialis anterior.



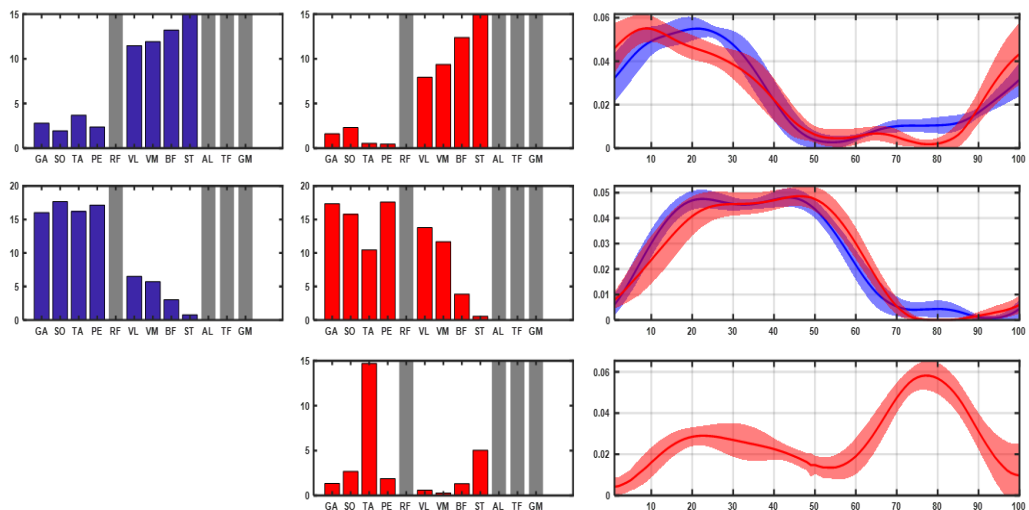
- Muscle Synergy 3 appears after RGT, was primarily active during mid stance and swing (peaks at 30% and 75%) and consisted mainly in dorsiflexor activity from the tibialis anterior. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot.

### Muscle Synergies Most Affected Side (Left)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

### Muscle Synergies Contralateral Side (Right)



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## Subject 15 - CPMS18

16 years old male with spastic diplegia, GMFCS level III. He underwent 18 RGT sessions. We considered the left as the most affected side.

### Training Data

<b>Individual Training Data</b>	
<b>Number of Training Sessions</b>	18
<b>Total Time of Training (hours)</b>	9.06
<b>Mean Walking Time</b>	1812.89 ± 48.06
<b>Total Walking Distance (m)</b>	16346
<b>Mean Walking Distance (m)</b>	908.11 ± 53.45
<b>Mean Walking Velocity (m/s)</b>	0.51 ± 0.02

### Clinical Outcomes

Clinically, he showed some improvements in GMFM-88 standing section (D) of 5.13%, in GMFM-66 of 1% and in 6 MWT of 46.67% (from 150 to 220 meters). We didn't observe any variation in GMFM-88 Walking section (E) and he got worse in 10 MWT in -0.28 seconds.

<b>Clinical Outcome Measures</b>	<b>Pre</b>	<b>Post</b>	<b>Difference</b>
<b>GMFM-88 D (Standing)</b>	12	14	2
<b>GMFM-88 D (Standing) %</b>	30.77%	35.90%	5.13%
<b>GMFM-88 E (Walking)</b>	12	12	0
<b>GMFM-88 E (Walking) %</b>	16.67%	16.67%	0.00%
<b>GMFM-66 Section D and E Score</b>	55.15	56.15	1
<b>10 MWT (Seconds)</b>	16.27	16.55	0.28s (1.72%)
<b>10 MWT (m/s)</b>	0.61	0.60	-0.01m/s (-1.69%)
<b>6 MWT (Meters)</b>	150	220	70m (46.67%)

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement); Grey: not changes

### Structured Visual Gait Analysis

In the systematic evaluation of the gait using the Edinburgh Visual Gait Scale, we observed some improvements in the right side in heel lift in Stance, Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance, peak hip extension in stance and Pelvic rotation at mid stance, but he got worse in peak hip flexion during swing and pelvic obliquity at mid stance, resulting in a decrease of only 2 points in the score. In the left side, we observed improvements in heel lift in Stance, Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance, peak hip extension in stance and Pelvic rotation at mid stance, but he got worse in peak knee flexion during swing and peak hip flexion during swing, resulting in a decrease of only 2 points in the score.

Edinburgh Visual Gait Score	Pre	Post	Difference
Edinburgh Visual Gait Score (Right Leg)	19	17	-2
Edinburgh Visual Gait Score (Left Leg)	19	17	-2

### Edinburgh Visual Gait Score

Pre					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance				x	
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance					x
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance			x		
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance					x
16.Peak Sagittal Position in Stance	x				
17.Maximum Lateral Shift		x			
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>19</b>				

Post					
Right	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance					x
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing				x	
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance					x
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance		x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance					x
16.Peak Sagittal Position in Stance	x				
17.Maximum Lateral Shift		x			
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>17</b>				

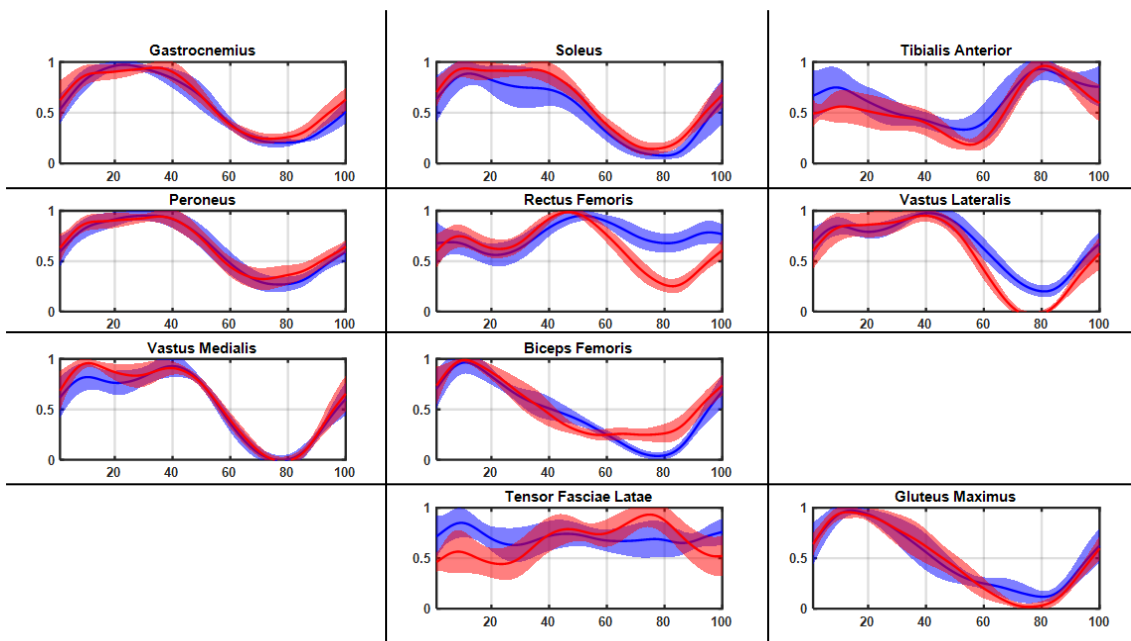
Pre					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance				x	
2.Heel lift in Stance				x	
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance				x	
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing			x		
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing			x		
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance					x
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing			x		
12.Peak Hip Extension in Stance	x				
13.Peak Hip Flexion during Swing			x		
14.Obliquity at Mid-Stance		x			
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance					x
16.Peak Sagittal Position in Stance	x				
17.Maximum Lateral Shift		x			
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>19</b>				

Post					
Left	2	1	0	1	2
1.Initial contact in stance					x
2.Heel lift in Stance			x		
3.Maximum Ankle Dorsiflexion in Stance			x		
4.Hind-foot Varus/Valgus in Stance		x			
5.Foot Rotation in Stance		x			
6.Clearance in Swing				x	
7.Maximum Ankle Dorsiflexion in Swing				x	
8.Knee Progression Angle in Mid-Stance					x
9.Peak Extension Stance	x				
10.Terminal Swing Position	x				
11.Peak Knee Flexion in Swing		x			
12.Peak Hip Extension in Stance		x			
13.Peak Hip Flexion during Swing		x			
14.Obliquity at Mid-Stance					x
15.Pelvic Rotation at Mid-Stance					x
16.Peak Sagittal Position in Stance	x				
17.Maximum Lateral Shift		x			
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>	<b>17</b>				

Green: positive difference (improvement); Red: negative difference (not improvement)

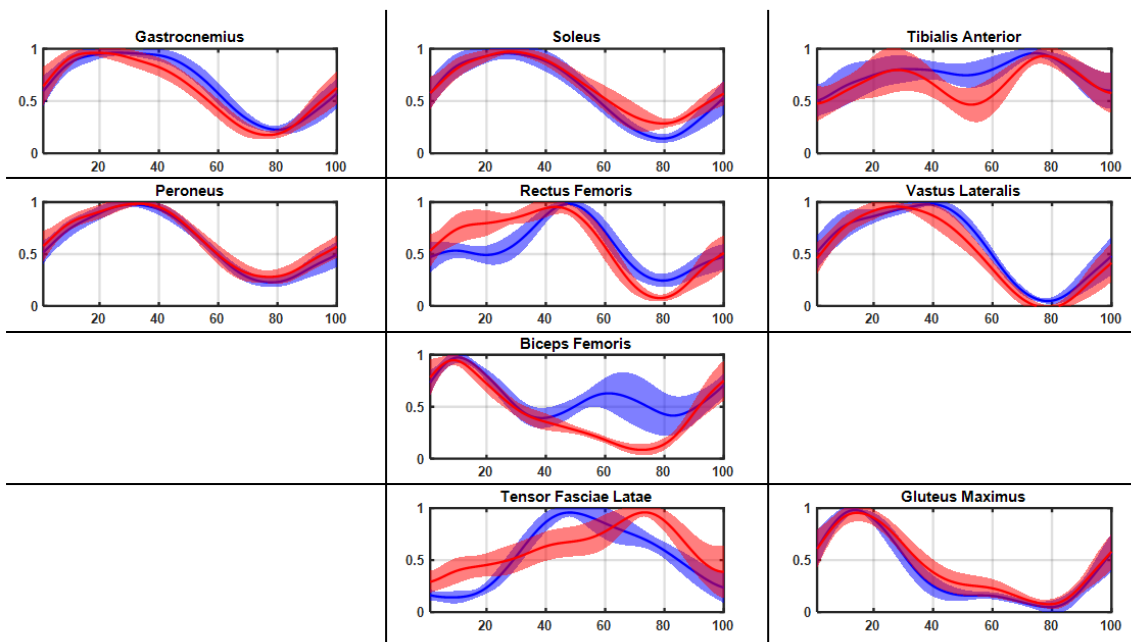
### Muscle Synergies Analysis

After detailed observation of the EMG signal, we decided 10 of them were good in the left side (most affected) and 9 for the contralateral and we included them in the muscle synergies analysis. The muscles included in the left side analysis were the following: Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Vastus Medialis, Biceps Femoris, Tensor Fasciae Latae and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

Contralateral (right): Gastrocnemius lateralis, Soleus, Tibialis Anterior, Peroneus Longus, Rectus Femoris, Vastus Lateralis, Biceps Femoris, Tensor Fasciae Latae and Gluteus Maximus.



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

We identified 3 muscle synergies during gait in each lower limb.

**Most Affected:** Here, the envelopes show prolonged activation during the stance phase of the plantarflexors (gastrocnemius lateralis, soleus and peroneus longus) and vastus lateralis and medialis. The tensor fasciae latae and rectus femoris are active for the length of the gait cycle but rectus femoris present a peak around 50% of the cycle. After RGT, we observed only a decrease in rectus femoris activation during swing.

This subject had 3 muscle synergies in this lower limb.

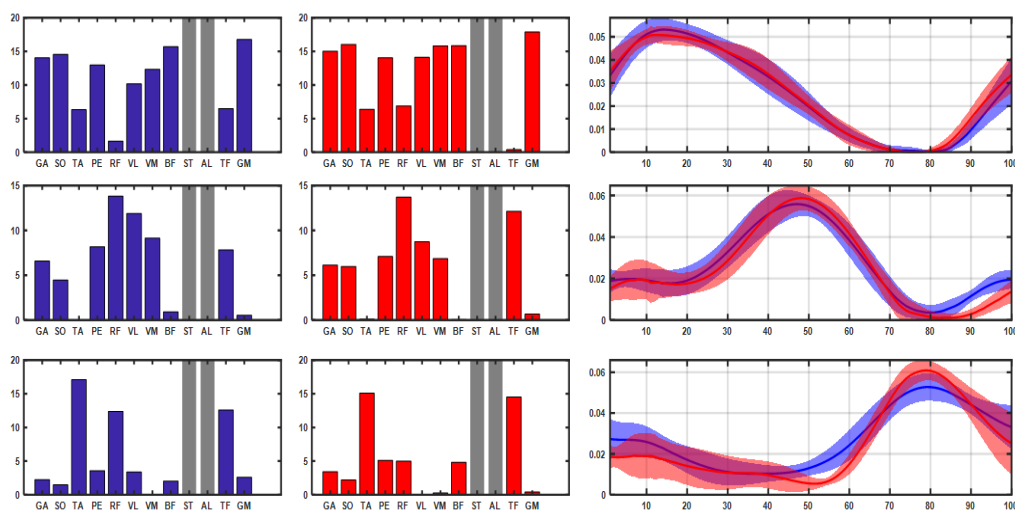
- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and stance (with peak around 15% of the cycle) becoming negligible at 55% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the all the plantarflexors, vastus medialis and lateralis, biceps femoris, and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance and include almost all the muscles for stabilization. After RGT, muscle synergy 1 doesn't change.
- Muscle synergy 2 was primarily active in late stance with peak around 45% of the cycle and consisted mainly of rectus femoris and vastus medialis and lateralis. Muscle synergy 2 seems to contribute to swing initiation, but with the muscle from the thigh, mostly related to the earlier peak of activation of the rectus femoris. After RGT, muscle synergy 2 doesn't change.
- Muscle synergy 3 was primarily active during mid swing (peak at 80% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 3 doesn't change.

**Contralateral:** The envelopes show prolonged activation during stance of the plantarflexors (gastrocnemius lateralis, soleus and peroneus longus) and vastus lateralis; the tibialis anterior is active for the length of the gait cycle; the rectus femoris and tensor fasciae latae present a peak around 50% of the cycle; and biceps femoris present a second peak around 65%. After RGT, the tibialis anterior seems to have two peaks (25% and 75% of the cycle), an earlier activation of rectus femoris during mid stance; the second peak of activation of the biceps femoris disappears and the peak of tensor fasciae latae changed to 65% of the cycle.

This subject had 3 muscle synergies in this lower limb.

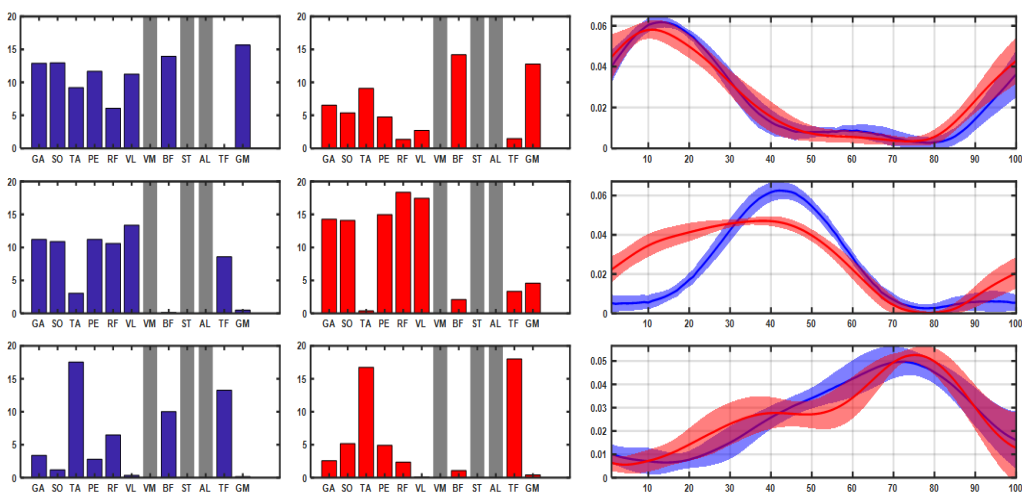
- Muscle synergy 1 was primarily active in foot contact and stance (with peak around 15% of the cycle) becoming negligible at 40% of the cycle and consisted mainly of extensor activity from the all the plantarflexors, tibialis anterior, vastus lateralis, biceps femoris, and gluteus maximus. Muscle synergy 1 likely provides body support during weight acceptance and includes almost all the muscles for stabilization. After RGT, muscle synergy 1 changes in coefficients, decrease of plantarflexors and vastus lateralis.
- Muscle synergy 2 was primarily active in late stance with peak around 45% of the cycle and consisted mainly of rectus femoris and vastus lateralis and plantarflexors. Muscle synergy 2 seems to contribute to swing initiation. After RGT, muscle synergy 2 changes in temporal activation, by being active during the entire stance phase and peak around 30% of the cycle, and in the coefficients, increase in plantarflexors, rectus and vastus lateralis and decrease in tibialis anterior and tensor fasciae latae.
- Muscle synergy 3 was primarily active during late stance and mid swing (peaks at 70% of the cycle); and consisted mainly in tibialis anterior, biceps femoris and tensor fasciae latae. Muscle synergy 3 likely contributes to ground clearance of the foot. After RGT, muscle synergy 2 changes in coefficients (decrease of biceps femoris and increase in tensor fasciae latae).

**Muscle Synergies Most Affected Side (Left)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

**Muscle Synergies Contralateral Side (Right)**



Blue: pre-RGT; Red: post-RGT

## 8.6 Anexo 6: Versión en Inglés de los apartados: Justificación, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones.

### 2. Justification

#### 2.1 Variability in Response to Robot-Assisted Gait Training in Cerebral Palsy

Cerebral palsy (CP) is a group of disorders affecting movement, development and posture that causes significant functional limitations. It is attributed to non-progressive alterations occurring in the immature brain during fetal and newborn development<sup>3</sup>. CP is the most common motor disorder in children<sup>1,13,154</sup>. Population-based studies from around the world report prevalence estimates of CP ranging from 1.5 to more than 4 per 1,000 live births. Clinical features of CP include weakness, spasticity, and loss of selective motor control (SMC)<sup>5,7,8,155</sup>. Gait impairments are common in this patient population. Spasticity is the most common type of motor dysfunction. The clinical expression of spasticity is modified during the maturation and development process of the child. It tends to cause muscle contracture and joint deformity due to an imbalance of forces and muscle tone between agonists and antagonists. These problems tend to worsen over time, and can impact overall mobility and quality of life (QoL)<sup>99,100</sup>. Life-long therapy is required to minimize symptoms and improve QoL<sup>157</sup>.

Interventions to improve gait are an important component in the treatment of children with CP. Examples of such interventions include: strength training, balance control and weight bearing activities<sup>108,158</sup>. Manually-assisted, partial body weight supported treadmill training (BWSTT) has been shown to improve gait function<sup>108-111</sup> symmetry of the gait and decreased spasticity, leading to improved training efficacy<sup>112</sup>. However, the clinical application of this intervention technique has been limited by the personnel and labor requirements associated with its implementation.

Robotics has been seen as an efficient way to deliver BWSTT to attain proper training intensity and specificity<sup>113,123,130-134,144,147,151,159-161</sup>, which are known to be key “ingredients” needed to maximize motor gains<sup>112,113</sup>. The most widely utilized system to deliver robot-assisted gait training (RGT) is the Lokomat (Hocoma AG, Switzerland). The system is a driven (i.e. motorized) gait orthosis (DGO). A DGO is a computer-controlled exoskeleton that is secured to a person’s lower limbs while he/she walks on a motorized treadmill supported by an unloading system via a harness. The DGO is meant to replace the assistance provided by therapists during manually-assisted treadmill-based gait training.

While several studies have demonstrated that RGT leads to positive clinical outcomes at the group level<sup>113,123,130-134,144,147,151,159-161</sup>. When results are examined at the individual level, it is apparent that significant variability marks the response to RGT in children with CP<sup>128,145</sup>. In other words: while significant motor gains are observed in some subjects, only very modest or no motor gains are observed in others. Predicting the response of an individual to RGT would be a tremendous asset in designing subject-specific gait therapy plans to achieve optimal clinical outcomes. Herein we propose to use the characteristics of lower-limb muscle synergies derived from data collected during level-ground walking as a predictor of the responsiveness of individuals to RGT.

Our interest in exploring the relationship between the characteristics of muscle synergies and the clinical outcomes of RGT in children with CP is motivated by several observations. For example,

Zwaan et al have highlighted the value of electromyographic (EMG) recordings in capturing aberrant motor control in children with CP<sup>87</sup>. Children with CP have been shown to utilize fewer muscle synergies during gait than typically developing children<sup>83</sup>. Additionally, our pilot study has provided preliminary evidence of the relationship between the complexity of the EMG data collected during level-ground walking and the clinical outcomes of RGT in children with CP. Furthermore, SMC impairments are common in children with CP<sup>5,7,155,156</sup>, they are likely to result in aberrant muscle synergies, and they are also likely to interfere with learning complex coordinated movements such as those required to walk.

RGT in children with CP has been shown to generally lead to positive clinical outcomes using standard clinical outcome measures like the 10m walk test, 6-minute walk test, GMFM scores, and the functional independence measure (WeeFIM) scores<sup>113,123,130–134,144,147,151,159–161</sup>. However, when examining the data from studies that provide individual results, it is possible to identify that some children respond better than others to the intervention. Walking speed, as assessed through the 10m walking test, shows the most variability when comparing pre- and post-RGT scores. Similarly, walking endurance, as assessed through the 6-minute walk test, and functional measures such as the GMFM (GMFM dimension D and dimension E) exhibited variable response to RGT. One more point that needs to be highlighted is the fact that this variability within outcome measures is also present within children. Specifically, a child may significantly improve their walking speed after RGT but not other outcome measures while a different child will not show improvements in walking speed but will show improvements in GMFM scores and walking endurance, even if they went through the same training protocol.

For that reason, I proposed the development and application of different instrumented outcome measures based on gait analysis using emerging technologies, such as Motion capture (Mo-cap for short) and surface electromyography (sEMG), that would allow us to evaluate human motion across several biometric factors and better capture the responsiveness to RGT. Nowadays, optoelectronic measurement systems (e.g. Vicon, BTS, Oxford) are recognized as the gold-standards for non-invasive analysis of movement in research settings. sEMG method is a non-invasive and convenient procedure to record signal and machine-based estimation of the force of muscle contraction or for assessing muscle fatigue with large number of rehabilitation and other applications such as myoelectric control, sensors placement, or fatigue detection. The high precision that is achieved through the combination of motion-capture systems and EMG can enable the identification of biomarkers and create new instrumented outcome measures.

The overall objective of our study is to identify biomarkers of RGT responsiveness as well as develop instrumented outcome measures to define its effectiveness in children with CP. This will enable us to design patient-specific gait rehabilitation interventions in children with CP.



## 2.2 Hypothesis and Aims

**Hypotheses:** We hypothesize that features extracted from muscle activity and movement patterns can be utilized to predict robot-assisted gait training (RGT) responsiveness as well as define its effectiveness.

### **Objectives and specific aims:**

Objective: The overall objective of the proposed study is to identify biomarkers of RGT responsiveness as well as develop instrumented outcome measures to define its effectiveness in children with CP. This will enable us to design patient-specific gait rehabilitation interventions in children with CP.

Specific aims:

- 1) Deliver a RGT intervention in 15 children with spastic CP
- 2) Collect outcome measures (including clinical, biomechanical, and muscle activity measures) at baseline and post-intervention
- 3) Analyze the changes in response to the intervention in the outcome measures gathered in Aim 2
- 4) Study the relationship between muscle synergies and the level of subjects' responsiveness to the intervention



## 3. Participants, Materials and Methods

### 3.1 Study Design

This is a mechanistic study, longitudinal, pre- and post-RGT, in children with CP who have difficulty walking and had volunteered to come to the Motion Analysis Lab at the Spaulding Rehabilitation Hospital (SRH) to participate in the study. Figure 10 is a schematic representation of the study.

### 3.2 Study Period

The study was carried out from September 2015 to February 2018. Study materials for the IRB were first compiled in September 2015. The project (Protocol#2015P001482) was evaluated and approved by the Spaulding Rehabilitation Hospital IRB in October 8<sup>th</sup> 2015. (See letter of approvals and yearly reviews in Appendix 1). The recruitment period was from October 2015 to January 2018. Analysis of the data began in October 2017 and finished in June 2018.

### 3.3 Study Population

Children with CP, but with no major orthopedic or neurological complications that could interfere with the gait-training program, were recruited for the study. All study subjects were volunteers. The children were recruited from the Boston Area. Recruitment strategies included the following sources:

- 1) Attending physicians at SRH referred their CP patients to the study. We provided physicians with study information sheets and flyers. Dr. Donna L. Nimec, director of the Pediatric Program at SRH, was critical in recruitment efforts and referred most of the study subjects.
- 2) Study divulgation through the orthopedic service in the Boston Children's Hospital and Spaulding Rehabilitation Hospital, both in the Department of Physical Medicine and Rehabilitation at Harvard Medical School.
- 3) Flyers posted in the outpatient specialist clinics, in pediatric and orthopedic clinics, therapy gyms and in public spaces inside and outside of the hospital.
- 4) Phone calls through our volunteer registry.
- 5) Via contact with support groups and conferences.
- 6) Patients with CP who previously volunteered to be contacted about opportunities to participate in research studies at Spaulding Rehabilitation.
- 7) Contact with patients who received robotic-assisted gait training as part of the clinical program at Spaulding Rehabilitation Hospital via referrals from physical therapists.

#### 3.3.1 Sample selection

15 children with CP were included in the study.

Eligible patients' parents or legal guardians were contacted or gave permission to be contacted by study staff to provide information about the study and obtain informed consent.

At the first point of contact (usually a phone call), study staff administered a phone-screening questionnaire to the patients' parents or guardians. The phone screening questionnaire did not contain identifiable information unless the subject was eligible and his/her parents agree to attend the first visit to give informed consent.

A study clinician screened potential subjects in-person at Spaulding Rehabilitation Hospital. Screening included a standard history and physical exam to ensure that subjects met all participant eligibility requirements.

#### 3.3.2 Inclusion/Exclusion Criteria

The inclusion and exclusion criteria used to assess potential subjects were the following:

##### Inclusion Criteria:

- Diagnosis of spastic CP
- 6 to 18 years of age
- Gross Motor Function (GMFCS) Level I, II, III or IV.
- Body/femoral length < size of Lokomat robotic arm (femur length between 210-350mm)
- Ability to communicate pain or discomfort

##### Exclusion Criteria:

- Recent use of Lokomat within the last 3 months
- Contraindication to robotic-assisted gait training such as thromboembolic disease, progressive neurologic disorder, cardiovascular or pulmonary contraindications, aggressive behaviors, severe cognitive deficits, bone instabilities, fractures, osteoporosis)
- Skin ulcers in trunk or lower limbs
- Hip, knee, ankle arthrodesis

A study staff member trained in human subject protection conducted the informed consent procedure. The parents/legal guardians were given a copy of the IRB-approved consent form during the initial interview. Consent forms used in the study can be found in Appendix 2. Study staff explained to the subjects and their parents/legal guardian: the nature of the informed consent process; the study purpose and procedures; time commitment; risks; potential benefits; treatment alternatives;

rights as research participants; study staff contact information; confidentiality procedures; and arrangements for medical care in case of injury during the study.

Subjects and their parents/legal guardian were given adequate time to consider their decision to participate in the study and encouraged to ask questions, both during the initial interview and throughout the study. Adequate time was given for consultation with family members and physicians before obtaining informed consent. The parents/legal guardian were provided with a signed copy of the consent form. The subjects and their parents/legal guardian had the right to decide to pause or terminate their participation in the study at any time during the study.

### 3.3.3 Sample size calculation

A convenience sample size of 15 subjects was selected. The sample size was based on the literature available that compares muscle synergies in different points in time in stroke and CP<sup>85,162</sup>, for evaluation of an intervention<sup>163</sup> and prospective studies looking at the relationship between muscle synergies and clinical outcomes<sup>93</sup>.

## 3.4 Robot-Assisted Gait Training

### 3.4.1 Lokomat

For this study, the LokomatPro (Hocoma AG, Switzerland) robot was used. The Lokomat consists of a Driven Gait Orthosis (DGO) and an advanced body weight support system, combined with a treadmill. It uses computer-controlled motors (drives) which are integrated in each gait orthosis at the hip and knee joints. The exoskeleton is secured to the user's lower limbs with straps. The motorized exoskeleton replaces the manual assistance provided by therapists with guided lower extremity trajectories that are consistent with a normal gait pattern. The drives are precisely synchronized with the speed of the treadmill to assure a precise match between the speed of the gait orthosis and the treadmill. The Lokomat records walking parameters such as torque, excursion and assistance, which provide a means of monitoring the subject's response to therapy. The Pediatric Lokomat module is the first DGO for children, and one of the most clinically evaluated systems of its type. Since the introduction of the device, several different studies have illustrated improved gait abilities following a given number of training sessions. Lokomat device is shown in Figure 12.

The Lokomat device has two different types of leg orthoses, one for adults and one for the pediatric population. Due to the physical characteristics of the subjects included in this study, both types were used.

The DGO has previously been demonstrated to be a safe device for pediatric gait training. It is equipped with multiple safety tools such as: force sensors that can stop the robot if increased resistance from the subject is detected; a system to lower the patient in case of emergency (by unblocking the body weight support system); two emergency stop buttons that the subject and the therapist can press that will stop the device immediately; and an alarm that requires that the therapist periodically presses a button, lest it sounds, to prove that the patient is never alone in the

device. The risks mainly associated with using the Lokomat include muscle soreness, fatigue and skin irritation from the hook-and-loop fastener straps. No harmful adverse events have been reported with its use in a pediatric population.

The contraindications to use the Lokomat are the following:

- Considerably reduced bone density (osteopenia or osteoporosis)
- Body weight > 135kg/297lbs and < 10kg/22lbs
- Patient height > 2m/6ft 6inches
- Upper leg length:
  - < 23cm/9in and > 35cm/13.8in (pediatric orthosis)
  - < 35cm/13.8in and > 47cm/18.5in (adult orthosis)
- Non-consolidated fractures
- Any medical condition preventing active rehabilitation (e.g., respiratory disease, pregnancy, orthopedic conditions, cognitive deficits limiting communication, neuro-psychological conditions, infections or inflammatory disorders, osteomyelitis)
- Fixed joint contractures that limit the range of motion of the orthosis
- Contraindications may occur due to the inability to properly adjust the harness and/or orthoses to the respective body part due to:
  - Uncorrectable differences in leg length
  - Pregnancy
  - Skin lesions that cannot be protected appropriately
  - Colostomy bags
  - Any other reason that prevents a proper, pain-free adjustment of the harness and/or orthoses

#### 3.4.2 Training Protocol

In the study, each training session included 30 minutes of walking. During the session, subjects were encouraged to walk continuously and as actively as possible, with lower extremity movements consistent with the assisted stepping pattern. The children were encouraged to rest for 5 minutes (or longer if necessary) at points during the session. Training sessions were always overseen by a therapist trained in the use of robotic systems for gait training. As training progressed, we decreased the amount of body weight support and increased the treadmill speed. We used a standardized approach to progress body weight, treadmill speed, and guidance support and included upper body activities while walking to encourage dual-tasking, improved posture, and motor imagery practice. Adjustments varied according to the subject's ability to maintain upright posture and knee extension during heel strikes without compromising loading. We used different strategies to motivate the subjects' gait, such as through ludotherapy, visual feedback of their corporate image in front of a mirror, and the biofeedback of the DGO. The system provides visual feedback that was used to encourage joint torque generation and the achievement of kinematic goals.

The type of leg orthoses (adult or pediatric) used with the Lokomat were selected based on body measurements taken during the first session. Body-weight support was provided using a harness-counterweight system. The DGO was secured to patients at the trunk, pelvis, and lower extremities using adjustable cuffs with hook-and-loop fasteners; with hip and knee joints aligned to those of the DGO. The DGO, which is attached to the support frame of the treadmill with a 4-bar linkage and a spring-loaded counterweight system, provided vertical support and unloading of the device weight so the DGO does not contribute to the load experienced by the patient during the training. Actuators at the hip and knee joints generated a physiological gait pattern timed to the speed of the treadmill belt. Elastic straps were fitted around the subject's footwear to ensure clearance during the swing.

The padded harness of the DGO was used with cushioned linings and foam padding to minimize contact pressure from the harness, straps and where the device directly contacted the skin; and to prevent abrasions during the bodyweight-supported treadmill walking. Subjects were asked to wear long cotton pants to further minimize the possibility of skin abrasions.

*Training protocol: Robotic-assisted Gait Therapy Protocol*

- Training frequency: up to 4 times per week.
- Length of training: a total of 18 training sessions were performed within a maximum of 7 weeks.
- Duration of session: approximately 60 minutes (including 30 minutes of walking; and 5 minutes of rest if needed).
- Speed of training: between 1.2 and 3.2 km/hr, or as determined by patient tolerance and comfort.
- Body weight support: we provided as small a percentage of body weight as possible to a level that allows maximum lower-extremity loading without evidence of excessive knee extension/flexion during stance or toe drag during swing.

### **3.5 Assessments**

Assessments were performed before and after the study participant underwent RGT. Each assessment (i.e. pre- and post-intervention) required approximately 3 hours.

#### 3.5.1 Clinical Tests

Clinical tests were conducted by a member of the study staff to assess lower limbs before and after the intervention. Clinical tests included:

- The *Gross Motor Function Measure* (GMFM-66 and GMFM-88)<sup>51,52</sup>: This standardized test was designed specifically for children with CP and was developed to measure changes over time in clinical status. The GMFM is a classification system based on movements initiated by the child. It can be used to classify the severity of CP related to mobility. There are two versions of the GMFM: the original 88-item measure (GMFM-88) and the more recent 66-item GMFM (GMFM-66). The GMFM-88 item scores can be summed to calculate raw and percent scores for each of the five GMFM dimensions of interest, selected goal areas and a total GMFM-88 score. For the GMFM-66 a free computer program, the Gross Motor Ability Estimator (GMAE), is required to calculate total scores. The scoring system of the GMFM is a four-point scale divided into five categories: lying and rolling (section A); sitting (section B); crawling and kneeling (section C); standing (section D); walking, running, jumping (section E). Specific descriptors for scoring items are detailed in the administration and scoring guidelines<sup>51</sup>. For the purpose of this study, the standing (section D) and walking (section E) sections of the GMFM were used. We calculated GMFM-88 raw and percentage scores for sections D and E and GMFM-66 score using the GMAE.
- The *10-meter walk test*<sup>49</sup> was used to assess walking speed. Subjects were asked to “Walk as fast as you can to the last line, but so that you are still feeling safe and without running.” Individuals using an assistive device during baseline examination were evaluated with a similar device during subsequent tests. To estimate gait speed, time was recorded during the middle 10m of the 14m walk test. We asked subjects to do this test 3 times. Each subject was allowed to rest between trials.
- The *6-minute walk test*<sup>48,49</sup> was used to measure walking endurance. The test measures the distance ambulated during 6 minutes of a continuous walk on a flat, uncarpeted surface. The test was performed indoors. The instructions were the following: “The object of this test is to walk as far as possible for 6 minutes. You will walk back and forth in this hallway. Six minutes is a long time to walk, so you will be exerting yourself. You are permitted to slow down, to stop, and to rest as necessary, but resume walking as soon as you are able. You will be walking back and forth around the cones. You should pivot briskly around the cones and continue back the other way without hesitation.” An observer walks alongside the subject and provides standard encouragement and contact guarding as needed. Subjects were asked to do this test once.

The datasheets where we collected all the clinical scores can be found in the Appendix 3.



### 3.5.2 Lab-Based Study

Gait evaluations were performed in the Motion Analysis Laboratory before and after robotic-assisted gait training. Measurements of the knee and ankle joint and leg lengths were taken before testing.

Surface electromyographic (SEMG) data was gathered to study the characteristics of muscle activation patterns in children with cerebral palsy during the gait using a Cometa© system (Bareggio, Milan, Italy). Data was collected using electrodes for the detection of EMG activity from muscles that are involved in gait. Before placing the Ag/AgCl gel surface electrodes (a type of EMG), each location was first shaved and cleaned with alcohol. The electrodes were connected by Bluetooth to a 16-channel EMG amplifier and collected at a frequency of 1800 Hz.

Simultaneous recordings of movement patterns were performed using a camera-based system for motion analysis. A 10-camera marker based motion capture system (Vicon, Oxford, UK) recording at 120Hz was used to track marker positions.

Movements of the upper limbs, trunk and lower limbs, were tracked using a standard set of up to 39 reflective markers positioned on anatomical landmarks such as the acromio-clavicular joint, upper arm, lateral epicondyle, forearm, wrist, 7<sup>th</sup> cervical vertebrae, 10<sup>th</sup> thoracic vertebrae, clavicle, sternum, the sacrum, anterior superior iliac spine, lateral thigh, distal lateral epicondyles, lateral shank, lateral malleolus, center of calcaneus and second metatarsal head. These locations refer to the standard Plug-in-Gait model<sup>164</sup>, which includes several anatomical landmarks and allows for a proper kinematic representation of the subject to be evaluated. See Figure 13 for more details.

Video recordings in both the frontal and the sagittal plane were captured as the child was performing each walking trial.

We followed the SENIAM<sup>69</sup> (Surface Electromyography for the Non-Invasive Assessment of Muscles) guidelines to place up to 12 electrodes on several muscles involved in the gait pattern, including the following: gastrocnemius lateralis, soleus, tibialis anterior, peroneus longus, rectus femoris, vastus medialis and lateralis, biceps femoris, semitendinosus, adductor longus, tensor fascia latae, and gluteus maximus. The EMGs were attached using bio-adhesive double-sided tape and secured with Coban. Detailed instructions of electrodes placement can be found in Table 12 (Appendix 4)

During baseline, after the electrodes were placed, we measured the distance from each of them to two specific body landmarks (e.g. gastrocnemius lateralis) from the electrodes on the tip of the fibular and to the external maleolus. See Table 2 for detailed information. Those measurements were used to place the sensors in the same location in the post-RGT assessment.

Each subject was asked to walk until 5 to 10 trials with good foot contacts on the force plates were collected for each side (leg). These trials were completed barefoot.

#### 3.6 Outcome measures and variables collected

- Demographics: gender, age, race, ethnicity, dominant side, weight, height
- Clinical data: Characteristics of CP (topographic classification and GMFCS), more affected side, other diagnoses, orthoses or assisted devices used for walking
- Training data: number of sessions, total time of therapy (hours), mean walking time, total walking distance, mean walking distance, mean walking velocity
- Clinical outcomes: GMFM-88 Section D and E, GMFM-66, 10 meters walking test, 6 minutes walking test.
- Structured Visual Gait Data: Edinburgh Visual Gait Scores
- Temporal Spatial Parameters (Left and Right): Cadence (step/min), Double Support (seconds), Stance Phase (%), Single Support (seconds), Step Length (meters), Step Time (seconds), Step Width (meters), Stride Length (meters), Stride Time (seconds), Walking Speed (m/s)
- Kinematic Data (Left and Right): Pelvis Obliquity, Pelvis Rotation, Hip Flexion/Extension, Hip Adduction/Abduction, Hip Rotation, Knee Flexion/Extension, Ankle Dorsiflexion/Plantarflexion, and Ankle Inversion/Eversion
- EMG: muscle activation patterns, muscle synergies (number of synergies. Coefficients and temporal activation parameters)

#### 3.7 Data Analysis

##### 3.7.1 Statistical Analysis

Data was coded and analyzed using the IBM SPSS Statistics version 22 software package. Initially, we derived descriptive statistics. Continuous variables were summarized using average and standard deviation values (if normally distributed) and the median and range values if not normally distributed. The Shapiro-Wilk test was used to assess normal distribution. Changes in continuous variables were compared across sessions using a paired-t test (if normally distributed) and the Wilcoxon signed-rank test if not normally distributed.

### 3.7.2 Structured Visual Analysis of the Gait

The gait was analyzed using videos recorded during the data collections. The gait was visually analyzed using the Edinburgh Visual Gait Score<sup>63</sup>. This is a visual scoring instrument that correlates with recordings obtained during instrumented gait analysis. It is composed of 17 observations for each lower limb of ambulant patients with CP. Observations from videos recordings were made at 6 anatomic levels: trunk, pelvis, hip, knee, ankle and foot. Sagittal, coronal and traverse planes were assessed at selected anatomic levels. Deviation from normal are subdivided into two clinically relevant degrees of severity according to magnitude. Scoring uses a three-point ordinal scale: 0 = normal (mean  $\pm$  <1.5 SD); 1 = moderate deviation (1.5–4.5 SD from mean); and 2 = marked deviation (>4.5 SD from mean). The maximum total score per limb for 17 observations would theoretically be 34<sup>63</sup>.

The scores assigned to each lower limb were averaged left and right to generate a total EVGS score. Therefore both gait scores (pre and post-RGT) were an average of both lower limb data.

### 3.7.3 Data Processing

The three dimensional coordinates of all markers present during capture trials were calculated with respect to the origin of the workspace and stored as trajectories in C3D files using the Nexus Software (Vicon, Oxford, UK). For selected trials, labels were assigned to individual trajectories based on the Plug-in-Gait marker set. Position data missing for trajectories during portions of the trial were estimated using various algorithms (spline interpolation, pattern-matching, rigid body) provided in Nexus. Gait events, including Foot Off and Foot Contact, were determined manually by an experienced clinician and defined as the first and last frame, respectively, where both vertical and horizontal progression are present. Trajectories were then filtered using the Woltring filter and the Plug-in-Gait model applied to obtain kinematic and kinetic data. Model outputs were filtered using a 4th order Zero Lag Low Pass Butterworth filter with a 6Hz cutoff frequency. Trials were loaded into Matlab for further processing and analysis.

### 3.7.4 Biomechanic Analysis

After initial processing, trial data was saved to C3D files for use in Matlab. Trials were loaded into Matlab and grouped according to time point (Pre vs Post). Model outputs extracted from the C3D files and segmented into gait cycles based on consecutive foot contacts. Each segment was normalized in length to 100% of the corresponding gait cycle. Cycle data was then grouped by both laterality and subject, and the average and standard deviation calculated by percent of the gait cycle across all cycles. Spatiotemporal parameters were calculated by cycle according to definitions provided by Vicon [<https://www.vicon.com/faqs/software/how-does-nexus-plugin-in-gait-and-polygon-calculate-gait-cycle-parameters-spatial-and-temporal>].

The calculated spatiotemporal parameters were the following: cadence, double support, stance phase, single support, step length, step time, step width, stride length, stride time, and walking speed.

The following kinematic data was extracted: pelvis obliquity, pelvis rotation, hip flexion/extension, hip adduction/abduction, hip rotation, knee flexion/extension, ankle dorsiflexion/ plantarflexion, and ankle inversion/eversion. this data was plotted in graphs which compared pre- and post-RGT for both sides (left and right). Angles values were used to revise and modify the EVGS scores when needed.

#### 3.7.5 EMG and Muscle Synergies Analysis

*Pre-Processing:* Each evaluation (pre and post) consisted of several different trials. The very first step of processing required combining all the trials from a given clinical evaluation into one single "master" file. A "master" file is a file that contains the information of all the different trials together, continuous and sequentially. The time-stamps were then used to determine the average and standard deviation of the duration of several gait phases such as: stance, swing and the gait cycle. They were also needed to define the beginning and the ending of the gait cycles used for resampling.

The EMGs were filtered with a 4<sup>th</sup> Order high pass Chebishev filter, with a cut off frequency of 30 Hz, to remove movement artifacts. They were then rectified before being smoothed with a 4<sup>th</sup> Order low pass Chebishev filter with fsmooth equaling 10 Hz. The latter steps of rectification and low pass filtering allow for the creation of the signal's "linear envelope." (Figures 14 and 15). The EMG envelopes of each muscle were then divided into gait cycles (defined by the time-stamps), normalized channel by channel with the median peak value of that given muscle across steps, and finally downsampled to 100 points. Due to the creation of the "master" file, a single EMG signal consisting of all of the steps taken within all of an evaluation's trials. But, to avoid any bias due to the onset and termination of walking, the first and last step of each trial was excluded. At the end, the pre-processed data of each leg per clinical evaluation per subject was combined into an  $m \times t$  matrix. "m" being the number of muscles (i.e. twelve) and "t" the total number of samples (10 steps for each child). Signal preprocessing in Figure 16.

An expert in signal processing reviewed all the signal and all the channels affected by artefacts were removed.

*Extracting Muscle Synergies:* Muscle synergies and their activation coefficients were extracted from the EMGs envelopes using a nonnegative matrix factorization (NNMF) algorithm. The NNMF models the activity of the muscles as a linear combination of several muscle synergies, each activated by a time-dependent coefficient. First, synergies were extracted separately from the EMGs of each limb. The existing NNMF algorithm in MATLAB was applied separately to all the matrices issued from the pre-processing. The algorithm factors the initial  $m \times t$  matrix into two non-negative factors denoted "W" ( $m \times n$ ) and "T" ( $n \times t$ ), "n" being the number of synergies specified. The W matrix identifies the relative weighting of each muscle within each synergy, and T defines the activation timing of each synergy over the time t. Thus, the coefficient or weight attributed to each muscle in each synergy is maintained throughout the time t. On the other hand, the activation timing is variable. The algorithm ensures that the two matrices are defined in such a way that the objective function is minimized, i.e. that the product of W and T approximates the original EMGs envelopes. The factorization minimization is achieved iteratively starting with random initial values for both the W and T matrices. As the multiplicative update algorithm was chosen, the number of replicates (number of times the algorithm is initialized to extract weights and temporal coefficients) was set to 500 and the maximum number of iterations was set to 10,000. Iteration is a repetition of a mathematical or computational procedure applied to the result of a previous application, typically as

a means of obtaining successively closer approximations to the solution of a problem. In this case is the maximum number of steps the algorithm could perform to approximate the envelopes. This process was done for both limbs (more affected and less affected sides).

In summary, the NMF is provided with a single  $m \times t$  matrix, composed of the initial pre-processed EMG signals. It then seeks the optimal pair of matrices  $W$  and  $T$  which, when multiplied, will produce the best reconstruction of the EMG signals over the time  $t$ . One of the primary goals is to obtain a final matrix  $n \times t$  in which the number of synergies  $n$  is smaller than the number of muscles  $m$ . The matrices  $W$  and  $T$  will further be referred to as a synergy set or set of synergies.

Estimating the Number of Muscle Synergies: We identified the number of synergies by evaluating the difference, computed as  $R^2$  value, between the EMG envelopes and their synergy reconstruction. We extracted synergies from both the collected EMGs and unstructured EMGs generated by randomly shuffling the original dataset across time and muscles. We used a doubled threshold to select the number of synergies: average  $R^2 > 80\%$  and minimum  $R^2$  per channel of  $60\%$  except for the channels that present almost no modulation. The number of synergies at this limit point was then being regarded as the number of synergies composing the dataset. When dealing with the pooled dataset, we initiated the extractions with the estimates of the numbers of synergies from the unpooled data.

### 3.8 Facilities

Spaulding Rehabilitation Hospital

Motion Analysis Laboratory: The Motion Analysis Laboratory (MAL) is a specialized 3,000 sq. ft space located of the Spaulding Rehabilitation Hospital campus. Paolo Bonato, PhD., is the Director of the MAL. This laboratory is used to assess movement patterns in subjects with mobility-limiting conditions. The MAL includes specialized computer capabilities to simulate motion and analyze data from sensors that capture movement patterns. It also assesses energy requirements of activities using oxygen consumption measurement equipment. An area of the laboratory is devoted to building devices and is equipped with oscilloscopes, signal generators and other hardware to test circuit boards.

The MAL is equipped with a camera-based motion analysis system (VICON) force plates (AMTI) and an EMG recording system (Cometa Systems).

The MAL has been equipped with a Lokomat Pro device (Hocoma AG, Switzerland) since 2006. The orthosis is driven by DC motors at the knee and hip joints bilaterally and can record joint kinematics (via dual potentiometers at each joint) and kinetics (via single force transducers at each joint). The MAL also features an ArmeoSpring and an ArmeoBoom (Hocoma AG, Switzerland). The ArmeoSpring is a robotic system for upper extremity rehabilitation that integrates an exoskeleton with augmented feedback provided via videogames. The ArmeoBoom is also a system for upper extremity rehabilitation that leverages augmented feedback provided via videogames. Support to the upper limb is provided by a sling rather than an exoskeleton as it is the case in the ArmeoSpring.

Clinical: The MAL includes a specialized area for patient examination.

Computers: The MAL is equipped with about twenty computer workstations and an NT Server. Two workstations are equipped for motion data acquisition using a camera-based system (VICON, Oxford Metrics Group, Oxford, UK) and an EMG system (Cometa Systems, Cisliano, IT). Computers in the laboratory are equipped with a full suite of analysis software. These software packages are designed

to analyze movement using biomechanical models and marker sets. The Labview (National Instruments, Austin, TX), STATA (Stata Inc, College Station, TX, USA), and Matlab (The Mathworks, Natick, MA) software packages are available for data analysis.

Spaulding Rehabilitation Network: The Motion Analysis Laboratory is located at Spaulding Rehabilitation Hospital Boston, the flagship hospital of the Spaulding Rehabilitation Network. Founded in 1970, Spaulding Rehabilitation Hospital Boston is the largest provider of rehabilitation medicine in New England. The mission of the Spaulding Rehabilitation Network is to improve quality of life for people experiencing illness, injury, or disability. The Spaulding Rehabilitation Network provides a full continuum of rehabilitation treatment and care; contributes new knowledge and treatment approaches through research; educates future rehabilitation specialists; advocates for people with disabilities; and collaborates with other health care providers to provide the best possible care. The Network includes four hospitals, 23 outpatient treatment centers, and two skilled nursing facilities. As a Harvard Medical School teaching hospital, Spaulding Boston is training the next generation of rehabilitation providers. Each year since 1995, Spaulding Boston has been named by U.S. News & World Report as one of the top rehabilitation hospitals in the nation. Currently, Spaulding Boston is ranked number two in the US, and for the past twelve years has been ranked number one in New England.

## 4. Results

### 4.1 Study Participants

A total of 46 subjects were screened for the study. Eighteen of these subjects met the study inclusion/exclusion criteria and were enrolled. Fifteen of them completed all the study procedures. Of the three subjects who did not complete the study procedures, three subjects withdrew from the study during the early stages of the study. One subject turned out not to be eligible for the study, another did not collaborate with the initial tests, and one of them had to move unexpectedly from town. Figure 17 shows a schematic representation of the recruitment procedures.

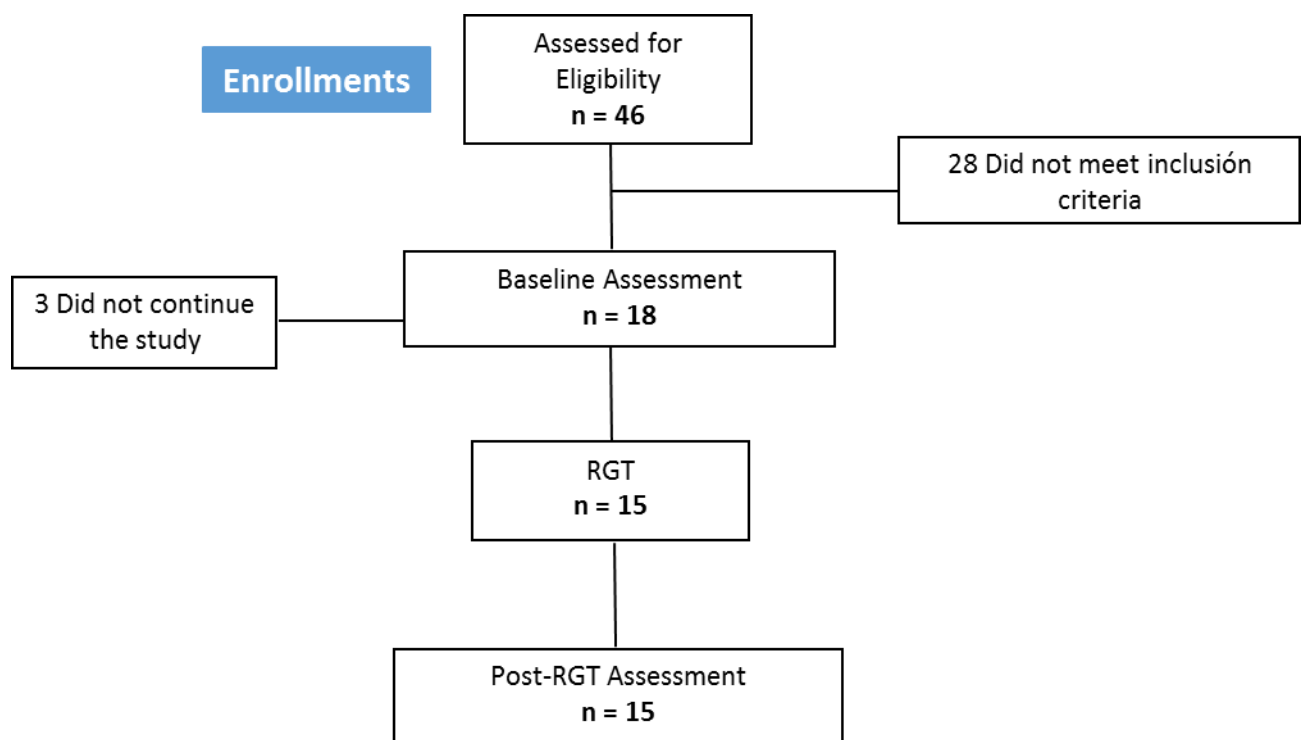


Figure 17: Schematic representation of the recruitment procedures for the study.

Demographic, anthropometric and clinical data were collected at baseline. The data is summarized in Table 3. Study participants were  $13.6 \pm 3.4$  years old (mean  $\pm$  standard deviation) and nearly equally distributed between the two genders (7 males and 8 females). Their weight was  $41.0 \pm 12.1$  kg. Their height was  $148.2 \pm 16.7$  cm. Subjects were mostly white (67%) and of non-Hispanic ethnicity (87%). Fourteen of the subjects were diagnosed with CP. One subject had quadriplegia due to multiple strokes. Nine subjects had diplegia, four subjects had quadriplegia, one subject has a triplegia and one had hemiplegia. The population was divided according to the GMFCS levels as follows: 2 Level I subjects, 5 Level II subjects, 5 Level III subjects, and 3 Level IV subjects. At baseline, their GMFM score was  $23 \pm 13$  points for section D (standing function) and  $35 \pm 21$  points for section E (walking, running and jumping function). The subjects' 10 MWT (a test to assess walking speed)

output was  $13.8 \pm 13.7$  s and their 6 MWT (a test to assess walking endurance) output was  $277 \pm 120$  m.

<b>BASELINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY PARTICIPANTS</b>	
<b>Age (yrs) – AVG <math>\pm</math> SD</b>	13.6 $\pm$ 3.4
<b>Gender – n (%)</b>	
Male	7 (46.6%)
Female	8 (53.3%)
<b>Race – n (%)</b>	
White	10 (66.6%)
Black	1 (6.7%)
Asian	2 (13.4%)
More than 1 race	2 (13.4%)
<b>Ethnicity – n (%)</b>	
Hispanic	1 (6.7%)
Non-Hispanic	13 (86.6%)
Unknown	1 (6.7%)
<b>Weight (kg) – AVG <math>\pm</math> SD</b>	41 $\pm$ 12
<b>Height (cm) – AVG <math>\pm</math> SD</b>	148 $\pm$ 17
<b>Diagnosis – n (%)</b>	
CP	14 (93.3%)
Multiple Stroke	1 (6.7%)
<b>Diagnosis – n (%)</b>	
Hemiplegic	1 (6.7%)
Diplegic	9 (60%)
Triplegic	1 (6.7%)
Quadriplegic	4 (26.6%)
<b>GMFCS – n (%)</b>	
Level I	2 (13.4%)
Level II	5 (33.3%)
Level III	5 (33.3%)
Level IV	3 (20%)
<b>GMFM D - Standing (0 – 39 points) – AVG <math>\pm</math> SD</b>	23.2 $\pm$ 13
<b>GMFM E – Walking, Running &amp; Jumping (0 – 72 points) – AVG <math>\pm</math> SD</b>	35 $\pm$ 20.7
<b>10 MWT (seconds) - AVG <math>\pm</math> SD</b>	13.8 $\pm$ 13.7
<b>6 MWT (meters) - AVG <math>\pm</math> SD</b>	277.4 $\pm$ 119.7

Continuous variables: values provided are mean  $\pm$  standard deviation  
 Categorical variables: values provided are absolute frequency (relative frequency)

**Table 3: Group Demographic, Anthropometric and Clinical Data at Baseline**



INDIVIDUAL BASELINE CHARACTERISTICS											
Subj #	Study ID	Age (yrs)	Gender	Diagnosis	Topographic Classification	GMF CS	Dominant Side	Most affected side	Orthoses / Walking Aids	Other relevant impairments / diagnosis	
1	CPMS01	11	Male	Spastic CP	Diplegia	2	Right	Left	SMO bilaterally	-	
2	CPMS02	18	Male	Spastic CP	Diplegia	3	Right	Left	Post. AFO bilaterally, Two crutches	-	
3	CPMS03	15	Female	Spastic CP	Diplegia	2	Right	Right	Post. AFO (left)	-	
4	CPMS04	8	Female	Spastic CP	Quadriplegia	2	Left	Right	Post. AFO bilaterally	-	
5	CPMS05	14	Female	Spastic CP	Diplegia	3	Right	Left	Two crutches	-	
6	CPMS07	12	Female	Spastic CP	Diplegia	2	Right	Left	Post. AFO bilaterally, 1 cane	-	
7	CPMS09	6	Female	Spastic CP	Diplegia	3	Right	Right	Assistance of a person	Hearing/ cognitive impairment	
8	CPMS10	15	Male	Multiple Strokes	Quadriplegia	4	Right	Left	Posterior Walker / Manual Wheelchair	-	
9	CPMS11	18	Male	Spastic CP	Quadriplegia	4	Right	Left	Post. AFO bilaterally, Gait Trainer / Power Wheelchair	-	
10	CPMS12	15	Male	Spastic CP	Diplegia	2	Right	Right	Post. AFO bilaterally	-	
11	CPMS13	14	Female	Spastic CP	Diplegia	1	Left	Left	Insoles	-	
12	CPMS14	13	Male	Spastic CP	Hemiplegia	1	Right	Left	Carbon fiber AFO (left)	Autism, tinnitus	
13	CPMS15	17	Female	Spastic CP	Quadriplegia	4	Left	Left	Post. AFO bilaterally, Posterior Walker / Manual Wheelchair	Anxiety	
14	CPMS17	12	Female	Spastic CP	Triplegia	3	Right	Left	Post. AFO bilaterally, Posterior Walker	-	
15	CPMS18	16	Male	Spastic CP	Diplegia	3	Left	Left	Post. AFO bilaterally, Crutches	Cortical Impairment	Visual

SMO: Supramalleolar Orthosis; AFO: Ankle-Foot Orthosis; Assistance of a person: the subject walked holding someone's hand.

**Table 4: Subject-by-Subject Demographic, Anthropometric and Clinical Data at Baseline**

Individual data collected at baseline is shown in Table 4. All the subjects used an orthosis and/or a mobility assistive device (e.g. crutches) during gait. The orthoses used by study participants included insoles (to compensate dysmetria of the lower limbs), Supramalleolar Orthoses (SMO's), and different types of Ankle-Foot Orthoses (AFO's). Assistive devices used by study participants included canes, bilateral crutches, posterior walkers, and gait trainers. One subject relied on the assistance of the caregiver during gait (i.e. the subject walked holding the caregiver's hand). One subject was affected by cognitive impairments and hearing loss, related to CP, which required a cochlear implant. Other conditions that affected some of the study participants were: autism disorder, tinnitus, severe anxiety, and cortical visual impairment.

## 4.2 Training Data

The majority of the subjects participated in 18 RGT sessions, but a few participated in 17 sessions and one subject participated in 12 sessions. Overall, 260 RGT sessions were carried out during the study for a total of nearly 130 hours of RGT during which subjects walked for a total of 225.9 km. Each subject received  $8.6 \pm 0.7$  hours of RGT and walked for a total of  $15.1 \pm 2.3$  km. A summary of the training data is shown in Table 5.

ROBOT-ASSISTED GAIT TRAINING DATA						
Subj#	Number of Training Sessions	Total Time of Training (hours)	Total Walking Distance (Km)	Mean Walking Time per Session (min)	Mean Walking Distance per Session (m)	Mean Walking Velocity (m/s)
1	12	6.2	11.2	31	930	0.51
2	18	9.2	19.6	30.6	1088	0.6
3	18	8.4	14.0	28.1	779	0.47
4	18	9.1	13.6	30.4	756	0.42
5	17	8.6	13.5	30.4	792	0.44
6	18	8.4	12.4	29.7	728	0.42
7	17	9.2	14.7	30.6	815	0.45
8	18	8.9	15.3	29.8	848	0.5
9	18	8.9	13.8	29.8	767	0.43
10	17	8.6	18.1	30.3	1062	0.6
11	18	8.6	14.3	28.7	793	0.46
12	18	8.9	16.8	29.7	933	0.53
13	17	8.5	14.0	30.1	825	0.46
14	18	9.0	18.2	30.2	1010	0.56
15	18	9.0	16.4	30.2	908	0.5
<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>17.3 <math>\pm</math> 1.5</b>	<b>8.7 <math>\pm</math> 0.7</b>	<b>15.1 <math>\pm</math> 2.3</b>	<b>30.0 <math>\pm</math> 0.7</b>	<b>869 <math>\pm</math> 114</b>	<b>0.49 <math>\pm</math> 0.06</b>

min: minutes; m: meters; m/s: meters/second

Table 5: Robot-Assisted Gait Training Data Subject by Subject

### 4.3 Clinical Outcome Measures

Table 6 shows a summary of the clinical outcome measures collected pre- and post-RGT: the GMFM-88 section D (standing) and E (walking, running & jumping), the GMFM-66 (as aggregate score for walking and standing functions), the 10 MWT, and the 6 MWT. Table 6 also shows the results of the statistical comparisons of the pre- vs. post-RGT data. This comparison was carried out using either a paired t-test or a non-parametric equivalent test, i.e. the Wilcoxon signed-rank test. The latter test was used when the distribution of the data was found not to be normally distributed (i.e. it did not fit a Gaussian distribution). The normality of the distribution was tested using the Shapiro-Wilk test. The GMFM-88 E pre-RGT and the GMFM-66 pre- and post-RGT data was found to be normally distributed ( $p=0.60$ ,  $0.54$ , and  $0.76$ , respectively). The GMFM-88 E post-RGT and the GMFM-88 D pre- and post-RGT data was found not to be normally distributed ( $p=0.04$ ,  $0.02$ , and  $0.03$ , respectively). Accordingly, the GMFM-88 D and the GMFM-88 E data collected pre- vs. post-RGT was compared using the Wilcoxon signed-rank test. The GMFM-66 data collected pre- vs post-RGT was compared using the paired t-test. Comparisons were also performed for the 10 MWT and the 6 MWT. The Shapiro-Wilk test showed that the 10 MWT data was not normally distributed ( $p < 0.001$  pre-RGT and  $p < 0.001$  post-RGT) and that the 6 MWT data was normally distributed ( $p = 0.87$  pre-RGT and  $p = 0.91$  post-RGT). Accordingly, we compared the pre- vs. post-data for the 10 MWT using the Wilcoxon signed-rank test and the data for the 6 MWT using the paired t-test. It is worth noticing that Table 6 shows the median and interquartile range values as well as the mean and standard deviation values for all the clinical outcome measures collected pre- and post-RGT. The data is relevant because the Wilcoxon signed-rank test is meant to identify significant differences between the median values of two datasets whereas the paired t-test is meant to identify significant differences between the mean values of two datasets.

CLINICAL OUTCOME MEASURES PRE- vs. POST-RGT				
	Pre-RGT	Post-RGT	Statistical Test	p-value
<b>GMFM - 88 D (Standing) (points)</b>	28 [12, 32]	28 [14, 34]	Wilcoxon signed-rank test	$p = 0.26$
	$23.2 \pm 13.1$	$25.2 \pm 11.2$		
<b>GMFM - 88 E (Walking) (points)</b>	36 [12, 54]	49 [14,59]	Wilcoxon signed-rank test	$p < 0.01$
	$35.0 \pm 20.7$	$42.4 \pm 22.4$		
<b>GMFM-66 (Standing and Walking) (points)</b>	63.6 [55.2, 70.0]	68.1 [56.6, 74.2]	Paired t-test	$p < 0.001$
	$62.5 \pm 11.5$	$66.5 \pm 11.9$		
<b>10 MWT (seconds)</b>	8.7 [6.9, 14.8]	8.7 [6.1, 14.0]	Wilcoxon signed-rank test	$p = 1.00$
	$13.8 \pm 13.7$	$13.3 \pm 16.1$		
<b>6 MWT (meters)</b>	296 [187, 374]	304 [220, 410]	Paired t-test	$p = 0.02$
	$277.4 \pm 119.7$	$326.1 \pm 140.1$		

Table 6: Outcome Measures Pre- and Post-RGT and Results of the Statistical Tests

The above-summarized statistical comparisons demonstrated a significant improvement in the mean GMFM-66 score (as an aggregate score including both standing and walking functions) of about 6.4% (compared to baseline) in response to RGT. Analysis of the GMFM-88 scores for walking (section E) and standing (section D) functions suggested that the change in the GMFM-66 score was primarily driven by an improvement in walking function. In fact, the statistical analysis showed a significant improvement in the median score for section E of the GMFM-88 scale of 13 points (i.e. 36% of the baseline value) but no statistically significant improvement in the median score for section D of the scale. Because the response to RGT appeared to have a specific effect on walking function but not (at least at the group level) on standing function, in the analyses that follow, we decided to focus primarily on the GMFM-88 scores for the individual sections capturing walking (section E) and standing (section D) functions and to include the GMFM-66 scores only in secondary analyses. The results summarized in Table 6 also showed a statistically significant improvement in the 6 MWT. The mean distance walked over 6 min post-RGT was about 18% higher than the mean distance walked at baseline. No improvement was noted in the gait speed as measured by the 10 MWT.

The next step of the data analysis was focused on whether the above-described improvements at the group level were not only statistically significant, but they were also clinically important. For that, seminal work by Oeffinger et al<sup>54</sup> served as reference to assess the clinical importance of changes in the GMFM scores.

The clinically important minimum difference scores (MCID) used, both in general and specific for GMFCS I, II and III levels, calculated to obtain a medium or large effect size, are as follows:

- GMFM-88 D = Overall - 1.2/1.8; GMFCS I - 2.4/3.8; GMFCS II - 3.3/5.3; GMFCS III - 1.5/2.4<sup>54</sup>
- GMFM-88 E = Overall - 1.6/2.6; GMFCS I - 4.0/6.5; GMFCS II - 2.8/4.5; GMFCS III - 1.8/3.0<sup>54</sup>
- GMFM- 66 = Overall - 0.8/1.3; GMFCS I - 1.7/2.7; GMFCS II - 1.0/1.5; GMFCS III - 0.7/1.2<sup>54</sup>

A similar analysis was carried out to assess the clinical relevance of changes in the 10 MWT and the 6 MWT outputs. The study by Thompson et al<sup>50</sup> provided reference values to be compared to the observed changes in clinical scores. The values of minimum detectable change (MDC95) used both in general and specific for GMFCS levels I, II and III are as follows:

- 10 MWT(s) = Overall - 12.2; GMFCS I - 1.7; GMFCS II - 4.3; GMFCS III - 17.7<sup>50</sup>
- 6 MWT (m) = Overall - 54.9; GMFCS I - 61.9; GMFCS II - 64.0; GMFCS III - 47.4<sup>50</sup>

This observation suggests a large variability among subjects in response to RGT. Tables 7 and 8 provide individual data and hence the opportunity to explore differences in responsiveness to RGT across study participants. Significant variability in the responsiveness to RGT can be observed via inspection of these tables. Changes in GMFM scores pre- vs post-RGT ranged from -3 to 7 points for section D of the GMFM-88, from 0 to 27 points for section E of the GMFM-88, and from 0.3 to 9.1 points for the GMFM-66. Similarly, one can observe a large range of differences in pre- vs post-RGT values in the 10 MWT and the 6 MWT outputs. Output values ranged from -18.1 to 10.7 s for the 10 MWT and from -25 to 231 m for the 6 MWT. Table 8 shows also the various walking aids used by subjects during the tests and lists cognitive impairments that could impact the results of the test.

INDIVIDUAL GROSS MOTOR FUNCTION MEASURE DATA										
Subject	GMFCS	GMFM - 88 D (Standing) Pre-RGT (points)	GMFM - 88 D (Standing) Post-RGT (points)	Difference GMFM – 88 D Post-Pre	GMFM – 88 E (Walking) Pre-RGT (points)	GMFM – 88 E (Walking) Post-RGT (points)	Difference GMFM – 88 E Post-Pre	GMFM – 66 Pre	GMFM – 66 Post	Difference GMFM – 66 Post-Pre
1	2	31	28	-3	42	56	14	66.0	70.4	4.4
2	3	29	28	-1	31	40	9	63.0	68.1	5.1
3	2	29	34	5	54	58	4	70.0	74.2	4.2
4	2	34	36	2	60	64	4	74.8	80.0	5.2
5	3	28	28	0	36	49	13	63.6	67.0	3.4
6	2	32	35	3	47	59	12	68.1	74.2	6.1
7	3	6	12	6	12	14	2	49.2	56.6	7.4
8	4	24	23	-1	30	39	9	62.7	63.0	0.3
9	4	0	1	1	3	3	0	40.4	41.4	1.0
10	2	28	33	5	44	45	1	67.0	68.1	1.1
11	1	32	32	0	57	65	8	73.1	72.2	0.9
12	1	38	37	-1	68	69	1	80.9	88.0	7.1
13	4	3	8	5	4	8	4	42.9	49.2	6.3
14	3	22	29	7	25	52	27	60.1	69.2	9.1
15	3	12	14	2	12	12	0	55.2	56.2	1.0
<b>Mean ± SD</b>		23.2 ± 13.1	25.2 ± 11.2		35 ± 20.7	42.4 ± 22.4		62.5 ± 11.5	66.5 ± 11.9	
<b>Median</b>		28	28		36	49		63.6	68.1	
<b>[P25, P75]</b>		[12, 32]	[14, 34]		[12, 54]	[14, 59]		[55.2, 70.0]	[56.6, 74.2]	

GMFM: Gross Motor Function Measurement; SD: Standard Deviation; [P25, P75]: Interquartile Range

Table 7: Subject-by-Subject GMFM Scores Pre- and Post-RGT

INDIVIDUAL SPEED (10 MWT) AND ENDURANCE (6 MWT) DATA								
Subject	GMFCS	Equipment used	10 MWT Pre (seconds)	10 MWT Post (seconds)	Difference Post-Pre 10 MWT	6 MWT Pre (meters)	6 MWT Post (meters)	Difference Post-Pre 6 MWT
1	2	-	8.5	8.6	0.1	275	310	35
2	3	10 MWT: AFOs 6 MWT: AFO's + 2 crutches	10.4	7.6	-2.8	332	410	78
3	2	-	10.8	10.5	-0.3	301	276	-25
4	2	-	6.0	6.7	0.7	505	540	35
5	3	10 MWT: - 6 MWT: crutches	10.8	14.0	3.2	403	395	-8
6	2	10 MWT: AFOs 6 MWT: AFOs + cane	8.7	4.6	-4.1	298	300	2
7	3	Both: AFOs + assistance of a person	7.7*	12.9*	5.2*	244*	192*	-52*
8	4	10 MWT: assistance of two people 6 MWT: posterior walker	27.3	9.2	-18.1	89	232	143
9	4	Both: AFOs + gait trainer+ assistance of a person	6.2*	6.1*	-0.1*	274*	304*	30*
10	2	-	14.8	15.3	0.5	187	211	24
11	1	-	6.9	5.5	-1.4	374	390	16
12	1	-	6.6	5.6	-1.0	376	607	231
13	4	Both: AFOs + posterior walker	59	69.7	10.7	57.3	68	10.7
14	3	Both: AFOs + posterior walker	7.0	6.4	-0.6	296	437	141
15	3	Both: AFOs + 2 crutches	16.3	16.6	0.3	150	220	70
Mean ± SD			13.8 ± 13.7	13.3 ± 16.1		277.4 ± 119.7	326.1 ± 140	
Median [P25, P75]			8.7 [6.9, 14.8]	8.6 [6.1, 14.0]		296 [187, 374]	304 [220, 410]	

Table 8: Subject-by-Subject Walking Speed and Endurance Data

Results showing a clinically significant improvement between pre- and post-RGT are highlighted in yellow in Tables 7 and 8. The MCID values derived by Oeffinger et al<sup>54</sup> for all study participants for the GMFM scores and the MDC<sub>95</sub> values derived by Thompson et al<sup>50</sup> for each GMFCS group for the 10 MWT and the 6 MWT were used as reference. Eight of the 15 study participants showed a clinically significant improvement in section D of the GMFM-88 (i.e. standing function). Eleven subjects showed an improvement in section E of the GMFM-88 (i.e. walking function). Six subjects showed a clinically significant improvement in endurance. One subject showed a clinically significant improvement in walking speed as measured by the 10 MWT. Interestingly, all 15 subjects showed some clinical gains, although in different dimensions. It must be emphasized that Tables 7 and 8 also demonstrate some of the limitations associated with setting MCID and MDC<sub>95</sub> “hard threshold” values to determine clinically significant improvements. For instance, subject 6 displayed a remarkable improvement in the 10 MWT from 8.7 s to 4.6 s (a 47% improvement compared to baseline). However, the MDC<sub>95</sub> value for GMFCS level II subjects for the 10 MWT is 4.3 s. Hence, despite the remarkable improvement in 10 MWT shown by this subject, the improvement (according to Thompson et al<sup>50</sup>) should not be considered clinically significant. This observation provides further motivation to using the MCID values derived by Oeffinger et al<sup>54</sup> and the MDC<sub>95</sub> values derived by Thompson et al<sup>50</sup> as gross reference numbers rather than “hard thresholds”.

#### 4.4 Structured Visual Gait Analysis

Details about the Edinburgh Visual Gait Score (EVGS) scale and its application to the video recordings performed during the gait evaluation sessions are provided in the Appendix (see Appendix 5). Table 9 shows the group analysis that was performed on the EVGS data. Since Shapiro-Wilk tests showed that the EVGS data pre- and post-RGT was normally distributed ( $p = 0.63$  for the pre-RGT data and  $p = 0.80$  for the post-RGT data), a paired t-test was used to assess whether the EVGS scores post-RGT were significantly different from the scores at baseline. A statistically significant improvement of 2.1 points is shown in Table 9.

		<b>Baseline (Mean ± SD)</b>	<b>Post-RGT (Mean ± SD)</b>	<b>Statistical Test</b>	<b>P value</b>
<b>Edinburgh Visual Gait Score</b>		13.1 ± 4.0	11.0 ± 3.5	Paired t-test	$p < 0.01$

**Table 9: Comparison of EVGS between Baseline and After-RGT of the Group**

To test if this statistically significant improvement in EVGS score also was clinically significant we use recent work by Robinson et al<sup>65</sup> was leveraged to determine the minimal clinically important difference (MCID) in EVGS.

EVGS AT BASELINE AND POST-RGT				
Subject	GMFCS	Edinburgh Visual Gait Score Pre-RGT	Edinburgh Visual Gait Score Post-RGT	Edinburgh Visual Gait Score Differences
1	2	12.5	10	-2.5
2	3	17.5	12	-5.5
3	2	10	8.5	-1.5
4	2	9	7.5	-1.5
5	3	11	11.5	0.5
6	2	14	10	-4.0
7	3	19	17	-2.0
8	4	12	13	1.0
9	4	14.5	12.5	-2.0
10	2	11	11	0
11	1	9.5	6	-3.5
12	1	5.5	4.5	-1.0
13	4	14	13.5	-0.5
14	3	17.5	11.5	-6.0
15	3	19	17	-2.0
<b>Mean ± SD</b>		13.06 ± 3.96	11.03 ± 3.52	
<b>Median [P25, P75]</b>		12.5 [10.5, 16.0]	11.5 [9.25, 12.75]	

Table 10: Subject-by-Subject EVGS Scores at Baseline and Post-RGT

When one utilizes the MICD threshold values derived by Robinson et al<sup>65</sup> (i.e. the more liberal 1.9 point threshold – cells of Table 10 highlighted in yellow - and the more conservative 2.4 point threshold – cells of Table 10 highlighted in light orange) to examine the pre- vs post-RGT changes in EVGS scores on an individual basis, it is apparent that more than 50% of the subjects who undergo RGT display a clinically-significant improvement in the biomechanics of gait.



## 4.5 Instrumented Gait Analysis

Data collected using a camera-based motion capture system was used to revise the EVGS scores generated via visual observation of the video recordings collected during the gait trials. The estimates of the kinematics of motion (e.g. joint angles) were used as gold standard. Table 11 shows individual results for the clinical outcome measures and the EVGS (original and revised) scores collected pre- and post-RGT.

Subj#	GMFCS	ID	GMFM-88 D (Standing)	GMFM-88 E (Walking)	10 MWT	6 MWT	EVGS	Revised EVGS
1	2	CPMS01	31-28	42-56	8.5-8.7	275-310	12.5-10	11.5-9.5
2	3	CPMS02	29-28	31-40	10.4-7.6	332-410	17.5-12	16.5-12.5
3	2	CPMS03	29-34	54-58	10.8-10.4	301-276	10-8.5	9.5-8.5
4	2	CPMS04	34-36	60-64	5.9-6.7	505-540	9-7.5	8-6.5
5	3	CPMS05	28-28	36-49	10.8-14.3	403-395	11-11.5	11-11.5
6	2	CPMS07	32-35	47-59	8.7-4.6	298-300	14-10	12.5-9
7	3	CPMS09	6-12	12-14	7.7-12.8	244-192	19-17	13-13.5
8	4	CPMS10	24-23	30-39	27.3-9.15	89-232	12-13	12-13.5
9	4	CPMS11	0-1	3-3	6.2-6.1	274-304	14.5-12.5	/
10	2	CPMS12	28-33	44-45	14.8-15.3	187-211	11-11	11-11
11	1	CPMS13	32-32	57-65	6.9-5.5	374-390	9.5-6	9.0-4.5
12	1	CPMS14	38-37	68-69	6.6-5.9	376-607	5.5-4.5	5-4
13	4	CPMS15	3-8	4-8	59.0-69.7	57-68	14-13.5	14.5-13.5
14	3	CPMS17	22-29	25-52	6.9-6.4	296-437	17.5-11.5	16.5-10.5
15	3	CPMS18	12-14	12-12	16.3-16.5	150-220	19-17	17-16.5

**Table 11: Subject-by-Subject Clinical Outcome Measures and EVGS Scores at Baseline and Post-RGT**

Table 11 shows that only for 2 subjects the EVGS did not need to be revised. Revised scores occasionally differed substantially from the scores generated via visual inspection of the video recordings collected during the gait trials (e.g. subject #7). However, pre- vs. post-RGT differences in EVGS scores were not largely different for the original vs. the revised EVGS scores for most of the subjects (the mean difference was 0.4 points with standard deviation equal to 0.9 points). It must be noted that camera-based data was not available for subject 9. Hence, the video data was reviewed multiple times by two gait experts and the scores generated via visual inspection of the video recordings were used in the remaining of the data analysis.

Secondary analyses were carried out on the data collected using the camera-based motion capture system to assess changes in the spatio-temporal parameters and the kinematics of gait. Group analyses showed that the results of the project were consistent with previous studies that had identified – for instance – step-length and stride-length improvements in response to RGT. Results in Table 12.

	Pre-RGT	Post-RGT	Difference Pre/Post	p value
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD		
<b>Cadence (step/min)</b>	91.95 $\pm$ 21.70	95.34 $\pm$ 21.55	3.38	0.365
<b>Stance Phase (%)</b>	67.77 $\pm$ 5.04	67.99 $\pm$ 4.68	0.21	0.735
<b>Step Length (meters)</b>	0.40 $\pm$ 0.12	0.42 $\pm$ 0.13	0.02	0.016
<b>Step Time (seconds)</b>	0.71 $\pm$ 0.25	0.67 $\pm$ 0.14	-0.05	0.356
<b>Step Width (meters)</b>	0.12 $\pm$ 0.06	0.13 $\pm$ 0.05	0.01	0.261
<b>Stride Length (meters)</b>	0.80 $\pm$ 0.24	0.84 $\pm$ 0.27	0.04	0.021
<b>Stride Time (seconds)</b>	1.43 $\pm$ 0.51	1.34 $\pm$ 0.29	-0.10	0.361
<b>Walking Speed (m/s)</b>	0.63 $\pm$ 0.27	0.69 $\pm$ 0.31	0.06	0.094

Table 12: Spatio-Temporal Parameters of the group (both limbs) pre and post-RGT.

## 4.6 Analysis of Clinical and EVGS Scores by GMFCS Level

To explore the possibility of observe differences in RGT outcomes in children with CP with different functional abilities, the data in Table 11 was sorted according to the GMFCS levels as shown in Table 12. Furthermore, the elements (i.e. cells) of the table were color-coded according to the magnitude of the observed motor gains. Different colors were used to represent the magnitude of the observed changes when clinical significant was reached. Specifically, light green, olive green, and dark green colors were used to represent “moderate”, “large”, and “very large” changes, respectively, in the outcome measures utilized in the study.

Subj#	GMFCS	ID	GMFM-88 D	GMFM-88 E	10 MWT	6 MWT	Revised EVGS
<b>11</b>	1	CPMS13	32-32	57-65	6.9-5.5	374-390	9.0-4.5
<b>12</b>	1	CPMS14	38-37	68-69	6.6-5.9	376-607	5-4
<b>1</b>	2	CPMS01	31-28	42-56	8.5-8.7	275-310	11.5-9.5
<b>3</b>	2	CPMS03	29-34	54-58	10.8-10.4	301-276	9.5-8.5
<b>4</b>	2	CPMS04	34-36	60-64	5.9-6.7	505-540	8-6.5
<b>6</b>	2	CPMS07	32-35	47-59	8.7-4.6	298-300	12.5-9
<b>10</b>	2	CPMS12	28-33	44-45	14.8-15.3	187-211	11-11
<b>2</b>	3	CPMS02	29-28	31-40	10.4-7.6	332-410	16.5-12.5
<b>5</b>	3	CPMS05	28-28	36-49	10.8-14.3	403-395	11-11.5
<b>7</b>	3	CPMS09	6-12	12-14	7.7-12.8	244-192	13-13.5
<b>14</b>	3	CPMS17	22-29	25-52	6.9-6.4	296-437	16.5-10.5
<b>15</b>	3	CPMS18	12-14	12-12	16.3-16.5	150-220	17-16.5
<b>8</b>	4	CPMS10	24-23	30-39	27.3-9.15	89-232	12-13.5
<b>9</b>	4	CPMS11	0-1	3-3	6.2-6.1	274-304	14.5-12.5
<b>13</b>	4	CPMS15	3-8	4-8	59.0-69.7	57-68	14.5-13.5

**Table 12: Subject-by-Subject Clinical Outcome Measures and EVGS Scores at Baseline and Post-RGT**

For section D of the GMFM-88, a threshold of 1.2 points was used to determine if a clinical significant improvement in standing function had been achieved. From a practical point of view, that corresponded to identifying when the pre- vs post-RGT change in the output of the scale was  $\geq 2$  points. This is because the output of the scale consists of integer numbers (hence, the 1.2 points threshold value had to be rounded to 2 points). It is worth emphasizing that the threshold value chosen for the study is consistent with the MCID threshold value derived by Oeffinger et al<sup>54</sup> as discussed above. The range of motor gain values (i.e. changes in the pre- vs post-RGT scores for section D of the GMFM-88 ) exceeding the MCID threshold was divided into three equal intervals. Data falling in such intervals was labeled as “moderate”, “large”, and “very large” motor gains, respectively. The scores for section E of the GMFM-88 were analyzed in a similar manner. The changes in the pre- vs post-RGT scores were considered to be clinically significant if they were larger than 1.6 points. This is consistent with the recommendations developed by Oeffinger et al<sup>54</sup>. From a practical point of view, changes in the scores  $\geq 2$  points were considered to be associated with clinically-significant improvements in walking function. Once again, this is because the output of the scale consists of integer numbers. Also, the range of motor gains (exceeding clinical significance) observed in the study was divided in three equal intervals and changes in the clinical scores were labeled as “moderate”, “large”, and “very large” according to their magnitude.

A slightly different approach was taken to capture changes in the 10 MWT and the 6 MWT. Clinical significance was determined based on the MDC<sub>95</sub> threshold values proposed by Thompson et al<sup>50</sup>. Accordingly, different threshold values were used for data collected from children with different GMFCS levels. For the 10 MWT data, the following threshold values were used: 1.7 s for data collected from level I children, 4.3 s for data collected from level II children, and 17.7 s for data collected from level III children. For the 6 MWT data, the following threshold values were used: 61.9 m for data collected from level I children, 64.0 m for data collected from level II children, and 47.4 m for data collected from level III children. In addition, trends in walking speed (as measured using the 10 MWT) and in walking endurance (as measured using the 6 MWT) were labeled and highlighted by identifying pre- vs post-RGT changes in the 10 MWT and the 6 MWT scores as follows: changes between 10% and 30% of the baseline 10 MWT/6 MWT score were identified and labeled as “moderate”; changes between 30 and 50% of the baseline score were identified and labeled as “large”; changes exceeding 50% of the baseline score were identified and labeled as “very large”. The corresponding values (i.e. cells) in Table 12 were highlighted using the above-described color code.

Finally, EVGS scores were analyzed using an MCID threshold = 1.9 points. This value is consistent with previous work by Del Pilar Duque Orozco et al<sup>64</sup> that was discussed above. The range of EVGS score changes exceeding the MCID threshold value was divided into three equal intervals as described above for the GMFM scores. The same color-code schema used for the GMFM scores was used to highlight “moderate”, “large”, and “very large” improvements in the EVGS scores.

Table 12 provides a quick overview of the response to RGT of each study participants. The color code shows the variability in the level of responsiveness to RGT across individuals. Most importantly, Table 12 shows that, all the subjects respond to RGT, but they do so across different clinical dimensions.

#### 4.7 Muscle Synergies

Table 13 shows the number of muscle synergies (last column of the table) observed in each subject who participated in the study. The table is meant to serve the purpose of allowing one to explore

the potential relationship between motor gains and the number of muscle synergies at baseline. It shows the clinical outcome measures and EVGS scores discussed in the previous section as well as the number of muscle synergies that marked the EMG data recorded from the lower limbs of each subject. Subjects typically displayed the same number of muscle synergies for the most- and the least-affected lower limb. Furthermore, they typically displayed the same number of muscle synergies pre- vs post-RGT. Subject #14 is the only child that showed a change in the number of muscle synergies in response to RGT. Hence, Table 13 shows the results pre- and post-RGT for this subject.

Subj #	GMFCS	ID	GMFM 88 D	GMFM 88 E	10 MWT	6 MWT	EVGS	Synergy #
11	1	CPMS13	32-32	57-65	6.9-5.5	374-390	9.0-4.5	3-3
12	1	CPMS14	38-37	68-69	6.6-5.9	376-607	5-4	3-4
1	2	CPMS01	31-28	42-56	8.5-8.7	275-310	11.5-9.5	3-3
3	2	CPMS03	29-34	54-58	10.8-10.4	301-276	9.5-8.5	3-3
4	2	CPMS04	34-36	60-64	5.9-6.7	505-540	8-6.5	3-3
6	2	CPMS07	32-35	47-59	8.7-4.6	298-300	12.5-9	3-3
10	2	CPMS12	28-33	44-45	14.8-15.3	187-211	11-11	3-3
2	3	CPMS02	29-28	31-40	10.4-7.6	332-410	16.5-12.5	3-3
5	3	CPMS05	28-28	36-49	10.8-14.3	403-395	11-11.5	2-2
7	3	CPMS09	6-12	12-14	7.7-12.8	244-192	13-13.5	3-3
14	3	CPMS17	22-29	25-52	6.9-6.4	296-437	16.5-10.5	2-2 (pre) 3-3 (post)
15	3	CPMS18	12-14	12-12	16.3-16.5	150-220	17-16.5	3-3
8	4	CPMS10	24-23	30-39	27.3-9.15	89-232	12-13.5	3-3
9	4	CPMS11	0-1	3-3	6.2-6.1	274-304	14.5-12.5	-
13	4	CPMS15	3-8	4-8	59.0-69.7	57-68	14.5-13.5	3-3

**Table 13: Number of Muscle Synergies for the Most Affected and Contralateral Lower Limb as well as Subject-by-Subject Clinical Outcome Measures and EVGS Scores at Baseline and Post-RGT.**

From visual inspection of Table 13, one can clearly conclude that the hypothesis underlying the design of the study represents an oversimplification of the complex clinical problem of predicting the responsiveness to RGT of each individual from their baseline data. First of all, respondents and non-respondents would be identified if one examined each outcome measure separately. However, when one looks at the study outcome measures as a whole, it is clear that all the study participants responded to the intervention, although in different ways. Secondly, almost all the subjects showed three muscle synergies both pre- and post-RGT. Only two subjects displayed two muscle synergies pre-RGT. One of these subjects maintained two synergies post-RGT, where the second subject recruited an additional muscle synergy in response to RGT. These observations do not match the assumptions underlying the original hypothesis of the study.

Subject # 12 is the only child in the study who displayed four muscle synergies. Figure 18 shows the results of the EMG analysis for the right (least affected) lower limb of this subject. The plots on the left (with the blue bars) show the compositions of all four muscle synergies pre-RGT. The plots in the middle (with the red bars) show the compositions of the muscle synergies post-RGT. Gray bars were used in this type of plot when the quality of the EMG recording was not sufficient to allow one

to derive the muscle synergies associated with the corresponding EMG channel. The plots on the right side show the temporal activations pre- and post-RGT (in blue and red, respectively).

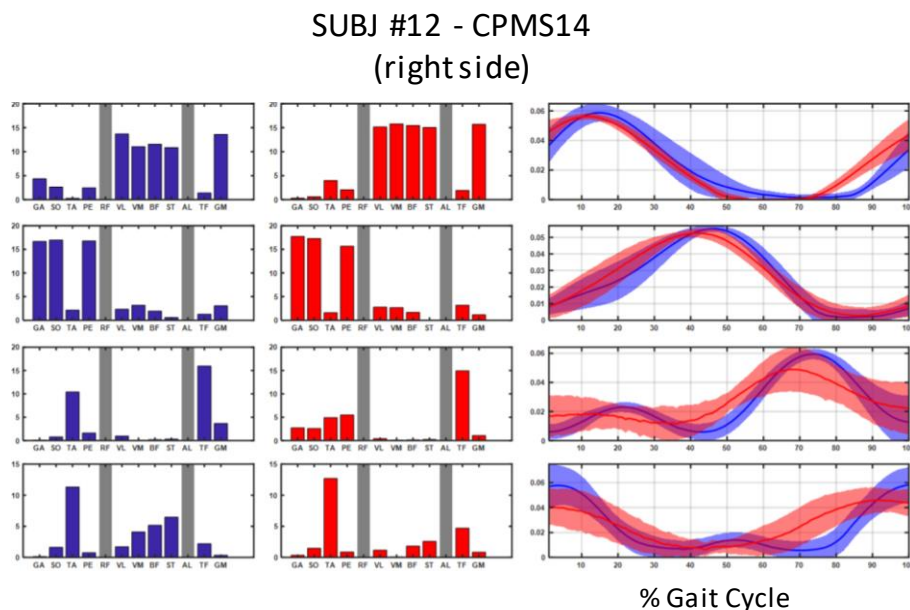


Figure 18: Muscle Synergies during Gait for the Least Affected Lower Limb of a Subject with Level I GMFCS.

Two subjects displayed two muscle synergies pre-RGT. Figure 19 shows the muscle synergies for the first of these subjects (i.e. subject #5) while Figure 20 shows the muscle synergies for the second of these subjects (i.e. subject #14). Subject #5 displayed two synergies both pre- and post-RGT. Interestingly, this is the only subject that showed an improvement in only one (GMFM-88 section E for walking function) of the outcome measures used to assess the response to RGT. Subject #14 also showed only two synergies at baseline. However, this subject displayed three synergies post-RGT. This is a dramatic change compared to baseline. Interestingly, this is the subject that showed the most remarkable response to RGT. The subject displayed a “very large” change in response to RGT in three out of five outcome measures, namely in sections D and E of the GMFM-88 and in the EVGS score. The 6 MWT also showed a sizeable improvement (from 296 to 437 m). The 10 MWT did not show a clinically-meaningful improvement, but still the increase in walking speed detected using the 10 MWT was about 7 %, which suggests a trend toward achieving a clinically significant improvement over time.

SUBJ #5 – CPMS05  
(right side)

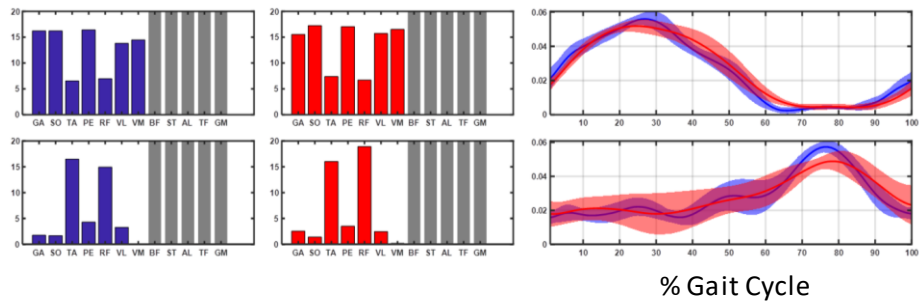


Figure 19: Muscle Synergies during Gait for the Least Affected Lower Limb of a Subject with Level III GMFCS who was Minimally Responsive to RGT.

SUBJ #14 - CPMS17  
(left side)

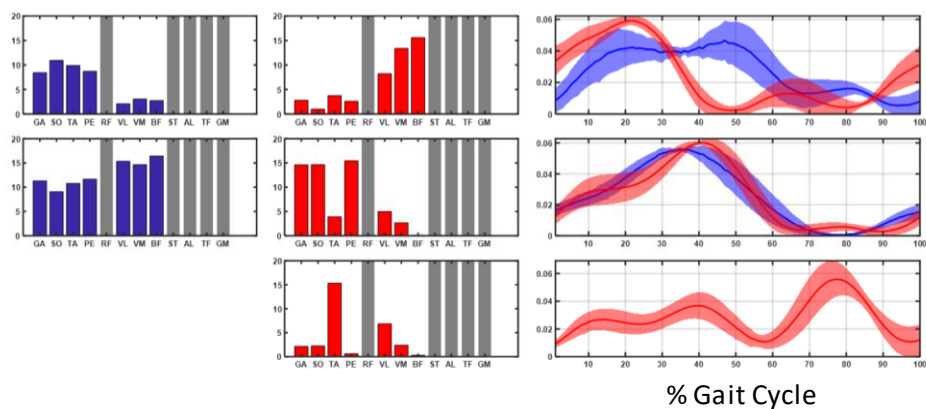


Figure 20: Muscle Synergies during Gait for the Most Affected Lower Limb of a Subject with Level III GMFCS who was Maximally Responsive to RGT.

All the other EMG data analyzed in the study showed that three muscle synergies marked the activity of the lower limb muscles during gait. Two of the muscle synergies (i.e. the “push off synergy” and the “foot clearance synergy”) displayed similar characteristics to the synergies detected in subjects with no motor impairments. The third synergy instead appeared to be the result of merging the “weight acceptance synergy” and the “leg deceleration synergy”. This is particularly clear in subject #12, who displayed four synergies for the right leg EMG recordings (Figure 18) and three synergies for the left leg EMG recordings (Figure 21).

It has been debated if the characteristics of the muscle synergies change with the GMFCS level. Figures 21 and 22 demonstrate the general trends observed in our study. These figures enable the comparison of the muscle synergies in subject #12, a level I child with CP who showed improvements in walking speed and endurance in response to RGT, and the muscle synergies in subject #13, a level IV child who showed improvements in GMFM scores (for both standing and walking functions) and in walking endurance. Comparison of the data for these two subjects highlights the fact that both the muscle synergy compositions and their temporal activations

changed with the subject's functional level. Specifically, high-functioning subjects (subject #12 being one of them) displayed muscle synergies with fewer muscles in the composition of the individual synergies and smoother temporal activations than low-functioning subjects (subject #13).

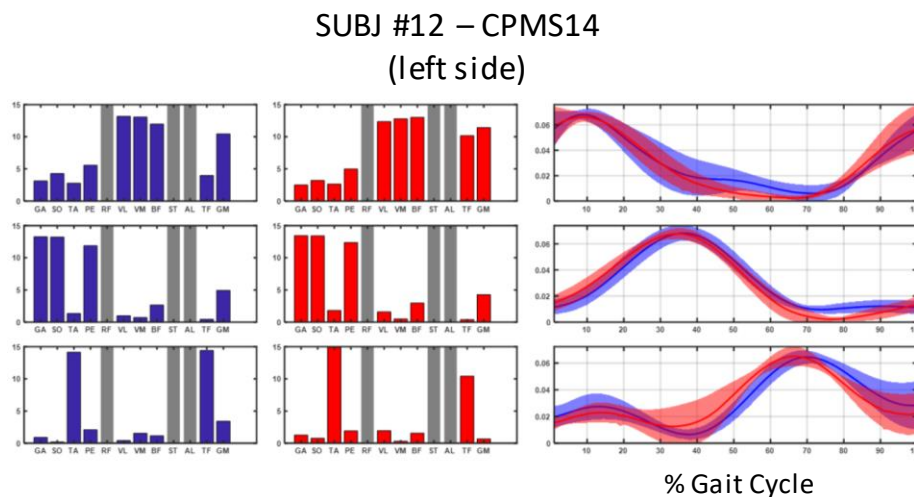


Figure 21: Muscle Synergies during Gait for the Most Affected Lower Limb of a GMFCS Level I Subject.

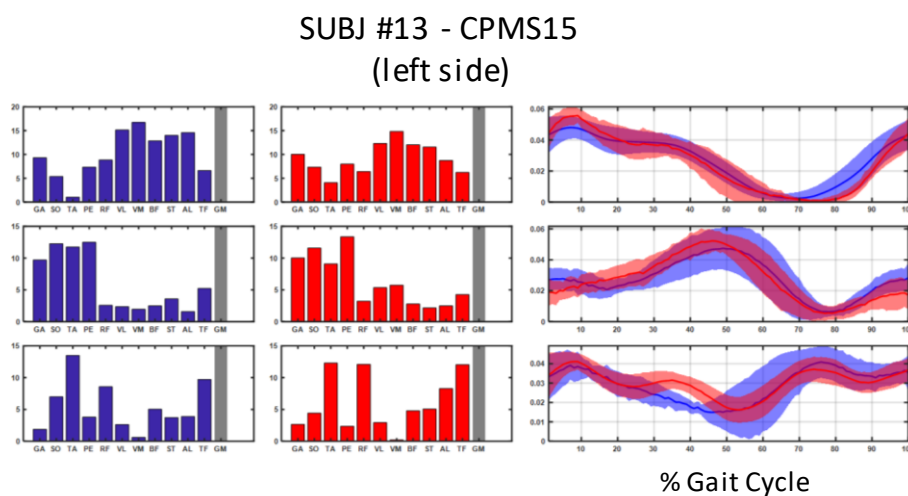


Figure 22: Muscle Synergies during Gait for the Most Affected Lower Limb of a GMFCS Level IV Subject.

The significant differences in muscle synergy characteristics observed across subjects made us wonder if it would be possible to use the results of the muscle synergy analysis at baseline to predict the type and magnitude of the subject-by-subject response to RGT. To start exploring this possibility, patterns in the data of subjects with similar mobility characteristics - as captured by the GMFCS levels - were considered first. These analyses are purely qualitative because the small sample size for each GMFCS level that marks this study does not allow one to draw more definite conclusions. Nonetheless, the considerations derived from these preliminary observations could be of critical importance in the design of future studies.



Two GMFCS level I subjects (#11 and 12) participated in the study. Three synergies accurately modeled the EMG recordings from subject 11 and for the most affected (left) lower limb of subject #12. Four synergies were needed to model the EMG recordings collected from the least affected lower limb of subject #12. Details are provided in the Appendix 5.

Subject #11 showed a “very large” (i.e. 50%) improvement in the EVGS score and a “large” (i.e. 14%) improvement in section E of the GMFM-88 (walking function). The first muscle synergy was primarily associated with the activity of proximal muscles (as expected in physiological conditions). This synergy was looked upon as the result of merging of the “weight acceptance” and “leg deceleration” synergies. The “push off” synergy was marked by dominant contributions from the ankle plantarflexor and the knee flexor muscles. The “foot clearance” synergy had the tibialis anterior muscle as its main contributor. Smaller components were associated with the activity of the rectus femoris, the biceps femoris and the peroneus muscles. The temporal activation of all the synergies showed near-physiological patterns. However, the “push-off” synergy was marked by a prolonged activity and significant asymmetry (i.e. right vs. left limb push-off synergy temporal activation). Slight changes in the muscle synergy characteristics were observed pre- vs. post-RGT, but with significant impact on function and quality of movement (as measured by the EVGS).

Near-physiological synergies were observed in subject #12 with slight changes that had a very modest impact on the clinical outcome measures, except for walking endurance (i.e. 6 MWT) that showed a 61% improvement. It is worth noticing that virtually all outcome measures had nearly “saturated” the scale (i.e. reached the maximum value of the scale). Hence, the apparent lack of responsiveness to RGT of this subject may likely be due to a ceiling effect of the clinical scales used in the study rather than to an actual lack of improvement in function or quality of movement in response to RGT.

Overall, the data for the two GMFCS level I subjects who participated in the study suggests that children in this group display nearly-physiological synergies, sometimes matching the number of synergies (i.e. four) observed in individuals with no motor impairments. Small changes in the muscle synergies observed in this group of subjects appear to have a significant impact on function and quality of movement. However, some of these changes may not be detected because of the ceiling effect associated with using clinical scales with relatively high-functioning subjects.

Five GMFCS level II subjects (#1, 3, 4, 6, and 10) participated in the study. Subjects # 1 and 6 showed the largest motor gains in response to RGT with improvements in both walking function (i.e. “large” improvements in section E of the GMFM-88 ) and gait quality (i.e. EVGS scores). Subjects # 3 and 4 showed more modest (i.e. “moderate”) improvements in walking function. Subject # 10 did not show improvements in these two dimensions. Three muscle synergies were used to model the EMG data for all the subjects in this group. Larger changes in the muscle synergy compositions and temporal activations in response to RGT were observed in GMFCS level II subjects compared to GMFCS level I subjects. In fact, more obvious abnormalities in synergy composition and temporal activation characteristics were observed in this group compared to the GMFCS level I group. Within the group of GMFCS level II subjects, more substantial changes toward achieving physiological patterns in synergy composition and temporal activation were apparent in individuals who showed a good response to RGT (i.e. subjects # 1 and 6) compared to subjects who showed a more modest response to RGT (i.e. subjects 3 and 4 and - even more - subject # 10). Common baseline observations of aberrant synergy compositions and temporal activations were the following. 1) The presence of aberrant components contributing to the first synergy (which resulted from a combination of the “weight acceptance” and the “leg deceleration” synergies). Herein, we refer to as “aberrant” to the elements of the muscle synergy composition that are present despite the fact that they are not supposed to contribute to that specific synergy. For the first synergy, aberrant components associated with the activity of distal muscles (i.e. ankle plantar/dorsi-flexors) were observed in virtually all the subjects. Seldom an improvement (i.e. decrease in the magnitude of

aberrant components) was observed post-RGT. 2) The presence of aberrant components contributing to the second synergy (i.e. the “push off” synergy), i.e. components other than the plantarflexor muscles. Among others, the tibialis anterior and the vastus medialis and lateralis occasionally contributed to this synergy. This phenomenon was also broadly observed within the group. Improvements in this aberrant behavior in response to RGT were observed in subject #6 (for the right - least affected - lower limb) and partially in subject #4 (for the left - least affected - lower limb). 3) The presence of aberrant components contributing to the “foot clearance” synergy, i.e. components other than the tibialis anterior, the rectus femoris, and the tensor fasciae latae. This was observed, for instance, in subject # 6 pre-RGT as a large aberrant component associated with the activity of the semitendinosus. This aberrant behavior was improved post-RGT (i.e. a large decrease in the contribution of the semitendinosus to this synergy was observed). 4) Aberrant temporal activation of the muscle synergies. This was observed across muscle synergies. Often, marked changes in the temporal activation of the muscle synergies was observed in response to RGT. Also, the temporal activation patterns in this group (i.e. GMFCS level II subjects) were typically marked by higher variability than the temporal activation patterns in the first group (i.e. GMFCS level I subjects). A decrease in variability was often observed in response to RGT.

Overall, the above-summarized observations suggest that EMG data collected in GMFCS level II subjects can be modeled by three synergies. These synergies show aberrant patterns affecting both the muscle synergy compositions and their temporal activations. Improvements in gait function and quality of movement appear to be associated with improvements in muscle synergy compositions and their temporal activations that hence show patterns closer to physiological ones after RGT.

Five GMFCS level III subjects (#2, 5, 7, 14, and 15) participated in the study. The presence of aberrant muscle synergy components and temporal activations in this group was even more obvious than in the previous group. Interestingly, two of the subjects in this group showed only two synergies pre-RGT. One of these subjects (i.e. # 5) did not respond to the intervention, namely two muscle synergies were also observed post-RGT, and no major clinical improvements were observed compared to baseline. In contrast, subject # 14 responded very remarkably to RGT and three synergies were observed in this subject post-RGT in association with “very large” improvements in GMFM scores (for sections D and E) and EVGS score as well as a “large” improvement in walking endurance. Otherwise, trends similar to the ones discussed for the group of GMFCS level II subjects were observed. Similar considerations as those summarized above for the group of GMFCS level II subjects apply to the data observed for the group of GMFCS level III subjects as a whole.

Finally, a profound disarrangement of the muscle synergy components and their temporal activations was observed in the three GMFCS level IV subjects (#8, 9, and 13) who participated in the study. Interestingly, this group also showed subjects displaying remarkable improvements in response to RGT, more in subject #8 than in the other two subjects. Coincidentally, subject #8 displayed a less dramatic disarrangement of the muscle synergy components and their temporal activations than the other two subjects as well as a higher score on section E of the GMFM-88 .

## 5. Discussion

The results of the work herein presented show that RGT in children with CP leads to significant clinical benefits. At the group level, we observed statistically significant improvements in several outcome measures. Specifically, we observed statistically significant improvements in the dimension E of the GMFM-88, in the GMFM-66, and in the 6 MWT. Examination of the results at the individual level showed clinical improvements in response to RGT in every single study participant. Remarkably, significant improvements in response to RGT were observed across all GMFCS levels. However, we also observed a large variability in the way children with CP responded to RGT. Such variability was not only in the magnitude of the response associated with specific clinical dimensions but also in the clinical dimensions that showed improvements in response to RGT in different individuals. In other words, clinical improvements in response to RGT were captured by different outcome measures in different study participants. This observation highlights the relevance of choosing outcome measures that capture different clinical dimensions when evaluating the response to RGT in children with CP.

To the best of our knowledge, this is the first study that explores muscle synergies prospectively to evaluate the effectiveness of RGT. Fewer (i.e. 2 to 3) synergies than in typically-developed children were needed to model the EMG activity of the muscles of each leg for virtually all study participants. In typically-developed children, 4 synergies are required to model the EMG recordings. For our subjects, the variability in response to RGT did not display any apparent relationship with the clinical characteristics or muscle synergies observed at baseline. However, the composition of the muscle synergies displayed an increase in the presence/magnitude of aberrant elements with the GMFCS levels. Besides, the temporal coefficients displayed an increase in variability with the GMFCS level.

### 5.8 Previous Studies Have Been Focused on a Similar Population

Previous studies with focus on RGT in children with CP included subjects with different GMFCS levels. Our study included children with CP levels I to IV, the same targeted by some of the studies such as the ones carried out by Meyer-Heim<sup>126</sup>, Borggraefe<sup>123,131,132</sup>, Smania<sup>136</sup>, Klobucka<sup>141</sup>, and Schroeder<sup>145</sup>. See Table 15 for more details.

We did not focus on a specific topographic involvement type of CP. This is in line with the majority of the published studies on this topic that in fact included subjects with different topographic involvement types. However, some studies - such as the one published by Druzicki in 2013<sup>137</sup> and that published by Llorente in 2014<sup>143</sup> - were limited only to a specific topographic involvement type of CP (diplegia and hemiplegia, respectively).

The mean age of the children in our study was  $13.6 \pm 3.4$  years old, with a range from 6 to 18 years of age. Similarly, to other research studies that investigated the effects of RGT in CP, our study was focused on children with CP. However, it should be mentioned that some of the previous studies included adults. For instance, the study by Klobucka et al<sup>141</sup> recruited subjects with an age range up to 27 years. The case report published by Patrìtti was based on observations gathered from a 52-year-old woman with CP<sup>165</sup>.

The population selected for our study included a child with spastic quadriplegia due to multiple strokes. Previous studies included children with different neurological gait abnormalities<sup>133,134</sup>, but

no other study about the use of RGT in children that we reviewed included pediatric subjects who had a stroke.

### 5.9 Previous Studies Were Typically Based on Fewer RGT sessions

We used the same robotic device that was used in most of the studies that so far explored the benefits of RGT in children with CP. In fact, 24 out of 26 of such studies used the Lokomat robotic system by Hocoma AG. This choice was motivated by the fact that this device is the most readily available system for RGT in the pediatric population. Hence, our results have strong clinical applicability.

Our study was designed to test the effects of high-intensity RGT. The mean number of sessions per subject was 17.3. In contrast, previous studies were based on fewer training sessions (typically 12 sessions), although the literature includes studies with as few as 1<sup>133</sup> and as many as 40<sup>142</sup> sessions. The training sessions of our study were carried out using a protocol that we had utilized in previous studies in our laboratory<sup>128-130</sup>. We had previously shown that this protocol provides clinical benefits at the group level. However, we had not performed individual analyses of the clinical results. Most importantly, in previous studies, we had not gathered EMG data and explored the characteristics of muscle synergies and their potential relationship with clinical outcomes.

The mean training time (i.e. time during which study participants walked) during the study sessions was 30 minutes. This is in line with previous studies in which training time per session varied from 20 min (Verazaluce-Rodriguez<sup>142</sup>) to 60 min (Meyer-Heim<sup>113</sup> only in outpatients). It should be emphasized that training time is distinct from session time. The latter was typically 45-60 min. It should also be noted that some of the previously published manuscripts with focus on RGT in children with CP did not report the actual training time.

### 5.10 Previous Studies Used Fewer Outcome Measures

The interest for exploring the possible benefits of RGT in children with CP has been increasing during the last ten years. Previous studies which focused on gait rehabilitation of children with CP showed that good motor gains could be achieved through RGT at the group level. The majority of the studies found in the literature reported that RGT was beneficial for children with CP, using some of the same clinical outcome measures reported in this thesis (GMFM section D and E, 10 MWT and 6 MWT). For instance, seminal work on RGT by Meyer-Heim et al<sup>113</sup> showed large improvements in the 10 MWT and in section D of the GMFM scale in response to the intervention. Other studies by the same group (Borggraefe et al<sup>131</sup>) showed significant changes in both section D and section E of the GMFM. Later, Smania et al<sup>136</sup> reported improvements in the 10 MWT and the 6 MWT in response to RGT. These and several other studies were reviewed in detail in section “1.5.1.2 Entrenamiento de la Marcha Asistido por Robot en Parálisis Cerebral” of this thesis.

Statistically significant improvements were found in GMFM-66 (62.5±11.5 pre- and 66.5±11.9 post-RGT). We also found a statistically significant increase in GMFM-88 section E (Walking) (from 35.0 ± 20.7 to 42.4 ± 22.4). Other researchers also found similar results after RGT. For example, Patritti<sup>128</sup>, Sicari<sup>129</sup>, Schroeder<sup>145</sup>, and Wallard<sup>148</sup> showed similar motor gains in response to RGT.

Significant improvements in endurance were observed not only in our study, where we saw a change from  $277.4 \pm 119.7$  to  $326.1 \pm 140.1$  m for the 6 MWT, but also in previous studies by Meyer-Heim Borggraefe<sup>127</sup>, Patritti<sup>128</sup>, and Sicari<sup>129</sup>.

We did not observe significant improvements in GMFM D ( $23.2 \pm 13.1$  pre and  $25.2 \pm 11.2$  post-RGT). In contrast, some of the previous studies showed significant improvements in GMFM D after RGT. This observation marks the studies by Meyer-Heim<sup>126</sup>, Patritti<sup>128</sup>, Sicari<sup>129</sup>, and Meyer-Heim<sup>113</sup>.

Statistically significant Improvements in walking speed (i.e. 10 MWT) were not observed in our study ( $13.8 \pm 13.7$  pre to  $13.3 \pm 16.1$  post), but they were reported in other studies such as the ones by Meyer-Heim<sup>113,126</sup>, Patritti<sup>128</sup>, and Sicari<sup>129</sup>.

At the group level, this body of work shows that RGT allows clinicians to obtain improvements in standing and walking functions, as well as improved walking speed and endurance. However, a closer look at the results published by other research groups that report individual data<sup>113,123,127,129,136,146,152</sup>, and an analysis of our own data, show a considerable variability in the magnitude of the motor gains achieved across subjects in response to RGT. Details about the studies that report individual data can be found in Table 14. In fact, clinicians often said that some subjects responded well to RGT (i.e. "respondents" to RGT) whereas others did not (i.e. "non-respondents" to RGT).

The results presented in this thesis are consistent with the clinical observation that, across individuals, large variability marks the response to RGT. However, our results demonstrate that the view that the population should be divided in "respondents" and "non-respondents" is too simplistic. In fact, it appears that all subjects respond to RGT, but they do so in very different ways. These responses are marked by different magnitudes of the observed motor gains, and - most importantly - by improvements in different clinical dimensions. In other words, while some subjects may show large improvements in walking speed and endurance but modest improvements in walking and standing functions; other subjects may show the opposite response (i.e. large improvements in walking and standing functions and virtually no improvements in walking endurance and walking speed). It remains to be determined if any of the subjects' clinical characteristics pre-RGT may predict the magnitude and type of response to RGT. The clinical scale data collected in our study did not clearly correlate with the response to RGT observed in the study participants. But Schroeder in 2014<sup>145</sup> performed a multivariate analysis of the data from his research and reported a positive correlation between the motor gains in GMFM-66 and GMFM section E and the GMFM-66 score at baseline and a negative relationship between the changes in GMFM section D and the age of the participants.

It is essential that one adopts clinical outcome measures that capture different clinical dimensions. We selected our clinical outcome measures based on the ones most frequently used in the literature with attention to their ability to capture various impairments and functional limitations. Despite the majority of the studies performed the same clinical tests that we did in our study, some studies included additional outcome measures such as the FAC<sup>113,126,141,167</sup>, WeeFIM<sup>136</sup>, independence of the gait<sup>142</sup>, Goal Attainment Scale (GAS)<sup>166</sup> or the Canadian Occupational Performance Measure (COPM)<sup>144,166</sup> that should be further considered in future studies.

The next step of the data analysis was focused on whether the above-described improvements at the group level were not only statistically significant, but they were also clinically important. Seminal work by Oeffinger et al<sup>54</sup> served as a reference to assess the clinical importance of changes in the GMFM scores. The authors collected data from a total of 381 children with CP<sup>54</sup>. They gathered data at baseline and again about one year after the first session. They derived the minimal clinically important difference (MCID) from the mean change score, which is the product of the desired effect size and the standard deviation of the change score. This definition is based on the

assumption that the mean change score necessary to obtain a medium or large effect size is clinically meaningful. MCID values of 1.2 points and 1.8 points were associated with medium and large effect size, respectively, for section D of the GMFM 88 score. MCID values of 1.6 points (for medium effect size) and 2.6 points (for large effect size) were derived for section E of the GMFM 88 scale. MCID values of 0.8 points (for medium effect size) and 1.3 points (for large effect size) were derived for the GMFM 66 scale.

The magnitude of the MCID values derived by Oeffinger et al<sup>54</sup> for the GMFM scale is small compared to the changes reported in Table 6 included in the "Results section". Even the change in the mean value of section D of the GMFM 88 scale (i.e. 2 points) exceeds the MCID value despite the statistical analysis (i.e. Wilcoxon signed-rank test) did not identify a significant difference between pre- and post-RGT scores. It is then logical to wonder how many subjects within the study group showed changes in GMFM scores that exceeded the MCID value. Subjects for which changes of such magnitude were observed would be considered to be "responsive" to RGT.

It is worth emphasizing that Oeffinger et al<sup>54</sup> also derived MCID values for GMFCS levels from I to III. In other words, the above-reported MCID threshold values were recommended for each scale (i.e. section D of the GMFM 88, section E of the GMFM 88, and GMFM 66) for subjects at all levels of GMFCS. However, the authors provided also MCID threshold values for individual GMFCS levels. For instance, for section E of the GMFM 88 scale, Oeffinger et al<sup>54</sup> concluded that the MCID values of 4.0, 2.8, and 1.8 should be used to assess the clinical importance of changes in the scores for children at the GMFCS level I, II, and III, respectively (for medium effect size). It is worth emphasizing that these values are larger than the MCID value derived for the entire group (i.e. 1.6 points). It appears that this is because of the interplay between the variance in the change score of the whole population and the variance associated with each of the groups marked by a given GMFCS level.

Furthermore, it must be noticed that Oeffinger et al<sup>54</sup> also investigated the relationship between changes in the GMFM scores and changes in the GMFCS level. For instance, they identified that a change in the GMFM score of  $3.9 \pm 9.4$  points for section E of the GMFM 88 scale, of  $3.6 \pm 4.8$  points for section D of the GMFM 88 scale, and of  $1.4 \pm 2.4$  points of the GMFM 66 scale corresponded to a change of one level in the GMFCS. This is a very significant change in the mobility level of children with CP. Still, it corresponds to relatively modest differences in the GMFM scores. However, the large SD values shown above should serve as a warning that the mean values reported above should not be used as "hard thresholds" to assess the clinical importance of changes in GMFM scores. Finally, it should be emphasized that all the considerations listed above were derived from group analyses and thus they should be applied to group data and used to assess changes in individual clinical scores only as "gross reference values."

A similar analysis was carried out to assess the clinical relevance of changes in the 10 MWT and the 6 MWT outputs. The study by Thompson et al<sup>50</sup> provided reference values to be compared to the observed changes in clinical scores. The authors evaluated 31 children with CP to derive estimates of the minimum detectable change ( $MDC_{95}$ ) in the 10 MWT and the 6 MWT outputs. The  $MDC_{95}$  was obtained from the standard error of measurement (SEM) as  $MDC_{95} = 1.96 \sqrt{2SEM}$ . The  $MDC_{95}$  represents the magnitude of change in the clinical score that can be considered genuine (i.e. a true change vs. a change that can be accounted for by the variability in test output when the test is repeated multiple times). Analysis of the results of their study allowed Thompson et al<sup>50</sup> to derive the  $MDC_{95}$  for the 10 MWT and the 6 MWT scales for the study group as a whole and for subgroups determined on the basis of the GMFCS level of each child. For the whole study group, the  $MDC_{95}$  for the 10 MWT was 12.2 s, and the  $MDC_{95}$  for the 6 MWT was 54.9 m. The  $MDC_{95}$  values for the GMFCS level I, II, and III were found to be 1.7 s, 4.3 s, and 17.7 s for the 10 MWT and 61.9 m, 64.0 m, and 47.4 m for the 6 MWT.

Interestingly, the change in the mean value of the 10 MWT pre- vs. post-RGT is shown in Table 6 (in the “Results section”), is not only not significant, but also is small compared to the  $MDC_{95}$  value reported by Thompson et al<sup>50</sup>. In contrast, the change in the mean value of the 6 MWT pre- vs. post-RGT is comparable with the  $MDC_{95}$  value for this scale. As for the analysis of the GMFM MCID, the  $MDC_{95}$  values for the 10 MWT and the 6 MWT should be applied to group data and used to assess changes in individual clinical scores only as “gross reference numbers.” This is particularly the case for the 10 MWT output given the relatively low intraclass correlation coefficient (ICC = 0.81) reported by Thompson et al<sup>50</sup>.

Another interesting observation that one can derive from Table 6 (in the “Results section”) is the large SD values associated with the clinical outcomes utilized in the study. The SD values approach in magnitude and sometimes exceed the mean value of the outcome measure at hand. This observation suggests a considerable variability across subjects in the outcomes of RGT.

### 5.11 Advantages of Using the Structured Visual Gait Analysis

This is the first study that used the EVGS to assess the effectiveness of RGT in children with CP.

What determines the different levels of responsiveness of study participants to RGT? Do changes in gait biomechanics in response to RGT correlate with the clinical gains summarized in Tables 7 and 8? In other words, would the ability of subjects to “process” the haptic feedback generated by the robot to improve their gait patterns show a correlation with the clinical gains? The Edinburgh Visual Gait Score (EVGS) scale provides useful data to test this hypothesis.

We observed significant improvements in EVGS after RGT (2.1 points). But is this statistically significant improvement in EVGS score also clinically significant? To address this question, recent work by Robinson et al<sup>65</sup> was leveraged to determine the minimal clinically important difference (MCID) in EVGS. The authors recruited 151 children with CP and assessed correlations between the EVGS and the GMFCS scores as well as between the EVGS and the Functional Assessment Questionnaire (FAQ). An average change of 3.8 points (with 95% confidence interval ranging from 2.9 to 4.7 points) on the EVGS scale was shown to correspond to one GMFCS level. An average change of 1.9 points (with 95% confidence interval ranging from 1.3 and 2.4 points) was shown to correspond to one point of the FAQ scale. The authors hence recommended to set a MCID threshold value of 2.4 points for the EVGS scale, which corresponds to the upper limit of the confidence interval for the regression line fitting the relationship between the EVGS and the FAQ scales.

Based on these considerations, the statistically significant change in the mean of the EVGS shown in Table 9 should not be considered clinically significant. However, for the same reasons why the MCID and  $MDC_{95}$  values derived by Oeffinger et al<sup>54</sup> for the GMFM scores and by Thompson et al<sup>50</sup> for the 10 MWT and the 6 MWT should not be used as “hard thresholds” but rather as “gross reference values”, the MCID threshold value recommended by Robinson et al<sup>65</sup> should be used “with a grain of salt”. Furthermore, one could argue that the average change of 1.9 points (corresponding on average to one point of the FAQ scale) should be used as MCID value for the EVGS scores rather than the 2.4 points value corresponding to the upper limit of the confidence interval for the regression line fitting the relationship between the EVGS and the FAQ scales. This appears to be sensible particularly when one considers that an average change of 3.8 points corresponds to a change of one GMFCS level, a major change in the individual’s functional ability.

The results observed in biomechanics, increase in step length and stride length ( $0.40\pm 0.12$  to  $0.42\pm 0.13$  and  $0.80\pm 0.24$  to  $0.84\pm 0.27$ , respectively), were also reported by Sicari<sup>129</sup> and Patritti<sup>128</sup> respectively. Also, Smania<sup>136</sup> reported an increase in the step length but the Gait Trainer GT I was used in the study, instead of the Lokomat.

### 5.12 The Results Show Motor Gains Across All GMFCS Levels

Previous studies by our team<sup>152</sup> and others<sup>131</sup> appear to suggest a relationship between the motor gains observed in response to RGT and the child's GMFCS level. Among others, Klobucka<sup>141</sup> reported significant improvements in response to RGT in several sections of the GMFM scale in GMFCS level III and IV children. In a recent retrospective study published by van Hedel<sup>147</sup>, the authors observed gains for level IV children and a dose response to RGT in level III and IV children. Some studies have shown motor gains in response to RGT in GMFCS level I and II children. For instance, Klobucka reported better improvements in GMFCS level I and II children compared to level III and IV children in sections D and E of the GMFM. However, the differences were non statistically significant<sup>141</sup>. Overall, the results of previous studies appear to be in line with clinicians' viewpoint that RGT should be the intervention of choice for children with CP affected by moderate-to-severe motor impairments. The rationale underlying this clinical viewpoint is that subjects with mild-to-moderate impairments have motor abilities that allow them to achieve "near physiological" gait patterns with minimum assistance by a physical therapist. For such patients, one-on-one sessions with a physical therapist may be suitable to facilitate the generation of physiological gait patterns which eventually achieve improvements in gait function. In contrast, subjects with moderate-to-severe impairments can only achieve physiological gait patterns with a significant level of assistance. Hence, using a robot may be preferable to providing manual assistance.

According to the above-summarized approach, one would expect to observe differences in RGT outcomes in children with CP with different functional abilities. Table 12 (in the "Results section") shows very clearly that, contrary to the "common belief" that a portion of the population does not respond to RGT, all the subjects respond to RGT, but they do so across different clinical dimensions. Interestingly, the variability in the type of motor gains observed across study participants appears to be comparable with the variability across GMFCS levels. In other words, there appears to be no obvious trend in the data that is accounted for by the functional level of the child. This is true except for the fact that virtually all motor gains that we labeled as "very large" were observed for level III and level IV children. Nonetheless, significant gains were also detected in response to RGT in level I and II children. This is an important observation because it indicates that RGT should be prescribed to children with CP with a broad range of functional limitations.

It should be emphasized that GMFCS levels provide a gross assessment of the mobility limitations affecting an individual. It is possible that the lack of clear associations between motor gains and mobility levels, as measured by GMFCS, may be due to the lack of resolution which marks GMFCS levels. It should also be acknowledged that not all outcome measures used in the study are marked by a desirable level of reliability. For instance, the EVGS provides a very useful framework to assess the severity of aberrant gait patterns in children with CP.

However, this scale is known to be marked by limited reliability. This is because the scale is based on visual observations rather than instrumented measures. In the study herein presented, the limited reliability of the EVGS was addressed by confirming (or correcting) the visual observations performed by clinical experts with data collected using a camera-based motion capture system. Furthermore, the 10 MWT and 6 MWT are known to be marked by relatively poor reliability.



Despite the limitations of the available clinical scales, all study participants showed a significant response to RGT. Individually, subjects showed great variability in the magnitude and type of motor gains displayed. This marked variability in the characteristics of the response to RGT did not display any apparent relationship with the clinical characteristics of the study participants observed at baseline. Hence, we explored whether muscle synergies could account for some of the differences in response to RGT observed across study participants.

### 5.13 Unraveling Mechanisms Underlying the Control of Locomotion via the Analysis of Muscle Synergies

To the best of our knowledge, this is the first study that used muscle synergies to evaluate the effectiveness of RGT in children with CP.

The literature with focus on muscle synergies in children with CP is still very scarce. Only eleven papers have been published on this topic, and one is still in press. Zwaan et al were the first to publish the results from their study, including 39 children with CP who underwent selective dorsal rhizotomy, highlighting the value of electromyographic (EMG) recordings in capturing aberrant motor control in children with CP<sup>87</sup>. Some of the studies compared muscle synergies from children with CP and typically developed children<sup>87,90,93</sup> finding that the children with CP had fewer synergies than their peers. Not many studies have explored the use of muscle synergies technique pre and post-intervention. One study (Loma-Ossorio Garcia et al) examined muscle synergies pre and post multilevel surgery in 5 children with CP, reporting increases in the number of synergies only in two lower limbs (the data from each lower limb was analyzed separately)<sup>91</sup>. Van der Krogt et al published a more technical paper in which they reported an increase in the dynamic motor control index after BoNT-A injection in 68 children with CP, but only when high frequency filters were used<sup>92</sup>. Details about the studies are included in Table 15, except for Zwaan paper.

The work by Steele and her team deserves special mention. The group has published five papers exploring muscle synergies in children with CP<sup>83,85,89,168,169</sup>. They retrospectively analyzed EMG data from children with CP and typically developed children. They used a specific index called dynamic motor control index during walking (walk-DMC) to measure the muscle activity complexity. The analyses that this group has performed include the effect of walking speed on the characteristics of muscle synergies<sup>85</sup>.

Based on a small pilot investigation that we performed prior to the performance of the study herein reported, we hypothesized that subjects displaying two muscle synergies during gait would have not generally shown significant motor gains in response to RGT, whereas subjects displaying a larger number of synergies during gait would have shown a significant response to RGT. We formulated these hypotheses based on our own preliminary observations<sup>170</sup> as well as studies previously carried out by others<sup>83</sup>.

In our analyses, the EMG activity of each leg's muscles was modeled using a number of synergies ranging from 2 to 4, though the majority of the study participants showed 3 muscle synergies. This is consistent with previous studies, which indicate that fewer muscle synergies are needed than for typically developing individuals<sup>83,85,86,89-91</sup>. However, we observed a behavior in response to RGT different from the one that we were expecting based on the above-stated hypothesis.

From visual inspection of Table 13, one can clearly conclude that the hypothesis underlying the design of the study represents an oversimplification of the complex clinical problem of predicting the responsiveness to RGT of each individual from their baseline data. First of all, respondents and

non-respondents would be identified if one examined each outcome measure separately. However, when one looks at the study outcome measures as a whole, it is clear that all the study participants responded to the intervention, although in different ways. Secondly, almost all the subjects showed three muscle synergies both pre- and post-RGT. Only two subjects displayed two muscle synergies pre-RGT. One of these subjects maintained two synergies post-RGT, where the second subject recruited an additional muscle synergy in response to RGT. These observations do not match the assumptions underlying the original hypothesis of the study.

It is worth reiterating that subjects with no motor impairments typically display four muscle synergies. The first of these synergies provides stabilization around foot contact. This synergy is recruited during the terminal swing to prepare for foot contact and during early stance to enable weight acceptance. Hence, this synergy is typically referred to as "weight acceptance synergy." Hip flexors/extensors and knee flexors/extensors are major contributors to this synergy. Among the muscles that we collected EMG data from, the following ones are the main contributors to this synergy: gluteus maximus, rectus femoris, vastus medialis, vastus lateralis, biceps femoris, and semitendinosus. The second muscle synergy commonly observed during gait provides forward propulsion and swing initiation. It is active in terminal stance. It is referred to as "push off synergy." The primary muscles that contribute to this synergy are the plantarflexor muscles, including the gastrocnemius and the soleus muscles whose activity was recorded in the study. The third muscle synergy associated with physiological gait is active during early-to-mid stance and mid-swing. It enables tibia progression during early stance and foot clearance during the swing phase. Because of its role, this synergy is referred to as "foot clearance synergy." The primary muscles that contribute to this synergy include the tibialis anterior and the rectus femoris. The fourth and final synergy observed in healthy subjects is active during early stance and terminal swing. It propels the body during early stance and decelerates the leg during terminal swing. Because of its role, this synergy is referred to as "leg deceleration synergy." The biceps femoris and the semitendinosus muscles are major contributors to this synergy.

These observations indicate that, although the hypotheses that formed the basis of the study did not capture entirely the complexity of the problem at hand, they are valid in those cases in which subjects display two synergies pre-RGT. Subjects displaying two muscle synergies either maintain two synergies post-RGT and show limited or no motor gains in response to the intervention or learn how to recruit an additional muscle synergy during RGT and hence display an exceptional response to the intervention.

It has been debated if the characteristics of the muscle synergies change with the GMFCS level, but only one study reported qualitatively that lower levels of GMFCS recruited more synergies<sup>90</sup>.

Only 2 out of the 15 subjects who participated in our study displayed two muscle synergies during gait. Interestingly, one of these two subjects showed minimal response to RGT. In this subject, there was no change in the number of muscle synergies during gait pre- vs. post-RGT. Conversely, the other subject who displayed two synergies during baseline showed large motor gains in response to RGT and a very dramatic change in their muscle activity patterns. In fact, the subject displayed 3 muscle synergies during gait post-RGT. Both of these subjects were GMFCS level III. These results show that the hypotheses which we had formulated prior to initiating the study had a solid scientific basis. However, they captured a behavior that marked a small portion of the target population.

Virtually all other subjects showed 3 muscle synergies during gait. The composition and temporal activation of the muscle synergies displayed an increase in the presence/magnitude of aberrant elements with the severity of the mobility limitations affecting the study participants. This is in line with Tang's study, which indicated that muscle synergies in children with CP had an altered structure<sup>90</sup>. The study also showed that the response to RGT also appeared to be marked by changes in the presence and magnitude of aberrant elements and the complexity of the muscle synergy

temporal activation. Namely, subjects showed a decrease in aberrant elements and complexity of temporal activation of the muscle synergies during gait.

This is an important observation because it suggests that the presence and magnitude of aberrant elements and the complexity of the temporal activation could be used to track longitudinally the response to RGT during long-term interventions. It is particularly relevant in the context of the recent interest in high-dosage interventions (i.e. interventions marked by a large number of rehabilitation sessions (e.g. 70-80 sessions over a period of 4-6 months) during which training is carried out at high intensity (i.e. to achieve a large number of movement repetitions per session)). The results of our study suggest that muscle synergies could be used to track an individual's response to RGT and to inform potential changes in rehabilitation strategy when needed.

#### **5.14 Limitations of the Study**

Given the characteristics of the patients included in the study, children with CP who volunteer to attend therapy 3 times per week, we acknowledge two limitations. On the one hand, there is a selection bias since the subjects included in the study were volunteers. On the other hand, we do not have a big sample size. Even if our sample size seems to be small, it is worth to mention that of the 26 studies published including children with CP and RGT, 9 of them have a smaller sample size, and in the 3 RCT, the groups that received RGT included only 9, 14 and 14 subjects with CP, respectively. Also, 6 of the cross-sectional and prospective studies developed to explore muscle synergies in children with CP have either the about the same number of subjects or fewer participants with CP.

Most of the subjects completed the 18 sessions but some of them were not able to complete all of them. 4 of them only missed one session and 1 only completed 12 sessions due to reasons independent from the study.

The clinical scales and test used in the study have their limitations. In order to address them, all of them were administered by clinicians with experience.

Some of the subjects required assistance during walking (devices or the help of a person). It is possible that this fact affected the muscle synergies that each of them recruited while walking. Due to the large level of assistance provided to one subject, we could not analyze the biomechanics and muscle synergies.

The lack of some of the EMG data from some muscles is another limitation of the study. In some cases, it was due to the presence of artifacts. Large artifacts affect dramatically the analysis of the muscle synergies. Hence, EMG channels affected by large artifacts were not included in the muscle synergy analysis. Crosstalk affecting the EMG signals might have also affected some of the analyses.

#### **5.15 Proposed Future Investigations**

The variability of the measures collected using the clinical scales utilized in this thesis suggests that one should consider collecting data longitudinally during the period of RGT. For example, during a six-week intervention, like the one implemented in our study, one should consider collecting 10 MWT and 6 MWT data on a weekly basis. Collecting data longitudinally during the intervention

period would allow clinicians and researchers to examine trends in outcome measures via regression-based estimates that would be less sensitive to the variability across sessions than the approach utilized in our study, which was based on performing these assessments pre- and post-intervention.

An additional consideration based on the results of this study is that researchers should explore the relationship between the clinical outcome measures utilized in the study and the composition of the muscle synergies. This approach would increase the likelihood of associating muscle synergy characteristics and the impairments and functional limitations of individual subjects. Accordingly, one would want to consider exploring associations based only on the items of the clinical scales utilized in the study that can be directly related to the composition of the muscle synergies. For instance, items of the GMFM that can be directly associated with the gait patterns and EVGS items that are directly associated with the activity of lower limb muscles could be selected, thus excluding - for instance - items that are associated with trunk control.

New quantitative metrics of the presence and magnitude of aberrant elements in muscle synergies observed during gait are needed. Metrics to capture the characteristics of the temporal activations are also needed. Some techniques that could be used include the similarity indices previously proposed to study merging and fragmentation of muscle synergies<sup>71</sup> and the walk-DMC proposed by Steele et al to compare pre- vs post-intervention muscle synergy characteristics<sup>83</sup>. The use of these metrics would provide clinicians with practical ways to track changes in muscle synergies that take place in response to RGT.

Another area that requires further investigation is the relationship between the characteristics of the muscle synergies observed during gait and selective motor control deficits affecting children with CP undergoing RGT. In fact, one would expect a significant correlation between the severity of selective motor control deficits and the presence and magnitude of aberrant elements in the muscle synergies, due to the increase in simultaneous activation of muscles that would be “de-coupled” in physiological conditions. It would be of paramount importance to assess, on a subject-by-subject basis, if the presence and magnitude of aberrant elements in the muscle synergies are due - entirely or primarily - to selective motor control deficits or are simply associated with the biomechanical strategies utilized by subjects to maintain fundamental aspects of gait such as stability and forward propulsion. Collecting EMG data during the performance of various activities rather than solely during gait could provide a better understanding of the origin of the aberrant muscle activity observed during gait and inform the design of subject-specific interventions. This approach would help researchers to better identify the causes of the gait deviations observed at baseline and potentially allow researchers to target them via the development of appropriate intervention approaches.

The ensemble of techniques utilized in this study to assess children’s responsiveness to RGT is of great interest in the perspective of future studies with focus on long-term, high-dosage RGT interventions. The clinical and instrumentation-based metrics utilized in this study to assess individuals pre- vs post-intervention could be utilized for longitudinal assessments in future studies aimed to develop techniques to optimally adjust the intervention strategy as a function of trends identified in the outcome metrics. These intervention strategy adjustments would be designed to address deficits that might hinder the success of the intervention. The analysis of muscle synergies has great potential in this context. For instance, researchers could use the outcome of the muscle synergy analysis to identify aberrant coupling among muscles controlling different joints that might need to be addressed via the prescription of exercise focused on the isolated control of each joint. Another potential application of the muscle synergy approach is the identification of muscles to be targeted using botulinum toxin injections to inhibit their activity in case they cause a severe disarrangement of the composition of the muscle synergies and their contribution to the physiological muscle synergies happened to be somewhat redundant. Finally, muscle synergies could

be utilized to identify muscles that are silent in time intervals during which their activity would be needed. Such muscles could be targeted via functional electrical stimulation as well as via exercise therapy aimed to re-establish physiological patterns of EMG activity.

## 6. Conclusions

1. The characteristics of the synergies among the lower-limb muscles prior to robot-assisted gait training (RGT) did not appear to enable the prediction of the individual response to the intervention. However, clear patterns were observed in their changes in response to RGT. Hence, one can conclude that the muscle synergy analysis can be used to derive biomarkers enabling patients' motor phenotyping and monitoring longitudinally the response to RGT during long-term interventions. These biomarkers have potential for enabling the development of patient-specific rehabilitation interventions. (These conclusions are relevant to the overall objective of the thesis).
2. We completed the RGT intervention in 15 children with cerebral palsy (CP) with no adverse events and no difficulties implementing the experimental procedures. This observation supports the broad applicability in clinical practice of the results reported in this thesis. No data suggested the need to limit the target population. On the contrary, the results indicated that children of all GMFCS levels can benefit from RGT. (This conclusion is relevant to specific Aim 1 of the thesis).
3. The study showed that collecting clinical outcome measures (e.g. the Gross Motor Function Measure, the 6-min walk test, and the 10-meter walk test) as well as biomechanical and dynamic electromyographic data - at baseline and after RGT - is feasible in children with CP. (This conclusion is relevant to specific Aim 2 of the thesis).
4. Study participants showed significant motor gains in response to RGT irrespective of their functional abilities at baseline. Considerable variability in the magnitude and type of response was observed across subjects. Such variability appeared to be unrelated to the baseline clinical characteristics of the study participants. This observation emphasizes the need for identifying a broad spectrum of outcome measures suitable to adequately evaluate the response to RGT in different clinical dimensions (e.g. impairment vs. functional improvements in response to RGT). (This conclusion is relevant to specific Aim 3 of the thesis).
5. The composition of the muscle synergies showed an increase in the presence and magnitude of aberrant characteristics and in the variability of the patterns of temporal activations with the GMFCS levels. The number of muscle synergies initially observed in study participants did not change after RGT, except in one individual. (This conclusion is relevant to specific Aim 4 of the thesis).